

**Faculté de santé publique**

# **Quelles externalités du développement du vaccin contre la covid-19 sur la recherche et développement dans le domaine pharmaceutique ?**

Mémoire réalisé par  
**Tokandji Rostand ADDA**

Promoteur(s)  
**Sandy Tubeuf**

Année académique 2021-2022  
**Master en sciences de la santé publique, finalité spécialisée**

## Remerciements

Je tiens à remercier ma promotrice Madame Sandy TUBEUF, Professeure d'Economie de la Santé à l'Université catholique de Louvain. Merci pour vos conseils et la guidance tout au long de la réalisation de ce travail.

A toutes les personnes qui ont accepté de participer aux entretiens pour ce mémoire, je vous suis reconnaissant pour le temps accordé. Ce travail n'aurait pas été possible sans vos précieuses réponses.

Chers amis et promotionnaires du master, merci pour les moments partagés. J'ai également beaucoup appris à vos côtés. J'espère que nous resterons en contact. Je vous souhaite à tout un chacun tout le meilleur dans vos vies personnelles et professionnelles.

A ma famille, je vous dois tout ce que je suis aujourd'hui. J'ai une profonde gratitude pour le soutien inconditionnel et l'amour dont j'ai toujours bénéficié de votre part.

## **Le Plagiat**

Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie.

Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave sanctionnée par l'Université catholique de Louvain.

## **Résumé**

**Objectif** : La mise au point de vaccins anti-covid-19 moins d'une année après l'apparition de la maladie est un exploit sans précédent dont les répercussions ne sont pas encore totalement connues. L'objectif de ce mémoire est, d'une part, d'analyser comment la recherche et développement (R&D) se sont adaptés à l'urgence de la situation sanitaire pour développer et rendre disponibles des vaccins contre la covid-19 en quelques mois ; et d'autre part d'identifier les potentiels impacts du processus de développement des vaccins anti-covid-19 sur la R&D d'autres traitements futurs.

**Méthode** : Pour ce faire, nous nous basons sur des entretiens qualitatifs, structurés et semi-directifs avec des personnes ressources opérant dans l'industrie pharmaceutique, dans le domaine académique et dans les institutions publiques et intergouvernementales en charge des politiques du médicament et des vaccins pour analyser l'ensemble du processus ayant conduit à la mise au point de ces vaccins et pour explorer les potentielles répercussions sur le secteur pharmaceutique dans les années à venir. Les données collectées ont été analysées par théorisation ancrée et la création des thèmes et catégories a suivi une approche inductive.

**Résultats** : Notre étude a révélé que les facteurs explicatifs de la mise au point rapide des vaccins anti-covid-19 sont multiples. Le processus a bénéficié des travaux antérieurs à la pandémie de la covid-19 sur des pathogènes proches du SARS-CoV-2 (virus responsable de la covid-19), d'une grande flexibilité et ingéniosité de tous les acteurs impliqués ainsi qu'une grande mobilisation de moyens humains et financiers. La mise au point de ces vaccins aura des impacts sur la gestion des prochaines épidémies et pandémies et vraisemblablement sur la R&D dans un contexte de routine. L'analyse de ces résultats sous l'angle de la théorie économique des externalités a révélé des externalités technologiques, de réseau, stratégiques et comportementales.

**Conclusion** : La R&D des vaccins contre la covid-19 a constitué un événement majeur dans le domaine de la vaccinologie. Les nombreux impacts de cet exploit méritent d'être étudiés d'avantage pour une amélioration des pratiques et des capacités de réaction face aux futures crises sanitaires.

**Mots clés** : covid-19 – vaccin – impact – externalité – recherche biomédicale – recherche et développement – innovation – pandémie – industrie pharmaceutique.

## Table des matières

Sigles et abréviations.....	viii
Liste des figures et des tableaux.....	ix
Liste des figures .....	ix
Liste des tableaux .....	ix
1. Introduction .....	1
2. Cadre conceptuel.....	2
2.1. Processus traditionnel de développement des vaccins .....	2
2.2. Développement des vaccins contre la covid-19 .....	5
3. Externalités attendues du développement des vaccins anti-covid-19 .....	9
3.1. Concept économique des externalités.....	9
3.1.1. Types d'externalités .....	9
3.1.2. Enjeux de l'identification des externalités .....	11
3.2. Externalités attendues du développement des vaccins anti-covid-19.....	13
3.2.1. Externalités applicables à un développement de produits de santé en période normale .....	13
3.2.2. Externalités pour des situations d'urgence pandémique ou épidémiques .....	18
4. Matériels et méthodes.....	23
4.1. Stratégie d'échantillonnage .....	23
4.2. L'échantillon.....	24
4.3. Collecte des données .....	24
4.4. Analyse des données.....	26
4.5. Avis du comité d'éthique.....	26
5. Résultats .....	27
5.1. Facteurs explicatifs de la rapidité de la mise au point des vaccins anti-covid-19 .....	27
5.1.1. La maturité technologique et l'accumulation de connaissances avant la pandémie .....	27

5.1.2.	Le contexte d'urgence et la grande priorisation de la mise au point d'un vaccin ..	29
5.1.3.	L'environnement réglementaire .....	30
5.1.4.	La rapidité des essais cliniques des vaccins .....	31
5.1.5.	L'importance des moyens mobilisés.....	32
5.1.6.	Le développement à risque.....	33
5.1.7.	Autres facteurs explicatifs de la rapidité de la R&D mentionnés .....	33
5.2.	Contribution des acteurs clefs dans le développement rapide de ces vaccins .....	35
5.2.1.	L'industrie pharmaceutique.....	35
5.2.2.	Gouvernements et autorités publiques .....	36
5.2.3.	Chercheurs et scientifiques.....	39
5.3.	Potentielles externalités de ce processus sur le futur de la R&D pharmaceutique....	40
5.3.1.	Potentielles répercussions sur la gestion des prochaines pandémies .....	43
5.3.2.	Potentielles externalités applicables à un contexte de routine .....	44
6.	Discussion .....	48
6.1.	Facteurs explicatifs de la rapidité de la mise au point des vaccins anti-covid-19.....	48
6.2.	Contribution des acteurs clefs dans le développement rapide des vaccins contre la covid-19.....	49
6.2.1.	L'industrie pharmaceutique.....	49
6.2.2.	Gouvernements et autorités publiques .....	50
6.2.3.	Chercheurs et scientifiques.....	52
6.3.	Potentielles externalités de ce processus sur le futur de la R&D pharmaceutique....	53
6.3.1.	Externalités sur la gestion des prochaines pandémies.....	54
6.3.2.	Potentielles externalités applicables à un contexte de routine .....	54
6.4.	Types d'externalités identifiées suite à la R&D des vaccins anti-covid-19 .....	56
6.5.	Limites et réflexivité.....	58
7.	Conclusion.....	59
8.	Bibliographie.....	60

9. Annexes.....	65
Annexe 1 : Questionnaire d’entretien.....	65
Annexe 2 : Arbre thématique .....	68
Annexe 3 : Avis du comité d’éthique.....	71
Annexe 4 : Retranscription des entretiens.....	72

## Sigles et abréviations

AFMPS : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

ARN: Acide ribonucléique

BARDA: *Biomedical Advanced Research and Development Authority*

CEPI: *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*

COVAX: *Covid-19 Vaccines Global Access*

DSK: *Dvorak Simplified Keyboard*

DSMB: *Data and Safety Monitoring Board*

EMA: European Medicine Agency

FDA: Food and Drug Administration

GSK: GlaxoSmithKline

HERA: Health Emergency Response Authority

IdO: Internet des objets

NIAID: *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

OMS : Organisation mondiale de la santé

OWS : *Opération Warp Speed*

R&D : Recherche et développement

UE : Union européenne

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

## Liste des figures et des tableaux

### Liste des figures

Figure 1 : Comparaison du schéma traditionnel de développement des vaccins au schéma accéléré du développement des vaccins anti-covid-19 (Source : Feraoun et al., 2021).....	7
Figure 2 : Matrice conceptuelle d'évaluation et de compréhension des sources pertes de temps dans la R&D pharmaceutique développée par Hanney et al. (2015) .....	14
Figure 3 : Stratégies d'accélération du développement des vaccins (Source : Saville et al., 2022).....	20
Figure 4: Nombre d'articles publiés en moyenne par an par les industriels et part des collaborations (OPR et/ou hôpitaux-) - (Source : Plantec et al. (2021)) .....	50

### Liste des tableaux

Tableau 1 : Les phases des essais cliniques et leurs principales caractéristiques (reproduit de Rich, 2004) (7) .....	5
---	---

## 1. Introduction

En décembre 2019 est apparue dans la ville de Wuhan, en Chine la covid-19 (*Coronavirus disease 2019*). Il s'agit d'une affection respiratoire virale atypique causée par un virus nommé SARS-CoV-2. Caractérisée par une haute contagiosité, la covid-19 s'est rapidement diffusée sur la planète. Elle touche les populations de tout âge même si les manifestations cliniques peuvent différer selon l'âge et l'existence de comorbidités. L'âge médian des personnes qui développent des complications graves liées à la covid-19 est situé entre 49 et 56 ans (1). De même bien qu'infectés, certains sujets demeurent asymptomatiques (2).

Du fait de sa contagiosité et de son imprévisibilité, la maladie a rapidement entraîné une hausse des demandes et recours aux soins hospitaliers faisant craindre une saturation des structures hospitalières. Pour répondre à la menace causée par ce virus et en limiter la propagation, les gouvernements ont mis en place diverses mesures de distanciation sociale, le confinement et le port du masque (3). Parallèlement à ces mesures, le monde de la recherche a été mobilisé pour trouver des solutions thérapeutiques ou préventives contre la covid-19. Cette mobilisation a conduit à une prouesse scientifique sans précédent : la mise au point de plusieurs vaccins contre la covid-19, moins d'une année après le début de la pandémie.

L'objectif de ce mémoire est, d'une part, d'analyser comment la recherche et développement (R&D) dans le domaine pharmaceutique s'est adaptée à l'urgence de la situation sanitaire afin de développer et rendre disponibles des vaccins contre la covid-19 en quelques mois ; et d'autre part d'identifier les potentielles externalités du processus de développement des vaccins anti-covid-19 sur la R&D d'autres traitements comme des vaccins ou d'autres produits de santé dans le futur.

Dans ce mémoire, nous réalisons dans un premier temps une revue de la littérature focalisée sur les différentes pratiques de recherche et développement qui ont permis de mettre au point aussi rapidement les vaccins contre la covid-19. Nous nous appuyons ensuite sur des entretiens qualitatifs, structurés et semi-directifs avec des personnes ressources opérant dans l'industrie pharmaceutique, dans le domaine académique et dans les institutions publiques et intergouvernementales en charge des politiques du médicament et des vaccins pour recueillir leur point de vue sur l'impact attendu de cette prouesse sur l'avenir de la recherche et du développement pharmaceutique. Enfin nous analysons et discutons nos résultats afin d'identifier les changements majeurs que la covid-19 pourrait avoir engendrés sur la R&D pharmaceutique future.

## 2. Cadre conceptuel

### 2.1. Processus traditionnel de développement des vaccins

Le développement des produits de santé y compris les vaccins est un processus long et coûteux. Le budget consacré à la R&D d'un vaccin entre le début de son développement jusqu'à sa mise à disposition des patients est estimé à plus de 2 millions de dollars américains (4).

D'une durée moyenne de 10 à 15 ans, le développement d'un vaccin est structuré en 3 grandes phases : la phase préclinique, la phase clinique et la phase post commercialisation de pharmacovigilance à long terme (5,6).

La phase préclinique correspond à un ensemble d'étapes de recherche en laboratoire (*in vitro* et chez l'animal) avant la première administration chez l'humain. Au cours de cette phase sont explorées les conditions d'efficacité du vaccin (études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) c'est-à-dire la capacité du vaccin à prévenir la pathologie visée mais aussi les conditions de sécurité (sa toxicité aiguë et chronique). La durée de la phase préclinique est fonction du vaccin en cours de développement, des financements disponibles et des connaissances préalables sur le vaccin et la pathologie ciblée. Lorsque le vaccin étudié se révèle efficace et non toxique au terme de toutes ces étapes de recherches précliniques, le vaccin passe à l'étape suivante, la phase clinique (5,6).

La phase de recherche clinique d'un vaccin correspond à l'ensemble des études effectuées chez l'Homme suite à une phase préclinique ayant donné des résultats satisfaisants. La phase clinique se divise en 3 sous-phases : la phase I, la phase II et la phase III (voir tableau 1).

La phase I correspond à la première administration chez des êtres humains. Cette phase permet d'évaluer la sécurité du vaccin, la dose maximale tolérée, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique chez l'Homme ainsi que les interactions avec d'autres médicaments (5). C'est une phase où on opère en « *open label* » et avec un très petit nombre de sujets (20 à 80 sujets) « sains » et/ou volontaires malades dans le cas d'une molécule trop toxique. Les essais cliniques de phase I durent environ une année et peuvent se limiter à un seul site (7). Il est important de préciser que les essais au cours de cette phase n'ont aucune visée thérapeutique mais ont pour seul but l'évaluation de la sécurité du vaccin.

La phase II de la recherche clinique permet de tester la sécurité et l'efficacité du vaccin contre la pathologie visée. A cet effet, un nombre limité de sujets (que le vaccin est censé protéger)

mais plus important que ceux impliqués en phase I est mobilisé (100 à 300 sujets) (7). En outre, les essais cliniques de phase II peuvent permettre de clarifier des éléments essentiels à un bon déroulement de la phase III comme la détermination de la dose optimale, la fréquence des doses, le mode d'administration etc. La durée moyenne d'un essai clinique de phase II est de 2 ans (7). Cependant le nombre limité de sujets impliqués de même que les craintes liées à la sécurité limitent la capacité de la phase II à établir l'efficacité du vaccin ; ce qui justifie la mise en place d'une phase III (5).

La phase III de la recherche clinique implique un plus grand nombre de sujets cibles du vaccin (plusieurs centaines à plusieurs milliers). Cette phase permet d'établir l'effet « causal » du vaccin et donc de confirmer l'efficacité du vaccin sur une population de sujets plus importante. Elle permet aussi d'identifier et d'estimer l'incidence des effets indésirables courants. Il existe plusieurs types d'essais cliniques de phase III. Les essais cliniques comparatifs de supériorité comparent le vaccin en cours de développement à un vaccin standard ou à un placebo. Les essais cliniques comparatifs d'équivalence ont pour but de vérifier la similarité de l'effet entre le vaccin expérimental et son comparateur. Quant aux essais cliniques comparatifs de non-infériorité, le but est de démontrer que le vaccin expérimental n'est pas moins efficace que le comparateur (7).

L'une des spécificités des essais cliniques de phase III est la randomisation. Il s'agit d'un procédé par lequel l'allocation des participants à l'essai clinique à l'un des deux bras de l'essai se fait de manière aléatoire. En d'autres termes, tous les sujets inclus dans l'essai ont la même probabilité de se retrouver dans un bras de l'étude que dans l'autre. Ce procédé permet d'éliminer les biais de sélection (8).

Les essais de phase III peuvent être réalisés « en simple aveugle » (seul le sujet ignore le traitement reçu) ; en double aveugle (aussi bien le sujet que l'investigateur ignorent le traitement reçu) ; en triple aveugle (le sujet, l'investigateur et le promoteur ignorent le traitement reçu). Ces modalités permettent d'éviter les biais d'interprétation. Les acteurs impliqués dans l'essai ne sont donc pas influencés par leur connaissance de la substance (médicament à tester ou placebo) reçue par le patient dans leur interprétation des résultats. En ce qui concerne les biais liés aux facteurs confondants, ils sont évités dans un essai clinique randomisé par l'existence d'un groupe contrôle (témoin). (8).

En raison de toutes ces particularités liées au design de l'étude, les essais cliniques de phase III peuvent durer plusieurs années (7).

L'ensemble des rapports des essais cliniques de phase I, II et III est soumis à l'agence de régulation (*Food and Drug Administration -FDA-* aux Etats Unis ; *European Medicine Agency -EMA-* en Europe) par le sponsor. Si ce dernier est convaincu par l'efficacité de son vaccin, il dépose auprès des organismes de régulation, une demande de mise sur le marché. Cette demande de mise sur le marché comporte un résumé de toute l'information concernant le nouveau vaccin y compris sa fabrication et les résultats des essais précliniques et cliniques. La FDA aux Etats-Unis prend environ 12 mois pour examiner le dossier. Selon les remarques et demandes de clarification, cette étape peut prendre plus de temps (7). Après, l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, le sponsor engage des discussions avec les autorités sanitaires pour définir le prix de vente du nouveau vaccin ainsi que les modalités de son remboursement par la sécurité sociale.

Après la mise sur le marché, l'agence de régulation peut exiger une phase supplémentaire avant l'attribution de l'autorisation finale : il s'agit de la phase post commercialisation de pharmacovigilance. Cette phase poursuit plusieurs objectifs. Elle permet d'identifier les effets indésirables rares, de faire des évaluations cout-efficacité du vaccin selon des populations ou des maladies, d'identifier de nouvelles indications, d'étendre ou de restreindre le profil de sécurité du vaccin (5,7). Cette phase peut se dérouler sur un ou plusieurs sites et dure plusieurs mois à plusieurs années. Il n'y a pas d'indication particulière concernant le nombre de participants. Il est défini selon les objectifs. On peut donc avoir un nombre très limité ou plusieurs milliers de participants.

L'ensemble des trois phases de la recherche clinique dure environ huit années avec un coût avoisinant plusieurs millions de dollars américains (7). Le tableau 1 présente les différentes étapes de la phase de recherche clinique ainsi que leurs principales caractéristiques.

Le cadre règlementaire et législatif qui encadre de nos jours le développement des vaccins est l'aboutissement d'un long processus au cours duquel, le niveau d'exigence n'a cessé de croître. Cela permet de garantir la sécurité des personnes qui y participent. Un essai clinique doit donc répondre à des exigences très strictes tant au niveau scientifique qu'au niveau éthique. C'est la raison pour laquelle tout projet d'essai clinique doit être supporté par un protocole rigoureux qui est soumis à un comité d'éthique dont l'avis favorable est indispensable au démarrage de l'essai. De même, après son démarrage, un suivi minutieux de l'essai est réalisé. Ce suivi peut être assuré par l'équipe en charge de l'essai mais aussi par un Comité de surveillance des données d'innocuité DSMB (*Data and Safety Monitoring Board*)

indépendant de l'équipe réalisant l'essai. Ce comité surveille plusieurs aspects de l'essai notamment, le recrutement des participants, les données de sécurité et de qualité, les critères d'efficacité critiques, ainsi que la validité et la valeur scientifique de l'essai (5,6).

*Tableau 1 : Les phases des essais cliniques et leurs principales caractéristiques (reproduit de Rich, 2004) (7)*

<b>Phase</b>	<b>Purpose</b>	<b>Number of subjects</b>	<b>Duration</b>	<b>Number of sites</b>
<b>I</b>	Determines safety/dosage	20-80	Approximately 1 year	Single site
<b>II</b>	Confirms treatment safety/efficacy short term	100-300	Average 2 years	Few sites
<b>III</b>	Proves treatment safety/efficacy long term	Hundreds to thousands	Several years	Multiple sites
<b>IV</b>	May be multiple: Expand safety profile Specify new indications Educate researchers	Varies	Several months to several years	Single to multiple sites

## 2.2. Développement des vaccins contre la covid-19

Suite à l'apparition de la pandémie de la covid-19 et ses nombreuses conséquences, la vaccination de la population a été considérée comme la meilleure stratégie pour répondre à la menace causée par le virus (9). Dès la publication de la séquence du génome viral le 24 janvier 2020, le monde biomédical s'est immédiatement lancé dans une course pour mettre au point le plus rapidement possible des vaccins efficaces et sûrs contre la maladie (10). Alors qu'il faut en moyenne 15 années pour développer un vaccin, les premiers vaccins contre la covid-19 étaient disponibles moins d'une année après le début de la pandémie avec une première autorisation de mise sur le marché conditionnelle délivrée au vaccin *Cominarty* de

Pfizer-BioNTech le 2 décembre 2020 au Royaume-Uni (11,12) et le 21 décembre 2020 en Europe (13).

Cette rapidité dans la mise au point des vaccins s'explique par plusieurs facteurs notamment la capitalisation sur des découvertes et innovations précédant l'apparition de la covid-19, une collaboration sans précédent entre tous les acteurs (scientifiques, politiques, autorités de régulation), une mobilisation exceptionnelle de ressources consacrées à la cause et un « développement industriel à risque ».

Ainsi, dès la phase de développement pré-clinique, le monde scientifique a pu bénéficier de l'ensemble des études et connaissances accumulées lors d'essais antérieurs pour mettre au point des vaccins contre d'autres coronavirus (SARS-CoV-1 et MERS-CoV). De même, les derniers développements techniques en matière de vaccins (comme les vaccins à ARN messager et les vaccins à vecteur adénovirus qui faisaient l'objet de recherche dans le cadre d'autres pathologies comme la fièvre à virus Ebola et le virus Zika) ont été mis à profit (10).

Au niveau de la phase de recherche clinique, il y a eu un élan de collaboration qui a facilité une organisation logistique et légale plus simplifiée de ces essais. Etant donné qu'il s'agissait d'essais cliniques relativement standard sur des populations saines pour assurer l'efficacité et la sécurité des vaccins, les chercheurs ont pu s'appuyer sur des protocoles d'essais similaires qui existaient qu'ils ont dû adapter à la situation et au contexte. Le recrutement des participants aux essais cliniques a été relativement simple car il s'agissait principalement de personnes saines (14).

Contrairement à un enchaînement séquentiel où une phase commence après une autre, on a assisté à une superposition de plusieurs phases au cours des essais. A titre d'exemple, les essais cliniques ont démarré alors que les études précliniques n'étaient pas entièrement achevées. De même, la phase III des essais cliniques a été enclenchée dès l'obtention des résultats intermédiaires de la phase II (10).

Tout au long du processus, les agences de régulation des produits pharmaceutiques ont mis en place des procédures spécifiques et accélérées permettant la priorisation du traitement des dossiers relatifs à la covid-19 ; les durées d'évaluation des demandes d'avis scientifiques, et des autorisations de mise sur le marché ont été réduites au strict minimum. De même, on a assisté à une revue en continu des résultats des études précliniques et cliniques. En d'autres termes, au lieu d'attendre leur achèvement avant de commencer à les étudier, les agences de

régulations analysaient les résultats des études au fur et à mesure qu'elles étaient effectuées (15,16). Cela a favorisé d'énormes gains de temps et une rapide approbation de ces vaccins.

Il faut aussi souligner la proactivité des industriels qui sur base des résultats encourageants obtenus en phase préclinique, et alors que les études cliniques commençaient à peine, ont pris le risque de commencer à mettre en place les usines qui serviraient à produire en masse les vaccins une fois la phase clinique achevée et les approbations et autorisations nécessaires obtenues. Ce développement industriel à risque a également permis d'énormes gains de temps.

La figure 1 compare le schéma traditionnel de développement des vaccins au schéma accéléré suivi pour la R&D des vaccins anti-covid-19 (10).

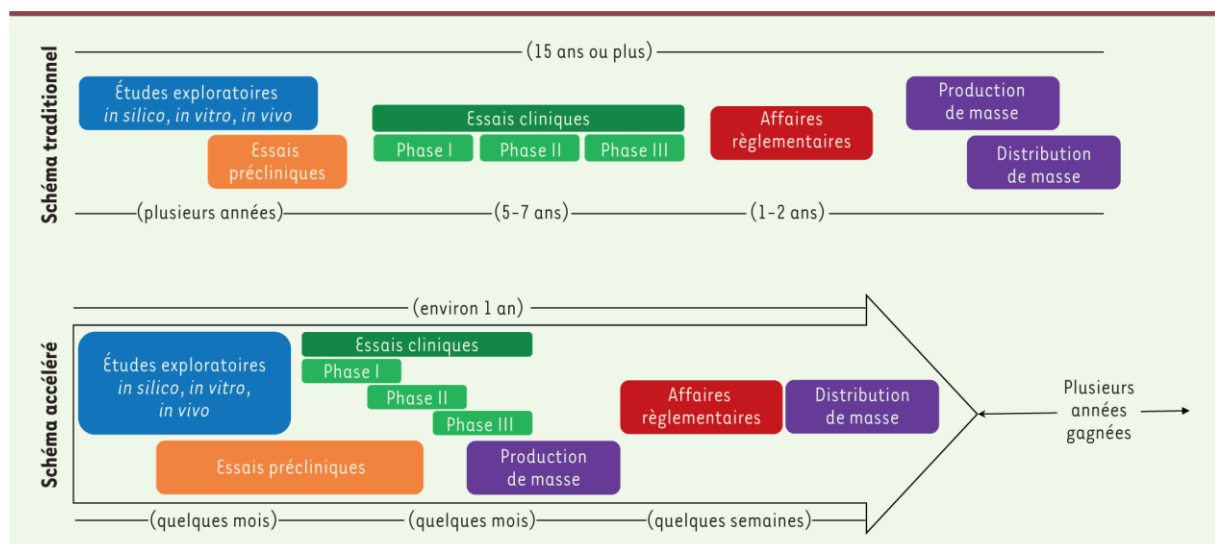


Figure 1 : Comparaison du schéma traditionnel de développement des vaccins au schéma accéléré du développement des vaccins anti-covid-19 (Source : Feraoun et al., 2021)

L'une des principales forces de ce processus est qu'il a bénéficié d'un soutien financier sans précédent avec majoritairement des financements publics complétés par des investissements provenant du secteur privé et des philanthropes (17).

L'ensemble de ce financement peut être catégorisé en 2 types : les investissements directs dans la recherche et développement et les contrats d'achats anticipés du vaccin. Ces derniers en favorisant la garantie du marché ont permis aux Etats ayant conclu des contrats d'achats anticipés du vaccin – principalement les pays à revenus élevés – de partager le risque

financier avec les industriels. Ainsi, l'achat des doses du vaccin avant qu'elles n'existent a permis de financer la recherche et le développement de même que la manufacture des vaccins.

Les Etats-Unis, premier pays investisseur dans la recherche et développement des vaccins anti-covid-19, à travers « l'Opération *Warp Speed* » (OWS) ont combiné les 2 mécanismes (financement direct des recherches cliniques des industries et une précommande des vaccins avant leur mise au point) pour un investissement global de plus de 18 milliards de dollars américains (17,18). L'Union européenne (UE) et les pays européens ont quant à eux principalement opté pour les contrats d'achats anticipés de vaccins pour un investissement total estimé à 22,9 milliards de dollars américains (17).

Les chercheurs ont donc pu disposer à toutes les étapes de la chaîne, depuis les phases de recherches précliniques jusqu'à la commercialisation des vaccins, de moyens financiers massifs, nécessaires à la mise au point des vaccins. Ces modalités de partenariat public privé au service de l'innovation biomédicale qui ont accéléré la mise au point de ces vaccins, ont pu être possibles grâce au cadre préalablement élaboré et développé par des structures publiques américaines comme la BARDA<sup>1</sup> (*Biomedical Advanced Research and Development Authority*) (19).

En définitive, l'ensemble des ressources mobilisées et les adaptations faites durant le processus de développement des vaccins contre la covid-19 ont permis de réaliser des gains de temps à toutes les étapes du processus et favorisé cette prouesse scientifique inédite qui est la disponibilité de ces vaccins moins d'une année après le début de la pandémie.

---

<sup>1</sup> La BARDA (*Biomedical Advanced Research and Development Authority*) est un bureau du département de la santé et des services sociaux des Etats Unis en charge de l'acquisition et du développement de contre-mesures médicales contre les menaces pour la sécurité sanitaire (bioterrorisme, pandémies et maladies émergentes).

### 3. Externalités attendues du développement des vaccins anti-covid-19

#### 3.1. Concept économique des externalités

Initié par Marshall dans les années 1920, le concept économique d'externalité a été progressivement développé par d'autres économistes dont Arthur Pigou qui en est le principal contributeur (20,21). On parle d'externalité lorsque « *les actions d'un individu ont une incidence directe sur l'environnement d'un autre individu* » (22). En d'autres termes, il s'agit de l'impact (positif ou négatif) que peut avoir l'activité d'un agent économique sur autrui ou sur son environnement sans aucune contrepartie ou compensation.

On parle d'externalité positive, lorsque l'effet externe observé du fait de l'activité d'un agent économique est bénéfique ou favorable à son environnement. Par exemple, l'augmentation de la couverture vaccinale chez les enfants dans une localité suite à l'installation d'un cabinet médical.

En revanche, lorsque l'effet observé du fait de l'activité d'un agent économique nuit ou désavantage son environnement, on parle d'externalité négative. C'est le cas par exemple de la pollution et des désagréments causés par l'installation d'une usine à proximité d'une zone résidentielle.

##### 3.1.1. Types d'externalités

Il existe plusieurs manières de classer les externalités. La plus courante est la classification selon l'effet économique (externalité positive ou négative). On les classe aussi selon l'acte économique (externalité de consommation ou de production).

Les externalités de consommation correspondent aux situations où la consommation d'un bien ou service donné par un acteur affecte l'entourage de ce dernier. Par exemple, la consommation de musique forte par un individu affecte ses voisins (22). Dans les externalités de production, la production d'un agent économique impacte son entourage. Par exemple la production de miel par un apiculteur peut impacter positivement les rendements des vergers environnants (22).

Cependant il existe d'autres types de classification des externalités qui ont généré les types suivants : les externalités technologiques, pécuniaires, de réseaux (ou d'adoption), stratégiques et comportementales (20).

### **3.1.1.1. Externalité technologique**

On parle d'externalité technologique lorsque qu'une entité A se base sur les résultats des travaux ou innovations d'une autre entité B (l'entité A n'étant nullement impliquée dans la mise au point de l'innovation de l'entité B) pour mettre au point une innovation plus sophistiquée (20). L'innovateur émet des externalités positives car d'autres entreprises bénéficient du fruit de son innovation sans lui reverser une quelconque contrepartie.

### **3.1.1.2. Externalité pécuniaire**

On parle d'externalité pécuniaire « *lorsque l'amélioration des performances et de la qualité de produit ou procédé permise par la R&D ne se traduit pas par les variations observées des prix* » (20). A titre d'exemple, on a une externalité pécuniaire lorsqu'une entité acquiert une version améliorée et plus performante d'un produit auprès du même fournisseur, au même prix qu'une version précédente moins performante du même produit.

### **3.1.1.3. Externalité de réseaux ou d'adoption**

L'externalité de réseaux ou d'adoption fait référence au fait qu'une innovation n'est vraiment utile dans un certain milieu que par son acquisition et son utilisation par un plus grand groupe d'acteurs ou d'individus. Ce qui peut se faire au détriment d'autres produits concurrents. (20,23). L'externalité de réseaux peut être aussi envisagée du point de vue de l'offre c'est-à-dire, plusieurs entreprises qui vont orienter leurs travaux vers le même domaine, ce qui en fera un domaine prioritaire. (20). Il faut cependant préciser que ce n'est pas forcément la technologie ou l'innovation la plus performante ou la plus utile qui est largement adoptée par les membres du réseau. C'est le cas des claviers QWERTY inventés en 1878 par Christopher Latham Sholes, qui se sont imposés dans la majorité des pays anglo-saxons bien qu'il ait été démontré qu'ils sont plus lents et moins efficaces. En effet, les utilisateurs des claviers DSK (*Dvorak Simplified Keyboard*) inventés dans les années 1930 par Dvorak et Dealey ont pendant longtemps battu des records de vitesse de frappe. De plus l'US Navy a démontré dans les années 1940 que les performances du clavier DSK permettaient d'amortir le coût de formation de dactylographes dès les premiers jours de leur recrutement. (20,23,24). Cela n'a pas suffi à détrôner les claviers QWERTY qui ont été adoptés dans une majorité de pays au détriment du DSK.

Dans le domaine de la R&D, l'externalité de réseau provient de la conjonction des effets de plusieurs autres externalités. En d'autres termes, les membres d'un réseau n'adoptent pas tous une innovation pour les mêmes raisons. Certains peuvent faire leur choix sur base d'une externalité technologique de R&D et ainsi profiter d'une innovation antérieure par un autre acteur ; d'autres adoptent l'innovation dans une optique de positionnement sur les marchés futurs (externalité stratégique) ; ou encore parce que ce choix permet de tirer des bénéfices financiers en proposant des services ou des technologies connexes (externalité pécuniaire) (20).

#### **3.1.1.4. Externalité stratégique**

Pouvant être considérée comme une conséquence de la course au brevet, l'externalité stratégique se manifeste dans des situations de compétitions entre plusieurs entreprises pour s'arroger le monopole et les revenus liés à la mise au point d'une innovation donnée. Ainsi, selon qu'une firme obtienne un brevet ou l'inexistence de brevet influence la décision d'autres firmes d'investir dans la R&D ou pas, ou même d'abandonner des recherches en cours (20).

#### **3.1.1.5. Externalité comportementale**

Les externalités comportementales désignent le fait que parce qu'elle a observé une entité A poser des actions données en vue d'un certain but, une entité B va aussi entreprendre des actions pour atteindre le même objectif sans qu'il n'y ait aucun lien entre les deux entités (20).

#### **3.1.2. Enjeux de l'identification des externalités**

L'enjeu en présence d'externalités est de favoriser voire amplifier les activités à externalités positives et de minimiser celles à externalités négatives.

La notion d'externalité est très présente dans la R&D et fait l'objet de nombreuses études. Il existe un rapport entre externalité et incitation à la R&D. Cette relation peut être positive ou négative selon les conditions. C'est-à-dire que les innovations encouragent et amplifient la R&D dans certaines situations. C'est le cas avec la R&D des vaccins à ARN messenger. Après la publication en 2005 dans le journal *Immunity* des résultats des travaux de Kariko et

Weissman sur une technologie permettant la réduction de la réponse immunitaire antivirale à l'ARN messenger, de nombreuses entreprises se sont lancées dans la R&D de vaccins à ARN messenger (25–27).

Dans d'autres situations, on observe l'effet inverse caractérisé par des innovations de rupture entraînant une baisse des activités de R&D. A titre illustratif, quelques mois après l'annonce de la mise au point de vaccins sûrs et efficaces contre la covid-19 par Pfizer/BioNTech et Moderna, les laboratoires Curevac, Sanofi et GlaxoSmithKline (GSK) ont abandonné leurs activités de R&D de vaccins à ARN messenger contre la covid-19 (25–28).

Identifier les externalités liées au développement des vaccins anti-covid-19 permettra d'anticiper les effets de ce processus sur la R&D pharmaceutique et de prendre des mesures si nécessaires.

L'organisation actuelle et les réglementations en vigueur pour le développement des produits de santé est le fruit d'un long processus d'ajustements et d'adaptations au fil de l'histoire. La communauté scientifique tire les leçons de chaque événement historique majeur pour se remettre en cause et faire évoluer la science. A titre d'exemple, l'essentiel des règles qui régissent les essais cliniques ont pour source le code de Nuremberg (liste de 10 critères figurant dans le jugement du procès des médecins et fonctionnaires nazis jugés à Nuremberg après leurs expérimentations médicales sur des humains dans les camps de concentration). C'est dans cette même dynamique qu'il convient d'identifier les leçons à tirer de la pandémie de la covid-19 et du développement des vaccins anti-covid-19 pour les mettre au profit du futur de la science.

Par ailleurs la survenue de la covid-19 a remis en cause la théorie de la transition épidémiologique. Selon cette théorie majeure en démographie développée par Omran (1971), les populations passent par trois âges : l'âge des famines et des pestes (caractérisé par une prééminence des maladies infectieuses), l'âge du recul des pandémies et l'âge des maladies de dégénérescence et de sociétés. Le transfert se faisant des maladies infectieuses vers les maladies non transmissibles, les pays se retrouvant à l'âge des maladies de dégénérescence ne devraient plus être déstabilisés par une maladie infectieuse encore moins par une pandémie. Mais dans le cas de la covid-19, ce sont les pays à revenus élevés (qui devraient être à l'âge des maladies de dégénérescence) qui ont enregistré le plus de cas et de victimes. Cette pandémie illustre donc les limites de la théorie de la transition épidémiologique et souligne l'importance de se préparer à faire face à des crises similaires dans le futur. Une telle

préparation passe par l'analyse des mesures mises en œuvre pour lutter contre la covid-19 notamment le développement rapide de vaccins, en vue d'en tirer des leçons pour l'avenir.

Ainsi, identifier les externalités de développement des vaccins contre la covid-19 permettrait d'initier une réflexion sur la durée nécessaire pour le développement des produits de santé. A terme, cette réflexion pourrait aboutir à une optimisation de la durée et des coûts de développement des produits de santé et permettre de sauver des vies grâce à des traitements disponibles plus rapidement.

### 3.2. Externalités attendues du développement des vaccins anti-covid-19

L'une des principales leçons à tirer du processus de développement des vaccins covid est la possibilité de réduction du temps nécessaire à la mise au point des produits de santé. C'est d'ailleurs sous l'angle de cette réduction de la durée de R&D que la mise au point des vaccins anti-covid-19 est révolutionnaire. Il apparaît donc légitime d'analyser l'ensemble du processus pour identifier les améliorations possibles. Notons cependant que la R&D pour ces vaccins reste une situation unique en raison du contexte pandémique et du fait que la covid-19 ait été qualifiée comme urgence de santé publique de portée internationale par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) le 30 janvier 2020. Ces particularités ont joué un rôle considérable dans la mobilisation des ressources nécessaires au développement de ces vaccins.

Dans ce mémoire, nous analysons les répercussions du processus sous deux angles : les externalités susceptibles de s'appliquer à un développement de produits de santé en période normale, et celles applicables à un contexte d'urgence pandémique.

#### 3.2.1. Externalités applicables à un développement de produits de santé en période normale

Les réflexions sur la nécessité de réduire la durée de développement des produits de santé ne sont pas récentes. Plusieurs chercheurs, bien avant la survenue de la pandémie de la covid-19, y ont consacré beaucoup d'efforts, allant jusqu'à émettre des propositions de changement de paradigme (29,30). La figure 2 montre la matrice conceptuelle élaborée par Hanney et al. (2020) qui permet de mesurer et de comprendre les pertes de temps et les temps de latence

dans le processus de R&D pharmaceutique. Selon les concepteurs de cette matrice, la réduction du temps nécessaire à la R&D pharmaceutique passe principalement par 4 approches : l'augmentation des ressources, le travail en parallèle, la prise de risque industriel et l'amélioration des processus (30). En observant les modifications apportées au processus de R&D pour les vaccins anti-covid-19, on retrouve ces quatre approches suggérées par Hanney et al. (2020).

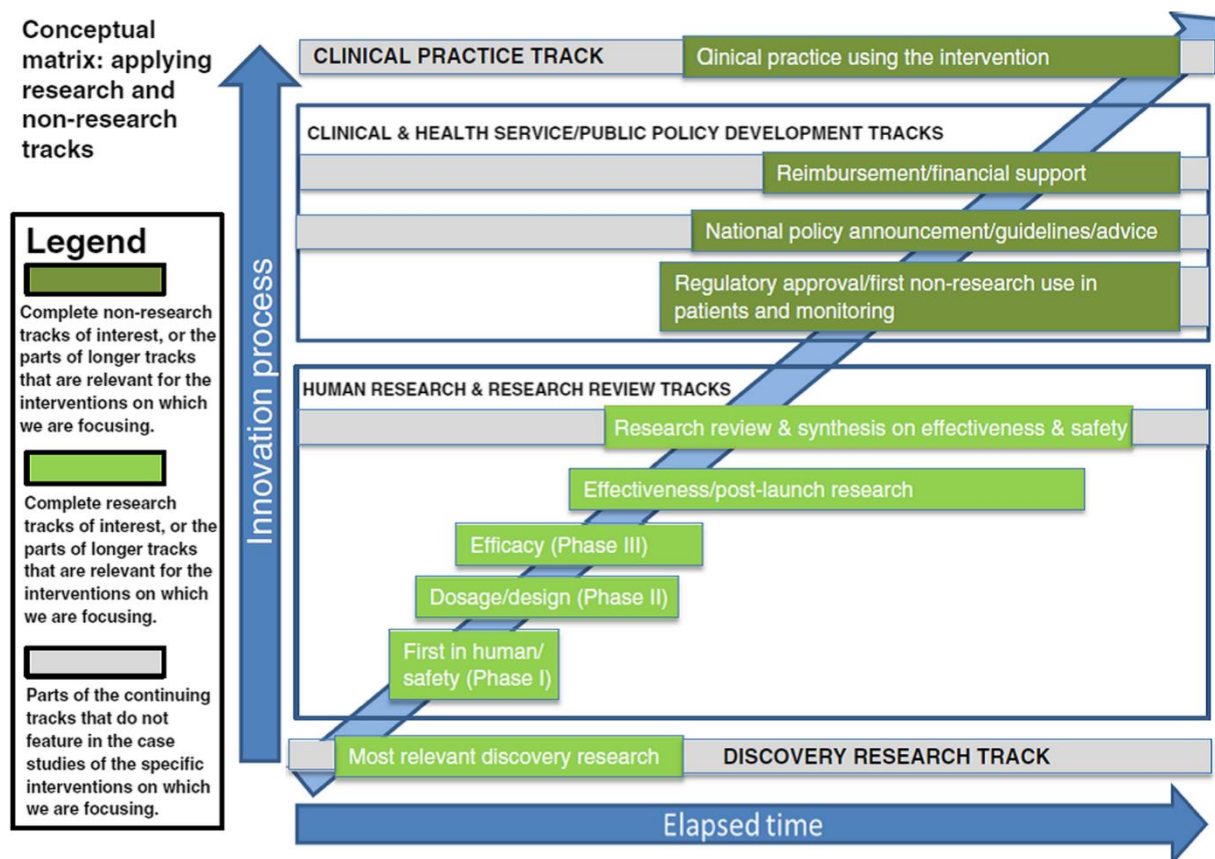


Figure 2 : Matrice conceptuelle d'évaluation et de compréhension des sources pertes de temps dans la R&D pharmaceutique développée par Hanney et al. (2015)

Durant la pandémie de la covid-19, les chercheurs et les industriels ont pu se consacrer entièrement aux activités liées à la R&D sans se soucier des questions liées au financement. En période hors pandémie, la limitation des ressources financières est une contrainte majeure qui impose d'arrêter le développement de certaines molécules même si elles sont efficaces. Les chercheurs doivent donc faire de nombreux arbitrages entre poursuivre le développement d'une molécule ou plusieurs autres et le coût d'investissement. Le temps nécessaire à l'analyse des coûts d'opportunités liés à la poursuite du développement d'un produit plutôt que d'un autre, est l'une des raisons expliquant une durée plus longue de la R&D

pharmaceutique (30,31). D'autant plus que ces arbitrages s'observent plusieurs fois au cours du processus, c'est -à-dire entre la fin d'une phase et le début de la phase suivante. Et il arrive qu'en raison de la limitation des moyens, les décideurs se retrouvent dans l'obligation de sacrifier un traitement pourtant efficient. L'augmentation des ressources pour la R&D pourrait permettre de rapidement prendre la décision de poursuivre le développement de tout traitement efficient sans devoir procéder à une évaluation comparative supplémentaire entre deux ou plusieurs traitements efficients.

Selon l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE), l'ampleur des investissements consentis pour répondre à la crise de la covid-19 ainsi que la hausse de la dette publique qui en découle fait craindre une réduction prochaine des financements consacrés à la R&D y compris dans le domaine de la santé. Une telle situation pourrait causer un exode des scientifiques les plus qualifiés. D'un autre côté il est envisageable que l'expérience récente de la pandémie de la covid-19 renforce la place de la R&D dans la préparation à répondre efficacement à une nouvelle pandémie ; et par conséquent entraîne une augmentation des financements consacrés à la R&D pharmaceutique (32).

Comme suggéré auparavant par la matrice conceptuelle de Hanney et al. (2015) , la crise covid a confirmé l'idée qu'il est tout à fait possible pour certaines phases, de déroger au déroulement séquentiel du processus de R&D pharmaceutique pour travailler en parallèle (30,31). Cela inclut également le travail sur une même phase par plusieurs équipes. Cette approche favorise des gains de temps et la mise au point de traitements efficaces à moindre coût.

Nous n'avons recensé aucun auteur qui prévoit l'intégration systématique du travail en parallèle dans la R&D en période normale. Car l'organisation actuelle du processus de la R&D a pour but de garantir la sécurité et l'efficacité des produits développés. Néanmoins, il est possible que dans les années à venir, certaines phases de la recherche de traitements pour les maladies orphelines ou les traitements innovants soient conduites en parallèle. L'application du travail en parallèle à la R&D d'une maladie comme la drépanocytose qui continue de faire des victimes mais pour laquelle aucune solution thérapeutique n'est disponible à ce jour, ne peut qu'être bénéfique. Car cela favoriserait une accélération du processus et un gain de temps qui pourrait se traduire plus tard en vies sauvées. Une telle initiative doit se faire en prenant toutes les dispositions nécessaires à la limitation des risques et à la garantie de la sécurité et de l'efficacité du produit en développement (33).

Comme suggéré avant la pandémie par différents modèles, le développement des vaccins contre la covid-19 a connu une prise de risque par les acteurs. Ces risques sont essentiellement de deux ordres : financiers et sécuritaires (30). Les risques sécuritaires sont ceux pouvant impacter la qualité du produit final dont l'efficacité et/ou la sécurité pourraient pâtir. Ils sont liés à la rapidité du développement du produit à travers le travail en parallèle et la réduction de la durée de chacune des phases de la R&D. S'ils ne sont pas correctement anticipés, les risques de sécurité du produit peuvent à terme affecter l'utilisateur final. Il faut toutefois noter qu'une prise de risque implique toujours une analyse du rapport bénéfices risques. Bien avant la survenue de la covid-19, on observait des initiatives de prise de risque liées à la sécurité à travers les procédures d'approbation accélérée. Initiés par la FDA aux Etats Unis depuis 1992, les réglementations sur l'approbation accélérée ont depuis été appliquées pour les traitements de plusieurs maladies graves dont le VIH et les cancers (34,35). Ils ont pour but principal de réduire la durée de développement des traitements pour les maladies graves et orphelines en tenant compte du rapport bénéfice risque. Notons qu'une approbation accélérée implique une revue en continu des dossiers et résultats des essais du produit en développement par les agences de régulation.

Les risques financiers sont liés au fait qu'avant même la fin des essais cliniques, les acteurs industriels ont décidé d'investir plusieurs centaines de millions de dollars américains dans la construction des plateformes de fabrication à grande échelle du vaccin ; et ceci sans avoir toutes les certitudes sur la viabilité des candidats vaccins (31,33,36). Il faut également souligner l'effet « partage du risque » par certains États à travers les contrats d'achats anticipés des vaccins anti-covid-19, avant même la fin de leur développement par les laboratoires pharmaceutiques (37). En effet, l'analyse de l'historique du développement des vaccins ces dernières décennies montre que cette activité n'est souvent pas rentable pour les industries pharmaceutiques (33). Avec l'expérience de la covid-19, le partage du risque avec les gouvernements apparaît comme une mesure incitative additionnelle dont dispose les décideurs pour surmonter les hésitations des laboratoires pharmaceutiques à investir dans ce domaine. Hanney et al. (2020) suggèrent d'appliquer ces initiatives de développement à risque à la R&D des traitements en périodes de crise à travers une bonne évaluation du rapport bénéfices risques et en incitant à une prise de risques financiers par les acteurs impliqués.

L'amélioration des processus concerne toutes les étapes du développement et consiste à prendre toutes les mesures nécessaires pour gagner en temps et en efficacité aussi bien

pendant chaque phase qu'entre deux phases successives. L'expérience du développement des vaccins anti-covid-19 enseigne qu'un gain de temps est possible dans la R&D à travers des mesures comme les revues en continu et l'accélération de la révision des dossiers par les agences de régulation (30). Toutefois il est évident qu'en temps normal, les régulateurs doivent examiner plusieurs dossiers relatifs à une multitude de traitements concernant des pathologies variées. Il n'est donc pas possible d'instituer une revue en continu et l'accélération de la révision des dossiers pour tous les produits médicaux en développement. Néanmoins, il est possible d'établir des critères sur base desquels un produit en développement pourrait bénéficier de canaux accélérés.

L'adoption de nouvelles plateformes de production de vaccins (vaccin à ARN messenger et à vecteur adénovirus) est aussi une innovation majeure qui impactera énormément le futur de la R&D pharmaceutique.

Les vaccins à ARN messenger sont le fruit de plus d'une dizaine d'années de recherche et développement dont l'aboutissement a coïncidé avec la pandémie de la covid-19. Ils sont révolutionnaires dans le domaine de la vaccinologie parce que leur mode d'action diffère totalement des technologies habituelles de production des vaccins. Ces dernières nécessitent l'introduction de l'entièreté ou d'une partie de l'agent pathogène dans la cellule pour déclencher une réaction immunitaire. La technologie des vaccins à ARN messenger utilise quant-à-elle, un matériel génétique synthétique pour apprendre aux cellules à produire la protéine qui déclenchera la réaction immunitaire. C'est une technologie très précise qui permet l'expression d'un antigène spécifique. L'un de ses principaux avantages est la possibilité de concevoir l'antigène *in silico* c'est à dire à l'aide d'algorithmes et de programmes informatiques très complexes et spécialisés. De plus, elle permet de cibler plusieurs antigènes avec un seul vaccin ; ce qui est beaucoup plus complexe à réaliser avec les techniques traditionnelles de production de vaccins. Par ailleurs, leur mode de fabrication et de production industrielle relativement simple et standard leur confère une grande robustesse en comparaison aux vaccins traditionnels qui sont plus difficiles à produire. Au-delà des vaccins, il faut s'attendre dans les prochaines années à voir émerger des traitements utilisant cette technologie notamment dans le domaine de la cancérologie (25,38,39).

Les vaccins à vecteur adénoviral sont une version améliorée des vaccins à vecteur viral. Les adénovirus sont plus sûrs que les autres vecteurs viraux et ont une immunogénicité élevée. Ils sont faciles à manipuler, ont un très large spectre et un fort tropisme pour leurs cellules cibles.

Ils peuvent être produits facilement et à échelle industrielle. Ils ont longtemps été essentiellement utilisés chez les animaux car les humains possèdent des anticorps anti-adénovirus. En 2020, après de nombreuses améliorations, le premier vaccin à vecteur adénoviral développé contre le virus Ebola et destiné aux humains a été approuvé par l'Agence européenne du médicament. L'utilisation de cette technologie vaccinale dans la lutte contre le SARS-CoV-2 a confirmé son efficacité chez les humains (40,41).

De plus la crise de la covid-19 ayant montré les limites de la mondialisation, on pourrait observer une relocalisation de la production et une orientation des entreprises pharmaceutiques vers plus d'automatisation des processus à travers l'adoption de nouvelles technologies numériques, l'investissement dans l'internet des objets (IdO), l'amélioration de la transparence et de la fiabilité des chaînes d'approvisionnement (32). Ceci favoriserait l'automatisation de certaines activités clés et permettrait de limiter la dépendance à la présence humaine pour assurer la continuité desdites activités en période épidémique.

### **3.2.2. Externalités pour des situations d'urgence pandémique ou épidémiques**

La survenue de la covid-19 a confirmé l'inadaptation de l'organisation et du mode de fonctionnement de la R&D en période normale pour répondre aux situations d'urgence sanitaire. Ce qui a remis à l'ordre du jour l'urgence de la mise en place de procédures ou de paradigmes spécifiques aux situations de crises. Plusieurs acteurs se sont donc lancés dans la réflexion pour proposer des parcours spécifiques aux situations de crise mais qui garantissent l'efficacité et la sécurité des produits issus de la recherche.

Selon Saville et al. (2022), la préparation pour la prochaine pandémie doit commencer maintenant et implique des changements substantiels dans le paradigme actuel de R&D. Ces changements doivent s'appuyer sur des évidences scientifiques. Après analyse du processus de développement des vaccins contre la covid-19, la coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies (en anglais *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI)) attribue le développement rapide à cinq éléments essentiels : (i) l'exploitation des connaissances existantes sur les nouveaux agents pathogènes et les nouvelles technologies de développement, (ii) le soutien à l'innovation dans le processus de développement des vaccins, (iii) l'utilisation des analyses avancées pour informer les processus de développement et de fabrication, (iv) la promotion de la collaboration entre les parties prenantes y compris le

partage des données et des informations et (v) l'examen continu des preuves pour soutenir une approbation rapide (42).

S'inspirant des leçons de la covid-19, le CEPI a développé un nouveau parcours de R&D en période d'urgence. Ce parcours optimise l'ensemble du processus et met à profit les étapes de chevauchement entre 2 phases, source de perte de temps, pour réduire à 250 jours, le temps nécessaire au développement d'un vaccin en cas de nouvelle pandémie (voir figure 3). (33,42).

De plus, le CEPI s'est fixé comme prochain objectif en cas de nouvelle pandémie, de parvenir à la mise au point de vaccins finalisés pour autorisation initiale et début de la production à grande échelle en moins de 100 jours. Pour ce faire, l'organisation ambitionne des gains de temps supplémentaires à travers une réorganisation du déroulement des recherches précliniques, des phases cliniques, de la revue réglementaire et un déploiement en amont d'un réseau mondial de sites d'essais cliniques (41,42).

Par ailleurs, la crise de la covid-19 a stimulé plusieurs initiatives pour mettre en place des structures de recherche qui accumuleront des connaissances et des données sur différentes familles de pathogènes afin de pouvoir réagir plus promptement lors d'une prochaine crise sanitaire. La proposition de l'Institut national des allergies et des maladies infectieuses (en anglais *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID)) aux Etats-Unis, de mettre au point des « vaccins prototypes » pour diverses pathologies connues (42) a été adoptée par plusieurs acteurs clés. A titre d'exemple, l'université d'Anvers a inauguré en mars 2022, Vaccinopolis, un centre de recherche unique entièrement consacré à la recherche sur des vaccins contre des pathologies actuelles et futures. Avec ce nouveau centre, l'université d'Anvers ambitionne « *de construire un écosystème d'innovation pour la gestion des pandémies* ». (43).

Toujours dans le cadre de l'atteinte de l'objectif fixé par le CEPI, c'est-à-dire le développement d'un vaccin en 100 jours en cas de nouvelle pandémie, Saville et al. (2022) proposent le développement en amont de biomarqueurs robustes et fiables pour l'évaluation rapide de la réponse immunitaire générée par les vaccins lors des essais cliniques sur de nouveaux vaccins.

Pour les situations risquées et extrêmement désastreuses caractérisées par un taux de létalité élevé et une forte transmissibilité, plusieurs niveaux d'autorisation pourraient être mis en place. Avant une autorisation pour la population générale, et en se basant sur des prédicteurs

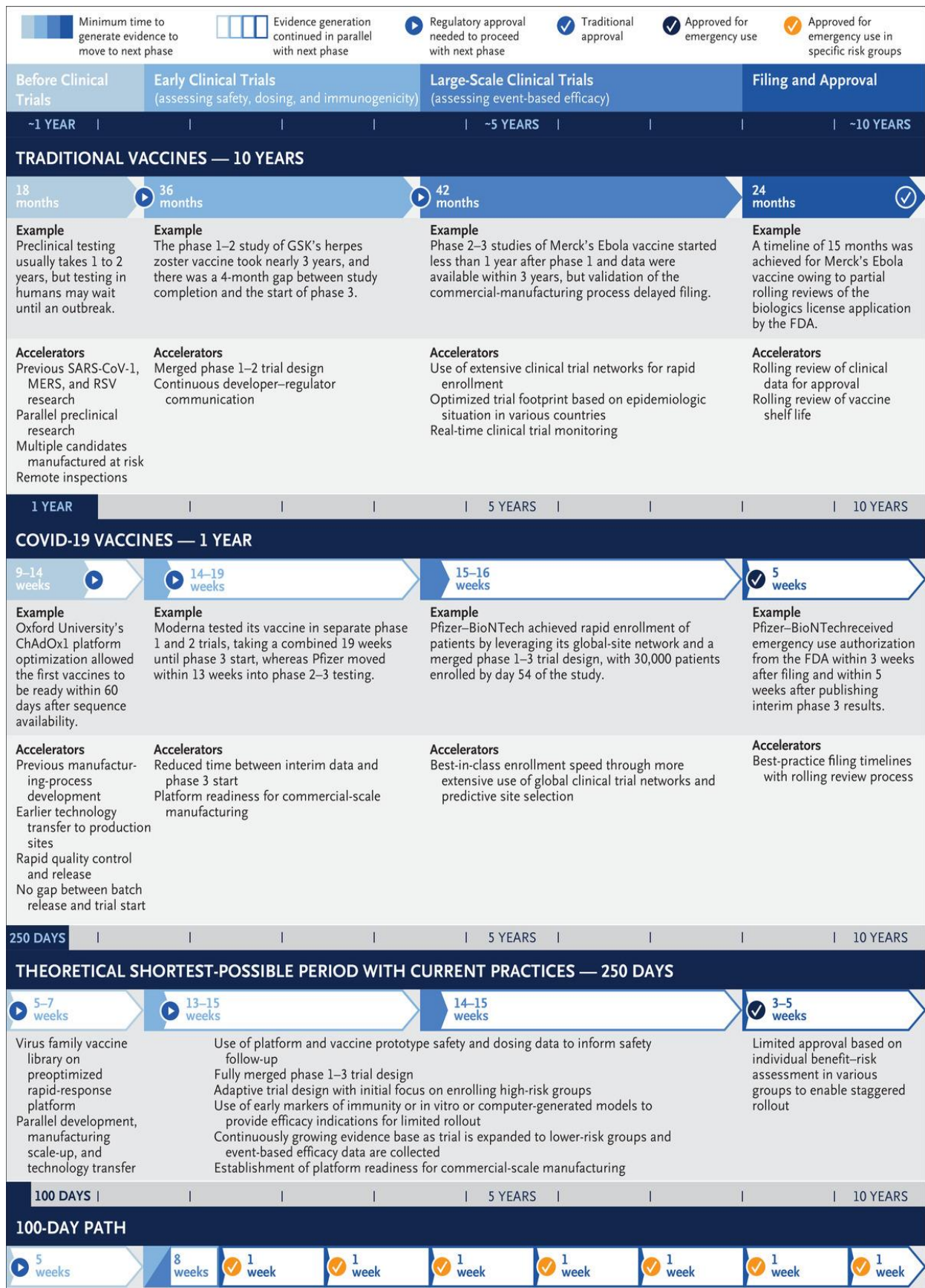


Figure 3 : Stratégies d'accélération du développement des vaccins (Source : Saville et al., 2022)

précoces de l'efficacité de la réponse immunitaire, il y aurait une première autorisation de la vaccination des personnes les plus vulnérables du fait de l'exposition ou de l'existence de comorbidité(s).

Bien qu'elle puisse susciter des réserves, cette approche lorsque couplée à l'accumulation préalable de connaissances sur les pathogènes et le développement de « vaccins prototypes » pourrait permettre des gains de temps importants et la protection des personnes vulnérables sans une augmentation significative des risques. La FDA a d'ailleurs déjà autorisé en 2020 un vaccin contre le Chikungunya sur base d'un processus similaire qui s'est essentiellement appuyé sur les résultats préapprouvés d'immunogénicité (42). Il conviendrait d'approfondir les réflexions éthiques et les recherches sur cette approche.

Comme observé durant la crise de la covid-19, il serait envisageable qu'à l'avenir, dans un contexte d'urgence, la phase d'évaluation avant autorisation de mise sur le marché ainsi que celle de négociation du prix et du remboursement soient supprimées ou anticipées de manière à favoriser la tenue des discussions les concernant au cours des phases antérieures et à aboutir comme pour la covid-19 à des accords d'achat anticipés de vaccin. Cela représenterait un gain énorme de temps car c'est l'une des étapes clefs qui rallongent la disponibilité des produits de santé.

Par ailleurs la gestion de la pandémie de la covid-19 a été caractérisée par la mutualisation des efforts de la communauté scientifique mondiale, des industries pharmaceutiques et biomédicales, des organismes de coordination comme l'OMS et le CEPI qui ont permis d'avoir une vision d'ensemble et panoramique du développement des vaccins. Cette mutualisation s'est appuyée sur des réseaux préexistants (44). C'est également une leçon majeure qui sera répliquée à l'avenir avec notamment le renforcement des réseaux impliquant tous les acteurs concernés pour faciliter le partage des données sur les pathologies infectieuses émergentes, la mise en place de programmes internationaux de recherche, la mobilisation de financements, le développement de vaccins et de traitements contre les maladies émergentes, ainsi que la mise en place d'un système mondial de prévention et de contrôle des maladies (30,32,36,42).

Traditionnellement, la R&D des laboratoires pharmaceutiques est essentiellement soutenue par des financements privés. La pandémie de la covid-19 a permis d'expérimenter un nouveau type de partenariats public-privé avec des financements de fonds publics pour soutenir la recherche par les laboratoires privés. C'est le cas avec l'Opération *Warp Speed* (OWS) mise

en place par le gouvernement des États-Unis, qui a réuni divers acteurs dont l'industrie pharmaceutique, les agences gouvernementales et l'armée américaine autour du projet du développement d'un vaccin contre la covid-19. L'OWS se distingue d'autres initiatives similaires par le fait qu'elle est essentiellement motivée par le besoin de la mise au point de vaccins efficaces sans être limitée par des considérations financières ou politiques. De plus, l'OWS a créé un mode unique de distribution des responsabilités dans lequel l'État américain partageait les risques avec les industriels. Dans la même dynamique, le Jenner Institute a aussi reçu des fonds du gouvernement britannique et d'autres acteurs privés pour financer ses recherches (30,36). Il n'est pas exclu que des mécanismes de financement similaires soient utilisés à l'avenir pour motiver et favoriser la R&D pour d'autres produits de santé.

La R&D des vaccins anti-covid-19 a eu pour effet de stimuler le développement et un usage plus important des nouvelles plateformes de production de vaccins ainsi que l'optimisation des capacités de fabrication à grande échelle des vaccins pour faire face à une éventuelle pandémie (31). Mais ces capacités de production restent insuffisantes et concentrées dans les pays à revenus élevés ou intermédiaires. La réponse à ce manque dans les pays à ressources limitées ne peut se faire sur que le long terme et passe par le renforcement des capacités des professionnels, le transfert de technologies, le développement ou le renforcement des systèmes de régulation locaux, la mobilisation des fonds et la mise en place d'écosystèmes scientifiques favorisant le développement des vaccins. S'inspirant de cette réalité, plusieurs pays à revenu faible ou intermédiaire comme le Rwanda, le Sénégal, l'Inde et le Maroc ont déjà entrepris des initiatives avec le soutien de partenaires internationaux en vue de l'augmentation et de la diversification de la répartition géographique des capacités de fabrication des vaccins ; et cette dynamique devrait continuer dans les années à venir (45–47).

## 4. Matériels et méthodes

Pour une analyse globale du processus de R&D des vaccins anti-covid-19 et pour pouvoir en tirer toutes les leçons, nous avons estimé qu'il fallait avoir recours à des experts du domaine qui pourraient être en mesure de donner un avis éclairé sur la question. L'objectif de la démarche étant de recueillir leurs points de vue et leur lecture des changements dans l'ensemble du processus dans le contexte du vaccin covid pour éventuellement comparer voire compléter les potentiels impacts identifiés dans la littérature scientifique par ceux des professionnels de terrain.

Notre démarche ayant pour but de recueillir des avis, interprétations et analyses de spécialistes du secteur de la R&D pharmaceutique, nous avons choisi d'avoir recours à une méthode d'analyse qualitative. En effet la recherche qualitative «  *vise la compréhension et l'interprétation des pratiques et des expériences plutôt que la mesure de variables à l'aide de procédés mathématiques* » (48).

### 4.1. Stratégie d'échantillonnage

Pour notre étude, nous avons ciblé les professionnels de terrain des secteurs impliqués dans la mise au point des produits de santé. A défaut d'une participation directe à la R&D des vaccins contre la covid-19, les personnes incluses dans la présente étude devaient avoir une bonne connaissance du processus de mise au point des produits de santé et avoir suivi la R&D des vaccins anti-covid-19. La diversité des sous-secteurs impliqués dans la R&D pharmaceutique combinée à la réserve qui caractérise les professionnels de ce secteur nous a conduit à constituer un échantillon qui était à la fois intentionnel mais aussi de convenance.

Pour rappel, un échantillon intentionnel est le produit d'un échantillonnage non aléatoire guidé par des choix délibérés du chercheur en vue d'assurer l'inclusion dans l'étude de sujets présentant des caractéristiques données. En effet, il était important pour notre travail, d'assurer l'inclusion de professionnels aux parcours et domaines d'intervention variés (industrie pharmaceutique, agences de régulation pharmaceutique, chercheurs, académiques...) pour garantir une variété de points de vue et d'analyses.

Le recrutement des participants s'est donc fait à travers le réseau personnel, le réseau social professionnel LinkedIn, ainsi que les recommandations de certains participants (boule de neige). Il faut signaler qu'en raison de la grande discrétion et de la réserve qui caractérisent le

secteur de la R&D pharmaceutique, il était difficile de mobiliser de nombreux experts pour l'étude. La majorité des personnes que nous avons contactées n'ont pas donné une suite favorable à notre requête. Nous n'avons donc pas pu atteindre une saturation des données.

#### 4.2. L'échantillon

Dans le cadre de ce mémoire, nous avons interviewé 6 personnes :

- Un épidémiologiste-chercheur travaillant à l'institut national belge de santé publique Sciensano ;
- Un chef de projets de recherche clinique dans l'industrie pharmaceutique ;
- Un pharmacien responsable recherche et développement dans l'industrie pharmaceutique fabricant des dispositifs médicaux ;
- Une enseignante-chercheuse, ancienne employée de l'industrie pharmaceutique ;
- Une enseignante-chercheuse et experte en revue réglementaire travaillant actuellement à l'Agence fédérale des médicaments et produits de santé de Belgique (AFMPS) et à l'Agence européenne du médicament (EMA) ;
- Une cheffe de projets en R&D de vaccins dans l'industrie pharmaceutique.

Excepté l'expert de Sciensano qui est un épidémiologiste impliqué dans l'implémentation de la stratégie de vaccination contre la covid-19 en Belgique, tous les professionnels inclus dans notre étude travaillent dans le secteur pharmaceutique. Ils sont en mesure de donner un avis éclairé sur les aspects généraux de la R&D des vaccins et sur des aspects relatifs à leur domaine de spécialisation. Certains parmi eux ont été directement impliqué dans le processus de la R&D des vaccins contre la covid-19. L'ensemble des experts inclus dans notre étude exercent en Belgique.

#### 4.3. Collecte des données

Pour mener notre étude, nous avons réalisé des entretiens semi-directifs structurés par un guide d'entretien (annexe 1) préalablement élaboré en tenant compte des objectifs du travail.

Pour rappel, l'objectif principal de la recherche était de se baser sur les avis des professionnels du secteur de la R&D pharmaceutique pour analyser comment la recherche et le développement dans le domaine se sont adaptés à l'urgence de la situation afin de rendre

disponibles des vaccins contre la covid-19 en l'espace de quelques mois ; et d'autre part étudier les externalités du processus de développement des vaccins anti-covid-19.

Les questions retenues dans le guide d'entretien visaient donc spécifiquement à mieux comprendre les points ci-dessous :

- Les facteurs explicatifs de la rapidité de la mise au point des vaccins anti-covid-19 ;
- Les différentes contributions des acteurs clefs au processus de mise au point des vaccins contre la covid-19 et
- Les potentielles répercussions sur l'avenir de la R&D pharmaceutique.

Durant les entretiens il y a eu des questions de relance pour approfondir divers aspects ou certains propos des personnes interviewées. Les propos des participants représentaient leur avis et analyse personnelle et n'engageaient aucunement leurs employeurs ou collaborateurs professionnels.

Tous les entretiens ont été réalisés à distance. Ce choix se justifiait d'une part par les restrictions sanitaires qui étaient en vigueur en raison de la pandémie de la covid-19 et d'autre part par les facilités opérationnelles que permettait un entretien à distance. En effet, tenir les entretiens à distance permet de gagner du temps, épargne des obligations de se déplacer d'un lieu à un autre. De plus, c'est un mode d'échange qui est devenu normal avec les habitudes prises durant la pandémie de la covid-19.

En dehors d'une interview réalisée avec l'application Cisco WebEx Meetings, tous les entretiens ont été fait à travers l'application Microsoft Teams. Certains interviewés ont été plus prolixes que d'autres. Ce qui fait qu'on a observé une durée moyenne d'entretien de 37 minutes. Un entretien a été réalisé en anglais alors que tous les autres se sont tenus en français. L'entretien réalisé en anglais a été traduit en français. Tous les entretiens ont été intégralement retranscrits et rendus anonymes avant leur analyse.

#### 4.4. Analyse des données

Les données collectées ont été exploitées en suivant une analyse par théorisation ancrée. Une démarche inductive a été adoptée afin de faire émerger des retranscriptions de chaque entretien, les thèmes et catégories.

Les thèmes ont été identifiés au fur et à mesure de l'exploitation du matériau issu des entretiens retranscrits. Il s'agit donc d'une thématisation en continu (49) qui n'a été considérée achevée qu'une fois la totalité des entretiens exploités. D'après Aujoulat (2021), ce type d'analyse « *permet une analyse fine et riche mais plus complexe à mener et demande plus de temps* ».

Ainsi, après relecture des retranscriptions pour une familiarisation avec les données, l'analyse thématique a été faite avec le logiciel de traitement de texte Microsoft Word suivant le mode d'inscription en inséré. Cette analyse a essentiellement mobilisé la combinaison de commentaires et le surlignage en couleurs. L'avantage du mode d'inscription des thèmes est qu'il permet d'analyser directement le matériau collecté et *“facilite parfois les opérations de sélection de passages, de recherche, de regroupement”* (49).

Après l'identification des thèmes, l'arbre thématique a été construit (annexe 2). L'arbre a subi plusieurs améliorations grâce à des combinaisons d'opérations de subdivision, hiérarchisation, regroupements autour des thèmes centraux que sont les principaux objectifs de l'étude.

#### 4.5. Avis du comité d'éthique

Avant d'entamer les entretiens, le protocole de recherche a été soumis au Comité d'éthique hospitalo-facultaire des Cliniques universitaires Saint-Luc. Après évaluation, le comité d'éthique a estimé qu'une approbation éthique n'était pas nécessaire car aucune information personnelle n'était collectée et analysée dans le cadre de notre étude. L'intégralité de la réponse du comité se trouve en annexe 3.

## 5. Résultats

Après lecture et analyse des entretiens et conformément à la structure du questionnaire, trois grands thèmes se dégagent : les facteurs explicatifs de la rapidité de la mise au point des vaccins anti-covid-19 ; la contribution des acteurs clefs dans le développement rapide de ces vaccins et les potentielles répercussions de ce processus sur le futur de la R&D pharmaceutique.

### 5.1. Facteurs explicatifs de la rapidité de la mise au point des vaccins anti-covid-19

Selon les professionnels du secteur de la R&D interviewés dans notre étude, la mise au point rapide des vaccins anti-covid-19 est imputable à plusieurs facteurs. Bien que parfois interdépendants et s'influençant mutuellement, ces facteurs n'ont pas la même importance. Ils sont rapportés ci-dessous par ordre décroissant d'importance tel que mentionné par les participants à l'étude.

Le principal critère de classement de ces facteurs repose sur le nombre de fois qu'ils ont été mentionnés ; ensuite vient l'importance attribuée par les répondants. En effet, les interviewés ont classé les facteurs par ordre décroissant d'importance allant du plus important au moins important. Ainsi, un facteur évoqué en première position est d'importance supérieure à celui listé en deuxième position et ainsi de suite. Pour deux facteurs évoqués le même nombre de fois, sera considéré prépondérant, celui qui aura été mentionné par le maximum de répondants avant l'autre.

#### 5.1.1. La maturité technologique et l'accumulation de connaissances avant la pandémie

Ce facteur fait référence au fait que la R&D des vaccins contre la covid-19 n'est pas partie de zéro. Elle s'est appuyée sur les résultats de nombreux travaux de recherche antérieurs à la survenue de la covid-19, sur des pathogènes similaires au virus SARS-CoV-2 et a principalement bénéficié des travaux pour la mise au point de la technologie de vaccins à ARN messenger. Comme l'illustrent les extraits ci-dessous, la pandémie est survenue à un moment où la technologie avait été suffisamment murie pour être mise à contribution.

*“En termes de recherches précliniques on était déjà bien avancé. On n'est pas parti de zéro... ça fait quand même à mon avis, facilement dix ans qu'on travaille sur ce type de vaccins ; pas pour la covid mais sur ce type de fonctionnement de vaccins. ” Enseignante-chercheuse, ancienne employée de l'industrie pharmaceutique.*

*“Les vaccins à vecteur adénoviraux sont basés sur des types de vaccins qui existaient déjà. Donc ce n'est pas complètement nouveau... Et pour les vaccins à ARN messenger, ils sont nouveaux ; mais le processus de développement de ce type de vaccins était déjà en cours de développement depuis de nombreuses années. Ce n'est pas qu'ils ont commencé à produire des vaccins à ARNm seulement en 2020. Je pense qu'ils étudiaient cette procédure, cette technique depuis plus longtemps déjà. Ainsi, ils pouvaient s'appuyer sur les connaissances qu'ils avaient déjà, au sein de leurs entreprises, pour progresser”. Epidémiologiste-chercheur.*

*“Il faut savoir que ces vaccins sont des vaccins qui sont des plateformes technologiques... Donc quand Moderna et BioNTech ont eu envie de se lancer là-dedans. Ils étaient prêts au niveau de leur plateforme. Leur plateforme était prête. Tout ce qu'ils devaient mettre, c'est la séquence antigénique, donc ça, c'est le premier élément...*

*L'antigène qui est immunogène, c'est celui qui est sous sa forme pré fusion, donc il faut la stabiliser. Toutefois ici ce qu'il faut savoir, c'est qu'il y a **25 ans de recherche et développement dans le domaine de RSV<sup>2</sup> qui était fait au NIAID** (National Institute for Allergy and Infectious Disease), une sous-branche du NIH aux États-Unis... Ce qu'ils ont utilisé, c'est cette technologie au niveau biologie moléculaire, pour stabiliser la protéine sous sa conformation pré fusion, qui est celle qui est nécessaire pour prévenir l'infection. Ils l'ont mis dans la technologie. Ce processus que je viens de vous dire, c'est 4 jours. Si la technologie est prête, vous avez la séquence, vous la mettez dedans après vous passez en phase de production et c'est là que le vaccin RNA est extrêmement intéressant. Comme vous travaillez sous une forme de plateforme votre test, la façon de formuler, la façon de produire le vaccin, tout est standard. Il n'y a pas à réfléchir. Je veux dire, prenez la séquence, produisez l'ARN, vous le purifiez. Il est prêt...*

*Ce qu'eux avaient également, c'est les études de toxicologie. La toxicologie montrait finalement qu'il y a des choses qui sont transverses également. Donc **c'était déjà établi à***

---

<sup>2</sup> Respiratory syncytial virus : Infection virale touchant principalement les voies respiratoires supérieures.

***L'avance.** Par exemple Moderna, ils avaient un vaccin CMV. Ils avaient fait du cancer des néo épitopes. Ils avaient déjà amené cette approche plateforme pour pouvoir dire que si on change la séquence, ça n'a pas énormément d'importance. On suit l'aspect safety en clinique.*” Chef de projets de recherche clinique dans l’industrie pharmaceutique.

### **5.1.2. Le contexte d’urgence et la grande priorisation de la mise au point d’un vaccin**

Selon les professionnels inclus dans notre étude, la seconde raison expliquant la mise au point rapide des vaccins anti-covid-19 est liée au contexte d’urgence et à la priorisation de la mise au point d’un vaccin à l’échelle mondiale. Du fait de la perturbation de l’activité économique mondiale et de la menace que constituait la covid-19 pour l’intégralité de la planète, la recherche d’un vaccin était devenue la principale priorité mondiale. Selon les participants, cette priorisation a eu pour conséquence d’accélérer le processus et favoriser ce développement rapide. Ils estiment que l’importance des moyens mobilisés (facteur développé plus bas) est liée au contexte d’urgence et à la priorisation planétaire.

*“C’était vraiment une priorité mondiale d’avoir des vaccins efficaces contre la covid-19. Donc, je pense que mettre cela à un niveau aussi élevé des agendas fait que les miracles se produisent un peu. Ensuite, cela est lié au fait qu’il y a eu beaucoup de fonds disponibles pour cela pendant cette période. C’est parce que c’est d’une très grande priorité que les pays sont prêts à y investir parce que **l’alternative de ne pas avoir de vaccins est très coûteuse.**”* Epidémiologiste-chercheur.

*“C’est parce qu’il y avait une urgence. **Il y avait une urgence qui faisait que finalement, c’était toute chose cessante.** C’était toute chose cessante et les groupes de recherche qui étaient sur d’autres thématiques de recherche, sont carrément mis sur cette thématique-là... D’habitude, ça met du temps parce qu’on a plusieurs thématiques de recherche. Il y a peut-être une équipe qui travaille sur une affaire bien précise. Les fonds à mettre à disposition ne sont pas toujours disponibles. **Ici tout le monde a mis les moyens, les gouvernements étaient prêts à payer.**”* Pharmacien responsable recherche et développement dans l’industrie pharmaceutique.

*“Ça s'explique principalement par une priorisation très importante. Donc on a mis tous les efforts là-dessus ; on a mis tous les moyens là-dessus ; les gens ont travaillé énormément avec beaucoup de moyens avec beaucoup de pression avec aussi beaucoup de motivation finalement. Et donc on a pu aller plus vite... Pour moi l'endroit où on a vraiment gagné du temps par rapport au développement clinique classique, c'est en fait entre les phases de test. Donc on passe de la phase 1, phase 2, phase 3, et finalement entre les phases de tests on perd toujours énormément de temps parce qu'il faut trouver le budget, il faut trouver des équipes, il faut trouver le temps, il faut construire le protocole, il faut ci, il faut ça. Et tout ça ici a été très vite parce que le budget était là, le temps bah les gens l'ont pris ; on a déplacé des équipes qui travaillaient sur d'autres sujets là-dessus et donc on a créé toute cette possibilité d'avancer beaucoup plus vite.”* Enseignante-chercheuse, ancienne employée de l'industrie pharmaceutique.

### 5.1.3. L'environnement réglementaire

Les professionnels interviewés pour ce travail ont estimé que l'environnement réglementaire a contribué à la mise au point des vaccins anti-covid-19. Ils estiment que les différentes agences de régulation se sont adaptées à la situation pour favoriser une priorisation des dossiers liés à la covid-19 ; entraînant ainsi une accélération de la révision desdits dossiers et un raccourcissement de la durée nécessaire pour le suivi.

*“Dans les accords qu'ils avaient avec les autorités réglementaires et avec les gouvernements c'est qu'ils étaient en ce qu'on appelle « **Emergency Use Authorization** ». Donc ce n'est pas une « **Biological License Agreement** » classique et donc le follow-up était plus court, beaucoup plus court... Vous êtes prioritaire au niveau des autorités. Ça veut dire quand vos dossiers arrivent, ils sont traités tout de suite, on n'attend pas 4 mois pour les traiter... Dès que vous avez les données le jour même, quelqu'un est en train de les regarder. Vous avez **priorité sur tout**... Donc la révision des données est plus rapide. La qualité est la même mais elle est prioritaire. Ça c'est quelque chose d'important. Et puis alors, au niveau de l'efficacité, **la durée de follow-up est plus courte. Au lieu d'avoir 3 ans, vous êtes à 4 mois dans le cadre de Moderna et de Pfizer.** Donc ... des durées d'efficacité plus courtes et ... une accélération dans le processus de revue... Quand vous soumettez un BLA classique au minimum, la FDA*

*vous donne un an pour revoir votre dossier. Ici la FDA a mis 3 semaines je crois. ” Chef de projets de recherche clinique dans l’industrie pharmaceutique.*

*“Je pense que la régulation s'est adaptée... Je pense que les délais ont été accélérés au niveau des systèmes de régulation pharmaceutique... Si vous regardez par exemple au niveau de la FDA, il y a eu un système qu'ils ont appelé la EUA, un **système de soumission d'urgence (Emergency Use Authorization)** qu'ils ont fait pour certaines choses, même aussi pour les tests de diagnostic... Des processus qui devaient prendre un an parfois pour certaines choses, ici c'était en un mois.*

*Donc pour la FDA, il y a eu la EUA FDA (**Emergency Use Authorization**) et il y a eu pour l'OMS (Organisation mondiale de la santé), le même processus EUL WHO (**Emergency Use Listing - World Health Organization**) ... aussi au niveau des différents États, au niveau de l'EMA (European Medicine Agency) aussi... Donc toutes les procédures ont été revues pour cette thématique-là. **Des procédures d'urgence ont été mises sur pied pour l'étude rapide des dossiers.** À chaque étape, on allait très vite. Ce qui fait que **des études et des évaluations de dossiers qui auraient dû prendre 2 ans, 3 ans ont pris parfois un mois, 2 mois.**” Pharmacien responsable recherche et développement dans l’industrie pharmaceutique.*

#### **5.1.4. La rapidité des essais cliniques des vaccins**

Il a été mentionné qu’au-delà de la covid-19, les essais cliniques pour les vaccins sont rapides. Une personne interviewée a même rappelé que les laboratoires pharmaceutiques ont l’expérience et l’habitude d’organiser des essais cliniques chaque année pour des vaccins contre des pathologies saisonnières comme la grippe. Il lui semblait donc prévisible que les essais cliniques des vaccins contre la covid-19 suivent la même tendance et soient achevés dans des délais rapides.

*“On sait que **les essais cliniques pour les vaccins vont vite** .... GSK fait régulièrement des essais vaccinaux... pour par exemple les vaccins contre la grippe puisque la souche change chaque année ; pour d'autres pathologies, pour le rotavirus chez les enfants, pour toutes sortes de choses et tout. Et ce sont des études qui sont beaucoup plus faciles à faire que des études en oncologie, des études sur les maladies rares, des études en maladies cardiovasculaires. Parce que déjà on recrute des personnes saines et pas des patients. Déjà*

*c'est beaucoup plus facile. Il y a un beaucoup plus grand réservoir de personnes saines que de personnes malades ; donc il y a plus de monde disponible. Donc ça va beaucoup plus vite pour le recrutement. Si on prend d'autres types d'exemples d'études vaccinales, GSK par exemple - de nouveau je les cite mais il y en a plein d'autre - est capable de recruter des milliers de patients en quelques semaines pour leurs vaccins. Donc ça va très très vite. Et on sait aussi ... qu'on n'a pas besoin d'un suivi très très long et qu'un suivi d'un an ou même d'une saison est suffisant ; et ça on le sait par le mode de fonctionnement des vaccins. Ce n'est pas comme en oncologie où on va devoir suivre les gens pendant dix ans, quinze ans et on pourrait voir arriver des tumeurs secondaires quinze ans après à cause du fait qu'on les a irradiés beaucoup trop au premier moment. Donc ici on sait ; et honnêtement je vois dans le travail que je fais parce que je suis impliquée dans d'autres études pour d'autres vaccins...”*  
Enseignante-chercheuse, ancienne employée de l'industrie pharmaceutique.

#### **5.1.5. L'importance des moyens mobilisés**

L'importance des moyens mobilisés pour le développement des vaccins covid-19 a aussi été évoqué pour expliquer la rapidité du processus. Par le mot « moyens », ils désignent aussi bien les ressources financières, matérielles, humaines, techniques que technologiques qui ont pu être consacrées au processus.

*“Tous les moyens qui sont mis normalement sur un processus de développement, ont été tous mis de façon importante... aussi bien financiers que humains.”* Pharmacien responsable recherche et développement dans l'industrie pharmaceutique.

Même s'ils reconnaissent le lien de ce paramètre avec le contexte d'urgence et la priorisation évoquée ci-dessus, les répondants ont estimé que dans le cas de la covid 19, la teneur des moyens mobilisés a été sans précédent et mérite d'être souligné.

*“C'est quelque chose qui se faisait à plus petite échelle pour des pathologies tropicales majeures, comme ce qu'il y a eu pour Ebola ou d'autres choses. C'est que des moyens sont mis mais c'était à plus petite échelle. Ici, c'était tout le monde qui s'est mis dessus, donc c'était un contexte d'urgence, c'était l'économie qui était arrêtée et il fallait vite en sortir”*  
Pharmacien responsable recherche et développement dans l'industrie pharmaceutique.

### 5.1.6. Le développement à risque

Les professionnels interviewés ont souligné la prise de risques lors du développement des vaccins anti-covid-19 à travers le travail en parallèle et la prise de risques financiers par les industriels et le gouvernement américain.

*“Ils ont tout fait à risque. Ils ont tout fait en parallèle. Par exemple si dans mon projet, je dois lancer le processus de manufacturing, en général je vais le lancer plus ou moins quand mes études de phase 3 vont démarrer. Eux, ils les ont lancés dès le début ; c'est à dire **qu'ils ont été trouver des usines pour faire des milliards de doses alors qu'ils n'avaient même pas encore commencé à injecter des souris.***

*Il faut s'en rendre compte parce que le gouvernement a mis des milliards. Le gouvernement américain a fait un « funding » énorme... Moderna, ils ont reçu des milliards et avec ces milliards-là, ils se sont permis de prendre le risque de tout faire en parallèle... Avec énormément de moyens financiers, ben vous prenez tous les risques. Ça veut dire que vous êtes prêts à mettre à échelle de l'ordre du milliard de doses des usines sans même avoir déjà les résultats et savoir si ça allait fonctionner, ce que personne ne fait.” Chef de projets de recherche clinique dans l'industrie pharmaceutique.*

*“On a aussi fait ce qu'on ne fait pas nécessairement dans d'autres maladies, c'est ce qu'on appelle du développement à risque. C'est à dire que **pendant qu'on faisait une phase, on préparait déjà la suivante. Alors que d'habitude on attend d'avoir fini une phase et seulement à ce moment-là on entame la suivante. Donc on a été très très vite. Même chose sur un point de vue plus logistique. On a déjà commencé à prévoir les chaînes de production et tout ça, les chaînes d'acheminement et tout ça alors qu'on n'avait pas encore terminé les essais.**” Enseignante-chercheuse, ancienne employée de l'industrie pharmaceutique.*

### 5.1.7. Autres facteurs explicatifs de la rapidité de la R&D mentionnés

Les répondants ont également relevé des facteurs additionnels qui ont pu contribuer à accélérer le processus de développement des vaccins anti-covid-19. Au nombre de ceux-ci, on peut citer une surmotivation des industriels pharmaceutiques s'expliquant par le potentiel bénéfique qu'en tirerait la première compagnie pharmaceutique qui réussirait à mettre au point le vaccin.

*“Ils [Les industriels pharmaceutiques] y ont investi beaucoup de temps et d’efforts avec l’idée que, d’accord, si nous sommes les premiers à réussir, les gains seront énormes”*  
Epidémiologiste-chercheur.

*“Il y avait plusieurs paramètres en jeu. **Il y avait un paramètre purement humain de vouloir jouer le rôle pour lequel ils existent, mais il y avait un autre paramètre derrière qui était un paramètre commercial... Trouver une solution, c’était trouver une bonne garantie d’avoir des entrées après**”* Pharmacien responsable recherche et développement dans l’industrie pharmaceutique.

L’épidémiologiste-chercheur a souligné la pression exercée par la population générale sur les acteurs impliqués pour le développement rapide de ces vaccins favorisant la reprise des activités et un retour à la vie normale.

*“Je pense qu’il y a eu beaucoup de demandes de beaucoup de gens pour avoir ce genre de vaccins pour retourner à une vie normale. Et je pense que cela a également contribué à accélérer le développement et le sentiment de priorité accordé”* Epidémiologiste-chercheur.

Au niveau de la phase de recherche clinique, le contexte pandémique a accéléré le déroulement des essais cliniques.

*“Si je prends une maladie classique, l’incidence est faible. Et donc la plupart des études de phase 3 vont se faire ce qu’on appelle « case driven ». Ça veut dire qu’on va pouvoir déterminer l’effet d’un traitement par rapport au placebo sur base d’un certain nombre de cas. Mais pour faire le « case accrual », il faut évidemment que dans la population générale, les gens soient infectés. **Dans le cadre d’une pandémie, on est dans une situation où tout s’accélère. Au lieu d’avoir je ne sais pas moi 1 cas/mois par exemple, vous pouvez avoir 10 cas/jours, ce qui fait que les choses vont beaucoup plus vite. On fait de très grosses études ... C’était en surpuissance clairement, par rapport à l’efficacité qu’ils ont mesurée**”.* Chef de projets de recherche clinique dans l’industrie pharmaceutique.

Selon les répondants, un autre point essentiel de gain de temps rapporté concerne l’étape des discussions sur le prix des vaccins ; au lieu d’attendre la finalisation du développement des vaccins, les gouvernements ont entamé la négociation des prix des vaccins très rapidement alors que le développement était toujours en cours.

*“D’habitude avec un vaccin classique, c’est seulement une fois qu’on a trouvé le vaccin, qu’on a démontré qu’il fonctionne, qu’on a l’accord de mise sur le marché et tout ça, c’est seulement à ce moment-là qu’on va commencer à se dire bon bah maintenant est ce qu’il va être remboursé ? Est-ce qu’il ne va pas être remboursé ? Est-ce qu’il va être obligatoire ? est-ce qu’il ne va pas être obligatoire ? Et donc c’est seulement à ce moment-là que toute cette partie qu’on appelle post-marketing va se mettre en route et on va discuter de savoir bah finalement maintenant qu’on a démontré que le vaccin fonctionne, est-ce que pour autant il va être remboursé par exemple par la mutuelle ou pas ? Est ce qu’il va être obligatoire ou pas obligatoire ? Est-ce que ci ou est-ce que ça ? Tout ça c’est des points qui viennent d’habitude après. Ici on a discuté de tout ça très vite et très rapidement”.* Enseignante-chercheuse, ancienne employée de l’industrie pharmaceutique.

## 5.2. Contribution des acteurs clefs dans le développement rapide de ces vaccins

### 5.2.1. L’industrie pharmaceutique

Les entretiens réalisés ont révélé que les industriels pharmaceutiques étaient les leaders durant tout le processus de R&D des vaccins anti-covid-19. Leur apport se situe à toutes les étapes en partant des recherches pré-cliniques aux essais cliniques dont ils se sont chargés pratiquement tout seuls.

*“Alors clairement pour le développement vaccin c’est eux [industries pharmaceutiques] qui ont été les leaders... Donc pour la partie scientifique je pense qu’on est dans le même type de contribution que d’habitude. Maintenant pour la partie essais cliniques, les essais cliniques pour un vaccin c’est une telle machine j’ai envie de dire hein... C’est des milliers de patients qui sont rentrés comme je disais sur des périodes très courtes et tout ça. Là, c’est clairement pour le moment le secteur pharmaceutique, le secteur privé qui a la puissance de frappe j’ai envie de dire, pour pouvoir faire ces essais très rapidement... **c’est très clair que pour la partie développement, essais cliniques, fabrication tout ça et tout, c’est les firmes pharmas qui ont la force de frappe pour le faire.**”* Enseignante-chercheuse, ancienne employée de l’industrie pharmaceutique.

*“Ils ont les connaissances et le savoir-faire pour produire les vaccins. C’est donc eux qui ont fait avancer les choses. Je pense aussi que ce sont eux qui ont pris un risque, dans le sens où si vous consacrez une proportion X de votre personnel à ce développement, que vous ne savez*

*pas à l'avance si cela va payer parce qu'évidemment il y avait un point d'interrogation s'il y aurait un vaccin approprié qui répondrait à tous les critères.” Epidémiologiste-chercheur.*

Les interviewés rapportent que pour arriver à organiser des essais de cette ampleur en aussi peu de temps, les industries ont consacré la quasi-totalité de leurs ressources et équipes à la R&D des vaccins anti-covid-19.

*“Je pense que la grande contribution a été de dédier toutes les équipes à cette affaire. Donc toutes les lignes internes, surtout au niveau des biotech, dans les industries de biotechnologie ; c'est surtout à leur niveau que ça s'est passé. La plupart qui étaient dans la biotech ont dédié tout à covid, parce que c'était devenu compliqué de travailler sur autre chose. Donc ceux qui étaient dans la biotech ont dédié pratiquement tout. Quand vous alliez sur un truc de GSK dans la période, vous compreniez en même temps ce qui s'est fait. On ne parlait plus d'autres choses. Et vous allez sur le site de GSK, vous voyez covid, tout est dédié à covid ; donc en fait, les équipes, tous leurs travaux ont été réorientés vers trouver une solution pour vite sortir de la crise. Donc je pense qu'essentiellement la contribution qu'ils ont fait, c'est mettre ça en priorité. C'est mettre en priorité la sortie de crise, ou trouver une solution.” Pharmacien responsable recherche et développement dans l'industrie.*

### **5.2.2. Gouvernements et autorités publiques**

Il ressort des entretiens que les gouvernements et autorités publiques ont contribué au processus de plusieurs manières. D'abord à travers un investissement financier massif ; cet investissement consistait à soit financer directement les activités de R&D des laboratoires pharmaceutiques soit à établir des contrats d'achats anticipés du vaccin avant la fin de son développement. Cette dernière option en plus de fournir des fonds supplémentaires aux industries pour leur travaux avait l'avantage de leur garantir le marché et d'assurer que leur production sera écoulee.

*“Dès le début, ils ont en quelque sorte donné la garantie que lorsque le vaccin sera prêt, nous achèterons tant de millions de doses pour nos pays. Donc, en ce sens, c'est une sorte de couche de sécurité supplémentaire pour l'entreprise que cela vaut vraiment la peine d'investir du temps dans ce développement.” Epidémiologiste-chercheur.*

*“Donc le fait que quelque part il y avait une garantie derrière que ces vaccins seraient utilisés, que ces vaccins allaient être répandus largement et tout ça, bah ça a clairement permis alors soit un financement direct via le fait que les Etats ont préacheté des doses, soit en tout cas une facilité d'obtenir des financements...”*

*Vous [industries pharmaceutiques] n’êtes jamais vraiment sûrs que (1) ça va marcher parce que beaucoup d’échecs ; mais (2) vous n’êtes jamais vraiment sûrs que même si ça marche, est ce qu’après les autorités vont accepter de le rembourser ou pas ? ... vous n’êtes pas sûrs et donc voilà. Ça c'est à mon avis une grosse différence. **C’est qu’il y avait ce côté de dire, si vous trouvez un truc qui marche vous allez le vendre ça c'est sûr ; voir déjà même prévu avant même de le trouver**”* Enseignante-chercheuse, ancienne employée de l’industrie pharmaceutique.

Toutefois, un répondant a tenu à préciser qu’en dehors des Etats Unis avec l’Opération Warp Speed, aucun autre gouvernement n’a réellement contribué au financement direct de la recherche.

*“Les États-Unis dans l'opération Warp Speed... ont financé la recherche développement. L'Europe, ils ont attendu d'avoir les résultats pour prendre les « purchase agreement ». Au moment où Ursula Von Der Leyen<sup>3</sup> a initié les discussions avec Moderna, Moderna avait déjà les études de phase 3. Ils voulaient bien acheter des choses qui fonctionnaient. **Ils n'ont pris aucun risque en Europe. Les États-Unis, ils ont mis de l'argent sur la table avec des demandes de garantie en retour. En Europe, on n'a rien fait ; on n'a rien financé hein. Que ce soit bien clair entre nous. Je parle par rapport à Pfizer et ceux qui nous ont permis d'en sortir. Ça me fait mal de le dire mais ceux qui nous sortent de la pandémie, c'est Moderna et c'est BioNTech-Pfizer. Si on prend ces cas de figures sur ces 2 boîtes là, honnêtement, heureusement que le gouvernement américain était là pour faire du « funding ».**”* Chef de projets de recherche clinique dans l’industrie pharmaceutique.

Il a été aussi rapporté le rôle de coordination et d’accélération du processus qu’ont joué les gouvernements en facilitant par exemple l’organisation des essais cliniques (logistique, recrutements des participants...)

---

<sup>3</sup> Présidente de la Commission européenne

*“Certains pays ont coopéré pour tester les vaccins. Je sais donc que, par exemple, dans les premières étapes de la mise au point du vaccin, il y a un certain nombre de personnes qui y ont participé. Les individus en bonne santé qui subissent les premiers essais, disons. Et pour autant que je sache, cela s’est passé dans certains pays ; vous avez peut-être 4 pays différents dans le monde où c’était testé. Cela nécessite donc l’accord du pays en question.”*  
Epidémiologiste-chercheur.

Les répondants ont également souligné l’accélération de la revue des dossiers des vaccins anti-covid-19 par les autorités publiques à travers les agences de régulation pharmaceutiques. Ces dernières ont priorisé et consacré la quasi-totalité de leurs ressources au traitement des dossiers de la covid-19. Ce qui a permis d’accélérer la revue des dossiers de ces vaccins.

*“Au niveau de la FDA, dans les projets non-covid, le feedback qu'on recevait c'est qu'ils étaient débordés **parce qu'ils ont shifté toutes leurs ressources sur les revues des vaccins covid. C'était leur priorité public health numéro 1.**”* Chef de projets de recherche clinique dans l'industrie pharmaceutique.

*“Les équipes étaient beaucoup plus nombreuses et on travaillait beaucoup plus longtemps dans un intervalle de temps plus court sur les dossiers des vaccins. Il y a eu aussi une flexibilité du calendrier parce que généralement, on attend d'avoir un dossier complet avant de commencer l'analyse. Mais ici, **on avait ce qu'on appelle « rolling review »** ; ça veut dire que les firmes pharmaceutiques avaient la possibilité de soumettre des dossiers incomplets, progressivement aux [agences] réglementaires, qui avaient pris aussi l'habitude de poser des questions, des clarifications, de manière continue et interactive. Et ça a fait gagner plusieurs mois cette manière de travailler.”* Enseignante chercheuse, experte en revue réglementaire à l'AFMPS et à L'EMA.

*“Ils ont été plus rapides dans leur fonctionnement qu'ils ne l'auraient fait normalement. L'agence européenne du médicament, je pense avait aussi beaucoup de pression de la part des pays probablement, pour qu'ils prennent des décisions rapidement, pour qu'ils réduisent le temps nécessaire peut-être pour évaluer différents aspects des vaccins pour arriver à une décision et à une recommandation de lancer les vaccins pour l'utilisation.”* Epidémiologiste-chercheur.

### 5.2.3. Chercheurs et scientifiques

Selon les interviewés, les chercheurs et autres scientifiques ont aussi été d'une contribution non-négligeable dans le processus. Le processus de R&D des vaccins contre la covid-19 a capitalisé sur les travaux réalisés depuis plusieurs années.

*“La recherche n'est jamais « ex nihilo ». En fait, il y avait déjà des gens qui avaient travaillé sur des thématiques bien précises ; fait une administration d'ARN messager avec des liposomes, des choses comme ça... Il y a eu ces 10 – 15 dernières années, beaucoup de recherches qui ont été faites, mais par quelques groupes comme ça sur ce genre de thématiques déjà...même au niveau de mon équipe de recherche à Liège, il y avait déjà des choses qui étaient faites sur ce genre de thématique de biomédicaments, ... **la première contribution a été donc dans la recherche de tous les jours qui avait donné un terreau favorable à l'émergence de ce genre de choses.**” Pharmacien responsable recherche et développement dans l'industrie pharmaceutique.*

*“Le monde de la recherche a contribué aux connaissances disponibles jusque-là. Il y avait déjà beaucoup de publications sur des sujets liés aux vaccins qui ont probablement aidé à aller de l'avant avec le développement de ces vaccins actuels ; parce que je pense que c'est en partie une recherche interne qui a été faite par par exemple, Pfizer ou Moderna pour arriver à ce stade. Mais à part cela, **bien sûr, ils se sont également appuyés sur des connaissances générales dans le domaine scientifique qui ont déjà été générées plusieurs années auparavant.**” Epidémiologiste-chercheur.*

De même, une répondante à cette étude a souligné la forte mobilisation et la contribution désintéressée des scientifiques aux travaux de R&D des vaccins anti-covid-19.

*“Alors, je pense et ça c'est quelque chose qui est effectivement assez particulier qu'il y a eu une espèce d'élan de solidarité... On a été très nombreux quelque part à se mettre au service. On dit bah voilà, je vais consacrer une partie de mon temps, la plus grande possible à vous aider si vous avez besoin de connaissances en stats, si vous avez besoin de ci de ça et ben sachez que je suis là. Et donc j'ai aidé des gens avec ma petite pierre, ma petite brique. Il y en a eu d'autres dans d'autres domaines qui l'ont fait aussi. Et donc je pense que la contribution a été de mettre du temps à disposition là où peut-être que je ne l'aurais pas nécessairement fait pour une autre maladie ou pas dans cette proportion de temps là ou alors éventuellement j'aurais facturé mes services que je n'ai pas fait dans ce cas-ci et donc je pense qu'il y a eu*

*quand même une volonté. Il y a peut-être eu des exceptions mais tout le monde a voulu, a été d'accord pour donner de son temps, pour donner de son expertise. Et la première question posée c'est comment est-ce que je peux vous aider ? Qu'est-ce que je peux vous faire ? ... avant de dire combien vous allez me payer ? Est-ce que j'aurai mon nom sur l'article est ce que ceci, cela ? Donc ça je pense que vraiment c'est quelque chose qu'on peut reconnaître qu'il y a eu cette mise à disposition. Et je connais des gens qui travaillent dans des boîtes de consultance, donc eux c'est leur métier de se faire payer pour aider les firmes qui ont aidé des firmes de façon tout à fait gratuite et sans facturer les heures qu'ils passaient.”* Enseignante-chercheuse, ancienne employée de l'industrie pharmaceutique.

Enfin, les participants ont aussi remarqué le renforcement et l'adaptation au contexte de la R&D des vaccins anti-covid-19, des modes de collaboration, d'échanges et de partage de connaissances entre scientifiques.

*“Il y a eu beaucoup d'interactions entre les scientifiques experts du domaine pour arriver au développement de ces vaccins spécifiques. Vous le voyez aussi dans d'autres thématiques, je veux dire, qui sont moins compétitifs. Par exemple, je fais partie de groupes qui examinent l'efficacité des vaccins. Et puis vous voyez que **des experts se réunissent très souvent pour discuter** de l'impact, de comment traduire l'information dans d'autres pays... Je pense que cet échange mondial d'informations s'est vraiment élargi depuis la covid.”* Epidémiologiste-chercheur.

*“Tout a été accéléré. Habituellement, quelqu'un écrit un article ; au bout de 2, 3 ans, il y a un groupe qui travaille dessus et finit par écrire quelque chose qui contredit un peu une partie ou qui apporte un éclairage sur un aspect. Mais ici, c'est comme si tout avait été condensé et des discussions qui prennent le temps de la recherche, qui sont très longues, tout s'est fait de façon très accélérée.”* Pharmacien responsable recherche et développement dans l'industrie pharmaceutique.

### 5.3. Potentielles externalités de ce processus sur le futur de la R&D pharmaceutique

L'élément essentiel identifié dans les entretiens avec les professionnels inclus dans notre étude comme potentielle externalité du processus de R&D de vaccins anti-covid-19 est la prise de conscience des possibilités d'amélioration du processus de R&D pharmaceutique.

Ces améliorations concernent aussi bien la durée de la R&D que les mécanismes de financement.

*“Je pense que clairement maintenant, il y a un objectif d'efficacité en termes de temps, qui n'est pas le même que ce que c'était avant. Maintenant, on a démontré que c'était possible de délivrer un vaccin en un an...la question qui se pose, c'est pourquoi alors on va continuer à le faire en 10 ans, quand on peut le faire en un an ? Et donc ça clairement, ça a créé un changement dans le monde du vaccin”.* Cheffe de projets en R&D de vaccins dans l'industrie pharmaceutique.

*“J'ai vraiment l'espoir qu'on va tirer des leçons de ça et qu'il va pouvoir y avoir des leçons apprises et notamment je dirais sur le fait que c'est possible d'aller plus vite. Et donc déjà la première chose, c'est de se rendre compte que c'est possible de raccourcir le temps entre les différentes phases ; c'est possible de trouver l'argent plus rapidement ; c'est possible de trouver des volontés plus rapidement... Parce que déjà avant parfois les gens disaient ah bah de toutes façons ce n'est pas possible d'aller plus vite donc c'est comme ça, c'est comme ça...”*

*Mais moi ce que j'espère c'est que quand même les gens vont réfléchir sur se dire bah pourquoi est-ce qu'au niveau des administrations ça a pu aller plus vite ? Pourquoi est-ce qu'au niveau du recrutement des gens ça a pu aller vite ? Pourquoi est-ce qu'au niveau de travailler ensemble, ça a pu être possible ? Et que les gens vont tirer des leçons pour l'avenir.”* Enseignante-chercheuse, ancienne employée de l'industrie pharmaceutique.

*“Je pense qu'il y a eu un avant et un après covid. Les populations ont pris conscience d'un certain nombre de choses et les plus intellectuels, les plus intelligents vont réclamer plus... pour moi ça aura un impact du fait de la prise de conscience de la grande masse”* Pharmacien responsable recherche et développement dans l'industrie pharmaceutique.

Dans un autre registre, une professionnelle estime que l'ensemble du processus participera à la sensibilisation et l'éducation de la population générale sur la recherche clinique.

*“Après j'espère aussi que ça va un peu mettre les gens au courant de comment se passe la recherche clinique, de ce que c'est que la nécessité de l'importance de rentrer dans des essais cliniques, d'accepter d'être dans des essais cliniques, de comment fonctionne la recherche clinique.”* Enseignante-chercheuse, ancienne employée de l'industrie pharmaceutique.

D'après les répondants, la R&D des vaccins anti-covid-19 a prouvé l'efficacité des vaccins à ARN messenger. Cette technologie pourrait donc être utilisée pour développer des solutions thérapeutiques pour d'autres pathologies.

*“Bah c'est une « **Proof of concept** » car au niveau technologique pendant pas mal d'années, les gens ont regardé tous ces vaccins qui étaient basés sur les acides nucléiques et les résultats n'étaient pas terribles. Ici maintenant, **ça a démontré que ça fonctionne**”* Chef de projets de recherche clinique dans l'industrie pharmaceutique.

*“Ces vaccins à ARNm, qui sont maintenant utilisés pour la première fois, je pense que nous apprenons beaucoup sur la façon dont ils fonctionnent et sur leurs implications. Donc, je pense que **maintenant qu'il y a plus de sensibilisation et de compréhension de cette technologie, elle pourrait potentiellement être utilisée pour d'autres maladies.**”* Epidémiologiste-chercheur.

Selon l'épidémiologiste-chercheur interviewé, la priorisation du covid-19 aux dépens des autres pathologies entraînera un retardement de la R&D d'autres traitements.

*“Je dirais que le fait que maintenant autant de priorité soit accordée à la covid-19 a probablement mis d'autres maladies au second plan. La limitation des ressources et des personnels disponibles pour travailler sur d'autres thématiques a peut-être causé une négligence dans la poursuite du développement d'autres vaccins qui étaient à un stade de développement avancé mais qui se sont retrouvés moins prioritaires en comparaison à la covid.”* Epidémiologiste -chercheur.

En outre, en raison des investissements massifs consentis pour gérer la pandémie y compris ceux liés à la mise au point du vaccin, les participants s'attendent à un endettement des pays à la sortie de la crise.

*“Je pense que les pays finiront très endettés. **Beaucoup d'argent non disponible a été dépensé.** Et dans les prochaines années, il y aura une compensation pour cela ; **d'une manière ou d'une autre, ces réserves devront être reconstituées.**”* Epidémiologiste-chercheur.

Après ces éléments d'ordre général, nous avons choisi de présenter les autres potentielles répercussions rapportées par les participants à la présente étude en deux catégories : celles liées à une éventuelle prochaine pandémie et celles applicables à un contexte de routine.

### 5.3.1. Potentielles répercussions sur la gestion des prochaines pandémies

Les répondants ont estimé que la conduite de la R&D des vaccins contre la covid-19 entrainera une amélioration des capacités à répondre à une future urgence de santé publique.

*“A l’avenir, s’il y a quelque chose avec encore une priorité élevée, je pense qu’il y a maintenant une connaissance sur la façon de gérer cela et comment aller de l’avant plus rapidement... Mais je ne pense pas nécessairement qu’il en sera de même pour les problèmes de santé à faible priorité. Vous avez des maladies qui existent déjà depuis tellement d’années maintenant. Vous avez le VIH, vous avez le paludisme, des maladies qui n’ont toujours pas vraiment de vaccin disponible. Et je ne suis pas vraiment sûr que cela aura un impact positif sur ces maladies moins prioritaires.”* Epidémiologiste-chercheur.

Par ailleurs, cette préparation à répondre à une prochaine pandémie passe par le développement de vaccins universels pour les grandes familles de virus.

*“Par exemple, on se dit que la future pandémie sera un coronavirus et vous voulez développer un vaccin universel qui couvrirait par exemple tous les coronavirus, même les futurs émergents. Et on pourrait imaginer par exemple de créer ça et de trouver qu’est ce qui potentiellement sera d’office conservé ; créer un vaccin là-dessus et alors de l’amener en clinique, faire une phase 1, une phase 2, d’avoir l’immuno la dose qui est prête, tout ce que vous devez faire, c’est la phase 3. Ceci est envisageable”* Chef de projets de recherche clinique dans l’industrie pharmaceutique.

Une autre leçon rapportée par un répondant est relative au modèle opérationnel en période de crise qui doit être simple et autonome ; débarrassé de toute tracasserie bureaucratique.

*“Le modèle opérationnel qui fonctionne dans des situations de crise, ben c’est le modèle simple. Je veux dire avec une personne qui sait ce qu’elle doit faire et qui a l’autonomie pour faire ce qu’elle doit faire. Elle ne doit pas rendre de compte. Chez Pfizer et Moderna, c’est comme ça qu’ils ont fonctionné. Et ça me fait mal de le dire parce que nous on n’a pas été capable de fonctionner comme ça. Donc dans une certaine mesure, leur succès démontre notre échec”* Chef de projets de recherche clinique dans l’industrie pharmaceutique.

### 5.3.2. Potentielles externalités applicables à un contexte de routine

Selon la cheffe de projets en R&D de vaccins incluse dans notre étude, la crise de la covid-19 entrainera une reconfiguration du marché des vaccins avec l'arrivée de nouveaux acteurs.

*“Il y a de nouvelles entreprises qui se sont positionnées sur le marché des vaccins qui n'y étaient pas avant quoi. Et qui vont rester positionnées parce qu'elles vont pouvoir utiliser leur technologie dans d'autres maladies... Les entreprises qui étaient avant leaders sur le vaccin comme GSK n'est plus leader au jour d'aujourd'hui et le marché est partagé entre les différents acteurs. Et ce qu'il y a, c'est que maintenant des acteurs comme Pfizer, Moderna et cetera, ils ont un certain pouvoir parce qu'avec les profits qu'ils ont fait sur le vaccin COVID, Ben ils ont de l'argent en cash qu'ils peuvent réinvestir dans de nouvelles recherches. Et donc ils sont beaucoup mieux positionnés pour faire des investissements futurs et continuer à maintenir leur place sur le marché qu'une entreprise qui n'a pas fait des ventes aussi exceptionnelles que dans le passé et qui doit quelque part rattraper les autres quoi. Donc ça oui, je pense qu'il y a plus de « players » maintenant sur le marché. Et du coup, le marché va être plus divisé qu'avant. Et ça, ça va sans doute changer effectivement le marché en tant que tel. Maintenant, dans quelle mesure ça va être positif ou négatif pour la population, ça reste à voir. Parce que quand le marché est plus compétitif, ça va créer de l'innovation, ça va induire une certaine créativité au niveau des entreprises qui vont devoir se positionner et se différencier par rapport aux autres, donc ça peut être positif aussi.”* Cheffe de projets en R&D de vaccins dans l'industrie pharmaceutique.

Au-delà d'une utilisation de la technologie d'ARN messenger pour la mise au point de nouveaux traitements, une répondante s'attend même à une adaptation sous forme d'ARNm des vaccins existant sur le marché.

*“Je pense qu'il y a maintenant eu un gros changement... les industriels qui ont cette technique-là vont peut-être être amenés à reconsidérer des vaccins qui existent déjà sur le marché, de les redévelopper en format ARN pour être compétitif et créer un nouveau produit par rapport aux produits qui existent déjà... Par exemple, on pourrait très bien avoir un vaccin grippe qui est basé sur la technologie ARN et qui est produit très rapidement dans le contexte de la grippe ; alors que d'habitude le vaccin grippe, il est produit en utilisant des œufs, donc il y a toujours des moyens de production limités. Ici, ça pourrait être beaucoup plus facile de produire des vaccins grippe par exemple dans le futur ; ou des vaccins*

*combinés grippe-covid” Cheffe de projets en R&D de vaccins dans l’industrie pharmaceutique.*

Pour d’autres, il faut modérer les espoirs placés dans la technologie de l’ARN messager et *“reprendre la technologie pour ce qu’elle est. C’est un vecteur pour exprimer une protéine. Et donc dans le cadre de la pandémie, il a été utilisé pour exprimer un antigène qui permet de construire une réponse immunitaire. Maintenant, vous pouvez imaginer tout ce que vous voulez. Vous pouvez imaginer de produire des molécules biopharmaceutiques, par exemple des interleukines. Par exemple, quelqu’un qui souffre d’une maladie, je ne sais pas, je pense diabète ; il y a un problème avec l’insuline et un besoin d’insuline. Vous pouvez imaginer de remplacer une injection par ça. Le problème que vous allez avoir c’est qu’il va falloir quand même injecter le vaccin plusieurs fois parce que vous n’allez pas avoir une production qui est continue. Mais voilà, c’est ce genre de choses. Vous pouvez produire des molécules biopharmaceutiques comme de l’insuline, des interleukines, des cytokines, des chemokines ; vous pouvez imaginer de produire des fragments d’anticorps, des monoclonaux, le tout dépendant de ce que vous savez mettre dans la cassette parce que forcément, les RNA, on ne peut pas mettre tout ce qu’on veut dedans, il y a quand même une limite de taille.” Chef de projets de recherche clinique dans l’industrie pharmaceutique.*

La pandémie de la covid incitera plusieurs pays à renforcer les capacités de production de vaccins. A titre d’exemple, *“En Tunisie, là ils sont en train de penser à mettre sur pied un système de production de vaccins. Ils ont fait des appels d’offres dernièrement pour voir qui les aiderait à mettre sur pied.” Pharmacien responsable recherche et développement dans l’industrie pharmaceutique.*

Les participants estiment qu’on peut s’inspirer de la R&D des vaccins contre la covid-19 pour adapter la régulation et les mécanismes de financement en vue de mettre en place des procédures spécifiques favorisant l’accélération de la R&D pour certaines pathologies considérées prioritaires.

*“Je pense qu’il y a des pathologies qu’on peut cibler au niveau des autorités de régulation ; **on peut cibler des pathologies qui nécessitent qu’on accélère.** On dédie des équipes spécifiques à ce genre de pathologies-là ; parce que c’est ce qui s’est fait. Il y a eu beaucoup d’équipes qui ont travaillé dessus [la covid-19] de façon accélérée ; qui ont été dédiées à la réception des dossiers, analyse de telle chose, de tel autre aspect du dossier, ainsi de suite... Donc dédier des groupes au niveau des autorités de régulation à ces pathologies-là, bien*

*précisément pour accélérer le processus. Ça, c'est un élément. Parce qu'il y a aussi l'élément des moyens à mettre. Donc il faut définir les pathologies et y mettre les moyens financiers parce qu'on s'est rendu compte que quand on les met, ça permet d'accélérer.” Pharmacien responsable recherche et développement dans l'industrie pharmaceutique.*

De plus, le répondant suggère de garantir le marché pour ces pathologies prioritaires pour ainsi inciter les industriels à accélérer la recherche.

*“Okay, on a développé mais quel est le marché ? Qui achète ? Parce que ça, c'est important. Quand on développe quelque chose, quand des industriels ou des équipes de R&D dans une industrie veulent aller vers quelque chose, c'est une politique et on se dit, mais qu'est-ce qu'on gagnera à faire ça ? Est-ce qu'il y a véritablement un marché ? Est-ce qu'on va pouvoir écouler ? donc il faut que le financement pour l'achat soit mis à disposition. Donc au niveau des différents pays, tout partira de la politique de l'OMS. C'est l'OMS qui va déclencher les choses, au niveau par exemple des pays qui manquent de ressources. Que l'OMS puisse définir un certain nombre de pathologies, ... pour lesquelles il faut suivre pour que les industriels puissent trouver, puissent commercialiser. Parce qu'ils auront beau fabriquer pour le paludisme dont je parle, ce n'est pas dans les pays les plus riches. Ils auront beau fabriquer, si les autres n'ont pas les moyens d'acheter... Donc il faut que l'OMS définisse ça comme une priorité. Pas forcément la pathologie en elle-même, mais l'achat comme une priorité et comme ça, les instances internationales de financement pourront suivre parce qu'ils se baseront sur la politique de l'OMS. Si l'OMS ne fait pas ça, eux ils ne vont pas suivre.” Pharmacien responsable recherche et développement dans l'industrie pharmaceutique.*

Certains participants précisent toutefois qu'en dehors de situations d'urgence, il ne faut pas espérer des changements énormes du fait de la R&D des vaccins anti-covid-19 dans les années à venir, parce que *“méthodologiquement parlant on n'a pas développé grand-chose d'un point de vue recherche clinique, stats et tout ça” Enseignante-chercheuse, ancienne employée de l'industrie pharmaceutique.*

*“C'est que pour des groupes de pathologie qui sont des urgences, je pense que la régulation doit être adaptée. Maintenant, le système de régulation, le temps qui est mis a un rôle ; Il y a un objectif pour ça. C'est pour prendre le temps de bien vérifier toutes les étapes, pour être sûrs qu'aucune étape n'est brûlée ; pour être sûrs que toutes les études cliniques qui doivent être faites sont faites correctement ; pour ne pas prendre le risque d'administrer des thérapies*

*aussi bien préventives que curatives qui finalement sont des thérapies pilotes qui sont encore en phase de développement. Donc, c'est pour éviter ça qu'on prend le temps. Donc il y a bien un rôle pour ça.*” Pharmacien responsable recherche et développement dans l'industrie pharmaceutique.

Dans la même logique, un autre répondant ne s'attend pas à une augmentation des prises de risques sécuritaires avec un fonctionnement en parallèle sauf urgence de santé publique ou éventuellement pour certaines maladies saisonnières comme la grippe.

*“C'est possible dans une certaine mesure, mais clairement, si vous n'avez pas le Public Health Emergency, il n'y a pas de raison. Il n'y a pas de raison de faciliter le travail du sponsor parce que l'urgence n'est pas forcément là. Pour moi, on se donne les moyens en fonction du contexte. Hors contexte, je pense qu'on repasse sur des situations beaucoup plus séquentielles. Maintenant, si vous prenez par exemple un vaccin qui est saisonnier comme une future génération grippe ou un vaccin RSV, peut-être, vous avez un bon « case » pour aller vers les autorités et dire moi je vais faire mon analyse saisonnière parce que j'ai un pic et puis après je n'ai plus. Donc ce que je veux, c'est un vaccin qui prévient le pic. Et donc là, vu la nature saisonnière et la variabilité - comme on a en grippe - des souches au cours du temps, on a un bon « claim » pour dire on ne va pas faire un follow up sur 5 ans. On va faire un follow-up sur une année, saisonnier ; ça a dû sens... **La réalité de la pandémie n'est pas la réalité de maladies qui sont établies depuis longtemps. Par exemple les maladies saisonnières, c'est peut-être un peu l'intermédiaire.**”* Chef de projets de recherche clinique dans l'industrie pharmaceutique.

Les répondants estiment qu'en dehors des situations d'urgence, la garantie du marché par les Etats à travers les contrats d'achats anticipés ne sauraient se faire.

*“Je pense que dans le futur, s'il n'y a pas un besoin justifié comme c'était pour le COVID, il n'y a pas de raison que les gouvernements fassent des « advanced purchases ». Je pense que donc on va retourner alors dans l'ancien modèle où justement l'investissement est fait via des actionnaires. Et le retour sur investissement est fait via les ventes.”* Cheffe de projets en R&D de vaccins dans l'industrie pharmaceutique.

## 6. Discussion

### 6.1. Facteurs explicatifs de la rapidité de la mise au point des vaccins anti-covid-19

Les différents entretiens réalisés ont révélé que la rapidité de la mise au point des vaccins contre la covid-19 s'explique par plusieurs facteurs qui sont aussi rapportés dans la littérature. Le premier facteur évoqué est la maturité technologique et l'accumulation de connaissances avant la pandémie. Selon plusieurs auteurs, d'importantes avancées réalisées dans le domaine de la vaccinologie avant la pandémie de la covid-19 ont permis d'accélérer le processus (10,14).

Le contexte d'urgence et la grande priorisation de la mise au point d'un vaccin est le deuxième facteur soulevé par nos répondants. Comme l'expliquent Feraoun et al. (2021), la R&D contre la covid-19 a bénéficié d'une forte priorisation à l'échelle mondiale. Ce qui a sans doute justifié l'importance des moyens mobilisés (10,14).

L'adaptation de l'environnement réglementaire pour permettre une accélération de la revue règlementaire des dossiers des vaccins anti-covid-19 est également un facteur déterminant rapporté dans la littérature (14,30).

La rapidité des essais cliniques des vaccins en comparaison aux essais d'autres produits de santé permet aussi de justifier la vitesse de développement des vaccins anti-covid-19 (14).

Le développement des vaccins contre la covid-19 a aussi été accéléré par une prise de risques des firmes pharmaceutiques. Ces dernières ont avec l'aval des autorités réglementaires conduit certaines phases en parallèle et ont investi plusieurs centaines de millions de dollars américains dans le processus alors qu'elles ne disposaient pas de garanties de succès. Soulignons néanmoins les apports financiers des Etats qui ont permis de partager ce risque financier avec les industriels (14,30).

L'anticipation des négociations post marketing notamment celles relatives au prix des vaccins est aussi un élément important rapporté par les participants à notre étude que l'on retrouve dans la littérature scientifique (14,30). De même, la forte mobilisation des industriels pharmaceutiques a permis de dédier d'importants moyens financiers, logistiques et humains, à l'accélération du déroulement des essais cliniques (14,50).

## 6.2. Contribution des acteurs clefs dans le développement rapide des vaccins contre la covid-19

### 6.2.1. L'industrie pharmaceutique

Il ressort de nos entretiens que l'industrie pharmaceutique était au cœur du processus de mise au point des vaccins contre la covid-19 ; présente à toutes les étapes depuis les recherches précliniques jusqu'à la finalisation des vaccins. En plus de son expérience et de son savoir-faire, l'industrie pharmaceutique a mobilisé la quasi-totalité de ses ressources pour la R&D de vaccins.

Sans remettre en cause l'apport et la contribution de cet acteur clef à la mise au point des vaccins anti-covid-19, Plantec et al. (2021) relativisent et circonscrivent l'essentiel de la contribution de l'industrie pharmaceutique, aux activités de développement. En effet, avec l'essor des biotechnologies dans les années 1980, les coûts de la R&D ont explosé et se sont accompagnés d'une augmentation des taux d'échecs. Cette situation a poussé les industriels pharmaceutiques à considérablement réduire leurs activités de recherche pour se concentrer sur les activités de développement, laissant ainsi la recherche être dominée par les organismes publics de Recherche (OPR) et les hôpitaux (50). La figure 4 tirée de l'étude de Plantec et al. (2021), montre d'une part que l'essentiel des publications impliquant les industriels sont en collaboration avec les OPR et/ou les hôpitaux ; et d'autre part que malgré l'augmentation de la production scientifique des industriels en période de crise (moyenne de + 47% et record de +87% pour la crise covid), leur contribution demeure limitée à environ 5% de la totalité des publications. On peut en déduire que la recherche est principalement alimentée par les OPR et les hôpitaux (50).

La R&D des vaccins à ARN messenger a suivi la même tendance. Les industriels ne s'y sont véritablement intéressés qu'après la publication de Kariko et Weissman (2005) qui couronnait leurs recherches sur une technologie permettant la réduction de la réponse immunitaire antivirale à l'ARN messenger. L'ensemble des travaux de recherche qui ont conduit à cette découverte révolutionnaire avaient été réalisées sous la coupole de l'université de Pennsylvanie (25).

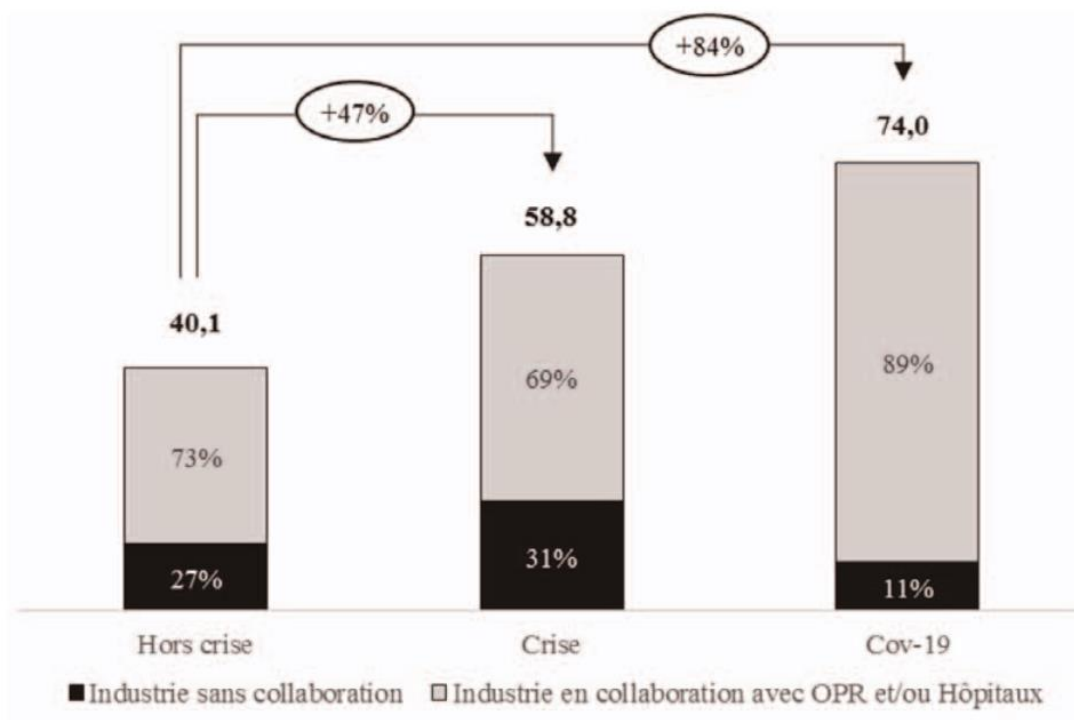


Figure 4: Nombre d'articles publiés en moyenne par an par les industriels et part des collaborations (OPR et/ou hôpitaux-) - (Source : Plantec et al. (2021))

La contribution de l'industrie pharmaceutique au processus de mise au point des vaccins anti-covid-19 se situe donc principalement dans la phase de développement. Les travaux de recherche ayant servi de base à la phase de développement ont principalement été réalisés par des chercheurs opérant dans le milieu académique et dans les hôpitaux.

### 6.2.2. Gouvernements et autorités publiques

D'après Bucher (2021), dans une situation de pandémie, les pouvoirs publics jouent un rôle clef pour diminuer l'incertitude et partager les risques avec les acteurs impliqués dans la recherche d'une solution. Cela passe par le financement de la recherche, la régulation du processus et la structuration de la demande (51).

Au cours de la R&D des vaccins contre la covid-19, on a observé des modes de financement directs et indirects (17,18). Le *Global Health Centre at the Graduate Institute* de Genève a identifié 14 pays ayant financé la R&D des vaccins anti-covid-19 à hauteur de 6 milliards de dollars américains (17). Parmi ces pays, les Etats-Unis et l'Allemagne sont les plus grands

contributeurs avec respectivement 2,3 milliards et 1,5 milliards de dollars américains investis (17). Ce financement direct a été complété par un financement indirect sous forme de contrats d'achats anticipés du vaccin pour lesquels l'UE et les Etats-Unis viennent en tête avec respectivement 22,5 milliards et 16,4 milliards de dollars américains dépensés (17,18,52).

Pour réguler le processus, différentes mesures ont été prises selon les pays. Les Etats Unis ont fait recours aux procédures d'urgence qui étaient déjà en place pour accélérer la mise sur le marché des nouveaux vaccins (51) ; alors que l'UE a utilisé sa procédure de mise sur le marché conditionnelle (13,15). Le Royaume-Uni en ce qui le concerne, s'est basé sur « les dispositions d'usage compassionnel qui permettent à un pays d'autoriser l'usage d'un médicament qui n'est pas (encore) autorisé dans l'UE » pour une autorisation de mise sur le marché du vaccin Cominarty de Pfizer/BioNTech dès le 2 décembre 2020 (11,51). Ces différentes procédures adoptées par les pays avaient en commun la priorisation des dossiers de la covid-19, la mobilisation d'importantes ressources humaines et matérielles et la revue en continu des dossiers.

Pour structurer la demande et contrôler les prix de cession des vaccins, les Etats ont, d'une part établi des contrats d'achats anticipés du vaccin et d'autre part procédé à des achats groupés (51). L'initiative COVAX (COVID-19 Vaccines Global Access) codirigée par l'alliance GAVI, le CEPI et l'OMS a permis de mener des négociations avec les industriels au nom de tous les pays membres (53). L'UE s'est chargée des discussions avec les firmes pharmaceutiques pour le compte des pays européens (54). En dépit de toutes ces initiatives, les prix des vaccins variaient d'un pays à un autre. On estime le prix des vaccins à vecteur adénoviral de Johnson & Johnson et d'AstraZeneca entre 2 et 4 dollars américains la dose. Les vaccins à ARN messagers de Pfizer/BioNTech et de Moderna coûteraient plus de 15 dollars américains la dose (51). Toussaint (2021) évoque même une décision de la firme Moderna pendant l'été 2021 de céder à 21,50 euros la dose de son vaccin à l'UE. Et ceci en dépit d'un accord précédent qui fixait la dose à 19,50 euros (55).

Pour Bucher (2021), il n'est donc pas possible d'affirmer que les Etats ont rempli leur mission de structuration de la demande.

### **6.2.3. Chercheurs et scientifiques**

Selon les interviewés, les chercheurs et autres scientifiques ont contribué au processus de R&D des vaccins contre la covid-19 par leurs travaux réalisés avant la crise. Ces travaux ont constitué un terreau favorable à la mise au point rapide des vaccins. Après le déclenchement de la crise, ils se sont fortement mobilisés, parfois de manière désintéressée pour accompagner les industriels dans leurs travaux. Enfin, ils ont renforcé et adapté au contexte de la R&D des vaccins anti-covid-19, les modes de collaboration, d'échanges et de partage de connaissances entre scientifiques.

Feraoun et al. (2021) rapportent que les résultats des travaux réalisés pour mettre au point des vaccins contre d'autres coronavirus comme le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV ont facilité la mise au point des vaccins contre la covid-19.

Comme cela s'observe pour les situations de crise, on a assisté à une augmentation du nombre de publications scientifiques durant la crise de la covid-19 (50). La rapidité de la propagation du virus et la nécessité de trouver une solution rapide a amené les chercheurs à adapter leur mode de collaboration pour une diffusion plus rapide des résultats de leurs travaux. D'après Vial-Bonacci (2021), 25% des 125000 publications sur la covid-19 enregistrées 10 mois après le début de la pandémie étaient sous forme de prépublication. Lors des épidémies liées aux virus Zika et Ebola, il avait fallu une année pour enregistrer respectivement 78 et 10 prépublications (56).

Par ailleurs, plusieurs revues ont donné un accès libre à leurs données sur le virus. On a également assisté à la création de nouvelles revues et bases de données entièrement dédiées à la covid-19 (57,58).

Toutes ces initiatives du monde de la recherche ont favorisé le développement rapide des vaccins anti-covid-19.

### 6.3. Potentielles externalités de ce processus sur le futur de la R&D pharmaceutique

Selon Plantec et al. (2021), « *les crises sont un catalyseur du changement* ». Elles permettent de remettre en cause les pratiques et de les améliorer. Dans la même logique, nos interviewés considèrent que la mise au point des vaccins contre la covid-19 a permis une prise de conscience des possibilités d'amélioration du processus de R&D pharmaceutique notamment en ce qui concerne la durée et les mécanismes de financement. Ce point de vue rejoint celui de Hanney et al. (2020) dont les travaux en vue d'une proposition de nouveau paradigme pour la R&D précèdent la survenue de la crise de la covid-19. Legrand & Tubeuf (2022) retiennent aussi du processus de développement de ces vaccins que la R&D peut être accélérée.

La littérature rapporte que la crise de la covid-19 a mis en lumière une méconnaissance du fonctionnement de la R&D des produits de santé par les populations et un besoin de renforcement de leur culture scientifique et médicale (14). Nos répondants estiment que l'ensemble du processus participera à la sensibilisation et à l'éducation de la population générale sur la R&D pharmaceutique.

Tout comme Legrand & Tubeuf (2022), les participants à notre étude relèvent que la priorisation de la covid-19 aux dépens des autres pathologies entraînera un retardement de la R&D d'autres traitements qui avaient été délaissés vu l'urgence de la covid-19.

Par ailleurs, en dépit du ralentissement de l'activité économique, les pays ont dû accroître leurs dépenses pour atténuer les effets économiques, sociaux et sanitaires de la pandémie. En 2020, les dépenses de santé des pays de l'OCDE ont augmenté de l'ordre de 5% (la croissance la plus rapide de ces 15 dernières années) alors qu'ils faisaient face à une réduction moyenne de 4,5% du PIB par habitant (59). La part du PIB consacré aux dépenses de santé est ainsi passée d'une moyenne de 8,8% en 2019 à une moyenne de 9,7% en 2020 (59). Dans la zone euro, ces mesures ont entraîné une augmentation de la dette qui est passée de 85,7% du PIB en 2019 à 96,9% du PIB en 2022 (60,61). Cette situation fait craindre à l'OCDE, une réduction des financements alloués à la R&D et un exode des scientifiques les plus qualifiés (32).

Après ces éléments d'ordre général, nous avons choisi de mener l'analyse des potentielles externalités qui ressortent de la présente étude en deux catégories : celles liées à une éventuelle prochaine pandémie et celles applicables à un contexte de routine.

### **6.3.1. Externalités sur la gestion des prochaines pandémies**

Les répondants ont estimé que le déroulement de la R&D des vaccins contre la covid-19 entrainera une amélioration des capacités à répondre à une future urgence de santé publique. En effet, plusieurs pays ont tiré des leçons de la gestion de la crise sanitaire pour améliorer leur capacité de réponse. Par exemple l'Union européenne envisage de mettre en place une Autorité européenne de préparation et de réponse aux urgences sanitaires, HERA (*Health Emergency Response Authority*). Cette institution sera dotée de compétences similaires à la BARDA des Etats Unis dont elle est inspirée (51,62). Elle impactera certainement les capacités de l'UE à prévenir, détecter et répondre aux urgences sanitaires.

Par ailleurs, la nécessité du développement de vaccins universels pour les grandes familles de virus comme mesure essentielle de préparation à une prochaine pandémie est une solution proposée par nos répondants que nous retrouvons dans la littérature (42,43).

Enfin, notre étude a montré une concordance entre nos entretiens et la littérature sur la nécessité de développer un nouveau paradigme favorisant le développement accéléré de vaccins pour répondre à une éventuelle situation d'urgence sanitaire. Les travaux menés actuellement par le CEPI visent la disponibilité d'un vaccin au bout de 100 jours de R&D en cas de pandémie. En attendant de voir cet objectif se réaliser, les leçons tirées des pratiques observées durant la crise covid permettent de pouvoir mettre au point des vaccins en 250 jours (42).

### **6.3.2. Potentielles externalités applicables à un contexte de routine**

Comme révélé durant nos entretiens, l'investissement dans la technologie de l'ARNm et des vaccins à vecteur adénoviral a permis aux nouveaux acteurs révélés par la crise de la covid-19 tels que Moderna et BioNTech de s'arroger une grosse part de marché des vaccins anti-covid-19. Le potentiel de ces nouvelles technologies combiné à l'avance pris par ces nouveaux acteurs et le repositionnement des anciens laisse présager de nouvelles alliances et une reconfiguration du marché des vaccins dans les prochaines années (25,39,51).

La R&D des vaccins anti-covid-19 a prouvé l'efficacité des vaccins à ARN messenger. Il faut s'attendre à un élargissement de l'utilisation de cette technologie à d'autres solutions thérapeutiques pour d'autres pathologies comme les cancers et les maladies saisonnières

comme la grippe (25,38,39). Cet élargissement inclut la mise au point de versions à ARNm de traitements existant sur le marché.

Soulignons néanmoins que certains professionnels interviewés sont moins enthousiastes. Ils estiment qu'il faut modérer les espoirs placés dans la technologie de l'ARN messenger qui ne devrait pas révolutionner la vaccinologie.

D'après Bucher (2021), le financement direct du développement des vaccins par des fonds publics à travers des organisations comme la BARDA et l'opération *Warp Speed*, a eu un impact sur la politique industrielle et la capacité nationale de production de vaccins des Etats-Unis. Au-delà du fait d'avoir sécurisé très rapidement les vaccins pour leur population, les Etats-Unis ont favorisé l'implantation sur leur territoire de nouvelles unités de production de vaccins utilisant les dernières technologies dans le domaine (51). Nous supposons que cette externalité s'observe également dans tous les autres pays qui ont hébergé les unités de production des laboratoires ayant investi dans la R&D des vaccins anti-covid-19.

80% des vaccins sont produits par des industries situées en Europe ou aux Etats Unis. Cette situation a généré des défis en termes d'iniquité vaccinale durant la crise de la covid-19 que les pays du sud entendent relever. Cela laisse entrevoir un développement et une augmentation des capacités de production de vaccins dans les pays à faibles et moyens revenus dans les prochaines années. Des pays comme le Sénégal, le Rwanda, l'Inde et le Maroc se sont déjà engagés dans le développement de leurs capacités de production de vaccins (45–47).

Enfin certains répondants s'attendent à voir après la covid-19, la mise en place d'un parcours et des conditions spécifiques à appliquer à des pathologies prioritaires dont la R&D devrait être accélérée. Cela impliquerait l'implémentation des mesures qui ont permis d'accélérer la R&D des vaccins anti-covid-19 comme le travail en parallèle, l'adaptation de la régulation et des mécanismes de financement incitatifs y compris la garantie du marché par des contrats d'achats anticipés pour ces pathologies prioritaires.

Soulignons toutefois que le processus de R&D des produits de santé tel qu'il est organisé et prévu répond à un besoin de garantie de la sécurité et de l'efficacité du produit final. Et les dispositions spéciales prises durant la pandémie ne sont pas faisables dans une pratique de routine. En dehors d'un contexte d'urgence mettant la R&D d'un traitement au sommet des préoccupations et de l'agenda politique, il ne sera pas possible de mobiliser le même niveau

de ressources financières provenant de divers acteurs (publics, philanthropiques et privés) comme cela a été le cas pour la covid-19. De même les modifications apportées au processus seront accueillies avec plus de réticence et scrutées dans les moindres détails avant leur adoption en régime normal. Les organismes de régulation n'accorderaient probablement pas une attention spéciale avec une priorisation dans la revue des dossiers à tous les traitements futurs. Le travail en parallèle ne sera probablement pas généralisé et le niveau de mobilisation et de collaboration observé entre les chercheurs pour la covid ne sera probablement pas le même pour tous les produits pharmaceutiques futurs.

#### 6.4. Types d'externalités identifiées suite à la R&D des vaccins anti-covid-19

L'analyse du processus de R&D des vaccins contre la covid-19 a révélé plusieurs types d'externalités. La mise au point des vaccins à ARN messenger aura des externalités technologiques sur le secteur de l'industrie pharmaceutique. De nombreux laboratoires ont déjà indiqué qu'ils utiliseront cette technologie pour la mise au point de leurs futurs vaccins. La technologie est également envisagée pour les traitements d'autres maladies comme les cancers (39). De même la mise au point des prototypes de vaccins pour les principales familles de pathogènes pour répondre à une éventuelle prochaine pandémie est une externalité technologique car elle se base sur la facilité de la production à grande échelle permise par la technologie de l'ARN messenger pour améliorer les capacités de réponse aux urgences sanitaires.

La technologie des vaccins à ARN messenger a été portée par de nouveaux acteurs et de « petits » laboratoires. Vu ses avantages et ses performances, cette technologie occupe désormais une place importante dans les technologies vaccinales. Plusieurs autres laboratoires pharmaceutiques notamment les leaders du marché des vaccins (de l'ère pré-covid-19) comme GSK, Merck ou Sanofi déploient des efforts pour rattraper leur retard et être en mesure de mettre sur le marché des vaccins à ARN messenger dans le futur. Les laboratoires Sanofi par exemple ont annoncé leur plan d'investir 400 millions d'Euros par an dans un nouveau centre d'excellence entièrement dédié au développement de vaccins à ARN messenger (25,63). Il s'agit donc d'une externalité de réseaux ou d'adoption. Les externalités de réseaux concernent aussi les vaccins à vecteur adénovirus dont l'efficacité a été confirmée par cette pandémie. Ils feront aussi l'objet d'adoption par d'autres firmes (41). La décision de plusieurs pays d'augmenter leurs capacités de production des vaccins d'une part et de mettre en place des

unités de production de vaccins à ARN messenger d'autre part constitue aussi une externalité d'adoption de la R&D des vaccins contre la covid-19.

L'ensemble des éléments mentionnés ci-dessus comme externalités de réseaux sont également des externalités stratégiques. Car la décision d'investir plusieurs centaines de millions de dollars américains dans le développement d'un nouveau type de vaccins ou dans la construction d'unités de productions sont des décisions stratégiques. Par ailleurs, l'entrée sur le marché des vaccins de nouveaux acteurs va impacter les plans et prévisions des autres laboratoires qui par conséquent devront réajuster leurs plans et stratégies. On observera dans les prochaines années des collaborations entre des firmes comme celle entre les laboratoires Pfizer et BioNTech.

Certaines répercussions du processus de R&D des vaccins anti-covid-19 peuvent être qualifiées d'externalités comportementales car de nombreuses pratiques futures seront inspirées par la R&D de ces vaccins. C'est le cas de la mise en place de l'autorité européenne de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (HERA) ; de la proposition de nouveaux paradigmes de R&D pharmaceutique en période de crise et de la mise en place d'un parcours et des conditions spécifiques à appliquer à des pathologies prioritaires dont la R&D devrait être accélérée.

Nous n'avons pas identifié d'externalité pécuniaire dans ce processus. D'abord parce que c'est la première fois que des vaccins sont mis au point contre la covid-19 qui elle aussi est une pathologie nouvellement apparue. Une externalité pécuniaire suppose qu'une ancienne version du produit existe et que la nouvelle version fruit de la R&D, ne coûte pas plus cher que l'ancienne. Par ailleurs, il ne serait pas logique de comparer les prix de vente des vaccins anti-covid-19 à d'autres vaccins dans le cadre de l'analyse des externalités pécuniaires car ce sont des vaccins différents utilisant des technologies différentes et offrant des protections contre des maladies différentes. De plus, nous estimons que le prix de vente des vaccins contre la covid-19 a été influencé par le contexte pandémique et la forte demande mondiale ; et par conséquent ne saurait être comparé avec le prix de vaccins mis sur le marché dans des contextes de moindre urgence.

## 6.5. Limites et réflexivité

La démarche qualitative n'a pas vocation à produire des résultats généralisables à toute une population. Ainsi nous avons conscience que nos conclusions doivent être contextualisées à l'échantillon interrogé. Toutefois, nous n'avons pas de raison de penser que nos résultats sont déconnectés de la réalité. La cohérence et la complémentarité observées entre nos entretiens et la littérature confortent la fiabilité de nos résultats.

Nous reconnaissons néanmoins que le profil et le parcours des experts interviewés pourraient biaiser l'apport de l'industrie pharmaceutique aux dépens d'autres acteurs moins représentés dans cette étude.

Aussi, les avis recueillis ne sont pas ceux des entreprises, de l'industrie pharmaceutique ou des institutions dont relèvent nos répondants. Il est tout à fait possible que les avis et analyses des individus soient divergents des positions officielles de leurs employeurs. Ce travail mériterait d'ailleurs d'être enrichi en le complétant par les analyses officielles des compagnies dans l'industrie pharmaceutique et les institutions publiques.

Il faut aussi rappeler que nous avons enregistré un fort taux de refus dans nos invitations à participer à notre étude. Cela s'explique principalement par la méfiance et l'astreinte à la confidentialité qui caractérise le secteur pharmaceutique. En conséquence, il se pourrait que les personnes ayant accepté participer à cette étude se soient retenues d'aborder certains sujets pour ne pas enfreindre les clauses de confidentialité auxquelles elles sont tenues par leurs contrats de travail.

Par ailleurs, la constitution d'un échantillon intentionnel et de convenance peut générer des biais de sélection.

Enfin le fait d'avoir tenu la totalité de nos entretiens à distance a peut-être influencé nos résultats ; car la dynamique des entretiens en présentiel aurait pu favoriser l'émergence d'autres résultats.

## 7. Conclusion

La rapidité de la mise au point des vaccins contre la covid-19 est l'un des principaux exploits scientifiques du début du 21<sup>ème</sup> siècle. Cette prouesse a été favorisée par plusieurs facteurs et par les apports de divers acteurs. Ce mémoire a pour objectif d'analyser les adaptations ayant favorisé le développement rapide de ces vaccins, les contributions des différents acteurs et les répercussions de l'ensemble du processus de leur R&D sur le secteur pharmaceutique.

Notre étude a montré que la R&D des vaccins anti-covid-19 a été accélérée par la maturité technologique et l'accumulation de connaissances avant la pandémie ; le contexte d'urgence et la mobilisation d'importants moyens financiers techniques et humains. Le processus a aussi été accéléré par l'environnement réglementaire en vigueur pendant la crise, le développement industriel à risque et la rapidité des essais cliniques des vaccins.

Nous avons également mis en évidence le rôle des acteurs clefs que sont les industriels pharmaceutiques, les gouvernements et autorités publiques et les chercheurs et académiques.

Les experts interrogés dans le cadre de ce travail estiment que la R&D des vaccins anti-covid-19 aura des impacts sur le futur du secteur pharmaceutique. Le premier impact évoqué est la prise de conscience de la possibilité d'amélioration du processus notamment en ce qui concerne sa durée et ses mécanismes de financement. Notre étude a aussi montré que les leçons tirées de la gestion de la crise de la covid-19 permettront d'améliorer les capacités de gestion des crises à venir.

La R&D des vaccins anti-covid-19 a permis de prouver l'efficacité des nouvelles technologies vaccinales que sont les vaccins à adénovirus et les vaccins à ARN messenger. Ces derniers suscitent de nombreux espoirs dans le domaine de la vaccinologie mais aussi pour la mise au point de traitements ciblant d'autres pathologies comme les cancers ou la grippe.

L'analyse de l'ensemble de ces répercussions sous l'angle de la théorie économique des externalités nous a permis d'identifier des externalités technologiques, de réseaux, de comportements et des externalités stratégiques.

Il serait intéressant d'approfondir la réflexion sur les externalités de la R&D des vaccins anti-covid-19 sur le secteur pharmaceutique par une étude focalisée sur l'analyse officielle des compagnies pharmaceutiques et des institutions publiques concernées.

## 8. Bibliographie

1. RAHMAN S, MONTERO MTV, ROWE K, KIRTON R, KUNIK F. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. mai 2021;1-21.
2. HU B, GUO H, ZHOU P, SHI ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 6 oct 2020;1-14.
3. GAY R, GUILLAS-CAVAN K. La gestion sanitaire de l'épidémie de Covid-19 par les États : recettes communes et logiques nationales. *Chron Int IRES*. 2020;171(3):3-25.
4. BERDIGALIYEV N, ALJOFAN M. An overview of drug discovery and development. *Future Med Chem*. mai 2020;12(10):939-47.
5. UMSCHIED CA, MARGOLIS DJ, GROSSMAN CE. Key Concepts of Clinical Trials: A Narrative Review. *Postgrad Med*. sept 2011;123(5):194-204.
6. STANLEY K. Design of Randomized Controlled Trials. *Circulation*. 6 mars 2007;115(9):1164-9.
7. RICH K. An overview of clinical trials. *J Vasc Nurs*. 1 mars 2004;22(1):32-4.
8. ERNEST P, JANDRAIN B, SCHEEN AJ. FORCES ET FAIBLESSES DES ESSAIS CLINIQUES. *Rev Med Liège*. 2015;5.
9. KARPINSKI TM, OZAROWSKI M, SEREMAK-MROZIKIEWICZ A, WOLSKI H, WLODKOWIC D. The 2020 race towards SARS-CoV-2 specific vaccines. *Theranostics*. 2021;11(4):1690-702.
10. FERAOUN Y, MAISONNASSE P, GRAND RL, BEIGNON AS. COVID-19, des vaccins à la vitesse de l'éclair. *médecine/sciences*. 1 août 2021;37(8-9):759-72.
11. UK GOVERNMENT. Conditions of Authorisation for COVID-19 Vaccine Pfizer/BioNTech (Regulation 174) [Internet]. GOV.UK. 2021 [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-covid-19/conditions-of-authorisation-for-pfizerbiontech-covid-19-vaccine>
12. QUEK E, TAHIR H. COVID-19 vaccines: what happened to evidence-based medicine? *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. 2 févr 2021;82(2):1-4.
13. COMMISSION EUROPÉENNE. DÉCISION D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION du 21.12.2020 portant autorisation de mise sur le marché conditionnelle conformément au règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil pour le médicament à usage humain « Comirnaty - Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 » [Internet]. 2020 [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201221150522/dec\\_150522\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201221150522/dec_150522_fr.pdf)
14. LEGRAND C, TUBEUF S. Le développement des vaccins antiCovid-19 est-il allé trop vite ? Regards Économiques Focus 29. mars 2022;

15. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines [Internet]. 2021 [cité 16 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines_en.pdf)
16. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Coronavirus Treatment Acceleration Program (CTAP) [Internet]. FDA. FDA; 2022 [cité 16 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/coronavirus-covid-19-drugs/coronavirus-treatment-acceleration-program-ctap>
17. GLOBAL HEALTH CENTRE AT THE GRADUATE INSTITUTE, Geneva. COVID-19 Vaccine R&D Funding [Internet]. Knowledge Portal. 2022 [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.knowledgeportal.org/covid19-r-d-funding>
18. SIDDALINGAIAH SV. Operation Warp Speed Contracts for COVID-19 Vaccines and Ancillary Vaccination Materials [Internet]. Congressional Research Service (CRS); 2021 mars p. 4. (CRS INSIGHT). Report No.: IN11560. Disponible sur: <https://crsreports.congress.gov/product/pdf/IN/IN11560>
19. BLOOMBERG. Inside Operation Warp Speed's \$18 Billion Sprint for a Vaccine. Bloomberg.com [Internet]. 29 oct 2020 [cité 2 mars 2022]; Disponible sur: <https://www.bloomberg.com/news/features/2020-10-29/inside-operation-warp-speed-s-18-billion-sprint-for-a-vaccine>
20. BACH L, LHUILLERY S. Recherche et externalités : tradition économique et renouveau. In: Innovations et performances : approches interdisciplinaires. Editions de l'EHESS. Paris; 1998. p. 339-67.
21. CORNU M, ORSI F, ROCHFELD J. Dictionnaire des biens communs. Presses Universitaires de France; 2021. 1818 p.
22. VARIAN HR. Analyse microéconomique. 3ème. De Boeck Supérieur; 2008. 580 p.
23. STEYER A, ZIMMERMANN JB. Externalités de réseau et adoption d'un standard dans une structure résiliaire. Rev Déconomie Ind. 1996;76(1):67-90.
24. DAVID PA. Clio and the Economics of QWERTY. Am Econ Rev. 1985;75(2):332-7.
25. VEUGELERS R. mRNA vaccines: a lucky shot? Bruegel [Internet]. déc 2021 [cité 6 mai 2022]; Disponible sur: <https://www.bruegel.org/2021/12/mrna-vaccines-a-lucky-shot/>
26. BOIVIN C, VENCATACHELLUM D. Externalités et coopération en recherche et développement : une reconceptualisation. Actual Économique. 9 févr 2009;74(4):633-49.
27. JOLY PB. Le rôle des externalités dans les systèmes d'innovation: Nouveaux regards sur le dilemme de la propriété intellectuelle. Rev Econ. 1992;43(4):13.
28. LE POINT. Covid-19 : Sanofi abandonne son vaccin à ARN messenger. Le point [Internet]. 28 sept 2021 [cité 3 juin 2022]; Disponible sur:

[https://www.lepoint.fr/sante/covid-19-sanofi-abandonne-son-vaccin-a-arn-messenger-28-09-2021-2445006\\_40.php](https://www.lepoint.fr/sante/covid-19-sanofi-abandonne-son-vaccin-a-arn-messenger-28-09-2021-2445006_40.php)

29. BILLINGTON J, DESCHAMPS I, ERCK SC, GERBERDING JL, HANON E, IVOL S, et al. Developing Vaccines for SARS-CoV-2 and Future Epidemics and Pandemics: Applying Lessons from Past Outbreaks. *Health Secur.* juin 2020;18(3):241-9.
30. HANNEY SR, WOODING S, SUSSEX J, GRANT J. From COVID-19 research to vaccine application: why might it take 17 months not 17 years and what are the wider lessons? *Health Res Policy Syst.* 8 juin 2020;18(1):61.
31. BOK K, SITAR S, GRAHAM BS, MASCOLA JR. Accelerated COVID-19 vaccine development: milestones, lessons, and prospects. *Immunity.* 10 août 2021;54(8):1636-51.
32. OCDE. Comment la pandémie de COVID-19 va-t-elle remodeler la science, la technologie et l'innovation ? [Internet]. OECD. 2021 [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/comment-la-pandemie-de-covid-19-va-t-elle-remodeler-la-science-la-technologie-et-l-innovation-89d655e5/>
33. LURIE N, SAVILLE M, HATCHETT R, HALTON J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med.* 21 mai 2020;382(21):1969-73.
34. CHOW SC, SONG F. Adaptive Clinical Trial Design. In: *Quantitative Methods for HIV/AIDS Research.* Chapman and Hall/CRC; 2017.
35. RICHEY EA, LYONS EA, NEBEKER JR, SHANKARAN V, McKOY JM, LUU TH, et al. Accelerated Approval of Cancer Drugs: Improved Access to Therapeutic Breakthroughs or Early Release of Unsafe and Ineffective Drugs? *J Clin Oncol.* 10 sept 2009;27(26):4398-405.
36. SHULKIN D. What Health Care Can Learn from Operation Warp Speed. *NEJM Catal Innov Care Deliv* [Internet]. 21 janv 2021 [cité 7 avr 2022]; Disponible sur: <https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.21.0001>
37. BURKI T. Equitable distribution of COVID-19 vaccines. *Lancet Infect Dis.* 1 janv 2021;21(1):33-4.
38. MIAO L, ZHANG Y, HUANG L. mRNA vaccine for cancer immunotherapy. *Mol Cancer.* 25 févr 2021;20(1):41.
39. MENNECHET FJD, SIATKA C. La révolution des vaccins à ARN contre les maladies infectieuses. *SALES PROPRES.* 2021;15.
40. CHANG J. Adenovirus Vectors: Excellent Tools for Vaccine Development. *Immune Netw.* 15 févr 2021;21(1):e6.
41. JOE CCD, SEGIREDDY RR, OLIVEIRA C, BERG A, LI Y, DOULTISINOS D, et al. Accelerating manufacturing to enable large-scale supply of a new adenovirus-vectored vaccine within 100 days [Internet]. *bioRxiv*; 2021 [cité 19 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.22.473478v1>

42. SAVILLE M, CRAMER JP, DOWNHAM M, HACKER A, LURIE N, VAN DER VEKEN L, et al. Delivering Pandemic Vaccines in 100 Days — What Will It Take? *N Engl J Med* [Internet]. 2 mars 2022 [cité 19 mars 2022]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2202669>
43. UNIVERSITE D'ANVERS. Vaccinopolis | Centre for Evaluation of Vaccination | University of Antwerp [Internet]. 2022 [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.uantwerpen.be/en/research-groups/centre-for-evaluation-vaccination/vaccinopolis/>
44. HODGSON J. The pandemic pipeline. *Nat Biotechnol*. 20 mars 2020;38(5):523-32.
45. ASUNDI A, O'LEARY C, BHADLIA N. Global COVID-19 vaccine inequity: The scope, the impact, and the challenges. *Cell Host Microbe*. 14 juill 2021;29(7):1036-9.
46. FU X, BUCKLEY PJ, SANCHEZ-ANCOCHEA D, HASSAN I. The world has a unique opportunity: Accelerating technology transfer and vaccine production through partnerships. *J Int Bus Policy* [Internet]. 10 nov 2021 [cité 7 avr 2022]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1057/s42214-021-00124-7>
47. KUMRAJ G, PATHAK S, SHAH S, MAJUMDER P, JAIN J, BHATI D, et al. Capacity Building for Vaccine Manufacturing Across Developing Countries: The Way Forward. *Hum Vaccines Immunother*. 31 déc 2022;18(1):2020529.
48. PAILLE P, MUCCHIELLI A. Chapitre 1 - Choisir une approche d'analyse qualitative. In: *L'analyse qualitative en sciences humaines et sociales* [Internet]. Paris: Armand Colin; 2012 [cité 23 juin 2022]. p. 13-32. (Collection U). Disponible sur: <https://www.cairn.info/l-analyse-qualitative-en-sciences-humaines--9782200249045-p-13.htm>
49. PAILLE P, MUCCHIELLI A. Chapitre 11 - L'analyse thématique. In: *L'analyse qualitative en sciences humaines et sociales* [Internet]. Paris: Armand Colin; 2012. p. 231-314. (U). Disponible sur: <https://www.cairn.info/l-analyse-qualitative-en-sciences-humaines--9782200249045-p-231.htm>
50. PLANTEC Q, STERNBERGER C, MASSON PL, WEIL B. Crises sanitaires et contributions industrielles à la recherche scientifique. *Rev Francaise Gest*. 2 déc 2021;299(6):11-29.
51. BUCHER A. Production des vaccins : Quels enseignements tirer de l'expérience COVID ? *Terra Nova*. 22 janv 2021;21.
52. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES. BARDA'S Rapidly-Expanding COVID-19 Medical Countermeasure Portfolio [Internet]. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.medicalcountermeasures.gov/app/barda/coronavirus/COVID19.aspx>
53. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS). COVAX : collaboration en vue d'un accès mondial et équitable aux vaccins contre la COVID-19 [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/initiatives/act-accelerator/covax>

54. COMMISSION EUROPÉENNE. Stratégie de l'Union européenne concernant les vaccins contre la COVID-19 [Internet]. 2020 [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0245&from=FR>
55. TOUSSAINT E. Coronavirus : Biens communs mondiaux contre Big Pharma [Internet]. CADTM. 2022 [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.cadtm.org/Coronavirus-Biens-communs-mondiaux-contre-Big-Pharma>
56. VIAL-BONACCI M. L'impact de la crise de la COVID-19 sur les pratiques et usages des prépublications des chercheurs en sciences du vivant et de la médecine : questionner leur légitimité. [Internet]. Université de Lyon; 2021. Disponible sur: <https://www.enssib.fr/bibliotheque-numerique/documents/70354-1-impact-de-la-crise-de-la-covid-19-sur-les-pratiques-et-usages-des-prepublications-des-chercheurs-en-sciences-du-vivant-et-de-la-medecine-questionner-leur-legitimite.pdf>
57. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM) OF THE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Public Health Emergency COVID-19 Initiative - PMC [Internet]. 2020 [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/about/covid-19/>
58. RAGOT M. Publications et données COVID-19 [Internet]. CNRS | Science Ouverte. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.science-ouverte.cnrs.fr/publications-et-donnees-covid-19/>
59. Morgan D, Xiang F. Tendances récentes des dépenses de santé dans les pays de l'OCDE, et réactions aux chocs économiques et épidémiques. *Médecine Mal Métaboliques*. mai 2022;16(3):214-24.
60. OCDE. Perspectives économiques de l'OCDE, Volume 2022 Numéro 1 [Internet]. OECD; 2022 [cité 15 juill 2022]. (Perspectives économiques de l'OCDE; vol. 2022). Disponible sur: [https://www.oecd-ilibrary.org/economics/perspectives-economiques-de-l-ocde/volume-2022/issue-1\\_e4e49c4e-fr](https://www.oecd-ilibrary.org/economics/perspectives-economiques-de-l-ocde/volume-2022/issue-1_e4e49c4e-fr)
61. GURRIA A. The rise in public debt caused by the COVID-19 crisis and the related challenges - OECD [Internet]. 2021 [cité 15 juill 2022]. Disponible sur: [https://read.oecd-ilibrary.org/view/?ref=1095\\_1095388-c81ladkfnx&title=The-rise-in-public-debt-caused-by-the-COVID-19-crisis-and-the-related-challenges&\\_ga=2.29476477.392720225.1627974165-1528466270.1570629137](https://read.oecd-ilibrary.org/view/?ref=1095_1095388-c81ladkfnx&title=The-rise-in-public-debt-caused-by-the-COVID-19-crisis-and-the-related-challenges&_ga=2.29476477.392720225.1627974165-1528466270.1570629137)
62. ANDERSON M, FORMAN R, MOSSIALOS E. Navigating the role of the EU Health Emergency Preparedness and Response Authority (HERA) in Europe and beyond. *Lancet Reg Health – Eur* [Internet]. 1 oct 2021 [cité 13 mai 2022];9. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(21\)00180-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(21)00180-0/fulltext)
63. SANOFI. Sanofi annonce la création d'un Centre d'excellence dédié aux vaccins à ARNm - Sanofi [Internet]. 2021 [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.sanofi.com/fr/media-room/communiqués-de-presse/2021/2021-06-29-08-00-40-2254458>