



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Disponible sur Internet le 6 mars 2021

<https://doi.org/10.1016/j.therap.2021.03.001>

0040-5957/© 2021 Publié par Elsevier Masson SAS pour les Société française de pharmacologie et de thérapeutique.

## À quoi sert la licence d'office, si elle n'est pas utilisée lors d'une pandémie ?

*What is the purpose of the ex officio licence, if it is not used during a pandemic?*

**Mots clés** COVID-19 ; Vaccins ; Licence d'office  
**Keywords** COVID-19; Vaccines; Ex officio licence

### Abréviations

ADPIC	aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce
ARNm	ARN messenger
CEPI	<i>Coalition for Epidemic Preparedness Innovations</i>
COVID-19	<i>coronavirus disease 2019</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé

Fin 2020, la pandémie à *coronavirus disease 2019* (COVID-19) a été marquée par l'arrivée sur le marché mondial de plusieurs vaccins efficaces. Un vaccin contre un virus émergent est une opportunité, et plusieurs questions éthiques ont été soulevées pour savoir quels pays et quels patients en bénéficieraient en priorité. Pour éradiquer une pandémie, le privilège de la richesse ou la chance de produire un vaccin implique la responsabilité de le partager équitablement [1]. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé que toutes les personnes, où qu'elles soient, qui pourraient bénéficier de vaccins sûrs et efficaces contre le COVID-19 devraient y avoir accès le plus rapidement possible, en commençant par celles qui courent le plus grand risque de maladie grave ou de décès [2].

Au premier trimestre 2021, les vaccins ont principalement été livrés dans les pays à revenu élevé qui en avaient commandé à l'avance, entraînant d'importantes variabilités de couverture vaccinale entre pays. Ainsi au 8 mai, 8,2 % de la population mondiale avait reçu au moins une dose de vaccin, mais ce taux était de 30,9 % en Amérique du Nord, 23,7 % en Europe, 13 % en Amérique du Sud, 4,5 % en Asie et 1 % en Afrique. En Europe, les vaccins ont été répartis au prorata de la population avec un choix de certains États-membres en faveur de l'un ou l'autre des vaccins disponibles. À l'échelle d'un pays, différentes politiques de priorisation des publics ont été mises en place [3].

Selon les pays, la campagne de vaccination se déroule dans différentes conditions, avec une circulation du virus plus ou moins importante selon les choix politiques. Vacciner tout en laissant le virus circuler massivement augmente le risque d'émergence d'un variant résistant aux vaccins, ainsi que son expansion à travers la population par pression de sélection [4]. Pour des raisons sanitaires, économiques, psychologiques et sociales, la vaccination se doit d'être la plus

rapide et la plus massive possible, partout dans le monde. L'objectif international est donc aujourd'hui de produire le plus largement et le plus rapidement possible des vaccins à l'efficacité démontrée.

À cet effet, la distribution mondiale de la fabrication du vaccin COVID-19 a multiplié les accords comme jamais auparavant : à la date du 6 mai 2021, Pfizer-BioNTech (USA et Allemagne) a conclu des accords avec Sanofi (France), Moderna (États-Unis) avec Lonza (États-Unis et Suisse), AstraZeneca-Oxford (Royaume-Uni et Suède) avec le *Serum Institute of India* (Inde), SK Bioscience (Corée du Sud) et la Fondation Oswaldo Cruz (Brésil), Johnson & Johnson (États-Unis) avec Biological E (Inde) et Merck (États-Unis), Novavax avec Takeda (Japon), SK Bioscience (Corée du Sud), Baxter (Allemagne) et Biofabri (Espagne) sous réserve de l'approbation de son vaccin.

Ces accords visent à augmenter la capacité de production et distribution des vaccins et à assurer la compétitivité entre laboratoires. Par exemple, le laboratoire Pfizer possède 40 sites de production et a prévu de produire son vaccin avec quelques autres partenaires, proches des lieux de distribution. Moderna n'a qu'un seul site de production, certifié par la *Food and Drug Administration* (FDA) en décembre 2020. Un des principaux sous-traitants de Moderna pour les vaccins à destination des USA est Catalent, dont l'objectif est de produire entre 0,5 à 1 million de doses par jour du vaccin ARN messenger (ARNm). Un autre sous-traitant de Moderna est Lonza, qui a investi 170 millions d'euros pour la mise en place d'une ligne de production de vaccin à ARNm, qui leur a pris 8 mois. En échange, Lonza a un contrat de 10 ans pour fournir des ingrédients à Moderna, y compris jusqu'à 1 milliard de doses par an de vaccin contre le COVID-19 [5].

Ces accords visent également à découper la chaîne de production. Par exemple, Moderna a assuré les étapes de recherche, développement et essais cliniques, Lonza assure la fabrication de leur vaccin et notamment de l'ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques, ce vaccin est congelé à -70 °C puis expédié au laboratoire Rovi SA en Espagne pour l'étape d'embouteillage ("*fill and finish*") avant d'être distribué dans les centres de vaccination. Chacune des étapes est évidemment contrôlée pour assurer la qualité finale des vaccins fabriqués.

À l'image de ce parcours, il était ainsi envisageable de multiplier les sites de fabrication ("*manufacturing*") et les sites d'embouteillage ("*fill and finish*") afin d'accélérer la production [6].

La *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI) a œuvré très tôt pour inciter à se préparer et pouvoir augmenter de manière importante et globale la production des vaccins [7]. La création de nouveaux sites de production nécessite du temps pour l'installation et la certification, et des pénuries sont déjà patentées : consommables pour la production des vaccins, lipides utilisés pour les nanoparticules des vaccins à ARNm, seringues à faible volume mort pour obtenir le maximum de dose de chaque flacon, etc.

Accélérer la production de vaccins devrait passer par une collaboration internationale, avec le subventionnement de tous les éléments nécessaires à la production, la distribution, le stockage et l'utilisation. Sans cette collaboration, le risque est d'assister à un nationalisme vaccinal, déjà visible en Europe. La mondialisation des différents composants et étapes de la production a rendu les pays interdépendants,

mais les divergences des politiques de santé publiques peuvent induire un manque d'investissement pour la production de composants, réactifs ou consommables entrant dans la production des vaccins. L'organisation doit donc être globale pour assurer le nombre de doses à l'échelle mondiale tout en évitant de trop fortes interdépendances.

Ainsi, la création de chaînes de production d'ARNm comme à Lonza aurait pu être actée dès décembre 2020 pour une production possible à la fin de l'été 2021 et une distribution internationale de vaccins à ARNm. Anticiper le pire avenir par excès dans le cadre d'une pandémie n'est jamais une erreur : par exemple, avoir de multiples sites capables de produire de l'ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques serait utile pour répondre à la production massive et rapide de nouveaux vaccins en fonction des résistances sélectionnées par des variants.

Le droit français prévoit une mesure de mise sous licence obligatoire ou sous licence d'office lorsque "l'intérêt de la santé publique l'exige et à défaut d'accord amiable avec le titulaire du brevet", si ces produits "sont mis à la disposition du public en quantité ou qualité insuffisantes ou à des prix anormalement élevés" (article L613-16 du code de la propriété intellectuelle en France). La licence d'office n'a jamais été utilisée jusqu'à présent en France, où les pouvoirs publics restent profondément attachés au principe d'une préférence pour les accords conventionnels avec les industriels. La procédure de licence d'office implique le ministère de la Santé, l'avis motivé d'une commission composée de 12 membres issus de la santé et de la propriété intellectuelle et le ministère de l'Économie, qui négocie avec les laboratoires le taux de redevance, puis accorde des licences aux candidats [8]. La commande des vaccins contre le COVID-19 étant au nom de l'Union européenne, le recours à la licence d'office aurait nécessité l'accord des États-membres dans la présente situation.

Interrogé le 7 janvier sur la possibilité d'une licence d'office concernant le vaccin, le ministre de la Santé a répondu qu'il ne fallait pas avoir recours à une forme de nationalisation, ni "spolier un laboratoire de son brevet" [9]. En pratique, avec la licence d'office, ce n'est pas l'État qui produit à la place des laboratoires, mais tous les autres fabricants qui le souhaitent : il n'y a aucune forme de nationalisation. Le laboratoire reste propriétaire et perçoit des redevances, conformément aux accords internationaux et notamment l'accord de l'Organisation mondiale du commerce sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC) [10]. À l'inverse, la levée des brevets s'apparente plus à une expropriation, risque de léser les laboratoires qui ont investi dans la recherche, tout en permettant à ceux qui disposent de l'infrastructure nécessaire à la fabrication d'engranger des capitaux. Pourtant, suite à la déclaration du président des États-Unis, le président de la République française s'est secondairement dit favorable le 6 mai 2021 à une levée des brevets.

Ce changement de décision interroge. Si elle n'est pas utilisée pour accélérer au maximum la production de vaccins efficaces lors d'une pandémie, et s'il lui est préféré la levée des brevets, à quoi sert la licence d'office en Europe ?

## Remerciements

Les auteurs remercient Matthieu Dhenne et Barbara Serrano pour leur relecture.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## References

- [1] Iserson KV. SARS-CoV-2 (COVID-19) vaccine development and production: an ethical way forward. *Camb Q Healthc Ethics* 2021;30:59–68.
- [2] World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccine access and allocation February 2021. [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccine-access-and-allocation](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccine-access-and-allocation). [Consulté le 10 Mai 2021].
- [3] Matrajt L, Eaton J, Leung T, Brown ER. Vaccine optimization for COVID-19: Who to vaccinate first? *Sci Adv* 2021;7(6) [eabf1374].
- [4] Lancet Commission on COVID-19 Vaccines and Therapeutics Task Force Members. Operation Warp Speed: implications for global vaccine security. *Lancet Glob Health* 2021 [S2214-109X(21)00140-6].
- [5] US Securities and Exchange Commission. Global long term agreement between Lonza and Moderna; 2020, <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1682852/000168285220000023/lonzamodernagltafullye.htm>. [Consulté le 10 mai 2021].
- [6] Bown CP, Bollyky TJ. Here's how to get billions of COVID-19 vaccine doses to the world. Peterson Institute for International Economics; 2021, <https://www.piie.com/blogs/trade-and-investment-policy-watch/heres-how-get-billions-covid-19-vaccine-doses-world>. [Consulté le 10 mai 2021].
- [7] Coalition for epidemic preparedness innovations. CEPI's \$3.5 billion plan of action 2021; 2021, <https://endpandemics.cepi.net/>. [Consulté le 10 mai 2021].
- [8] Berthet E, Dhenne M, Vial L. COVID-19: comment mettre en œuvre la licence d'office. Paris: Ed Boufflers; 2020. ISBN 978-2-492173-00-4. <https://www.institutboufflers.org/edb/>. [Consulté le 10 mai 2021].
- [9] Vaccins, confinement: Olivier Véran répond à vos questions sur BFMTV; 2021, <https://www.bfmtv.com/replay-emissions/le-dezoom/vaccins-confinement-olivier-veran-repond-a-vos-questions-sur-bfmtv-VN-202101070452.html>. [Consulté le 10 mai 2021].
- [10] Dhenne M. Covid-19: fabrication des vaccins et licence d'office. *Recl Dalloz* 2021:416.

Michaël Rochoy<sup>a,b,1,\*</sup>, Eric Billy<sup>a,1</sup>,  
Matthieu Calafiore<sup>a,b,1</sup>

<sup>a</sup> Collectif Du Côté de la Science, France

<sup>b</sup> University Lille, CHU Lille, ULR 2694 - METRICS, CERIM, Département de médecine générale, 59000 Lille, France

\* Auteur correspondant. 20, rue André Pantigny, 62230 Outreau, France.

Adresse e-mail : michael.rochoy@gmail.com (M. Rochoy)

<sup>1</sup> <https://ducotedelascience.org/>.

Reçu le 9 mai 2021 ;  
 reçu sous la forme révisée le 10 février 2021 ;  
 accepté le 10 mai 2021  
 Disponible sur Internet le 12 mai 2021

<https://doi.org/10.1016/j.therap.2021.05.005>

0040-5957/© 2021 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Drug consumption during prolonged lockdown due to Covid-19 as observed in French addiction center

### KEYWORDS

COVID-19;  
 Coronavirus;  
 Surveys;  
 Drug addiction;  
 Drug dependence

### Abbreviations

COVID-19 coronavirus disease  
 CSAPA Center for Supportive Care and Prevention in Addic-  
 tology  
 OAT opioid agonist treatments  
 SARS-CoV-2 severe acute respiratory syndrome coronavirus  
 2  
 WHO World Health Organization

### Introduction

Coronavirus disease (COVID-19), which is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was first identified in December 2019 in Wuhan, China, and has since spread rapidly, evolving into a full-blown pandemic [1]. On March 17, the French government declared a massive lockdown to impose a total stop of population movements throughout the territory. Lockdown lasted 8 weeks in France until May 11. During this lockdown, all medical consultations other than COVID 19 or vital emergencies were limited to the strict minimum. The regulations have been amended to allow patients to continue their chronic treatment using their expired prescription. The pharmacist could renew the treatment on presentation of an expired renewable prescription, regardless of the number of renewals. Dispensing was guaranteed for a maximum period of four weeks and in accordance with the dosage initially planned. He could also renew an expired non-renewable prescription if the patient had been on his treatment for at least three months (successive monthly prescriptions for at least three months). Regarding narcotic drugs such as opioid agonist treatments (OAT), the pharmacist could also renew them at identical dosages after agreement of the prescriber. Addiction centers were temporarily allowed to dispense methadone (syrup form) for 28 days, instead a maximum of 14 days normally. In our center specialized in illicit drugs, we stayed open and we

have used this possibility (dispensing for 28 days) and we changed from in-person consultations to phone consultations when possible (otherwise, face-to-face consultations were maintained). Following these virtual consultations, prescriptions were sent if necessary, to the patient's pharmacy so that the patient could get his treatment as close as possible from his home. During this unprecedented period, all of our lifestyle habits were turned upside down. To what extent has this lockdown disturbed our patients suffering from addiction treated at the Center for Supportive Care and Prevention in Addictology (CSAPA)? To find it out, we carried out a survey on our users. The objective was to measure the impact of this lockdown on the addictions of our patients and thus to better understand them. As anxiety, mood and sleep are factors related to consumption; we asked them if that period had led them to a change in their condition.

### Methods

The CSAPA in which we conducted the survey is a hospital CSAPA specializing in illicit drugs and sexual addictions with or without products (Chemsex). This center is located in Lyon (France) and has an active file of 1020 patients. The anonymous survey was not submitted to an ethics committee but was validated internally by the multidisciplinary team (doctors, pharmacist, nurses, psychologists, social workers and medical secretary). This questionnaire was administered by one of the center's professionals to all users who presented for a consultation, an interview or for dispensing of opioid substitution medication between May 19 and June 12. Patients were free to accept or refuse to answer the questionnaire. It was not offered to non-French speaking patients unless a translator was available. All questions were related to the lockdown period in France (from March 17 to May 11, 2020). The first question was about housing, the second one about entourage and the third one about work. Then, we asked them about their feelings about the arduousness (painful, bearable, pleasant or indifferent) of the period before questioning them on the evolution of their consumption (tobacco, alcohol, cannabis, psychostimulants, heroin, anxiolytics, opioid substitution treatment and behavioral addiction). The sixth question concerned mood, level of anxiety and quality of sleep. We asked them whether or not, during this period, they had felt a worsening or an improvement of their health condition. Finally, the following questions related to COVID-19 (contamination, access measures to the center and fears about this epidemic) and the sanitary measures imposed for their visit, as well as their feelings about telephone consultations if necessary.

The answers to the anonymous questionnaires were then recorded in an Excel® table (2010, Microsoft Corporation, United States) to extract the pertinent data and the descriptive statistics.

### Results

A total of 219 questionnaires were completed over the period, which represented 62.9% of all patient visits (including non-French speaking patients); 78.4% ( $n = 171$ ) were men and 21.6% ( $n = 47$ ) were women (1 missing data). The average age was 42.9 years (min: 22 years max: 70 years); 74.4%