

# ÉPIDÉMIE DE COVID : CONSÉQUENCES ET PROPOSITIONS POUR LE FUTUR DE NOTRE INDUSTRIE

Pierre-Étienne Bost, Yves Lévi et René Amalberti

Membres de l'Académie des technologies

Séance du 26 janvier 2022

## Résumé

L'épidémie de Covid a mis en exergue notre vulnérabilité aux maladies infectieuses, en raison de l'intensité des échanges internationaux, du vieillissement de la population et de la prévalence de l'obésité. Elle a révélé notre impréparation chronique à ce type de crise : nous avons tendance à nous rassurer en nous référant au passé au lieu de faire face à l'inconnu. En revanche, on a mieux compris l'évolution des pandémies liée à trois facteurs, la contagiosité du virus, l'intensité des interactions entre personnes, et l'efficacité du vaccin. Elle a également été une source d'innovations technologiques, notamment du côté des vaccins et des autotests, tout en remettant au goût du jour des accessoires négligés, comme le masque ou les purificateurs d'air. Et elle nous a enseigné l'humilité : il reste toujours difficile de prédire les prochaines pandémies et caractéristiques des prochains variants du virus.

La crise a également constitué un immense défi pour l'industrie du médicament tout en montrant ses capacités d'adaptation, notamment dans l'accélération de la production de vaccins. En France, la crise a révélé la fragilisation du tissu industriel, devenu très dépendant de pays situés hors d'Europe et notamment de la Chine. Parmi les explications, l'organisation professionnelle *Les Entreprises du médicament* cite la contraction du marché intérieur, les délais d'accès au marché pour les nouveaux médicaments, la fiscalité sectorielle, la complexité et l'instabilité des normes. En matière de relocalisation, elle préconise de concentrer les efforts sur les médicaments dont la rupture d'approvisionnement est un risque majeur pour les patients, et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique ; d'améliorer l'attractivité et la compétitivité du territoire national pour l'ensemble des produits de santé ; de travailler à l'échelon européen ; et enfin d'optimiser les capacités de production existantes.

## Intervenants

### Anne-Claude Crémieux

Infectiologue, professeure en maladies infectieuses à l'hôpital Saint-Louis de Paris

### Philippe Lamoureux

Directeur général de l'organisation professionnelle « Les Entreprises du médicament »

### Michèle Guimon

Institut national de recherche et de sécurité

### Bruno Courtois

Institut national de recherche et de sécurité

## Sommaire

|   |   |
|---|---|
| Qu'avons-nous appris de la Covid ?              | 2 |
| Comment relocaliser l'industrie du médicament ? | 4 |
| Typologie des masques et purificateurs d'air    | 7 |
| Débats  | 8 |



## Qu'avons-nous appris de la Covid ?

Anne-Claude Crémieux

### La redécouverte de notre vulnérabilité

Jusqu'au XX<sup>e</sup> siècle, les maladies infectieuses constituaient l'une des causes majeures de mortalité. La peste noire qui a frappé l'Europe au XIV<sup>e</sup> siècle a fait chuter la population de 85 millions en 1347 à 60 millions en 1400, et celle-ci n'a retrouvé son niveau initial que deux siècles plus tard. Dans les années 1970, grâce aux progrès en matière d'hygiène, au développement spectaculaire de la vaccination et, surtout, à l'arrivée des antibiotiques, qui a permis de réduire de 80 % la mortalité des maladies bactériennes, on a pu croire que les maladies infectieuses appartenaient au passé.

Le SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) a brutalement mis en exergue notre vulnérabilité à ces maladies, liée à trois facteurs principaux. Le premier est l'intensité et la rapidité des échanges internationaux. Dès 1905, Arnold Netter notait que « *La grippe de 1889-1890, époque où l'on use de chemins de fer et de trains express, a mis beaucoup moins de temps à venir de Saint-Petersbourg à Paris que les épidémies précédentes* ». En 2003, le SRAS a traversé la planète en quelques jours.

Le deuxième facteur est le vieillissement de la population, qui se traduit par l'augmentation des polyopathologies, celles-ci entraînant un accroissement de la vulnérabilité aux infections et à la résistance bactérienne. Les décès liés au Covid sont relativement rares avant l'âge de 50 ans mais leur nombre est multiplié par 11 lorsque les patients ont plus de 80 ans, avec une augmentation régulière au fil des tranches d'âge.

Un troisième facteur de vulnérabilité est la prévalence de l'obésité dans le monde occidental. Tous les sujets jeunes traités pour le Covid dans les services de réanimation souffraient d'obésité.

### La prise de conscience de notre impréparation

La deuxième leçon majeure de cette pandémie est notre impréparation récurrente à ces phénomènes. En 2007, dans un rapport de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) consacré à la sécurité sanitaire mondiale au XXI<sup>e</sup> siècle, ce n'est pas le SRAS qui était présenté comme le risque majeur, mais la grippe pandémique. En effet, l'épidémie de SRAS avait touché principalement des sujets jeunes, sous une forme grave mais facile à identifier. Elle avait pu être jugulée assez rapidement et avait provoqué relativement peu de victimes. À contrario, l'OMS estimait qu'une grippe pandémique serait impossible à stopper et risquait de toucher une part importante de la population, avec des conséquences économiques, sociales et sanitaires désastreux. L'OMS a donc incité l'ensemble des pays à se doter de plans nationaux de prévention et de lutte contre les pandémies grippales. Lorsque le coronavirus SARS-CoV-2 a fait son apparition, la plupart des pays, dont la France et l'Angleterre, se sont appuyés sur ces plans pour lutter contre la pandémie, ce qui a été à l'origine d'erreurs très importantes.

La pénurie de tests, par exemple, était clairement liée au fait que dans le plan Pandémie grippale, ceux-ci étaient considérés comme superflus : les malades sont symptomatiques et la reconnaissance syndromique suffit. Or, dans le cas de la Covid, entre 30 et 50 % des patients sont asymptomatiques ou peu symptomatiques. L'absence de tests a privé les autorités de visibilité sur la circulation du virus.

Autre source d'erreur : Dans une pandémie grippale, il n'est pas envisagé d'arrêter le virus car la durée d'incubation est très courte et il passe trop rapidement d'un patient à l'autre. La stratégie à privilégier consiste à essayer d'atténuer l'impact sanitaire de la pandémie. C'est aussi celle qu'a choisi le gouvernement au début de la pandémie : « *Aplatir la courbe afin d'éviter la saturation des hôpitaux* ». Les seuls pays ayant réussi à se départir de cette approche sont la Nouvelle-Zélande et les pays asiatiques. Le fait de laisser circuler le virus a entraîné un nombre considérable de victimes, jusqu'au moment où le gouvernement s'est résigné au confinement, mesure absente de tous les plans contre la pandémie grippale. Quelques jours encore avant le début du confinement, aussi bien les gouvernements que les experts qui les conseillaient considéraient que non seulement le confinement n'avait pas d'efficacité démontrée, mais qu'il était inapplicable dans les démocraties occidentales. Cela paraît incompréhensible, car ils avaient sous les yeux, depuis la fin février 2020, les résultats du confinement en Chine, dont l'efficacité était prouvée.

Certes, l'effet de surprise, l'incertitude sur le devenir de la menace et la sortie des cadres de référence habituels sont constitutifs des crises sanitaires mais, à chaque crise, les rapports des commissions d'enquête

insistent sur le fait qu'il faut se préparer à faire face à l'inconnu au lieu de se rassurer en se référant au passé.

### **Une meilleure compréhension de l'évolution des pandémies**

L'expérience de la Covid nous a permis de comprendre que l'évolution des pandémies est liée principalement à trois facteurs : le facteur viral, c'est-à-dire la capacité d'un virus à se transmettre d'une personne à l'autre ; le facteur humain, ou en d'autres termes les interactions entre les personnes, dont l'intensité favorise la transmission du virus ; et enfin l'immunité de la population secondaire en grande partie à l'efficacité du vaccin mais aussi aux infections (immunité naturelle).

Pour la première fois, grâce aux progrès technologiques et notamment au séquençage génomique du virus et au suivi de la mobilité des individus via la téléphonie mobile, nous avons pu analyser l'influence de ces trois facteurs sur l'évolution de la pandémie. Ainsi, alors que le variant omicron est apparu il a deux mois seulement, nous disposons déjà d'une vingtaine d'études sur l'efficacité - en vie réelle - du vaccin contre ce variant.

#### **Rappel du déroulé de la pandémie Covid**

Après l'émergence du virus à Wuhan fin 2019 et la première vague mondiale de contaminations au cours de l'été 2020, l'analyse des courbes d'hospitalisations et d'admissions en soins critiques met en lumière l'effet massif du premier confinement. Une deuxième vague apparaît pendant l'automne, avec un variant déjà un peu oublié, D614G, qui a donné lieu à un confinement moins contraignant, d'où un effet de plateau dans les hospitalisations et même dans les contaminations. L'arrivée du variant Alpha pendant l'hiver et le printemps 2021 donne lieu à un troisième confinement, dont l'effet est à nouveau bien marqué. Entre-temps, la vaccination a démarré, à partir de décembre 2020. Le variant Delta apparaît six mois plus tard, pendant l'été 2021 à la faveur de la baisse de l'immunité avec le temps, et il apparaît nécessaire de procéder à des rappels du vaccin. Puis a lieu la cinquième vague, caractérisée par le variant Omicron, le premier à avoir réussi à échapper en grande partie à l'immunité vaccinale et naturelle.

#### **L'émergence des variants et leurs avantages sélectifs**

Pendant toute l'année 2020, nous avons cru que le coronavirus ne subissait qu'une ou deux mutations ponctuelles par mois, rythme très inférieur à celui des mutations de la grippe. Il a fallu attendre 2021 pour que nous prenions conscience qu'au contraire, ce virus était capable de produire des variants présentant un très grand nombre de mutations et que celles-ci lui permettaient de récupérer deux sortes d'avantages sélectifs, une transmissibilité augmentée et

accompagnée d'une virulence plus importante, pour Alpha et Delta, et un échappement immunitaire pour Omicron.

Les virologues pensaient que les mutations ne pouvaient conférer qu'un de ces deux avantages sélectifs, mais ils se sont rendu compte assez vite qu'Omicron réussissait à la fois à échapper à l'immunité et à bénéficier d'une transmissibilité renforcée, au prix toutefois d'une virulence moins forte. La transmissibilité est liée à la capacité du virus à entrer dans les cellules et à s'y multiplier. Alors que la voie d'entrée préférentielle de Delta était la fusion avec la membrane cellulaire au niveau pulmonaire, Omicron a privilégié la phagocytose au niveau nasal, ce qui lui a permis de pénétrer relativement facilement dans les cellules respiratoires, en dépit des mutations qui lui conféraient sa résistance au vaccin et qui, en principe, étaient censées diminuer son aptitude à entrer dans les cellules. Ceci explique la moindre sévérité du variant Omicron, qui colonise surtout les cellules nasales plutôt que les cellules pulmonaires.

Il est désormais clair que les vaccins ARNm ne confèrent qu'une protection contre les infections de 60 % contre Omicron juste après le rappel, et que cette protection diminue rapidement. En revanche, son efficacité contre le risque d'hospitalisation est de plus de 80 %, et ce taux semble persister beaucoup plus longtemps.

#### **Vers un scénario endémique à moyen-long terme ?**

Le scénario d'élimination complète du virus, auquel on croyait encore au printemps 2021, est devenu très improbable, dans la mesure où la protection apportée par les vaccins n'est que transitoire. On se rapproche d'un scénario endémique, dans lequel le virus continuerait à circuler mais avec un impact limité en termes d'hospitalisations et de décès.

Cela dit, nous ne pouvons pas connaître à l'avance la virulence, la transmissibilité ou l'échappement immunitaire des futurs variants. Autant nous sommes en mesure, grâce à la technologie, de mieux comprendre ce qui se passe sous nos yeux, autant nous demeurons incapables de prédire l'avenir. Il faut donc patienter pour savoir comment cette pandémie se terminera.

Le scénario endémique repose sur un équilibre entre le virus et un niveau d'immunité de la population suffisant, grâce aux vaccins, pour prévenir les formes sévères, ce qui suppose d'être capable d'améliorer ces vaccins au fil de l'émergence de nouveaux variants. En l'occurrence, nous plaçons beaucoup d'espoirs dans les vaccins de deuxième génération et leur meilleure adaptation aux nouveaux variants.

## De nombreuses innovations technologiques

Cette crise a, par ailleurs, été une source spectaculaire d'innovations technologiques, dont certaines vont transformer en profondeur le traitement des maladies infectieuses. Il s'agit, bien sûr, des nouveaux vaccins à ARN messager ainsi que des vaccins à adénovirus, même si ces derniers sont moins efficaces, mais aussi de la captation de la mobilité de la population grâce à la téléphonie mobile, ou encore de la possibilité de prévoir l'impact des mesures visant à freiner cette mobilité sur l'évolution de la pandémie. Par exemple, si le premier confinement a fait chuter massivement les contaminations alors que le deuxième n'a produit qu'un effet de plateau, c'est que, pendant la première période, la mobilité a diminué de 70 %, contre seulement 40 % pour la seconde.

Les études déjà réalisées sur l'application de téléphonie mobile mise au point en Corée pour le contrôle de l'épidémie à travers la recherche des contacts, et copiée par de nombreux pays, montrent que plus ce type d'application est utilisé, plus il devient possible de réduire le nombre de cas. Ces applications vont probablement pouvoir être améliorées, proposer de nouveaux services et être utilisées contre d'autres maladies infectieuses.

Une autre révolution, passée un peu inaperçue mais tout à fait majeure, est celle des diagnostics rapides rendus possibles par les autotests. Il y a déjà longtemps que les infectiologues souhaitent passer du diagnostic clinique, pratiqué depuis des siècles, à un diagnostic étiologique, c'est-à-dire à l'identification des causes de la maladie via la mise en évidence de la bactérie ou du virus qui la provoque. Des tests rapides étaient déjà utilisés à l'hôpital mais, avec la crise du Covid, ces dispositifs ont pris un essor extraordinaire.

## Une leçon d'humilité

Enfin, la Covid a été pour nous tous une leçon d'humilité, en premier lieu parce que, malgré les connaissances acquises au fil des crises successives, nous restons incapables de prédire les prochaines pandémies. Nous avons également été contraints de revenir aux principes de base : si nous souhaitons arrêter une épidémie, il n'y a pas d'autre méthode que de tester, tracer et isoler. Au passage, nous avons découvert l'intérêt d'un accessoire, le masque, auparavant négligé parce qu'il n'avait pas fait l'objet d'une démonstration d'efficacité dans les règles de l'art mais seulement d'observations empiriques. Par ailleurs, en tant que médecins occidentaux, nous avons tendance à considérer nos confrères asiatiques avec une certaine condescendance, or, nous avons beaucoup appris d'eux pendant cette pandémie. Enfin et surtout, pour reprendre une formule présidentielle, nous avons

compris que c'est le virus qui est le maître des horloges, et personne d'autre.



## Comment relocaliser l'industrie du médicament ?

Philippe Lamoureux

Dès la fin de la première vague de Covid, le LEEM (organisation professionnelle « Les Entreprises du médicament ») a demandé au cabinet Kearney un rapport sur ce que notre industrie a appris de cette pandémie. Celui-ci, intitulé *Enseignements du Covid et orientations stratégiques pour l'industrie du médicament en France*, a été publié en septembre 2020.

## La capacité d'adaptation des entreprises du médicament

Le premier enseignement est que la crise a constitué un défi colossal mais aussi un formidable révélateur des capacités d'adaptation des entreprises du médicament devant une situation inédite.

Nous avons, par exemple, été très vite confrontés à des tensions extrêmes sur les produits de sédation utilisés lors de l'intubation des patients. Lors de la première vague, les hôpitaux ont utilisé en un mois l'équivalent de quatre ans de consommation habituelle de ces produits. Pourtant, et alors que notre pays a manqué de masques et de respirateurs, il n'a jamais connu de rupture d'approvisionnement en médicaments. Nous sommes allés chercher les stocks là où ils se trouvaient, notamment en Thaïlande ou en Corée, pour les apporter aux patients français.

De même, la recherche a réussi à accélérer ses processus afin d'apporter dans les plus brefs délais des réponses à la pandémie. La technologie de l'ARN messager permet désormais de mettre au point un nouveau vaccin dans un délai de 6 à 8 semaines, ce qui est proprement hallucinant par rapport aux délais classiques. Tout le paysage de l'industrie des vaccins va en être bouleversé. L'industrie du médicament s'est également mobilisée pour la recherche de traitements. Dans ce domaine, les

résultats ont été plus lents, mais il apparaît désormais deux types de traitements : les anticorps monoclonaux directement injectés pour neutraliser le virus, et les antiviraux qui bloquent sa répllication dans l'organisme.

Une fois les vaccins mis au point, l'appareil industriel a su se reconverter pour les fabriquer à « cadence forcée ». En deux ans, la production mondiale de vaccins est passée de 4 à 24 milliards de doses. Pour parvenir à ce résultat, 335 accords de licence ont été signés avec des sous-traitants ou des façonniers partout dans le monde, y compris en Inde et en Afrique du Sud, de sorte que, dès le mois de juin 2022, nous nous trouverons en surcapacité mondiale de production de vaccins anti-Covid. Compte tenu de la possibilité de voir émerger de nouveaux variants, il conviendrait d'écarter la perspective d'une levée des brevets, réclamée par certains, et de continuer à protéger la propriété intellectuelle afin d'encourager les efforts de recherche.

Enfin, nous avons assisté à la mobilisation massive des 100 000 collaborateurs de l'industrie pharmaceutique française contre la pandémie. J'espère que cela nous aura fait gagner nos galons d'acteurs de la santé, que d'aucuns nous contestaient auparavant.

### ***La fragilisation du tissu industriel français du médicament***

Dans le même temps, la crise a révélé la fragilisation du tissu industriel français du médicament, en mettant en évidence la forte dépendance des chaînes de production internationalisées vis-à-vis de pays situés hors d'Europe, en particulier la Chine.

L'Europe, et singulièrement la France, sont prises en tenaille entre le marché américain, qui représente 50 % du chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique mondiale, et l'Asie du Sud-Est, qui génère l'essentiel de la croissance du marché à l'échelle planétaire. Alors que la France était le premier producteur européen de médicaments entre 1995 et 1998, elle occupe désormais la quatrième place, derrière la Suisse, l'Allemagne et l'Italie, et juste devant l'Irlande. Sa production a baissé de 0,9 % entre 2010 et 2017, alors que la production allemande progressait de 2,8 % par an et la production italienne de 1,6 % par an.

L'une des raisons de cette situation est que, dans notre pays, la main droite de l'État ignore ce que fait sa main gauche. D'un côté, les pouvoirs publics mettent en place des incitations comme le Crédit impôt recherche ou les appels à manifestation d'intérêt. De l'autre, les politiques de régulation, tournées essentiellement vers la maîtrise des dépenses de santé, contredisent ces politiques industrielles. Le premier facteur d'attractivité pour l'industrie pharmaceutique est la croissance du marché intérieur. Or, en France, le chiffre

d'affaires net du médicament était le même en décembre 2020 qu'en décembre 2009. Pendant ce temps, l'Allemagne, la Grande Bretagne et l'Italie ont connu une croissance soutenue. Sur la période 2016-2019, la France est le seul des cinq grands pays européens à avoir vu son marché se contracter.

Le deuxième handicap français est lié aux délais d'accès au marché. Une directive européenne prévoit que le délai entre l'autorisation de mise sur le marché et la fixation du prix doit être en principe de 180 jours. En France, ce délai est de 500 jours, performance qui classe notre pays entre la Slovénie et la Bulgarie. En Allemagne, les médicaments sont mis sur le marché dès l'obtention de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) et le prix est négocié alors que le médicament est déjà à la disposition des patients. Or, lorsqu'une firme pharmaceutique envisage de créer un site industriel dans un nouveau pays, elle commence par se renseigner sur les délais d'accès au marché.

Le troisième frein est celui de la fiscalité sectorielle. Celle qui a été adoptée en France est la plus lourde d'Europe, au point de compenser (et au-delà) l'allègement des impôts sur la production.

Enfin, la France est réputée pour ses normes complexes et surtout instables. La régulation du médicament évolue pratiquement à chaque projet de loi de financement de la Sécurité sociale. Avant d'adopter une nouvelle norme, les fonctionnaires français feraient bien de la traduire en anglais et de se demander comment une entreprise internationale sera censée comprendre ce qu'ils sont en train d'écrire...

### ***Comment relocaliser l'industrie du médicament ?***

La crise du Covid a mis en évidence un enjeu de « souveraineté », terme que je n'aime pas beaucoup, dans la mesure où notre industrie raisonne à l'échelle planétaire. Je lui préfère l'expression de « renforcement de l'autonomie stratégique ». En France, l'industrie du médicament comprend 271 sites, dont la plupart sont orientés vers la production de médicaments matures issus de l'industrie chimique. Près de la moitié des 44 000 emplois de l'appareil de production sont dédiés à des médicaments qui ne sont plus sous brevet. La bioproduction, c'est-à-dire la production de substances actives à partir du vivant (vaccins, anticorps monoclonaux, produits de thérapie génique, immunothérapie...) ne concerne que 32 sites et 8 500 emplois, essentiellement dans le secteur du vaccin (60 %).

Comment relocaliser notre industrie du médicament ? Il semble irréaliste de prétendre à l'indépendance sanitaire sur l'ensemble de la pharmacopée. Il y a quelques années, le LEEM a formulé le concept de

« médicaments d'intérêt sanitaire stratégique », désignant les médicaments dont la rupture d'approvisionnement entraînerait un risque majeur pour les patients, et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique. Dépendre de l'étranger pour ce type de produits ne semble pas acceptable en situation normale, et encore moins en situation de catastrophe naturelle, de guerre ou d'épidémie. Nous étions ainsi parvenus à une liste d'un millier de médicaments et nous proposons de définir la politique industrielle nationale sur la base de cette liste plutôt que sur la notion de « médicament d'intérêt thérapeutique majeur », qui recouvre pratiquement la moitié de la pharmacopée. Nous avons poussé cette idée dans le cadre d'un Plan Pénurie présenté à Mme Buzyn en 2019, qui avait d'ailleurs inspiré la stratégie gouvernementale de l'époque.

Pour relocaliser l'industrie du médicament, il faut, par ailleurs, améliorer l'attractivité et la compétitivité du territoire national pour l'ensemble des produits de santé, et tout particulièrement pour les biothérapies. Nous devons faire en sorte qu'une biotech française du secteur du vaccin ne soit plus amenée à s'installer au Royaume Uni, comme cela s'est vu récemment. Il ne s'agit pas seulement d'apporter des financements supplémentaires, mais aussi de créer les conditions pour qu'un nouveau produit parvienne plus rapidement jusqu'au lit du patient, et dans de meilleures conditions qu'actuellement. Quelle que soit la qualité de notre recherche et les incitations financières mises en œuvre, si notre pays n'offre pas suffisamment de débouchés à l'industrie du médicament, nous serons condamnés à voir nos pépites partir à l'étranger.

Troisièmement, une politique de relocalisation de l'industrie du médicament ne peut pas se concevoir autrement qu'à l'échelle européenne : la France ne peut pas produire pour son seul marché intérieur et les industriels n'implanteront pas des sites de production dans chaque pays de l'Union.

Quatrièmement, avant de parler de relocalisation, il faudrait optimiser les capacités existantes. Une étude réalisée avec nos collègues du SICOS Biochimie (syndicat de l'industrie chimique organique de synthèse et de la biochimie) a mis en évidence une sous-utilisation de nos capacités de production de principes actifs.

Enfin, en préalable à une politique de relocalisation, il faudrait réaliser un travail de cartographie afin de savoir de façon plus précise qui fabrique quoi, et où. Ces données existent, car elles doivent figurer dans les déclarations d'AMM faites par les industriels à l'Agence du médicament, mais, à ma connaissance, elles ne sont pas exploitées.

## ***Les annonces du Conseil stratégique des industries de santé***

À l'occasion de cette crise, les pouvoirs publics ont pris la mesure de la situation et donné des impulsions pour redynamiser et développer le tissu industriel du médicament. Quelques annonces ont été faites lors de la réunion du Conseil stratégique des industries de santé, en juin 2021. Ainsi, une alliance industrielle appelée « Biolead » va voir le jour dans les semaines qui viennent, avec pour objectif de structurer la filière française de bioproduction. Autres exemples, un appel à manifestation d'intérêt a été lancé sur la relocalisation de principes actifs, ainsi qu'un appel à projet sur la bioproduction.

Une nouvelle dynamique est d'ores et déjà à l'œuvre. Selon l'Observatoire des investissements des entreprises du médicament, avec 7,3 milliards d'euros en 2020, l'investissement en R&D a progressé de 17 % par rapport à 2019, et 70 % de ces investissements concernent des produits d'origine biologique. Quant à l'investissement dans le tissu industriel, il a représenté 2 milliards d'euros en 2020 (dont 60 % dans la bioproduction), soit 11 % de plus qu'en 2019.

## ***Des propositions pour les candidats à l'élection présidentielle***

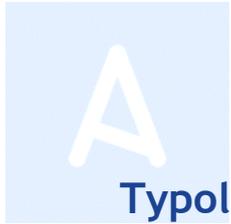
Il faut maintenant accentuer ces efforts. Dans le cadre de la campagne pour l'élection présidentielle, nous avons élaboré une plateforme de propositions articulées autour de quatre grands objectifs.

Le premier est un soutien massif à la recherche et à l'innovation. Nous souhaitons un retour à l'objectif de Lisbonne, à savoir 3 % du PIB consacrés à la recherche, qui n'a jamais été respecté dans notre pays. Nous demandons également un décloisonnement de la recherche académique et de la recherche industrielle, l'amélioration du paysage français de la recherche clinique, une meilleure gestion de la transformation numérique et une réforme de la fiscalité de la recherche. En particulier, nous plaçons pour l'extension du bénéfice du Crédit impôt recherche aux lots précliniques, sachant que le développement d'un lot préclinique augmente mécaniquement les chances de voir s'implanter un site de production à proximité.

J'ai déjà évoqué la nécessité d'articuler la politique industrielle et les efforts d'attractivité avec une augmentation de la consommation interne de médicaments.

Nous suggérons enfin de revoir la gouvernance du médicament avec, d'une part, la mise en place d'un grand ministère de la recherche, de l'industrie et de l'innovation, de façon à pouvoir plus facilement

articuler recherche publique et industrie et, d'autre part, une proposition plus provocatrice consistant à découpler le ministère en charge des comptes sociaux du ministère de la Santé. Nous estimons en effet que ces deux activités ne devraient pas être entre les mêmes mains...



## Typologie des masques et purificateurs d'air

Michèle Guimon et Bruno Courtois

L'INRS (Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles) est une association loi 1901 financée par la Sécurité sociale. Il emploie près de 600 personnes, dont 400 sur le site de Nancy, où se trouvent nos laboratoires de recherche, et 200 à Paris, dans le département Expertise et conseil technique. Bruno Courtois et moi-même travaillons dans ce département, au pôle Risques chimiques, dans le domaine de la protection respiratoire en ce qui me concerne, et de la ventilation pour Bruno Courtois.

### *Le fonctionnement des masques*

En matière de filtration des aérosols, il n'existe pas d'effet tamis. Les particules qui pénètrent à l'intérieur du réseau fibreux constituant le masque adhèrent à ces fibres sous l'effet de forces intermoléculaires appelées forces de Van der Waals. En fonction de la taille des aérosols, plusieurs mécanismes sont à l'œuvre : la diffusion brownienne pour les particules nanométriques, l'interception directe pour les particules un peu plus volumineuses, l'impaction inertielle pour celles dont le diamètre dépasse le micron, et enfin, les forces électrostatiques, en fonction des charges respectives de la particule et de la fibre. L'efficacité d'un média filtrant est la résultante de ces quatre mécanismes. En d'autres termes, elle dépend du diamètre des fibres, de leur densité, de l'épaisseur du réseau fibreux et de sa charge électrique, ainsi que de la taille, de la densité, de la forme et de la charge des particules.

Trois types de masques employés dans le cadre de la crise Covid sont distingués :

- Les équipements de protection individuelle (EPI), couramment désignés sous le nom notamment de FFP2, servent à protéger le porteur et sont donc testés dans le sens extérieur vers intérieur.
- Les masques à usage médical, plus connus sous le nom de masques chirurgicaux, sont destinés à protéger l'environnement extérieur. Ils sont donc testés dans le sens intérieur vers extérieur.
- Les masques en tissu, dits « masques grand public », ne relèvent d'aucune des deux catégories précédentes et ont été créés au début de la pandémie par une note interministérielle. Ils doivent assurer une filtration supérieure à 90 % et répondre aux mêmes exigences que les masques chirurgicaux.

Un masque ne doit pas seulement filtrer correctement les particules mais également être confortable, c'est-à-dire permettre de respirer facilement. Un critère clé pour les masques FFP2 est l'ajustement du masque au visage, de façon à éviter les fuites vers l'intérieur. Celles-ci, en revanche, ne sont pas mesurées pour les masques chirurgicaux ni a fortiori pour les masques grand public, puisque ces deux types de masques ne servent pas à protéger le porteur. Leur rôle principal est de limiter l'émission d'aérosols d'une personne potentiellement infectée vers l'environnement extérieur. Leur efficacité est forte pour les particules d'un diamètre supérieur à 10 microns, facilement arrêtées par le mécanisme d'impaction inertielle, ou pour les particules émises à vitesse élevée (lorsque le porteur tousse, notamment). En revanche, leur efficacité est réduite pour les particules de petit diamètre, présentant une faible inertie, et pour celles émises sans vitesse initiale (c'est-à-dire par la respiration), dont la plus grande partie fuit sur les côtés.

C'est pourquoi le port du masque ne peut pas être le seul moyen de lutter contre le Covid. Il ne permet pas de déroger aux règles de distanciation et de ventilation, aux gestes barrière et au respect des jauges.

### *Les purificateurs d'air*

Les purificateurs d'air sont des dispositifs destinés à aspirer l'air d'un local de travail ou de vie puis à le rejeter dans ce même local après l'avoir traité par différents procédés. Ces appareils peuvent compléter la ventilation mais en aucun cas la remplacer. Les personnes ont en effet besoin d'un air renouvelé régulièrement pour pouvoir respirer, c'est-à-dire absorber de l'oxygène tout en rejetant du gaz carbonique et de la vapeur d'eau.

L'INRS, comme d'autres organismes intervenant dans ce domaine, recommande les épurateurs assurant une filtration mécanique de l'air à travers des filtres de type HEPA (haute efficacité pour les particules aériennes). Ces filtres peuvent présenter un intérêt pour limiter le risque de transmission du virus SARS-CoV-2 via les aérosols, à plusieurs conditions : que l'appareil traite un volume d'air suffisant par rapport à celui de la pièce ; que le filtre soit bien conçu et correctement monté sur l'appareil afin d'éviter toute fuite ; que l'appareil ne génère pas de vitesses d'air trop importantes sur les personnes afin de ne pas disperser des gouttelettes qui pourraient les atteindre directement ; qu'il occupe une position centrale par rapport au local dans lequel il se trouve, afin d'assurer une homogénéité du traitement de l'air ; qu'il soit régulièrement entretenu et que les filtres soient périodiquement remplacés, car ils se colmatent peu à peu, ce qui préserve leur efficacité de filtration mais réduit le débit d'air.

Les filtres H13, généralement utilisés pour les épurateurs d'air à filtration mécanique, ont une efficacité de rétention de 99,95 %. Celle des filtres H14 est encore supérieure. Les tests prévus par les normes correspondant à ces filtres sont extrêmement fiables vis-à-vis de toutes les particules, qu'elles soient liquides ou solides, chimiques ou biologiques. Les résultats de ces tests varient notamment en fonction de la vitesse de passage de l'air à travers le filtre. Plus celle-ci est faible, et plus la diffusion brownienne a le temps de faire adhérer les plus petites particules aux fibres du filtre. En revanche, une vitesse supérieure est plus efficace pour arrêter les particules plus importantes. Un optimum doit donc être trouvé entre ces deux contraintes.

L'INRS déconseille, en revanche, l'utilisation des épurateurs d'air fonctionnant sur la base de traitements physico-chimiques de l'air par UV, plasma, catalyse, ionisation, ozonation, etc. En effet, il n'existe pas encore de méthodologie validée pour tester leur efficacité vis-à-vis des virus. De plus, lorsque des composés organiques volatils émis par les matériaux de construction ou de décoration passent à travers des systèmes à UV, plasma ou catalyse, ils peuvent se transformer en substances dangereuses pour la santé, comme le formaldéhyde.



## *Les prochains variants Covid*

**Doit-on s'attendre à ce que les prochains variants soient européens, ou qu'ils viennent au contraire de régions où les gens sont moins bien vaccinés ?**

**Anne-Claude Crémieux :** Certains variants sont venus d'Angleterre, pays qui avait commencé à vacciner avant les autres. Il n'en reste pas moins qu'une immunité insuffisante favorise l'apparition de variants. C'est pourquoi la seule façon de réduire le risque d'apparition de variants consiste malgré tout à augmenter de façon très forte la barrière immunitaire, qui repose à la fois sur le vaccin et sur l'immunité naturelle. L'enjeu des prochains vaccins sera de les rendre plus efficaces afin d'augmenter le niveau de la barrière immunitaire et de freiner la multiplication du virus ainsi que l'émergence de variants.

**Les prochains variants seront-ils plus ou moins virulents ?**

**Anne-Claude Crémieux :** Des observations empiriques conduisent les spécialistes de l'évolution des virus à souligner qu'un virus n'a pas intérêt à aliter sa victime s'il veut augmenter sa transmissibilité, d'où l'idée que plus un virus est transmissible, moins il est virulent. C'est un peu ce qui est observé avec Omicron. Cela dit, en réalité, personne ne sait ce qui nous attend. Il n'est pas possible d'éliminer le scénario d'un virus qui serait à la fois très virulent, fortement transmissible et résistant au vaccin...

## *Les vaccins*

**N'y a-t-il un paradoxe à ce que les vaccins aient pu être mis au point si rapidement et qu'il n'existe toujours pas de traitement contre la Covid ?**

**Anne-Claude Crémieux :** Les virus utilisent la machinerie cellulaire de l'organisme pour se reproduire. Pour les détruire, il faut trouver une molécule qui soit toxique pour le virus et non pour l'organisme, ce qui est

très compliqué. C'est la raison pour laquelle il existe peu d'antiviraux : essentiellement ceux qui visent l'herpès, le VIH et les hépatites. Il est beaucoup plus facile de tuer une bactérie.

### Que penser de la vaccination des enfants ?

**Anne-Claude Crémieux :** Autant la vaccination des adolescents a bien fonctionné, autant celle des enfants de trois à cinq ans pose question. Certes, le vaccin est bien toléré et n'a suscité aucune alerte de pharmacovigilance, mais les infections Omicron sont à la fois fréquentes chez les enfants et sans gravité, d'où une balance bénéfique/risque difficile à apprécier.

### La sensibilité des autotests va-t-elle être améliorée ?

**Anne-Claude Crémieux :** Cela fait quinze ans que je milite pour la mise à disposition d'autotests sur le VIH, mais aussi sur les infections bactériennes, afin que les antibiotiques soient prescrits à meilleur escient, et j'y suis donc très favorable. Cela dit, c'est plutôt aux fabricants qu'il faudrait poser cette question. L'idéal serait de mettre au point des tests rapides multiplex utilisables en dehors de l'hôpital : devant une infection respiratoire, par exemple, on pourrait rechercher une douzaine de bactéries différentes avec un seul test et ce, sans avoir besoin de consulter ni d'aller à l'hôpital. Si les autotests ou les docteur tests (tests faisables en cabinet médical ou en pharmacie) se répandent, ils vont révolutionner le traitement des maladies infectieuses.

### La dépense publique pour l'industrie du médicament

La commande publique a presque toujours été à l'origine des succès techniques et industriels de la France, notamment dans le ferroviaire, le nucléaire ou les télécoms, sans parler de la Défense. Certains de ces leviers ont aujourd'hui disparu, du fait de la régionalisation ou des privatisations. Paradoxalement, alors que la dépense médicale, largement privée il y a trente ou quarante ans, est subrepticement devenue publique, elle n'a jamais fait l'objet d'une politique industrielle. De plus, alors que pour la Santé, comme pour la Défense, il n'y a qu'un seul et même payeur en dernier ressort, tous les leviers de la Défense sont réunis dans la même main, tandis que ceux de la Santé sont répartis entre plusieurs mains. Comment rassembler ou mieux coordonner ces différentes mains afin de pouvoir organiser une dépense publique de Santé orientée en faveur de notre industrie ?

**Philippe Lamoureux :** Comparaison n'est pas raison, et je ne suis pas sûr que les modèles que vous évoquez puissent être transposés à l'industrie du médicament, en particulier à cause de sa très forte exposition au risque. Sur 10 000 molécules étudiées, une seule parvient jusqu'au marché. De plus, la durée d'immobilisation des

capitaux est très longue : il faut pratiquement deux fois plus de temps pour mettre au point un médicament que pour concevoir un Airbus. Enfin, je crains que les attendus d'une politique industrielle telle que vous la préconisez soient contradictoires. On veut à la fois relocaliser l'industrie du médicament, faire en sorte que des médicaments issus d'innovations de rupture soient mis le plus rapidement possible à la disposition du patient, le tout sans que cela coûte plus cher. Cela me paraît compliqué.

Je vous rejoins, en revanche, sur la nécessité d'améliorer la gouvernance de la Santé. Idéalement, dans l'exercice de mes fonctions, j'aurais besoin de quatre interlocuteurs : un pour la recherche et l'innovation, un pour la politique industrielle et de filière, un pour la santé publique et la sécurité sanitaire, et un pour la tarification et la régulation. En pratique, rien qu'au sein du ministre de la Santé, j'en ai une douzaine : l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), la DGS (Direction générale de la santé), la DGOS (Direction générale de l'offre de soin), la DSS (Direction de la sécurité sociale), la CNAM (Caisse nationale de l'assurance maladie), Santé publique France, la commission de la transparence de la Haute Autorité de santé française, le CEPS (Comité économique des produits de santé), etc. C'est clairement une organisation administrative destinée à gérer la non-décision...

### L'efficacité des masques

Quelle est l'évolution dans le temps de l'efficacité des masques ?

**Michèle Guimon :** Les FFP2 sont prévus pour une durée de 8 heures, et les masques chirurgicaux pour une durée de 4 heures.

L'efficacité des filtres se maintient-elle au fil des lavages ?

**Michèle Guimon :** Les filtres grand public sont faits pour être lavés, contrairement aux filtres FFP2 et aux masques chirurgicaux. Des essais ont cependant été réalisés et les masques chirurgicaux conservent leur efficacité après un « certain nombre » de lavages. En revanche, ceux qui sont conçus pour résister aux projections de liquide (et notamment de sang) perdent cette fonction lorsqu'ils sont lavés, mais cela n'a pas d'importance pour la protection contre la Covid. Les masques FFP2, en revanche, ne peuvent pas du tout être lavés car leur efficacité repose en grande partie sur leur charge électrostatique et celle-ci disparaît au lavage.

## Les tests de sécurité virale

**Applique-t-on aux masques et aux purificateurs d'air les tests utilisés pour la sécurité virale des produits issus de l'industrie ?**

**Michèle Guimon :** Cela ne présenterait pas d'intérêt car le comportement d'une particule chimique ou biologique est le même vis-à-vis de la filtration. Elle reste fixée sur la fibre, et les virus ne peuvent pas se développer dans ces conditions.

**Bruno Courtois :** Ce n'est pas non plus nécessaire pour les épurateurs fonctionnant avec des filtres H13, pour la même raison. En revanche, pour les traitements physico-chimiques, il est indispensable d'effectuer des tests avec des particules porteuses du virus. Or, à ma connaissance, il n'existe pas de test validé et encore moins normalisé pour ces technologies. C'est la raison pour laquelle nous les déconseillons.

## Pas d'innovations en vue

**Peut-on s'attendre à des innovations importantes sur les masques et les filtres ?**

**Michèle Guimon :** En 2020, beaucoup de fabricants ont réinventé des choses déjà connues... Il a aussi été question de traitements biocides mais, outre le fait qu'ils ne présentent pas véritablement d'intérêt, comme nous l'avons indiqué, ils n'ont pas fait la preuve de leur innocuité pour l'Homme et sont donc à proscrire.

**Bruno Courtois :** En ce qui concerne les épurateurs, on assiste à un foisonnement de technologies mais nous manquons de méthodologies de test reconnues qui nous permettraient d'évaluer l'efficacité de ces innovations.

**Mots clés :** Covid19, évolution des virus, gestion de crise sanitaire, industrie du médicament, marché français, pandémie, relocalisation industrielle, vaccin

**Citation :** Pierre-Étienne Bost, Yves Lévi, René Amalberti, Anne-Claude Crémieux, Philippe Lamoureux, Michèle Guimon et Bruno Courtois. (2022). *Épidémie de Covid : conséquences et propositions pour le futur de notre industrie*. Les séances thématiques de l'Académie des technologies. @

Retrouvez les autres parutions des séances thématiques de l'Académie des technologies sur notre site

Académie des technologies. Le Ponant, 19 rue Leblanc, 75015 Paris. 01 53 85 44 44. academie-technologies.fr

Production du comité des travaux. Directeur de la publication : Denis Ranque. Rédacteur en chef de la série : Hélène Louvel. Auteur : Élisabeth Bourguinat. N°ISSN : 2826-6196.

Les propos retranscrits ici ne constituent pas une position de l'Académie des technologies et ils ne relèvent pas, à sa connaissance, de liens d'intérêts. Chaque intervenant a validé la transcription de sa contribution, les autres participants (questions posées) ne sont pas cités nominativement pour favoriser la liberté des échanges.