

N° 5263
ASSEMBLÉE NATIONALE

CONSTITUTION DU 4 OCTOBRE 1958
QUINZIÈME LÉGISLATURE

Enregistré à la présidence de l'Assemblée nationale
le 9 juin 2022

N° 659
SÉNAT

SESSION ORDINAIRE 2021 - 2022

Enregistré à la présidence du Sénat
le 9 juin 2022

RAPPORT

au nom de

**L'OFFICE PARLEMENTAIRE D'ÉVALUATION
DES CHOIX SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES**

sur

**Les effets indésirables des vaccins contre la Covid-19
et le système de pharmacovigilance français**

PAR

M. Gérard LESEUL, député, Mmes Sonia de La PROVOTE et Florence LASSARADE, sénatrices

Déposé sur le Bureau de l'Assemblée nationale
par M. Cédric VILLANI,
Président de l'Office

Déposé sur le Bureau du Sénat
par M. Gérard LONGUET
Premier vice-président de l'Office

**Composition de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques
et technologiques**

Président

M. Cédric VILLANI, député

Premier vice-président

M. Gérard LONGUET, sénateur

Vice-présidents

M. Didier BAICHÈRE, député
M. Jean-Luc FUGIT, député
M. Patrick HETZEL, député

Mme Sonia de LA PROVÔTÉ, sénatrice
Mme Angèle PRÉVILLE, sénatrice
Mme Catherine PROCACCIA, sénateur

DÉPUTÉS

M. Julien AUBERT
M. Philippe BOLO
Mme Émilie CARIOU
M. Claude de GANAY
M. Jean-François ELIAOU
Mme Valéria FAURE-MUNTIAN
M. Thomas GASSILLOU
Mme Anne GENETET
M. Pierre HENRIET
M. Antoine HERTH
M. Jean-Paul LECOQ
M. Gérard LESEUL
M. Loïc PRUD'HOMME
Mme Huguette TIEGNA

SÉNATEURS

Mme Laure DARCOS
Mme Annie DELMONT-KOROPOULIS
M. André GUIOL
M. Ludovic HAYE
M. Olivier HENNO
Mme Annick JACQUEMET
M. Bernard JOMIER
Mme Florence LASSARADE
M. Ronan Le GLEUT
M. Pierre MÉDEVIELLE
Mme Michelle MEUNIER
M. Pierre OUZOULIAS
M. Stéphane PIEDNOIR
M. Bruno SIDO

SOMMAIRE

| | Pages |
|--|-----------|
| INTRODUCTION | 7 |
| SYNTHÈSE | 9 |
| I. LE DISPOSITIF D’EVALUATION ET DE SURVEILLANCE DES PRODUITS DE SANTE | 15 |
| A. LE PROCESSUS DE MISE SUR LE MARCHÉ | 15 |
| 1. Des essais cliniques à la mise sur le marché..... | 15 |
| 2. Pour les vaccins contre la Covid-19 : une procédure adaptée mais strictement encadrée..... | 16 |
| B. LA PHARMACOVIGILANCE | 19 |
| 1. Un dispositif hautement dépendant de l’information collectée en amont..... | 20 |
| 2. Une analyse complexe de ces déclarations | 23 |
| 3. Une organisation particulière pour faire face à une campagne vaccinale sans précédent | 24 |
| 4. Un système menacé ?..... | 26 |
| 5. Le rôle de l’ANSM et de l’EMA | 28 |
| C. LA PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE | 28 |
| 1. Un outil complémentaire..... | 28 |
| 2. Une organisation à consolider..... | 30 |
| D. L’EVALUATION DE LA BALANCE BENEFICES/RISQUES | 32 |
| 1. Une appréciation complexe..... | 32 |
| 2. Une réévaluation régulière | 33 |
| 3. Une évaluation adaptée aux sous-groupes de la population | 34 |
| 4. Un objet difficile à appréhender | 35 |
| II. LES EFFETS INDESIRABLES ASSOCIES AUX VACCINS CONTRE LA COVID-19 | 37 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| A. | LES EFFETS INDESIRABLES ETUDIES PAR LA PHARMACOVIGILANCE..... | 38 |
| B. | EXEMPLE DU TRAITEMENT DE QUELQUES EFFETS INDESIRABLES OBSERVES APRES LA MISE SUR LE MARCHE | 40 |
| 1. | Syndromes pseudo-grippaux..... | 40 |
| 2. | Thromboses atypiques | 41 |
| 3. | Myocardites..... | 43 |
| 4. | Troubles menstruels | 44 |
| C. | LA DEMANDE D'INDEMNISATION..... | 47 |
| III. | LA COMMUNICATION AUTOUR DES EFFETS INDESIRABLES..... | 49 |
| A. | L'ENJEU PRINCIPAL : INCITER A LA VACCINATION SUR FOND D'HESITATION VACCINALE | 49 |
| 1. | La place prépondérante de la crainte d'effets secondaires dans l'hésitation vaccinale..... | 49 |
| 2. | L'hésitation vaccinale, une évolution au gré de l'actualité sanitaire et de l'état des connaissances scientifiques..... | 50 |
| 3. | Un contexte de l'information changeant..... | 51 |
| 4. | Un phénomène lié à une défiance envers les autorités sanitaires | 52 |
| a. | Une volonté de renouer avec la confiance en fondant les décisions sur les connaissances scientifiques | 52 |
| b. | Une confiance abîmée par les polémiques et nourrie par les ajustements liés au contexte exceptionnel | 54 |
| c. | L'utilisation de passes pour inciter à la vaccination | 55 |
| 5. | La défiance envers l'industrie et le rôle des professionnels de santé de proximité | 57 |
| B. | UNE PLACE INSUFFISANTE POUR LA COMMUNICATION SUR LES EFFETS INDESIRABLES DANS LA CAMPAGNE VACCINALE..... | 58 |
| 1. | Une communication pour inciter à déclarer les effets indésirables | 58 |
| a. | À destination des professionnels de santé..... | 58 |
| b. | Et des usagers | 61 |
| 2. | Mais une communication sur l'existence d'effets indésirables peu visible..... | 65 |
| a. | L'obligation d'une information loyale des citoyens | 65 |
| b. | Une non-reconnaissance des effets indésirables qui peut avoir des conséquences à l'échelle individuelle | 68 |
| | CONCLUSION | 71 |
| | EXAMEN DU RAPPORT PAR L'OFFICE | 75 |
| | LISTE DES PERSONNES ENTENDUES PAR LES RAPPORTEURS..... | 77 |

INTRODUCTION

Depuis maintenant plus d'un an, la vaccination fait partie de nos instruments de lutte contre la pandémie de Covid-19. À l'heure actuelle, près de 80 % de la population française a reçu une primo-vaccination complète et plus de 59 % a reçu une dose de rappel. Comme tout produit de santé, les vaccins contre la Covid-19 présentent des risques, qui doivent être appréciés au regard des bénéfices apportés. De fait, ces vaccins ont été source d'inquiétudes pour une partie de la population, notamment liées à leur développement rapide et aux nouvelles plateformes vaccinales utilisées.

Le 12 janvier 2022, une pétition demandant la création d'une commission d'enquête sur les effets secondaires des vaccins contre la Covid-19 a été déposée sur la plateforme e-pétitions du Sénat¹. En moins d'un mois, cette pétition a reçu 33 623 signatures. Constatant la forte dynamique de signatures et l'existence d'autres pétitions ayant le même objet, la Conférence des présidents du Sénat a décidé d'y donner suite sans attendre l'obtention des 100 000 signatures normalement nécessaires². Lors de sa réunion du mardi 8 février 2022, elle a décidé de transmettre cette pétition à la commission des affaires sociales du Sénat, afin que celle-ci puisse déterminer les suites à lui donner³. En application de l'article 6 ter de l'ordonnance n° 58-1100 du 17 novembre 1958, la commission a décidé de saisir l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques sur l'état des lieux des effets indésirables consécutifs à la vaccination contre la Covid-19, ainsi que du système français de pharmacovigilance.

Trois des parlementaires qui ont travaillé depuis plus d'un an sur l'épidémie de Covid-19 et élaboré plusieurs rapports sur ce sujet se sont rendus disponibles pour la présente étude : M. Gérard Leseul (Seine-Maritime – Socialiste), député, et Mmes Sonia de La Provôté (Calvados – Union centriste) et Florence Lassarade (Gironde – Les Républicains), sénatrices. L'Office les a désignés rapporteurs lors de sa réunion du 22 février. Les rapporteurs ont conduit 23 auditions sous forme d'entretien, ayant permis d'entendre plus de 50 intervenants du 28 mars au 30 mai 2022. Conformément à ses habitudes de travail et pour répondre pleinement aux demandes de la conférence des Présidents et de la commission des affaires sociales, l'Office s'est attaché à entendre l'ensemble des parties prenantes, notamment celles à l'origine de la pétition citoyenne. Ce cycle d'auditions a été complété par une audition publique, tenue le 24 mai 2022 et dédiée à la déclaration, l'analyse et la communication autour des effets indésirables des vaccins contre la Covid-19, dans un format contradictoire. Ces entretiens et cette audition publique

1 J. Devilleger, « Pétition demandant la création d'une commission d'enquête sénatoriale sur les effets secondaires des vaccins contre le covid-19 », 2022 (<https://petitions.senat.fr/initiatives/i-917?locale=fr>).

2 Chapitre XVIII de l'Instruction générale du Bureau du Sénat (http://www.senat.fr/reglement/reglement_mono.html#toc209).

3 Commission des affaires sociales du Sénat, « Effets secondaires des vaccins : répondre aux inquiétudes », 2022 (<https://www.senat.fr/presse/cp20220209a.html>).

ont permis de porter un certain nombre d'éléments à la connaissance des rapporteurs, à partir desquels ils proposent, dans le présent document, une synthèse et leur analyse de ce sujet.

Le présent rapport d'étape rend compte des travaux menés et s'intéresse au dispositif de surveillance et d'évaluation des produits de santé, aux effets indésirables induits par les vaccins contre la Covid-19, et à la communication ayant entouré ces effets indésirables tout au long de la campagne de vaccination.

DOCUMENT PROVISOIRE

SYNTHÈSE

Depuis maintenant plus d'un an, la vaccination fait partie de nos instruments de lutte contre la pandémie de Covid-19. Cette campagne vaccinale d'une envergure sans précédent a toutefois été source d'inquiétudes pour une partie de la population, notamment en ce qui concerne la sécurité de vaccins qui ont été développés à une vitesse inédite et grâce à de nouvelles plateformes vaccinales.

À la suite d'une pétition déposée au Sénat, la commission des affaires sociales du Sénat a saisi l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) sur l'état des lieux des effets indésirables consécutifs à la vaccination contre la Covid-19 et sur le système français de pharmacovigilance. Les trois rapporteurs désignés pour ce travail ont conduit 23 auditions sous forme d'entretien, ayant permis d'entendre plus de 50 intervenants du 28 mars au 30 mai 2022. Conformément à ses habitudes de travail et pour répondre pleinement aux demandes de la conférence des Présidents et de la Commission des affaires sociales du Sénat, l'Office s'est attaché à entendre l'ensemble des parties prenantes, notamment celles à l'origine de la pétition citoyenne. Ce cycle d'auditions a été complété par une audition publique, tenue le 24 mai 2022, dans un format contradictoire.

Le présent rapport d'étape⁽¹⁾ rend compte de ces travaux.

Le dispositif d'évaluation et de surveillance s'assure de l'efficacité et de la sécurité des vaccins à plusieurs niveaux

➤ **Un système adapté aux urgences mais source d'incompréhension**

Afin d'accélérer la mise à disposition des vaccins contre la Covid-19 au vu des conséquences sanitaires des premiers temps de la pandémie, l'Agence européenne du médicament (EMA) a mis en place un système d'évaluation en continu appelé « *rolling review* », qui a permis d'analyser les données fournies par les laboratoires initiateurs des vaccins au fur et à mesure de leur transmission à l'Agence.

La mise à disposition des vaccins a également été accélérée par l'attribution d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle, procédure permettant l'octroi d'une AMM sur la base de données cliniques momentanément incomplètes si, et seulement si, le bénéfice de la disponibilité immédiate l'emporte sur le risque représenté par les données manquantes.

Cet aspect conditionnel a été source de nombreuses critiques, certains citoyens ayant le sentiment de « faire partie d'une expérimentation ». Pourtant, l'octroi d'une AMM conditionnelle n'est pas un procédé nouveau et il est particulièrement légitime dans un contexte de besoin médical non couvert, comme c'était le cas en 2020. En outre, le choix du régime d'AMM

¹ Rapport Assemblée nationale n° XXX (XVe législature) – Sénat n° 659 (2021-2022) ; Pour

conditionnelle permet de laisser la porte ouverte à de nouveaux vaccins.

Si les données de sécurité des vaccins dont l'Agence européenne a disposé pour les AMM avaient peu de recul, il faut souligner qu'en raison de leurs effectifs limités, les essais cliniques ne sont de toute façon pas en mesure de déceler les effets indésirables rares.

➤ **La pharmacovigilance détecte en continu les effets indésirables**

Une fois les vaccins utilisés en population générale, c'est le système de pharmacovigilance qui a assuré la détection des effets indésirables y étant associés. Ce système s'est remarquablement mobilisé pour accompagner la campagne vaccinale, d'une échelle inédite.

Tout d'abord à l'échelon des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) qui ont examiné les déclarations d'événements indésirables dans un volume tout aussi inédit et qui ont fait remonter une centaine de signaux à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Ils réalisent à la fois un examen individuel des cas cliniques mais également une analyse d'ensemble des événements indésirables déclarés à la suite d'une vaccination contre la Covid-19. L'efficacité de ce dispositif, quasi-unique en Europe, a été soulignée ; la France est l'un des pays qui contribuent le plus aux bases de données internationales. **Le réseau mérite d'être conforté alors que les financements n'ont pas été à la hauteur du surplus d'activité et que des réformes structurantes menacent son fonctionnement.**

Ce système reposant sur la déclaration des événements constatés, **il importe que la procédure de déclaration soit accessible à tous, professionnels de santé comme personnes directement concernées, et rendue plus facile.** En effet,

les professionnels de santé n'ont majoritairement pas la culture de la déclaration et ont très peu de temps à consacrer à des tâches qu'ils considèrent administratives. Cependant, **la déclaration doit rester suffisamment informative**, avec une « présentation du cas clinique » détaillée, pour que les Centres qui les analysent puissent établir l'existence ou l'absence d'un lien avec la vaccination.

Cette mobilisation a également été constatée à l'ANSM, qui a fait montre d'une transparence inédite en publiant régulièrement les rapports de pharmacovigilance sur son site internet.

➤ **La pharmaco-épidémiologie quantifie ces effets et évalue l'efficacité des vaccins**

Si la pharmacovigilance repère des signaux à partir de l'observation d'un nombre de cas qui peut être relativement réduit, la pharmaco-épidémiologie est en mesure de déceler si, à l'échelle de larges groupes de personnes ou à l'échelle populationnelle, un symptôme survient plus fréquemment qu'attendu, à la suite d'une vaccination. Les deux démarches sont donc très complémentaires. L'exploitation par le GIS EPI-PHARE des bases de données de santé médico-administratives – qualifiées de « trésor national » – complétées par les systèmes d'informations *ad hoc* SI-DEP et VAC-SI a effectivement permis de quantifier des signaux observés par la pharmacovigilance et d'apporter des éléments utiles à l'estimation de la balance bénéfiques/risques associée à chaque vaccin.

L'évaluation de la balance bénéfiques/risques est l'élément central de l'élaboration des recommandations vaccinales pour garantir le meilleur niveau de sécurité des vaccins

➤ **Une balance difficile à déterminer**

Cette balance n'est pas le résultat rigoureux et objectif d'une formule mathématique mais le produit d'une appréciation collégiale prenant en compte de multiples paramètres et les incertitudes qui y sont liées ; elle est au cœur des discussions d'experts qui conduisent à formuler les recommandations vaccinales. À cet égard, elle doit être régulièrement actualisée, au vu des connaissances apportées par la pharmacovigilance et la pharmaco-épidémiologie (sur la sécurité et l'efficacité des vaccins) mais également parce qu'elle dépend du contexte épidémique (circulation actuelle et prévue du virus et évolution de la maladie). Cette dépendance au contexte épidémique rend son appréciation difficile alors que les mesures prises par les autorités doivent être cohérentes avec la situation sanitaire et que les citoyens doivent percevoir cette cohérence – les rapporteurs saluent le récent avis de la Haute Autorité de santé, qui, en ce sens, anticipe différents scénarios de reprise épidémique à l'automne prochain. De plus, si elle est appréciée à l'échelle populationnelle, elle doit être évaluée différemment pour les différents sous-groupes de la population (selon l'âge, la présence de comorbidités, etc.), qui sont concernés par des bénéfices et des risques différents.

➤ **Une balance difficile à appréhender**

L'aspect qualitatif et populationnel de la balance bénéfices/risques et les nombreux paramètres dont elle dépend la rendent difficile à appréhender par la population. Ils peuvent aussi entraîner des incompréhensions, voire créer de la défiance. **Aussi, un effort d'objectivation et de transparence est nécessaire afin d'éclairer le bien-fondé des décisions prises par les instances sanitaires.**

L'adhésion à la vaccination dépend de nombreux facteurs

➤ **La crainte des effets indésirables**

La crainte d'effets indésirables, qui existent pour tout produit de santé, demeure la principale raison de non-adhésion à la vaccination, dans un contexte où les vaccins utilisés en France reposent sur de nouvelles technologies. Beaucoup ont redouté qu'une partie du génome viral soit intégrée au génome des cellules humaines, mais cette crainte se serait atténuée au fur et à mesure de l'utilisation de ces vaccins, la démonstration de leur efficacité prenant le pas sur les doutes exprimés.

➤ **L'évolution de la pandémie**

L'adhésion à la vaccination a beaucoup fluctué au cours de la pandémie de Covid-19, en raison d'un contexte épidémique changeant, du ressenti de la population vis-à-vis de la pandémie et du traitement médiatique de la question de la vaccination – ce dernier point pouvant faire varier l'adhésion sur des échelles de temps très courtes. Si la couverture vaccinale est aujourd'hui bien supérieure aux intentions initiales pour la primo-vaccination, l'adhésion à la dose de rappel est en revanche moins élevée. Plusieurs facteurs ont contribué à diminuer les bénéfices perçus de la vaccination : la moins grande dangerosité intrinsèque du variant Omicron et des variants qui en sont proches ; la déception quant à l'efficacité des vaccins contre la transmission du virus, notamment observée dans le contexte de la circulation des derniers variants, alors que la possibilité d'atteindre une immunité collective est ce qui a amené à se faire vacciner une partie des personnes non à risque de forme grave de la Covid-19.

➤ **L'information sur les vaccins**

Le rôle de l'information dans l'adhésion est important et le fait que peu de médias majeurs aient questionné ouvertement l'intérêt et la sécurité de la vaccination a vraisemblablement contribué

au succès de la campagne. Les réseaux sociaux, qui ont permis à des « entrepreneurs de la défiance » de véhiculer des messages décourageant la vaccination, auraient finalement eu une influence limitée.

La prise de parole de scientifiques dans les médias, tels que le Pr. Axel Kahn militant pour la vaccination des professionnels de santé, a également été très bénéfique à l'adhésion. Plus généralement, la place des scientifiques dans la gestion de cette crise a été importante : la mise en place de comités scientifiques créés spécialement pour la crise du Covid-19 a pu envoyer une image de proximité des gouvernants avec la science et de recherche du conseil scientifique le plus pertinent. Cependant, elle a aussi marginalisé les institutions établies, d'autant que les missions des comités *ad hoc* étaient parfois redondantes avec celles desdites institutions, ce qui a donné une impression de cacophonie.

➤ **La politique de communication**

La communication qui accompagne une campagne vaccinale de cette ampleur est tout autant essentielle que délicate à mettre en œuvre. Il a été regretté que la campagne vaccinale ait été menée par des acteurs politiques et non par les institutions telles que la Direction générale de la santé et Santé publique France – qui ont, dans les faits, été à la manœuvre, mais en second plan. La campagne de vaccination risquait en effet de pâtir de la défiance qui perdure vis-à-vis des gouvernants en France, ravivée à plusieurs reprises, notamment au début de la crise sanitaire par la polémique sur les masques. D'autres épisodes ont instauré un doute sur l'articulation effective de la décision publique avec les meilleures connaissances scientifiques disponibles : on peut citer les promesses de retour à la vie normale avec la vaccination alors que les connaissances scientifiques à date ne permettaient pas de l'affirmer avec certitude, la non prise en compte de la capacité du virus de se

transmettre par aérosol ou encore le débat sur la pertinence d'un allongement du délai entre les deux premières doses de vaccin.

➤ **Le traitement d'une situation d'urgence**

La portée limitée des données cliniques obtenues par les industriels et la prise en compte, en conséquence, d'études observationnelles ou dites de vie réelle, jugées moins robustes que des études cliniques, pour établir certaines recommandations vaccinales ont ainsi été mal perçues. C'est le cas du recours aux AMM conditionnelles, procédure qui n'est pourtant pas inédite et qui présente un certain nombre d'avantages dans le contexte de la pandémie de Covid-19, comme la possibilité d'une mise sur le marché bien plus rapide. C'est aussi le cas de l'extension des recommandations vaccinales à des populations (enfants, femmes enceintes) qui ne figuraient pas dans les essais cliniques initiaux. Si l'on sait que les études observationnelles offrent un niveau de preuve moindre, elles ont concerné en l'espèce une partie très significative de la population générale.

Ces décisions sanitaires ont été motivées par l'urgence et les bénéfices supposés de la vaccination ; le bienfondé de nombre d'entre elles est aujourd'hui avéré. Il n'en reste pas moins que cela a donné le sentiment à de nombreuses personnes de faire partie d'un essai clinique grandeur nature. Les auditions menées ont permis de constater que cet argument est sans cesse repris, même un an et demi après le début de la vaccination.

L'incitation à la vaccination a laissé peu de place à la communication sur les effets indésirables

➤ **L'incitation par les passes**

Dans le cas présent, il était important d'emporter l'adhésion de la population pour rapidement réduire la

morbi-mortalité associée à la Covid-19, directement en vaccinant les personnes à risque de forme grave, et indirectement en réduisant la circulation du virus, les vaccins permettant bien de limiter cette circulation, sans toutefois bloquer la transmission à l'échelle individuelle.

Le début de la campagne vaccinale a été marqué par une bonne dynamique d'adhésion. À la fin du printemps 2021, alors que l'efficacité de la vaccination contre la transmission du virus apparaissait satisfaisante et que la dynamique de vaccination baissait, les autorités ont mis en place un passe sanitaire pour à la fois protéger certains lieux du virus mais aussi inciter la population hésitante à se faire vacciner. Cette politique a été efficace et a atteint ses objectifs sanitaires. Puis, pour tenter de faire aller à la vaccination les 5 à 10 % de personnes qui s'en tenaient à l'écart, un passe vaccinal a été mis en place début 2022. **Force est de constater que ses objectifs n'ont pas été atteints et il est à craindre que cette politique plus contraignante ait des conséquences sur l'adhésion à la vaccination en général.**

➤ **La nécessaire transparence**

La communication institutionnelle sur les effets indésirables a été relativement discrète par rapport à la communication incitant à la vaccination, sauf par exemple lorsqu'il a été question des effets indésirables graves associés au vaccin Vaxzevria. Cet épisode a illustré le « coût » de la transparence en matière d'adhésion à la vaccination puisque la réputation du vaccin a été définitivement entachée, ce qui a conduit à ce qu'il soit sous-utilisé, à un moment où la France ne disposait pas encore de suffisamment de doses pour protéger sa population et alors que la balance bénéfiques/risques restait positive pour la majorité des personnes.

S'agissant des autres effets indésirables, si l'information est disponible dans les rapports publiés par l'ANSM – une

démarche de transparence par ailleurs saluée – il faut connaître leur existence pour les consulter et leur contenu n'est pas adapté au grand public. En témoigne la mésinterprétation qui conduit à penser à tort que les événements indésirables rapportés sont tous attribuables à la vaccination. Dans la mesure où la portée des moyens de communication de l'ANSM est limitée, le fait que **l'Agence soit seule responsable de cette communication ne permet pas une bonne appropriation de la notion d'effet indésirable. Or, le fait de connaître leur existence – normale, pour tout produit de santé – mais aussi leur fréquence, rare, contribue à la bonne information des citoyens.**

➤ **Une communication réactive pour informer de façon complète et adaptée**

La déclaration d'effets indésirables suspectés d'être dus à un produit de santé n'étant pas dans les habitudes des médecins, il convient d'encourager la pratique dans le cadre d'une campagne vaccinale conduite avec des vaccins sur lesquels le recul est relativement faible. C'est la démarche qui a été entreprise par les autorités sanitaires. Néanmoins, les associations et collectifs ont dénoncé le refus de certains médecins de déclarer des effets indésirables.

Au-delà de la communication pour inciter à la déclaration, il était important d'organiser la bonne transmission de l'information sur les effets indésirables avérés, suspectés et en cours d'étude auprès des professionnels de santé, pour s'assurer de leur vigilance mais aussi les guider dans leur pratique.

L'information ayant trait aux effets indésirables, pourtant disponible sur le site internet de l'ANSM, mais aussi aux différents schémas vaccinaux – les doctrines ayant évolué à plusieurs reprises, par exemple, au sujet des délais préconisés – aurait dû être fournie de manière active aux professionnels de santé. C'est la

vocation des « DGS urgent », mais ceux-ci n'apportent pas la clarté requise.

Une confiance à restaurer

- **Apprendre à gérer la nouveauté**

L'adoption d'un discours de vérité par les autorités, en accord avec les avis émis par les agences sanitaires, était nécessaire pour éviter que tout interstice entre les recommandations nationales et l'état des perspectives scientifiques soit investi par les désinformateurs. Dans un contexte où à la fois l'agent pathogène et le vaccin sont relativement nouveaux, cela implique également de ne pas trop s'avancer sur les connaissances à moyen et long terme – en témoigne la déception suscitée par l'efficacité finalement modeste du vaccin sur la transmission du virus.

- **Faire de la transparence une priorité**

Une communication transparente et complète sur l'existence d'effets indésirables, une action vigoureuse pour encourager les professionnels de santé à déclarer des événements indésirables mais aussi un soutien adapté au système de pharmacovigilance dans son ensemble sont nécessaires pour garantir les conditions de la confiance des citoyens dans la capacité des autorités sanitaires à assurer leur sécurité. Ceci est d'autant plus important que les plateformes vaccinales utilisées pour faire face au SARS-CoV-2 ont montré leur pertinence et qu'elles seront certainement à nouveau mobilisées si un nouvel agent pathogène émerge.

- **Reconnaître la souffrance liée aux effets indésirables**

Enfin, la confiance se construisant sur la reconnaissance, il semble important de reconnaître l'existence de certains effets indésirables, qu'ils prennent une forme le plus souvent bénigne ou parfois grave. À ce

titre, les rapporteurs regrettent que l'ANSM ne se soit pas prononcée à l'échelle nationale sur l'existence d'un lien entre les troubles menstruels et certains vaccins contre la Covid-19, en l'absence de prise de position du Comité de pharmacovigilance européen, alors que les CRPV ont reconnu la pertinence de ce signal. En effet, leur non-reconnaissance alimente la défiance des citoyens dans le système tout entier. **La reconnaissance des personnes souffrant d'effets indésirables est également essentielle**, d'autant qu'une partie d'entre elles se trouvent marginalisée et parfois en situation d'errance médicale. Alors que le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale alertait sur le risque d'une stigmatisation des personnes non vaccinées dans sa note publiée le 3 février 2022, il apparaît essentiel que les autorités prennent la mesure de cette autre stigmatisation.

- **S'en tenir aux vérités scientifiques**

En dernier lieu, les rapporteurs tiennent à affirmer solennellement que nul ne peut accepter une telle polarisation de la société entre les défenseurs du vaccin et ceux qui craignent qu'ils soient la cause d'effets indésirables nombreux et graves. La vérité scientifique, qui n'exclut pas les nuances et peut évoluer, doit être la référence qui guide les décisions politiques et permet d'apaiser les tensions trop nombreuses.

I. LE DISPOSITIF D'EVALUATION ET DE SURVEILLANCE DES PRODUITS DE SANTE

A. LE PROCESSUS DE MISE SUR LE MARCHE

1. Des essais cliniques à la mise sur le marché

Comme tout nouveau médicament, les vaccins sont développés dans le cadre d'essais cliniques. Après de premières expériences précliniques *in vitro* et chez l'animal qui vérifient l'innocuité, la tolérance et le pouvoir immunogène du vaccin, ces essais cliniques permettent d'évaluer sa sécurité et son efficacité chez l'homme. Standardisés et strictement encadrés, ces essais sont indispensables pour que le vaccin puisse être mis à disposition de la population.

Selon le schéma classique, les essais cliniques se déroulent en plusieurs phases qui incluent à chaque étape un nombre croissant de volontaires :

- la phase 1, première administration chez l'homme, est réalisée sur un petit groupe de volontaires (moins d'une centaine) et a pour principal objectif de s'assurer qu'il n'existe aucun problème de tolérance du vaccin et de mesurer son pouvoir immunogène ;
- la phase 2 est ensuite réalisée sur un groupe plus important (plusieurs centaines de personnes) pour déterminer la dose minimale efficace et le schéma vaccinal nécessaire pour obtenir une réponse immunitaire satisfaisante tout en minimisant les effets indésirables ;
- la phase 3 permet l'étude de la formulation finale du vaccin et du schéma vaccinal déterminé précédemment, elle est conduite sur une échelle beaucoup plus grande (plusieurs milliers de personnes). Le candidat vaccin y est comparé à un placebo ou à un vaccin comparateur déjà autorisé afin d'estimer la fréquence de la maladie et des effets indésirables parmi les deux groupes et d'évaluer les bénéfices et les risques associés au candidat vaccin.

À l'issue de ces différentes phases, si les résultats s'avèrent satisfaisants, le laboratoire peut demander une autorisation de mise sur le marché (AMM). Les agences sanitaires examinent alors le dossier transmis par le laboratoire, qui comprend les données de qualité pharmaceutique du médicament ainsi que les données d'efficacité et de tolérance, issues des essais précliniques et cliniques.

Au sein de l'Union européenne, c'est la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 qui régissent l'attribution de ces autorisations. Plusieurs procédures existent selon le contexte :

- la procédure centralisée : coordonnée par l'Agence européenne du médicament (EMA), l'AMM est délivrée par la Commission européenne et est valable pour l'ensemble des États membres ;
- la procédure décentralisée, destinée à la commercialisation de médicaments dans au moins deux États membres (mais pas pour l'ensemble de l'Union) : un État de référence est alors chargé de la procédure d'AMM ;
- la procédure de reconnaissance mutuelle pour les médicaments déjà autorisés dans un des États membres : l'AMM est alors délivrée par les autorités compétentes des États membres nouvellement intéressés, le pilotage de celle-ci étant réalisé par l'État ayant déjà octroyé une autorisation ;
- la procédure nationale lorsque la commercialisation ne concerne qu'un seul État membre : l'AMM est alors octroyée par l'autorité compétente de cet État (l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé dans le cas de la France) et n'est valable que dans cet état.

2. Pour les vaccins contre la Covid-19 : une procédure adaptée mais strictement encadrée

Dans le cas des différents vaccins contre la Covid-19, c'est la procédure centralisée, obligatoire pour les médicaments issus des biotechnologies, qui a été utilisée. La demande est alors instruite par un État membre rapporteur et un État membre co-rapporteur qui réalisent des évaluations des données fournies par le laboratoire initiateur du vaccin.

L'agence française – l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) – a par exemple été désignée co-rapporteur pour l'autorisation du vaccin Comirnaty de Pfizer, le rapporteur principal étant l'Agence nationale du médicament suédoise (*Läkemedelsverket*)¹. Les évaluations réalisées sont ensuite examinées par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA, au sein duquel chaque État membre dispose d'une voix. Ce comité émet alors un avis sur la base duquel la Commission européenne décide – ou non – d'attribuer l'AMM.

Face à l'urgence sanitaire et dans un souci d'efficacité, l'Agence européenne du médicament a mis en place pour la première fois pour les vaccins contre la Covid-19 un système d'examen en continu pour les demandes AMM, appelé « *rolling review* ». Les données obtenues par les laboratoires (concernant la qualité pharmaceutique du vaccin et issues des essais précliniques et cliniques) sont communiquées en temps réel aux agences sanitaires, afin de réduire le temps

¹ Les rapporteurs et co-rapporteurs désignés pour chaque vaccin peuvent être trouvés dans les « *assessment report* » publiés sur le site de l'EMA.

nécessaire à leur évaluation qui dure environ un an en temps normal¹ (voir Figure 1). Si ce système permet d'accélérer le processus d'attribution de l'AMM, il ne transige en rien quant à l'exigence des données d'efficacité et de sécurité qui doivent être communiquées par le laboratoire.

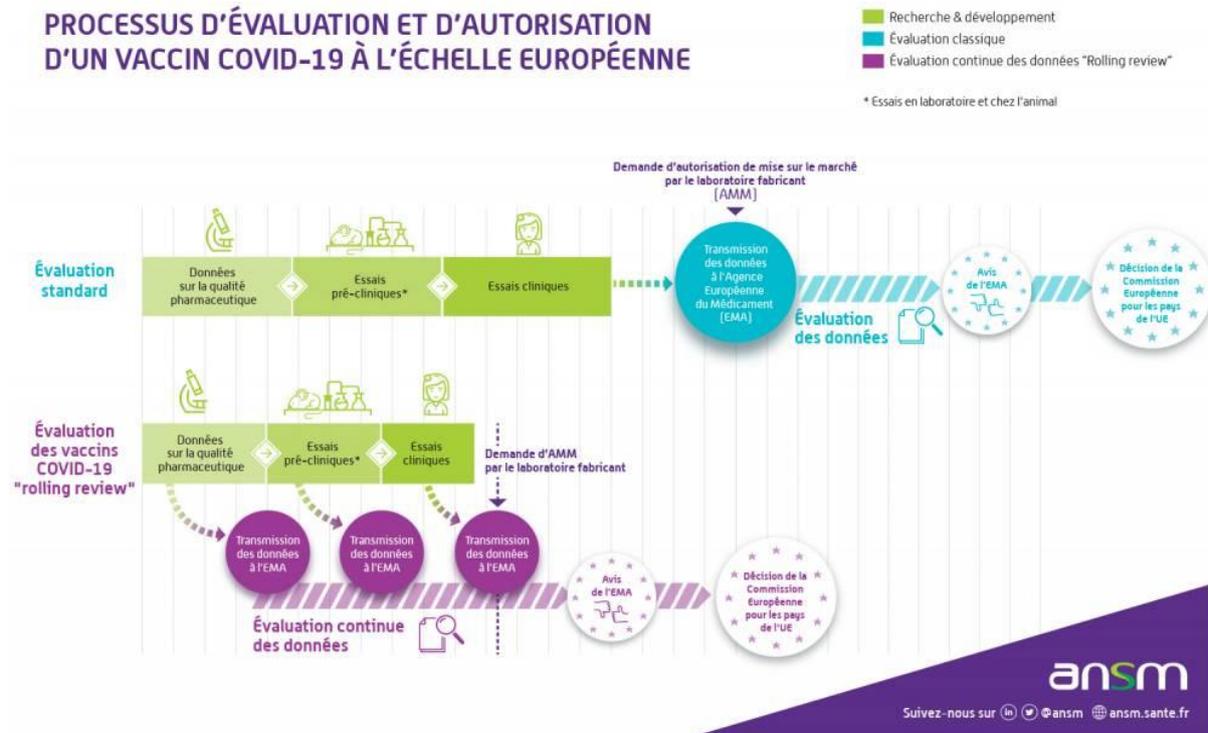


Figure 1 : Processus d'évaluation et d'autorisation d'un vaccin COVID-19 à l'échelle européenne²

À travers ce processus et sur la base des données fournies par les laboratoires, les différents vaccins contre la Covid-19 ont pu bénéficier d'autorisations de mise sur le marché conditionnelles, telles que définies par l'article 14 bis du règlement (CE) n° 726/2004. Cette procédure permet l'octroi d'une AMM sur la base de données cliniques – momentanément – incomplètes si, et seulement si, le bénéfice de la disponibilité immédiate l'emporte sur le risque représenté par les données manquantes.

Cet aspect conditionnel a été source de nombreuses critiques, certains citoyens ayant le sentiment de « faire partie d'une expérimentation ». Pourtant, l'octroi d'une AMM conditionnelle, strictement encadré par le règlement (CE) n° 507/2006, doit répondre à de nombreuses règles. En plus du bénéfice représenté par la disponibilité immédiate (qui doit être supérieur au risque représenté par les données manquantes), plusieurs conditions sont requises :

1 EMA, « The evaluation of medicines, step-by-step Share » (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/evaluation-medicines-step-step>).

2 ANSM, « COVID-19 - Évaluation des demandes de mise sur le marché des vaccins », 2021 (<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-evaluation-des-demandes-de-mise-sur-le-marche-des-vaccins>).

- un rapport bénéfices/risques positif en l'état des données disponibles ;
- une probabilité élevée quant à la capacité du laboratoire à fournir les données complètes après l'autorisation ;
- une réponse à un besoin médical non satisfait.

Par ailleurs, une AMM conditionnelle n'est valable que pour un an – un renouvellement étant ensuite nécessaire – et son octroi s'accompagne d'une obligation pour le laboratoire de produire et de communiquer les données manquantes¹. La liste des documents requis et le calendrier de remise sont indiqués dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP), publiés sur le site de l'EMA. Si de nouvelles données démontrent une inversion de la balance bénéfices/risques ou si le laboratoire faillit à ses obligations, l'AMM peut être suspendue ou retirée. Comme pour toute AMM, ces décisions (octroi, suspension ou retrait) sont fondées sur un avis rendu de manière collégiale par le CHMP, qui juge du bon respect de ces différents critères.

Si le principal intérêt de ce type d'AMM est de répondre à l'urgence sanitaire en accélérant le processus de mise sur le marché – une AMM pleine et entière nécessitant un recul plus important –, cela permet également de laisser la possibilité d'un recours à d'autres AMM conditionnelles pour de nouveaux vaccins contre la Covid-19. En effet, comme les AMM conditionnelles ne peuvent être utilisées que dans le cas d'un besoin médical non satisfait, la délivrance d'une AMM pleine et entière à un premier vaccin aurait empêché d'avoir recours à des AMM conditionnelles pour de nouveaux vaccins sans preuve d'un bénéfice supérieur au vaccin déjà autorisé.

Ce procédé n'est pas nouveau : il a été utilisé à de nombreuses reprises au cours des dernières années, comme par exemple pour des vaccins contre les gripes H1N1 ou H5N1 – qui ont cependant été administrés moins massivement que ceux contre la Covid-19. Il a pleinement montré son utilité pour répondre à des besoins médicaux non satisfaits, tout en assurant un niveau élevé de sécurité pour les patients².

Le caractère partiel des données fournies par les laboratoires a pu susciter des craintes parmi la population, certains estimant que le recul n'était pas suffisant quant au profil de sécurité de ces vaccins. Il faut cependant souligner qu'historiquement, les effets indésirables des vaccins sont toujours survenus lors des premiers mois suivant l'injection vaccinale, comme l'a rappelé le Pr. Antoine Pariente au cours de son audition. S'il a pu arriver que le lien entre la vaccination et

¹ Les données devant être communiquées sont énumérées dans les résumés des caractéristiques du produit, disponibles sur le site internet de l'EMA.

² EMA, « Conditional marketing authorisation. Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. », 2017 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/conditional-marketing-authorisation-report-ten-years-experience-european-medicines-agency_en.pdf).

un effet indésirable ait été démontré plusieurs années après la vaccination du fait de la rareté de l'effet (c'est par exemple le cas de la narcolepsie provoquée par la vaccination contre H1N1¹), celui-ci était bel et bien apparu dans les mois suivant l'administration du vaccin. Aussi, même si elles ne portaient que sur les premiers mois suivant la vaccination, les données acquises sur les vaccins contre la Covid-19 disposaient d'un recul qui pouvait être jugé suffisant quant au profil de sécurité des vaccins.

Il est également nécessaire de souligner qu'en raison de leurs effectifs limités, les essais cliniques ne sont de toute façon pas adaptés pour déceler les effets indésirables ayant une faible fréquence, même lorsque la durée des essais est plus longue. En effet, statistiquement, pour avoir 95 % de chance d'observer le cas d'un événement indésirable de fréquence $1/n$, il faut disposer d'un effectif d'une taille au moins égale à $3n$, soit un effectif de 30 000 personnes pour un effet qui se produirait à une fréquence $1/10\,000$ ². Or, l'observation d'un unique cas ne permet pas nécessairement de conclure au rôle du médicament concerné. On comprend dès lors que, même lorsqu'ils incluent plusieurs dizaines de milliers de personnes comme cela a été le cas pour les vaccins contre la Covid-19³, les essais cliniques ne permettent d'identifier que les effets indésirables les plus fréquents.

C'est pourquoi des essais dits de « phase 4 » sont réalisés après la mise sur le marché du vaccin, afin d'étudier en vie réelle l'efficacité et la sûreté auprès de patients plus nombreux et plus divers (personnes âgées, femmes enceintes, personnes atteintes d'une maladie chronique, etc.). Cela permet de faire émerger les éventuels effets indésirables rares mais aussi d'évaluer de nouveaux critères de jugement non pris en compte au cours des essais cliniques (par exemple, dans le cas de la Covid-19, l'impact de la vaccination sur les hospitalisations, sur les hospitalisations en unité de soins intensifs, sur la mortalité ou sur la transmission virale). Ces données permettent alors d'apprécier de manière plus universelle le caractère favorable du rapport bénéfices/risques et d'éventuellement étendre ou restreindre les indications du vaccin. Cette surveillance postérieure à la mise sur le marché est le champ de la pharmacovigilance et de la pharmaco-épidémiologie.

B. LA PHARMACOVIGILANCE

La pharmacovigilance a pour objectif la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation. En France, l'ANSM exerce cette responsabilité, à travers sa

1 Y. Dauvilliers et al., *Brain* 2013, 136, 2486 (<https://doi.org/10.1093/brain/awt187>).

2 J.-L. Faillie et al., *Thérapies* 2016, 71, 20 (<https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.02.015>).

3 Les essais cliniques ont porté sur plus de 44 000 personnes pour Comirnaty (Pfizer-BioNTech), plus de 23 000 pour Vaxzevria (Oxford-AstraZeneca), plus de 30 000 pour Spikevax (Moderna), près de 40 000 pour Jcovden (Johnson & Johnson) et près de 50 000 pour Nuvaxovid (Novavax).

direction de la surveillance, en s'appuyant sur le réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) qu'elle anime, structure et coordonne.

Au nombre de 31, ces centres sont implantés au sein des Centres hospitaliers universitaires (CHU) sur l'ensemble du territoire national et recueillent, enregistrent, évaluent et exploitent les événements indésirables déclarés par les professionnels de santé et le grand public. Outre ce travail, ils assurent une mission d'information en matière de pharmacovigilance, en répondant notamment aux questions des professionnels de santé et des citoyens. Dans le cadre des vaccins contre la Covid-19, ils ont notamment apporté de l'aide pour les diagnostics étiologiques¹ et des conseils-avis pour la deuxième injection, les doses de rappel et la vaccination de certaines catégories de personnes, comme les femmes enceintes ou allaitantes.

1. Un dispositif hautement dépendant de l'information collectée en amont

Au cours des essais cliniques, le suivi des événements indésirables est réalisé de façon dite « active ». L'ensemble des événements indésirables observés chez les patients enrôlés dans l'essai sont, quelle que soit leur nature ou leur gravité, systématiquement enregistrés. Par comparaison avec le groupe témoin, il est possible d'évaluer l'éventuel lien entre ces événements et la prise du médicament. Une première liste d'effets indésirables peut alors être dressée et est renseignée dans les résumés des caractéristiques du produit, publiés par les agences sanitaires.

Dans le cas de la pharmacovigilance, puisque l'étude a lieu en vie réelle, il n'est pas possible de mettre un tel suivi en place. La pharmacovigilance fonctionne dès lors *via* un système de déclaration « passif », fondé sur la notification spontanée des événements indésirables, par les professionnels de santé les constatant ou directement par les usagers.

Les médecins, chirurgiens-dentistes, pharmaciens et sages-femmes sont ainsi tenus de déclarer « *tout effet indésirable suspecté d'être lié à l'utilisation d'un médicament* » en application du Code de la santé publique² et des bonnes pratiques de pharmacovigilance. Cette déclaration peut être faite grâce au formulaire Cerfa 10011*05 mais également en ligne sur le site signalement-sante.gouv.fr ou directement par courrier, téléphone ou mail auprès des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), chargés de les recueillir.

Depuis 2011, la déclaration des événements indésirables a également été ouverte aux patients et aux associations de patients agréées. Si cette possibilité était relativement peu utilisée jusqu'à la crise sanitaire récente (13 % de l'ensemble des déclarations en 2019 et 2020), elle a considérablement augmenté avec la mise en place de la vaccination contre la Covid-19 (39 % de l'ensemble des déclarations ont

¹ C'est-à-dire la détermination des causes d'une affection.

² Articles R.5121-161 du Code de la santé publique

été réalisées par des patients en 2021). D'après le réseau des CRPV, ce système est particulièrement utile pour la détection d'effets inattendus non graves. En revanche, et bien qu'un intérêt potentiel existe pour les effets graves, ces déclarations manquent souvent des détails cliniques qui permettrait leur traitement optimal. Les CRPV doivent alors contacter les patients concernés afin d'obtenir des informations supplémentaires, ce qui – en plus d'être chronophage – ne s'avère *in fine* que peu efficace puisque le taux de réponse est inférieur à 50 %.

Il a été porté à la connaissance des rapporteurs que, dans certains cas, des professionnels de santé auraient refusé la déclaration à certains patients. Le dispositif de déclaration directe permet alors à ceux-ci de notifier tout de même leur cas à la pharmacovigilance. Cependant, il semblerait que la nécessité de renseigner le numéro de lot du vaccin injecté ait pu être un frein à cette déclaration, de nombreuses personnes ayant perdu la synthèse de vaccination remise le jour de l'injection et sur laquelle figure cette information. Or, contrairement à l'attestation de vaccination certifiée, les personnes vaccinées n'ont pas accès à ce document. Bien que l'ensemble des professionnels de santé vaccinateurs puisse aisément y avoir accès à partir du numéro de sécurité sociale, cette information a manqué à certains patients qui se sont trouvés dans l'incapacité de réaliser la déclaration. Rendre cette synthèse de vaccination rééritable en autonomie par les usagers, de la même manière que l'attestation de vaccination, permettrait de résoudre cette difficulté. La possibilité d'un accès direct, *via* son compte personnel Ameli ou l'application TousAntiCovid, à une déclaration où les informations personnelles (dont le numéro de lot) seraient automatiquement renseignées pourrait faciliter cette démarche de déclaration. Des patients se sont également plaints du manque d'information quant au traitement de leur déclaration. Si cette situation est tout à fait compréhensible au vu de la quantité importante de déclarations à traiter par les CRPV, qui ont donc dû prioriser les demandes d'avis au suivi des déclarations, elle n'en demeure pas moins regrettable.

Afin de faciliter la déclaration, des professionnels de santé comme du grand public, l'ANSM a publié des guides expliquant la marche à suivre¹. Il semblerait néanmoins que ceux-ci ne soient pas assez accessibles ou détaillés puisque plusieurs usagers ont réalisé des tutoriels pour aider les gens à déclarer.

Par nature, et bien qu'obligatoire, ce système de déclaration passif est associé à une certaine sous-déclaration ; on admet habituellement que seuls 5 à 10 % des événements indésirables sont notifiés². Celle-ci peut entraîner un retard dans la détection d'un signal ou une sous-estimation de l'ampleur d'un problème sanitaire. Cette sous-déclaration peut être expliquée par plusieurs raisons : une négligence ou un manque de temps pour certains professionnels de santé, un doute sur l'origine

¹ ANSM, « COVID-19 - Dispositif de surveillance renforcée des vaccins », 2021 (<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-dispositif-de-surveillance-renforcee-des-vaccins>).

² B. Bégaud et al., JAMA 2002, 288, 1588 (<https://doi.org/10.1001/jama.288.13.1585>).

iatrogène¹ de la manifestation observée ou une formation insuffisante quant à la pharmacologie, son importance et les circuits de déclarations existants. Aussi, outre une meilleure formation initiale et continue à la pharmacovigilance pour les professionnels de santé, il apparaît important de faciliter le processus de déclaration pour le favoriser.

Il a été constaté que, dans les grands centres hospitaliers qui hébergent un CRPV, le processus de déclaration est jugé facile par les praticiens, qui utilisent la voie téléphonique ou l'intranet de leur hôpital. Pour les autres professionnels de santé qui, même s'ils en ont la possibilité, sont moins susceptibles de déclarer par téléphone, l'ergonomie du portail de signalement en ligne – dont le volet dédié aux professionnels de santé a été développé en collaboration avec le Collège de la médecine générale afin de favoriser son accessibilité – est essentielle.

Pour autant, cette plateforme doit également répondre aux besoins des pharmacovigilants. La déclaration d'un événement indésirable est un acte médical et non une simple démarche administrative ; elle ne doit donc pas être simplifiée outre mesure, au risque de perdre son informativité. C'est la « présentation d'un cas clinique » détaillée, qui permet d'identifier des cas marquants et d'argumenter en faveur d'un lien entre la prise d'un médicament et l'effet indésirable observé. Au cours de son audition, le réseau des CRPV a ainsi regretté que ce portail, mis en place en 2017 dans cette optique de facilitation, incite les professionnels de santé à réaliser des déclarations courtes et non documentées. Il est en effet nécessaire pour les CRPV de recontacter les déclarants afin d'obtenir davantage de détails cliniques, ce qui s'avère source de perte de temps. Aussi, plutôt qu'une simplification excessive, il semble essentiel de former convenablement les professionnels de santé à cette déclaration afin qu'elle puisse être réalisée le plus efficacement possible. Il apparaît important de valoriser cet acte de santé publique auprès des professionnels de santé, en les informant des suites données à la déclaration et son éventuelle contribution à l'émergence d'un signal.

Il faut néanmoins noter que les événements indésirables des vaccins sont généralement les mieux notifiés² – probablement parce qu'ils sont administrés à des personnes en bonne santé, de manière préventive – et que les professionnels de santé ont fait preuve d'un engagement particulièrement important dans le cas des vaccins contre la Covid-19 : comme plusieurs personnes auditionnées l'ont remarqué, aucun produit de santé n'avait jamais été autant surveillé. La sous-déclaration a donc probablement été plus faible pour ces vaccins que pour d'autres produits de santé.

Par ailleurs, le rôle de la pharmacovigilance n'est pas d'aboutir à une quantification précise du nombre de cas d'effet indésirable mais de faire émerger des signaux, c'est-à-dire une relation entre le médicament et un effet n'ayant pas ou peu été documenté, afin de préciser les précautions d'emploi ou, si nécessaire, de

¹ Une manifestation est dite « iatrogène » lorsqu'elle est due à un acte médical ou à un médicament.

² L. Hazell et al., *Drug Safety* 2006, 29, 385 (<https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003>).

suspendre l'autorisation de mise sur le marché. Ce signal peut correspondre à un effet iatrogène du médicament, à un facteur de risque de survenue, à une interaction médicamenteuse, etc. Or, un signal peut être obtenu à partir d'un nombre très faible de cas : à titre d'exemple, un signal potentiel pour la maladie de Willebrand acquise a pu être identifié pour le vaccin Comirnaty à partir de 3 déclarations.

Aussi, quand bien même elle serait possible, une déclaration exhaustive de tous les effets apparaissant en population générale n'est pas nécessaire. La déclaration des effets non graves et déjà connus n'a qu'un faible intérêt pour la pharmacovigilance et peut en revanche conduire à une embolisation des CRPV et, par conséquent, retarder l'émergence de signaux d'intérêt.

2. Une analyse complexe de ces déclarations

La pharmacovigilance examine les événements déclarés, survenus après une vaccination et susceptibles d'être liés à celle-ci, sans pour autant qu'un lien autre que temporel avec le vaccin ne soit forcément connu. Or, une concomitance n'implique pas nécessairement une causalité. À titre d'exemple, une publication avait estimé que, pour 10 millions d'individus vaccinés, 21,5 cas de syndrome de Guillain-Barré et 5,75 cas de mort subite sont attendus au Royaume-Uni lors des 6 semaines suivant la vaccination¹. Après une campagne de vaccination aussi importante que celle mise en place contre la Covid-19, il est donc tout à fait normal qu'un nombre significatif de pathologies soient observées après la vaccination, sans qu'elles soient pour autant toutes liées à celle-ci. Les CRPV ont pour mission d'apprécier l'existence éventuelle d'un lien de causalité.

Pour cela, une méthode d'imputabilité reposant sur 3 critères est utilisée. Le critère chronologique prend en compte le délai de survenue de l'événement indésirable après l'administration du médicament. Dans le cadre général, l'influence de l'arrêt du médicament (« *dechallenge* ») et les conséquences d'une ré-administration (« *rechallenge* ») peuvent être également prises en compte. Dans le cas d'un vaccin, il n'est pas possible de « *dévacciner* » un individu, cependant l'administration d'une dose supplémentaire peut être vue comme une sorte de « *rechallenge* ». Le critère sémiologique regroupe les signes et symptômes évocateurs du rôle du médicament dans la survenue de l'effet, l'existence de facteurs favorisants, les résultats d'examens complémentaires spécifiques fiables et la recherche d'une autre étiologie. Ces deux premiers critères constituent un score d'imputabilité intrinsèque, auquel s'ajoute un score extrinsèque basé sur un critère bibliographique qui évalue la notoriété de l'effet indésirable. Le score obtenu ne permet cependant pas de confirmer ou d'infirmer avec certitude la causalité entre le médicament et l'effet indésirable et dépend des connaissances pharmacologiques disponibles lors de son évaluation.

¹ S. Black et al., *Lancet* 2009, 374, 2115 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61877-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61877-8)).

L'ensemble des déclarations sont ensuite enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)¹, qui est utilisée par les CRPV pour identifier les éventuels signaux, notamment en réalisant des calculs de comparaison entre les cas observés et les cas attendus et en utilisant des facteurs correctifs pour prendre en compte la sous-notification. Une très grande prudence s'impose dans l'utilisation directe des données de cette base, qui contient tous les cas déclarés quelle que soit leur imputabilité, et ne peut en aucun cas être utilisée sans retraitement pour calculer un taux d'incidence de risque. Il en va de même pour l'ensemble des bases de données de pharmacovigilance : Eudravigilance, VAERS, VigiBase, etc.

Outre les données acquises *via* ces déclarations et la littérature scientifique, les CRPV opèrent une veille de la presse et des réseaux sociaux, sur lesquels les usagers décrivent les effets indésirables. Le projet Vigi4MED (Vigilance dans les forums sur les médicaments)², mis en place par l'ANSM en 2014, avait démontré que des données en quantité et qualité suffisantes pouvaient y être trouvées afin d'évaluer certains problèmes médicamenteux et y détecter des signaux de pharmacovigilance. En outre, cette technique permet d'obtenir davantage de renseignements sur des événements fréquents mais peu déclarés. Dans le cas des vaccins contre la Covid-19, cela a notamment permis de recueillir des informations en lien avec les troubles menstruels.

Au 18 février 2022, les vaccins contre la Covid-19 avaient conduit à 153 452 déclarations analysées et saisies par les CRPV, soit une activité 4 à 6 fois plus importante (selon les centres) que la normale. Parmi ces déclarations, 969 cas marquants ou potentiels signaux ont été transmis à l'ANSM en 2021.

3. Une organisation particulière pour faire face à une campagne vaccinale sans précédent

Pour faire face à l'important nombre de déclarations faisant suite à la campagne de vaccination contre la Covid-19, tout en poursuivant le suivi des autres médicaments, une organisation spécifique a été mise en place. Des binômes de centres rapporteurs ont été désignés, afin d'effectuer un suivi efficace des effets indésirables rapportés :

- les CRPV de Bordeaux et de Marseille ont été désignés rapporteurs pour le vaccin Comirnaty (Pfizer-BioNtech) ainsi que, depuis juin 2021, les CRPV de Toulouse et Strasbourg (en raison de l'importante volumétrie) ;
- les CRPV de Lille et Besançon ont été désignés rapporteurs pour le vaccin Spikevax (Moderna) ;

¹ À l'exception des cas où les symptômes seraient apparus avant la prise du médicament, sauf si celle-ci a conduit à leur aggravation.

² C. Bousquet, *Toxicol. Anal. et Clin.* 2014, 26, 214 (<https://doi.org/10.1016/j.toxac.2014.09.013>).

- les CRPV d'Amiens et de Rouen ont été désignés rapporteurs pour le vaccin Vaxzevria (AstraZeneca-Oxford) ;
- les CRPV de Lyon et de Grenoble ont été désignés rapporteurs pour le vaccin Jcovden (Johnson & Johnson) ;
- les CRPV de Toulouse et Lyon ont été désignés rapporteurs pour la grossesse et l'allaitement ;
- les CRPV de Tours et de Dijon jouent le rôle de coordinateurs.

Ces CRPV rapporteurs doivent assurer un certain nombre de tâches spécifiques liées au vaccin pour lequel ils ont été désignés. Ils sont tout d'abord chargés d'analyser l'extraction quotidienne de la BNPV réalisée par l'ANSM. Lorsque nécessaire, ils demandent des compléments d'informations auprès du CRPV ayant transmis le cas ou sollicitent l'avis d'un autre CRPV avec double expertise pharmacologique et clinique. Ils rédigent des synthèses qualitatives des cas d'intérêt, complétés par une recherche bibliographique ciblée, et les rapports à destination de l'ANSM. Enfin, ils répondent aux questions des autres CRPV concernant les cas complexes et aux sollicitations des représentants de l'ANSM à l'EMA. Régulièrement, ils communiquent avec l'ANSM lors de Comités de suivi, chaque semaine au début de la campagne de vaccination puis toutes les deux semaines depuis quelques mois.

Si ces Comités de suivi sont à saluer, le réseau des CRPV a regretté que les CRPV rapporteurs soient les seuls à y être conviés – bien que tous les CRPV soient tenus informés des conclusions de ces réunions –, la communication et la circulation des informations étant essentielles en pharmacovigilance. Cette organisation fait d'ailleurs écho à l'arrêt en 2019 des Comités techniques de pharmacovigilance, réunions scientifiques mensuelles entre l'ensemble du réseau des CRPV et l'ANSM, elles aussi regrettées par les CRPV.

Des comités spécifiques ou des réunions *ad hoc* ont été mis en place sur certaines thématiques : thromboses liées à Vaxzevria, myocardites liées aux vaccins à ARN (Comirnaty et Spikevax), morts subites, maladie de Creutzfeldt-Jakob, hypertension artérielle, syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (PIMS), troubles menstruels chez les 12-17 ans.

En outre, de manière à permettre aux autorités de santé de prendre des mesures rapides de réduction des risques, un système de priorisation a été mis en place pour documenter et expertiser le plus rapidement possible les cas graves ou inattendus, tout en gérant la totalité des cas. Un prototype de système basé sur une intelligence artificielle a été utilisé pour cette priorisation, notamment pour les cas déclarés par les patients, mais le long temps d'apprentissage nécessaire pour celle-ci n'a pas permis un réel gain de temps, les questions médicales pointues étant mieux gérées par des experts humains que par l'informatique. Les critères de gravité

ont également été adaptés puisque les fièvres supérieures à 40°C et les arrêts de travail prolongés ont été considérés comme « graves », ce qui n'est habituellement pas le cas¹. Le système a également fait preuve d'une certaine agilité pour pouvoir faire face aux conditions changeantes de la vaccination, tel que le développement de la vaccination hétérologue en raison des changements d'indication pour certains vaccins.

Ce dispositif de surveillance a représenté une charge de travail considérable pour les CRPV, dont les équipes se sont remarquablement mobilisées, alors même qu'elles sont relativement restreintes puisque composées de 5,5 équivalents temps plein en moyenne (1 médecin, 3 pharmaciens, 0,5 attaché de recherche clinique et 1 assistant médico-administratif). Si des moyens supplémentaires ont été octroyés par l'ANSM (1,9 million d'euros), cette somme s'est trouvée être insuffisante, puisque non proportionnée à l'augmentation des déclarations. De plus, des difficultés ont pu être rencontrées pour recruter des experts en pharmacologie, peu nombreux, cantonnant principalement cette aide au soutien des tâches administratives, et non à l'analyse. Les rapporteurs souhaitent saluer l'effort réalisé par l'ensemble des CRPV et déplorent qu'ils n'aient pu bénéficier d'un soutien plus important en dépit de leur rôle primordial quant à la surveillance des vaccins.

Grâce à cette formidable mobilisation et à l'expertise pharmacologique des CRPV, la France avait émis en avril 2022 un total de 49 signaux pour les différents vaccins autorisés (17 concernant Comirnaty, 14 pour Spikevax, 13 pour Vaxzevria et 5 pour Jcovden), dont 19 avaient été lancés par la France seule ou en premier. La France est le sixième contributeur du programme VigiBase de l'OMS et parmi les trois premiers en ce qui concerne l'informativité, ce qui témoigne de la performance du système français. Au niveau national, ce sont 60 rapports d'expertise (20 pour Comirnaty, 17 pour Vaxzevria, 17 pour Spikevax et 6 pour Jcovden) qui ont été réalisés, ainsi que 18 rapports « focus » sur des problématiques spécifiques, participant à un effort de transparence essentiel au vu des doutes et inquiétudes de la population vis-à-vis de la vaccination.

4. Un système menacé ?

En décembre 2019, une réforme des vigilances (pharmacovigilance, hémovigilance, matériovigilance, etc.) relatives aux produits de santé a été publiée par décret². Comme recommandé par le rapport Grall réalisé après l'affaire du Mediator³, cette réforme a pour objectif la régionalisation des vigilances : leur

¹ Classiquement, est considéré comme grave un événement qui conduit à une hospitalisation, la prolonge, entraîne des séquelles ou un décès.

² Décret n° 2019-1306 du 6 décembre 2019 sur les vigilances relatives aux produits de santé et les événements indésirables associés aux soins, Journal officiel de la République française n°0285 du 8 décembre 2019 (<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000039457239>).

³ J.-Y. Grall, « Réorganisation des vigilances sanitaires », 2013 (https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_JY_Grall_-_Reorganisation_des_vigilances_sanitaires.pdf).

organisation est transférée aux ARS tandis que l'ANSM n'est plus chargée que du pilotage et de la coordination. L'entrée en vigueur de cette réforme a été reportée à deux reprises, une première fois au 1^{er} janvier 2022¹ puis au 31 mars 2022². Pour le réseau des CRPV, cette réforme fait craindre une déstabilisation du système existant, la pharmacovigilance ayant une dimension nationale qui pourrait s'en trouver impactée. Le réseau redoute également que le maillage actuel des CRPV puisse être modifié par les ARS et un risque de paupérisation, du fait d'une mise en commun des moyens entre les différentes vigilances. Enfin, la stabilité des équipes des CRPV est également susceptible d'être fragilisée par la réforme des statuts de praticien réalisée dans le cadre du Ségur de la santé, les praticiens attachés ne pouvant plus obtenir de contrats à durée indéterminée en tant que contractuels.

Par ailleurs, une part de la pharmacovigilance est également réalisée par les industriels, qui sont tenus de surveiller leurs produits mis sur le marché et organisent à ce titre un recueil parallèle des événements indésirables. Les déclarations sont traitées en interne par les laboratoires, qui ne sont pas tenus d'utiliser la méthode d'imputabilité française, et directement transmises à l'ANSM. Au cours de la campagne de vaccination contre la Covid-19, les laboratoires communiquaient hebdomadairement les déclarations portées à leur connaissance et ont été sollicités à plusieurs reprises pour réaliser des rapports spécifiques, par exemple au sujet des femmes enceintes ou allaitantes.

Un désengagement croissant des industriels vis-à-vis de la pharmacovigilance a toutefois pu être constaté par plusieurs acteurs auditionnés. Le Collège de médecine générale a également indiqué une diminution des visiteurs médicaux qui permettaient aux médecins généralistes de déclarer certains événements indésirables observés. Si cette situation témoigne d'une indépendance de la pharmacovigilance vis-à-vis des firmes pharmaceutiques – qui est indispensable pour assurer une confiance de la population dans les produits de santé –, elle induit néanmoins un transfert du financement de cette surveillance à la solidarité nationale.

Les rapporteurs ont pu constater l'importance et l'efficacité du réseau des CRPV au cours de la campagne de vaccination. Aussi, il apparaît essentiel que le système actuel ne se trouve pas fragilisé mais au contraire renforcé, notamment en le dotant de moyens humains et financiers suffisants pour traiter convenablement l'ensemble des déclarations qui lui sont adressées et ainsi prévenir tout risque médicamenteux. Une possibilité pourrait consister en l'instauration d'une taxe sur

1 Arrêté du 5 février 2021 pris en application de l'article R. 1413-61-4 du code de la santé publique définissant les missions des centres et coordonnateurs régionaux sur les vigilances relatives aux produits de santé, *Journal officiel de la République française* n°0033 du 7 février 2021 (<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043100729>).

2 Décret n° 2021-1931 du 30 décembre 2021 relatif au numéro national d'identification des médicaments et à la date d'entrée en vigueur de dispositions sur les vigilances relatives aux produits de santé, *Journal officiel de la République française* n°0304 du 31 décembre 2021 (<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044792809>).

les médicaments qui, en respectant des règles de non affectation des recettes et en respectant le principe d'indépendance, permettrait à nouveau la participation financière des laboratoires au système de pharmacovigilance.

5. Le rôle de l'ANSM et de l'EMA

Au cours de la campagne de vaccination, l'ANSM a mis en place des Comités de suivi assurant l'interface entre l'ANSM et le réseau des CRPV, en réunissant les centres rapporteurs d'un vaccin et les experts de l'agence pour analyser collégalement l'ensemble des signaux identifiés. Dans certains cas, des mesures d'investigations complémentaires et de suivi peuvent être décidées par l'ANSM. À l'issue de ce nouveau travail, l'ANSM publie un point de situation au sujet de la surveillance des vaccins contre la Covid-19. Parallèlement, les événements indésirables collectés par les CRPV (et déjà enregistrés dans la BNPV), tout comme ceux répertoriés par les entreprises, sont transmis par l'ANSM à la base européenne Eudravigilance.

Si un signal de sécurité est validé par l'ANSM à la suite de ces comités, des mesures adaptées à la nature du risque sont mises en place (contre-indication pour certaines populations, information, retrait de l'autorisation, etc.) afin de prévenir ou réduire sa survenue. Lorsqu'un signal est validé, il est transmis à l'EMA, où les signaux de pharmacovigilance sont discutés de manière collégiale au sein d'un Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC). Il est alors nécessaire que le signal soit également validé au niveau européen pour que le résumé des caractéristiques du produit, et éventuellement l'AMM, soient modifiés. Les États restent cependant libres de prendre toute mesure estimée nécessaire concernant leur propre territoire.

C. LA PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE

1. Un outil complémentaire

La pharmaco-épidémiologie consiste à appliquer des méthodes épidémiologiques pour l'étude de l'efficacité et de la sécurité des médicaments en vie réelle. Elle se distingue des essais cliniques par une approche purement observationnelle – et non expérimentale – et de la pharmacovigilance par une approche populationnelle – et non individuelle. Ses apports sont à la fois complémentaires aux essais cliniques, qui ne peuvent être menés que sur des populations restreintes (tant en nombre qu'en diversité puisqu'ils excluent généralement certains sous-groupes spécifiques tels que les personnes âgées, les femmes enceintes ou les personnes atteintes de maladies chroniques), et à la pharmacovigilance, qui ne permet pas la quantification des risques à une échelle populationnelle.

Ces études sont généralement conduites à partir de bases de données médico-administratives, telles que le Système national des données de santé (SNDS) utilisé en France. Cette base, créée par la loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016, regroupe les principales bases de données de santé publiques existantes, notamment le Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) contenant les données de l'assurance maladie, le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) contenant les données issues de l'activité des établissements de santé et le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) contenant les données sur les causes de décès.

L'utilisation de ces bases de données, contenant des informations détaillées sur des patients et sur les soins dont ils ont bénéficié, revêt plusieurs avantages. L'inclusion des données y étant réalisée de manière systématique et à large échelle, ces bases peuvent prétendre à une certaine exhaustivité, exempte des biais pouvant affecter les études déclaratives. La pharmaco-épidémiologie permet de s'affranchir des biais de notification inhérents à la pharmacovigilance et, grâce à l'utilisation d'un groupe de comparaison, de confirmer et de quantifier l'existence d'un risque potentiel. Cette approche comparative est particulièrement utile pour les pathologies fréquentes en population générale, pour lesquelles l'imputabilité de la vaccination peut être difficile à estimer. Les données d'hospitalisation permettent d'évaluer l'impact des effets indésirables graves sur la santé des populations. Par ailleurs, l'exhaustivité de ces données permet de conduire des investigations sur un nombre élevé de patients – et donc d'étudier des événements rares – ainsi que sur des sous-groupes de population peu ou pas représentés lors des essais cliniques. Enfin, la pharmaco-épidémiologie permet de détecter des bénéfices d'un médicament inconnus initialement (efficacité sur un sous-groupe de population non étudié lors de l'essai clinique, efficacité sur de nouveaux critères de jugement, etc.).

L'utilisation de ces bases de données a cependant des limites structurelles. Tout d'abord, leur richesse peut se traduire par des difficultés d'exploitation, tout en ne permettant de détecter que les effets indésirables nécessitant une prise en charge hospitalière ou une prescription médicamenteuse. Elles s'avèrent donc d'une utilité limitée pour les effets les moins graves, tels que les troubles menstruels bénins dans le cas des vaccins contre la Covid-19. De plus, l'utilisation *a posteriori* de ces données, qui ne sont pas initialement destinées à des études pharmaco-épidémiologiques, ne permet pas de conduire des examens complémentaires ou d'obtenir des informations additionnelles. Or, certaines données cliniques ou biologiques peuvent s'avérer manquantes et ainsi être sources de biais de confusion. Pour ces différentes raisons, la pharmaco-épidémiologie ne permet pas d'identifier de nouveaux signaux avec l'efficacité et la rapidité de la pharmacovigilance, qui bénéficie en temps réel de déclarations riches en données médicales. Ces deux approches apparaissent donc pleinement complémentaires et ne doivent en aucun cas être opposées l'une à l'autre.

Une partie des inconvénients liés à l'utilisation *a posteriori* de bases de données peut être minimisée par la mise en place d'études de terrain (études transversales, études cas-témoin, études de cohorte). Cependant, celles-ci s'avèrent très onéreuses par rapport à l'utilisation de bases de données qui ne sont pas initialement destinées à des fins de recherche et dont le coût est par conséquent relativement faible.

Si les études observationnelles sont considérées d'un niveau de preuve moindre que les essais cliniques randomisés par les agences sanitaires, le contrôle des différents biais permet de minimiser cet écart¹, des études ayant montré que dans la grande majorité des cas les résultats de ces deux types d'études étaient similaires². Dès lors, lorsque les données cliniques ne sont pas conclusives pour un certain critère de jugement ou des sous-groupes de population particuliers, les études pharmaco-épidémiologiques apparaissent tout à fait légitimes comme compléments pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'un médicament. En outre, dans le cas des vaccins contre la Covid-19, l'important nombre de personnes vaccinées confère à ces résultats un pouvoir statistique important.

2. Une organisation à consolider

En France, la pharmaco-épidémiologie s'est développée à la suite de l'affaire du Mediator avec la création d'un Pôle épidémiologie des produits de santé à l'ANSM et un Département des études de santé publique à la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM). Fin 2018, ces deux structures ont été fusionnées pour former le Groupement d'intérêt scientifique (GIS) EPI-PHARE, afin de disposer d'une structure d'expertise publique et indépendante en matière de pharmaco-épidémiologie.

Cette structure a pour mission de piloter et de coordonner des études épidémiologiques en vie réelle dans le but d'éclairer les pouvoirs publics. Pour cela, elle recourt au Système national des données de santé (SNDS) ainsi que, dans le cas de la crise de la Covid-19, au Système d'informations de dépistage (SI-DEP) et au Système d'information vaccin Covid (VAC-SI). Elle ne conduit cependant pas, à l'heure actuelle, d'études de terrain.

Le programme d'études du GIS est construit par son Comité de direction, à partir de demandes des autorités sanitaires (ANSM, CNAM, Ministère de la Santé) et de signaux issus de la littérature scientifique, selon des axes stratégiques validés par son Conseil scientifique et ses deux tutelles. Le réseau des CRPV intervient *via*

1 a) E. von Elm et al., *BMJ* 2007, 335, 806 (<https://doi.org/10.1136/bmj.39335.541782.AD>) ; b) M. L. Berger et al., *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2017, 26, 1033 (<https://doi.org/10.1002/pds.4297>) ; c) E. I. Benchimol et al., *PLOS Med* 2015, 12, e1001885 (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001885>).

2 a) K. Benson et al., *N. Engl. J. Med.* 2000, 342, 1878 (<https://doi.org/10.1056/NEJM200006223422506>) ; b) A. Anglemyer et al., *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014 (<https://doi.org/10.1002/14651858.MR000034.pub2>).

ce Conseil scientifique, auquel participe le Pr. Joëlle Micallef, directrice du Centre régional de pharmacovigilance Marseille Provence Corse. Cette articulation entre pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie est particulièrement importante en raison de la complémentarité de ces deux approches : c'est grâce aux détails cliniques fournis par la pharmacovigilance qu'il est possible de conduire des études pharmaco-épidémiologiques pertinentes. Les études peuvent être conduites par les équipes d'EPI-PHARE ou par des équipes de recherche académiques sélectionnées dans le cadre d'appels d'offres. Il serait intéressant que la gouvernance du GIS soit ouverte à des représentants des usagers du système de santé afin que les propositions des associations de patients, par exemple, puissent être recueillies.

EPI-PHARE a été naturellement mobilisé depuis le début de la crise sanitaire et a produit 23 rapports publics sur des thématiques variées¹. Concernant la vaccination contre la Covid-19, plusieurs rapports ont démontré le niveau élevé d'efficacité de la vaccination, notamment *via* l'impact de la vaccination sur le risque de formes graves chez les personnes âgées de 50 à 74 ans² et de 75 ans et plus³. Ces études ont également permis de montrer une moindre efficacité du vaccin Jcovden sur le risque d'hospitalisation en comparaison avec Comirnaty (Pfizer-BioNTech)⁴ et d'identifier les facteurs de risque résiduel de forme grave malgré la vaccination : âge, immunodépression, polypathologie⁵. Concernant la sécurité des vaccins, les travaux menés ont montré l'existence d'un risque de myocardite et péricardite dans les 7 jours suivant une vaccination avec un vaccin à ARN chez les personnes âgées de 12 à 50 ans, particulièrement chez les jeunes hommes de 12 à 29 ans et avec le vaccin Spikevax de Moderna⁶. Les risques d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'embolie pulmonaire chez les adultes de 18 à 74 ans ont également fait l'objet d'une enquête, les vaccins à adénovirus apparaissant alors associés à une légère augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'embolie pulmonaire⁷.

1 L'ensemble des productions du GIS EPI-PHARE sont disponibles sur leur site internet (<https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/>).

2 M.-J. Jabagi et al., « Estimation de l'impact de la vaccination sur le risque de formes graves de Covid-19 chez les personnes de 50 à 74 ans en France à partir des données du Système National des Données de Santé », 2021 (<https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/impact-vaccination-covid-octobre-2021/>).

3 K. Bouillon et al., « Estimation de l'impact de la vaccination chez les personnes âgées de 75 ans et plus sur le risque de formes graves de Covid-19 en France à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) – actualisation jusqu'au 20 juillet 2021 », 2021 (<https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/impact-vaccination-covid-octobre-2021/>).

4 J. Botton et al., *JAMA Netw. Open* 2022, 5, e220868 (<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0868>).

5 L. Semenzato et al., « Caractéristiques associées au risque résiduel de forme sévère de COVID-19 après un schéma vaccinal complet en France », 2022 (https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2022/02/epi-phare_risques_hospitalisations_deces_covid19_202202.pdf).

6 S. Le Vu et al., « Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messenger et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France », 2022 (<https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/myocardite-pericardite-vaccination-covid19-12-50ans/>).

7 J. Botton et al., « Évaluation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'embolie pulmonaire suite aux différents vaccins anti-COVID-19 chez les adultes de moins de 75 ans en France », 2021 (<https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/vaccins-covid-evenements-cv-18-74ans/>).

Ces différents résultats ont été salués par une partie importante des personnes auditionnées, qui ont souligné la nécessité de développer la structure EPI-PHARE afin de doter la France d'une capacité de haut niveau en pharmaco-épidémiologie, pouvant exploiter pleinement la richesse remarquable de la base SNDS, l'une des plus complètes au monde. Il pourrait être intéressant que, sur des thématiques le nécessitant, EPI-PHARE soit également en mesure de co-piloter des études de terrain. Cela n'étant ni dans les compétences ni dans le budget d'EPI-PHARE, ces études pourraient être menées par les agents de la Caisse nationale d'assurance maladie, dont les équipes se sont mobilisées pendant la crise pour réaliser le suivi des cas contacts des patients Covid.

À la suite des recommandations de l'Inspection générale des affaires sociales et de la Cour des comptes suggérant de renforcer la pharmaco-épidémiologie comme outil de surveillance des médicaments, EPI-PHARE a élaboré un plan stratégique en concertation avec son Conseil scientifique et ses tutelles. Il a été identifié qu'un effectif de 80 personnes et un budget global de 15 millions d'euros étaient nécessaires pour remplir pleinement ces missions, à comparer avec une équipe d'une quarantaine de personnes actuellement (dont 7 doctorants) et un budget compris entre 6 et 7 millions d'euros. Les moyens nécessaires à cette croissance n'ont cependant toujours pas été mobilisés par les pouvoirs publics. La crise sanitaire et la campagne vaccinale ayant rappelé l'importance d'un système de sécurité sanitaire efficace, il semble important qu'une trajectoire de développement du GIS puisse rapidement être fixée pour les prochaines années afin de remplir ces objectifs.

Par ailleurs, outre EPI-PHARE, l'engagement du monde académique doit pouvoir être mis à contribution. À l'heure actuelle, cette possibilité se trouve freinée par le fractionnement des bases de données. La récente inclusion des bases SI-DEP et VAC-SI au sein du SNDS représente à cet égard une amélioration. L'accès à ces données sensibles doit cependant être strictement encadré et respecter les obligations en matière de secret médical.

D. L'ÉVALUATION DE LA BALANCE BÉNÉFICES/RISQUES

1. Une appréciation complexe

La pertinence de toute intervention médicale est appréciée par la comparaison des bénéfices et des risques qui y sont associés, généralement qualifiée de balance ou rapport bénéfices/risques. Cependant, et malgré cette appellation, celle-ci ne repose pas sur une approche quantitative, qui serait basée sur une formule mathématique, mais sur une appréciation qualitative¹. En effet, les différents bénéfices et les risques peuvent être qualitativement différents, les rendant difficiles

¹ La « positivité » de cette balance est un abus de langage, signifiant que l'ensemble des bénéfices sont supérieurs à l'ensemble des risques.

à opposer d'un point de vue strictement quantitatif : comment compare-t-on un éventuel risque de séquelle à un risque de décès ?

Dans le cas des vaccins, la situation est particulière puisqu'ils permettent de protéger un patient sain d'un risque hypothétique de contamination. La balance bénéfices/risques doit alors prendre en compte les conséquences d'une éventuelle contamination – y compris sublétales comme le Covid long –, le risque – actuel et futur – d'exposition du patient qui dépend du contexte épidémique, l'efficacité du vaccin envers la contamination et les conséquences de celles-ci, ainsi que les effets indésirables associés au vaccin. Il faut également inclure toutes les incertitudes qui peuvent exister sur ces différents paramètres, notamment vis-à-vis des risques qui peuvent ne pas avoir été identifiés dans leur totalité.

Dès lors, il apparaît clairement difficile de mathématiser cette balance, qui revêt par nature une part de subjectivité. Aussi, son évaluation n'est pas réalisée par une unique personne mais de manière collégiale et critique par des comités d'experts discutant de chacun des différents aspects à partir de données scientifiques. Le présent rapport n'a pas vocation à se substituer à ce travail d'experts et à se prononcer sur la balance bénéfices/risques des vaccins contre la Covid-19.

2. Une réévaluation régulière

Dans le cas des vaccins contre la Covid-19, une évaluation de la balance bénéfices/risques a tout d'abord été réalisée par l'EMA, à travers le CHMP. Pour accorder les autorisations de mise sur le marché conditionnelles, cette balance bénéfices/risques a été discutée par l'ensemble de ses membres, sur la base des rapports remis par les rapporteurs et co-rapporteurs de chaque vaccin. Les différents éléments utilisés dans cette détermination (bénéfices escomptés, effets négatifs possibles, incertitudes existantes, etc.) sont détaillés dans les « *assessment report* » de chaque vaccin, publiés sur le site de l'EMA.

Cependant, cette évaluation ne détermine que la balance bénéfices/risques « absolue » (c'est-à-dire l'intérêt d'autoriser ce vaccin par rapport à une situation hypothétique où il n'y aurait aucun autre vaccin disponible, dans la mesure où les autres autorisations déjà accordées sont conditionnelles). Au niveau national, chaque pays est ensuite libre de déterminer une balance « relative » afin d'élaborer des recommandations vaccinales. Ces décisions sont prises en tenant compte de l'indication des différents vaccins mais également de données d'évaluation du risque au travers des données épidémiologiques, d'évolution de la maladie, des caractéristiques populationnelles ou sociétales, et de la disponibilité des spécialités vaccinales disponibles. Cet aspect peut être illustré par les différentes décisions prises concernant le vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca à la suite de la découverte des thromboses qu'il avait pu provoquer. Au Danemark, où le virus circulait peu et où la couverture vaccinale des populations à risque de formes graves était élevée, il a été décidé de suspendre totalement ce vaccin et de poursuivre la campagne avec les

autres vaccins disponibles. Au Royaume-Uni, plus touché par le virus et disposant d'une moins grande proportion de vaccins Comirnaty et Spikevax, le vaccin Vaxzevria n'a été déconseillé qu'aux moins de 30 ans.

En France, c'est à la Commission technique des vaccinations de la Haute Autorité de santé qu'incombe le rôle de déterminer les recommandations vaccinales. Elle est composée de 29 membres représentant différentes spécialités médicales mais aussi issus des sciences humaines et sociales et d'associations de malades et d'usagers du système de santé. Dans le cadre de la campagne de vaccination contre la Covid-19, un Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale, présidé par le Pr. Alain Fischer, a été créé afin de conseiller le gouvernement dans ses décisions. Si cette multiplication de structures a pu être regrettée, les rapporteurs ont constaté que ces deux instances travaillaient en bonne intelligence et communiquaient régulièrement l'une avec l'autre.

Par ailleurs, la balance bénéfiques/risques n'est pas immuable et doit être régulièrement actualisée. La pharmacovigilance et la pharmaco-épidémiologie s'avèrent primordiales dans cette réévaluation, grâce à l'apport de nouvelles informations sur les effets indésirables et sur l'efficacité des vaccins. Au cours de la pandémie de Covid-19, l'émergence de nouveaux variants a notamment nécessité de réévaluer au travers d'études observationnelles l'efficacité des différents vaccins et les risques représentés par la contamination afin de vérifier la positivité de cette balance bénéfiques/risques. Des études spécifiques réalisées en vie réelle ont permis de mieux apprécier cette balance pour des sous-groupes de population pour lesquels des données étaient initialement manquantes, à l'instar des femmes enceintes et allaitantes.

3. Une évaluation adaptée aux sous-groupes de la population

L'appréciation de la balance bénéfiques/risques est réalisée à l'échelle populationnelle et prend en compte les bénéfices et les risques collectifs (par exemple le bénéfice quant à l'ouverture des écoles et lycées ou le risque d'une saturation des services hospitaliers). Cette balance est cependant appréciée différemment pour les différents sous-groupes de la population (selon l'âge, la présence de comorbidités, etc.), qui sont concernés par des bénéfices et des risques différents. C'est notamment pour cette raison que la possibilité d'une seconde dose de rappel n'a été souhaitée par la Haute Autorité de santé que pour les personnes de plus de 65 ans¹.

¹ Haute Autorité de santé, « Avis n° 2022.0016/AC/SESPEV du 17 mars 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place d'un deuxième rappel des vaccins contre la COVID-19 dans la stratégie vaccinale », 2022 (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3325043/fr/avis-n-2022-0016/ac/sespev-du-17-mars-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-place-d-un-deuxieme-rappel-des-vaccins-contre-la-covid-19-dans-la-strategie-vaccinale).

C'est également cette approche par sous-groupe qui justifie les contre-indications à la vaccination, les risques représentés par certaines pathologies pouvant modifier l'opportunité de la vaccination. Les résumés des caractéristiques du produit de chaque vaccin établissent une liste des antécédents faisant obstacle à la vaccination : allergie documentée à l'un des composants du vaccin, réaction anaphylactique ayant atteint au moins deux organes à la suite d'une précédente injection de vaccin contre la Covid-19, épisode de syndrome de fuite capillaire (uniquement pour les vaccins Jcovden et Vaxzevria) et syndrome thrombotique et thrombocytopénique à la suite d'une précédente injection de vaccin Vaxzevria ou Jcovden. À cette liste, s'ajoute un déconseil de la vaccination par la Haute Autorité de santé pour les personnes ayant été touchées par un syndrome inflammatoire multi systémique pédiatrique (PIMS) à la suite d'une précédente injection de vaccin contre la Covid-19 ou par une myocardite ou une péricardite à la suite d'une infection par SARS-CoV-2. La Haute Autorité de santé déconseille également temporairement la vaccination pour les personnes traitées par anticorps monoclonaux contre le SARS-CoV-2, celles concernées par une myocardite ou une péricardite non liée au SARS-CoV-2 mais toujours évolutives et celles ayant été touchées par un syndrome inflammatoire multi systémique pédiatrique (PIMS) à la suite d'une infection par SARS-CoV-2 dans les trois derniers mois.

Enfin, une approche plus individuelle peut avoir lieu au travers de concertations médicales pluridisciplinaires pour les personnes atteintes de maladies rares ou pour lesquelles un effet indésirable d'intensité sévère ou grave a été attribué à la première dose de vaccin.

4. Un objet difficile à appréhender

L'aspect qualitatif de la balance bénéfices/risques et sa détermination collégiale dans des structures peu connues et « à dire d'experts » sont susceptibles d'entraîner des incompréhensions et un manque de confiance parmi une partie de la population, qui y voit un argument d'autorité discréditant sa perception des effets indésirables. Un effort d'objectivation et de transparence est donc nécessaire afin d'éclairer le bien-fondé des décisions prises par les instances sanitaires. L'ensemble des éléments sur lesquels s'appuient ces décisions doivent être indiqués de manière transparente à la population, afin qu'elle puisse mieux appréhender cette notion.

Dans certains cas, des représentations graphiques à visée pédagogique ont pu être réalisées pour illustrer cette notion. L'EMA a notamment diffusé plusieurs infographies, permettant de comparer le risque de thromboses dues au vaccin Vaxzevria avec les risques d'être hospitalisé, admis en soins intensifs ou de décéder en raison de la Covid-19 (voir Figure 2) ¹. Elle a proposé plusieurs scénarios en fonction du taux de circulation du virus afin de montrer le caractère déterminant de

¹ EMA, « Annex to Vaxzevria Art.5.3 - Visual risk contextualisation », 2021 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation_en.pdf).

ce paramètre. Similairement, plusieurs publications scientifiques ont comparé les risques d'effets indésirables à la suite de la vaccination et d'une infection à la Covid-19 (voir Figures 3 et 4)¹. Si ces représentations peuvent favoriser une meilleure appréhension de la balance bénéfices/risques, elles ne permettent pas cependant de matérialiser toute sa complexité et doivent être contextualisées.

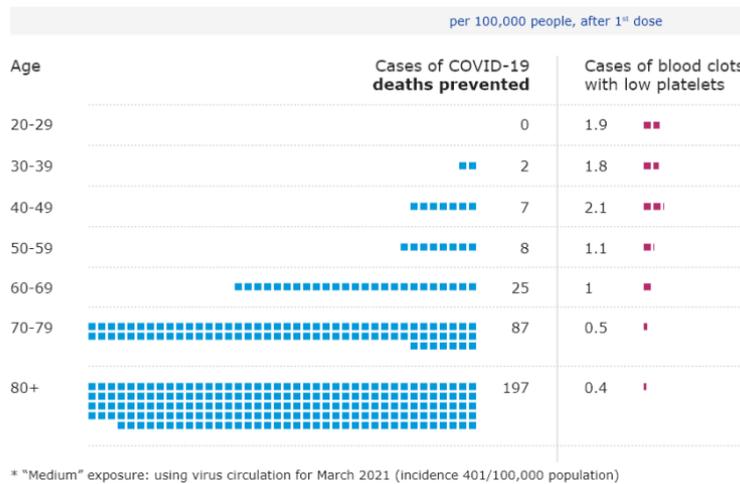


Figure 2 : Comparaison du risque de thrombose associé au vaccin Vaxzevria avec le risque de décès du fait de la Covid-19 (cas d'une circulation virale d'intensité moyenne)

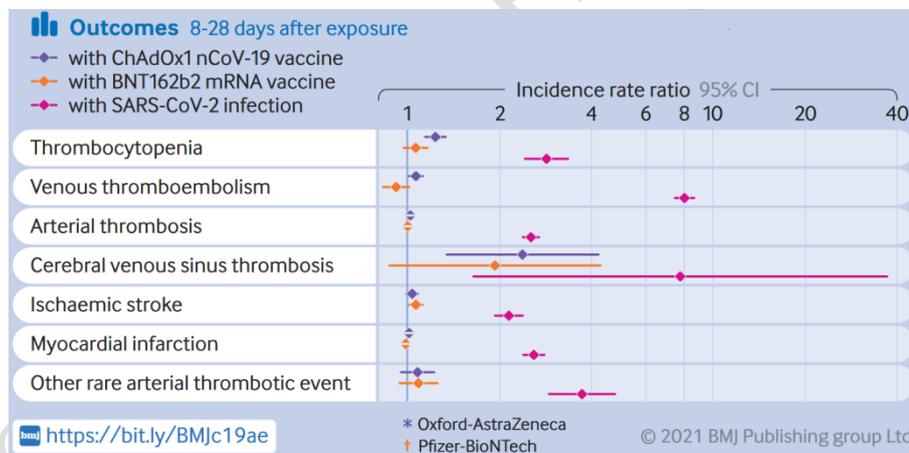


Figure 3: Comparaison des effets indésirables graves rapportés par plus de 29 millions de personnes vaccinées par Vaxzevria (violet) ou par Comirnaty (orange) avec les effets indésirables graves survenant après une infection à la Covid-19 (mauve)

1 a) J. Hippisley-Cox et al., *BMJ* 2021, 374, n1931 (<https://doi.org/10.1136/bmj.n1931>); b) N. Barda et al., *N. Engl. J. Med.* 2021, 385, 1078 (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110475>).

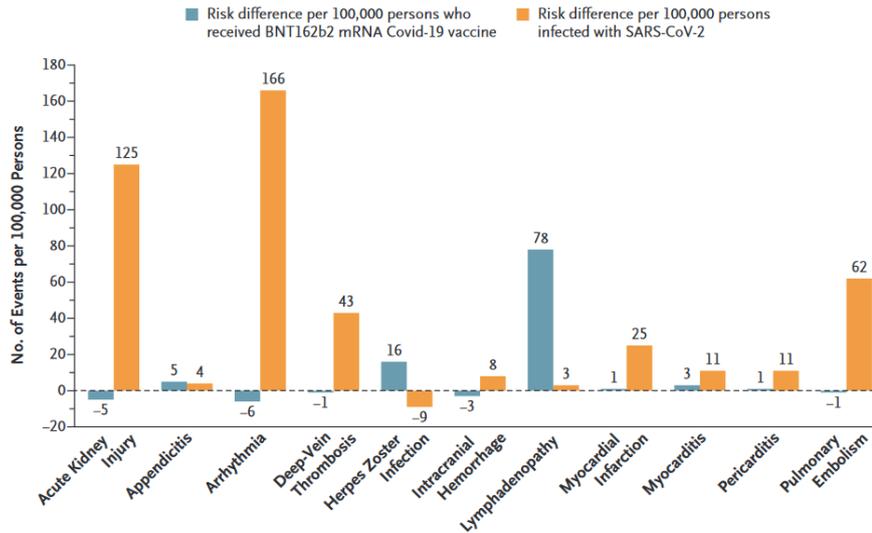


Figure 4 : Sur-risque associé à divers effets indésirables après la vaccination avec Comirnaty (gris) ou après infection par le SARS-CoV-2 (orange)

II. LES EFFETS INDESIRABLES ASSOCIES AUX VACCINS CONTRE LA COVID-19

En préambule, ainsi qu'il a été expliqué par les experts de la pharmacovigilance entendus en audition, il faut noter que si un effet indésirable peut être attribué à la vaccination chez un individu donné – son cas clinique étant étayé et le rôle du vaccin ne faisant pas de doute – cela n'implique pas que cet effet soit systématiquement lié à la vaccination dans les autres cas où il a été observé. Cela n'implique pas non plus qu'on puisse observer une hausse de l'incidence de ce symptôme en population générale, suite à la campagne vaccinale. En effet, un effet indésirable n'est pas une propriété intrinsèque du vaccin, mais le résultat de la rencontre entre ce vaccin et la personne à qui il a été administré.

Jean-Daniel Lelièvre, professeur de virologie, a rappelé que les effets indésirables liés à l'administration d'un vaccin sont d'origine immunologique. Ils peuvent être liés à la composante innée du système immunitaire, c'est le cas de la réactogénicité, qui provoque des douleurs au point d'injection, notamment. Ils peuvent également être dus à la composante adaptative de l'immunité et provoquer une inflammation ou une allergie. Plusieurs effets indésirables résultent d'un mécanisme inflammatoire – c'est le cas des paralysies de Bell (faciales) ou des myo-et péricardites.

Selon M. Lelièvre, si les effets indésirables dus à une inflammation ne sont pas plus fréquents suite à la dose de rappel qu'ils ne l'ont été après la 2^e dose, cela atteste l'hypothèse d'un mécanisme inflammatoire et confirme que le vaccin n'a pas induit la production d'anticorps dirigés contre un organe en particulier.

La nouveauté des plateformes vaccinales utilisées a fait craindre que des effets indésirables nouveaux puissent survenir, mais les effets inattendus observés ne sont pas particulièrement différents de ceux qui peuvent être associés à la vaccination en général. Alors que l'inquiétude s'est un temps focalisée sur la protéine virale de spicule, que les vaccins contre la Covid-19 font produire aux cellules humaines et qui ont été qualifiées de toxiques, il semblerait que c'est plutôt la réaction du système immunitaire vis-à-vis de la plateforme vaccinale qui soit susceptible d'induire des effets indésirables. En effet, parmi les plus marquants, les thromboses atypiques sont associées aux vaccins à adénovirus (Vaxzevria et Jcovden) quand les myocardites sont majoritairement liées aux vaccins à ARN (Comirnaty et Spikevax).

Aucun produit de santé n'est totalement exempt d'effets indésirables, et les raisons pour lesquelles chaque personne réagit différemment à un vaccin ne sont pas vraiment connues et font l'objet d'études. La réaction immunitaire varie d'un individu à l'autre : âge, sexe, polymorphisme génétique. L'inflammation chronique (pour les sujets obèses ou âgés) qui stimule le système immunitaire en permanence, conduit à une moins bonne réponse à la vaccination. D'autres facteurs, comme les propriétés connues du microbiote sur les phénomènes inflammatoires, peuvent éventuellement jouer.

A. LES EFFETS INDESIRABLES ETUDIÉS PAR LA PHARMACOVIGILANCE

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est chargée de faire la synthèse des événements surveillés par les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Elle recense, pour chaque vaccin, tous les effets indésirables avérés dans un tableau qui les classe en fonction de leur fréquence. Dans les fiches de synthèse qu'elle élabore, mais aussi dans les rapports de pharmacovigilance établis par les CRPV rapporteurs des vaccins, figure la liste des effets indésirables sous surveillance, pour lesquels il y a une suspicion de lien, mais pas, ou pas encore, de lien avéré.

Parmi ces effets indésirables, avérés ou suspectés, figurent aussi bien des symptômes classiques, tels que fatigue ou fièvre, que des syndromes rares tels que la myocardite ou le syndrome de Parsonage-Turner. L'échec vaccinal est également surveillé – il est considéré comme un effet indésirable puisque le vaccin a vocation à empêcher la maladie. Étant donné l'efficacité déclinante des vaccins contre l'infection symptomatique dans le contexte de la circulation des nouveaux variants, seuls les échecs vaccinaux observés dans le cas d'une forme grave de Covid-19 sont considérés.

| FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES IDENTIFIÉS | TYPE D'EFFET INDÉSIRABLE IDENTIFIÉ |
|---|---|
| <p>Très fréquents (≥1/10)</p> <p>Généralement d'intensité légère à modérée et disparaissant quelques jours après la vaccination.</p> <p><i>A noter que la fréquence des réactions systémiques, et particulièrement de la fièvre, de la fatigue et des maux de tête, est plus importante lors de l'administration de la 2e dose par rapport à la 1^{re} dose.</i></p> | <p>Réaction locale : réaction au site d'injection (douleur, gonflement au site d'injection)</p> <p>Réactions systémiques : - fatigue - céphalées - myalgies - frissons - arthralgies - fièvre - diarrhée</p> |
| <p>Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)</p> <p>Intensité légère à modérée survenus quelques jours après la vaccination</p> | <p>Réaction locale : rougeur au site d'injection</p> <p>Réaction systémique : nausées, vomissements</p> |
| <p>Peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100)</p> <p>Survenus quelques jours après la vaccination</p> | <p>- Douleur aux extrémités - Lymphadénopathie - Insomnies - Malaise - Prurit au site d'injection - Réactions d'hypersensibilité (rash, prurit)</p> <p>- Hyperhydrose - Sueurs nocturnes - Diminution de l'appétit - Léthargie - Asthénie</p> |
| <p>Réactions rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)</p> | <p>- Urticaire - Angio-œdème</p> <p>Quatre cas de paralysie faciale (paralysie de Bell) sur 22 000 personnes vaccinées dans les essais cliniques ont été rapportés dans les jours qui ont suivi la vaccination (de 3 à 48 jours). Dans la majorité des cas, la paralysie a disparu au bout d'une semaine spontanément ou sous traitement approprié.</p> |
| <p>Réactions très rares (< 1/10 000)</p> <p>Autres effets indésirables rapportés avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</p> | <p>- Myocardite - Péricardite</p> <p>- Anaphylaxie - Erythème polymorphe - Gonflement étendu du membre vacciné</p> <p>- Gonflement du visage - Paresthésie - Hypoesthésie</p> |

Figure 5 : Liste des effets indésirables connus du vaccin Comirnaty (Pfizer/BioNTech) en fonction de leur fréquence – communication de l'ANSM à destination des professionnels de santé

Signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance :

- Zona
- Troubles du rythme cardiaque
- Thrombopénie / thrombopénie immunologique / hématomes spontanés
- Déséquilibre diabétique dans des contextes de réactogénicité
- Echecs vaccinaux
- Pancréatite aigüe
- Syndrome d'activation des macrophages
- Réactivation à virus Epstein-Barr
- Méningoencéphalite zostérienne
- Aplasie médullaire idiopathique
- Polyarthrite rhumatoïde
- Néphropathies glomérulaires
- Troubles menstruels
- Syndrome inflammatoire multisystémique
- Hépatites auto-immunes
- Pseudopolyarthrite rhizomélique
- Syndrome de Parsonage Turner
- Hémophilie acquise
- Thrombose veineuse cérébrale

Figure 6 : Liste des signaux potentiels ou évènements déjà sous surveillance figurant dans la synthèse du suivi des cas d'effets indésirables des vaccins Covid-19 pour la période du 8 au 21 avril 2022, s'agissant du vaccin Comirnaty

B. EXEMPLE DU TRAITEMENT DE QUELQUES EFFETS INDESIRABLES OBSERVES APRES LA MISE SUR LE MARCHE

Parmi les effets indésirables suspectés ou avérés, les travaux engagés par les rapporteurs ont mis en lumière ceux dont le traitement a été particulièrement illustratif de l'importance des différents aspects du processus de pharmacovigilance. Les exemples donnés ci-dessous n'ont pas vocation à dresser une liste exhaustive des effets indésirables avérés ou suspectés.

1. Syndromes pseudo-grippaux

Dans les premiers temps de la campagne vaccinale, alors que le vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca était réservé aux moins de 65 ans en l'absence de données étayées sur son efficacité chez les personnes d'âge supérieur, ce vaccin était surtout administré au corps médical, qui a eu accès aux vaccins contre la Covid-19 de façon prioritaire¹. Dans la semaine qui a suivi le début de l'administration du vaccin aux professionnels de santé, les CRPV ont recueilli de nombreuses déclarations d'effets indésirables de type syndrome pseudo-grippal (avec une fièvre à 39°C en moyenne). Sur les 10 000 injections réalisées, 150 déclarations ont été faites².

Si l'effet indésirable était connu et attendu, c'est l'intensité des symptômes qui a surpris, ainsi que la fréquence à laquelle ces symptômes survenaient. Le vaccin étant conditionné en multidoses, il était administré aux soignants de services hospitaliers entiers, causant des absences qui perturbaient l'organisation de ces services. Sans qu'il y ait de gravité à l'échelle individuelle, l'ANSM a très rapidement alerté sur la nécessité d'échelonner la vaccination du personnel soignant d'un même service pour éviter la désorganisation des soins, et a vivement recommandé la prise de paracétamol pour atténuer les symptômes ressentis.

À la suite de cette observation, les CRPV ont fait évoluer les critères de gravité utilisés au sens de la pharmacovigilance afin de qualifier de graves les arrêts de travail prolongés.

¹ Recommandation de la Haute Autorité de santé – Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Place du Covid-19 vaccine AstraZeneca, 2 février 2021 ; https://www.has-sante.fr/jcms/p_3235868/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-covid-19-vaccine-astrazeneca

² Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la Covid-19 du 11 février 2021, ANSM ; <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-6>

2. Thromboses atypiques

Assez rapidement après son autorisation de mise sur le marché, survenue le 29 janvier 2021, un lien entre le vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca et des cas de thromboses atypiques a été soupçonné. Le 10 mars, à la suite d'un décès dû à une thrombose disséminée survenue en Autriche et alors que plusieurs accidents thromboemboliques avaient été signalés dans l'Espace économique européen (30 cas sur un total de près de 5 millions de personnes vaccinées à cette même date¹), le PRAC a mis en place une enquête préliminaire concernant ces complications². Dans l'attente de l'avis faisant suite à cette enquête, le Danemark – ayant observé plusieurs cas sur son territoire national dont un décès – a fait le choix de suspendre l'utilisation de ce vaccin le 11 mars, suivi par de nombreux pays européens dont la France le 15 mars³.

Le 18 mars, le PRAC a indiqué que, bien qu'il s'agisse de cas très rares (empêchant leur identification lors des essais cliniques), le vaccin d'AstraZeneca pouvait être associé à des cas de caillots sanguins liés à une thrombocytopénie et que des informations en ce sens seraient ajoutées au résumé des caractéristiques du produit⁴. L'avis fait état de 7 cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et de 18 cas de thrombose veineuse cérébrale (TVC) – conduisant à 9 décès – pour environ 20 millions de doses administrées au Royaume-Uni et dans l'Espace économique européen au 16 mars. À cette même date, un cas de CIVD et deux cas de TVC avaient été recensés en France pour 1,4 million de doses du vaccin d'AstraZeneca administrées⁵. La plupart de ces cas étaient intervenus chez des femmes de moins de 60 ans, dans les 14 premiers jours suivant la vaccination. De plus, les calculs réalisés indiquaient un nombre de cas de CIVD et de TVC supérieur à ce qui pouvait être normalement attendu chez les individus âgés de moins de 50 ans vaccinés avec le vaccin Vaxzevria (ceci n'étant pas le cas pour les individus

1 EMA, « COVID-19 Vaccine AstraZeneca: PRAC investigating cases of thromboembolic events - vaccine's benefits currently still outweigh risks - Update Share », 2021 (<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-prac-investigating-cases-thromboembolic-events-vaccines-benefits>).

2 EMA, « COVID-19 Vaccine AstraZeneca: PRAC preliminary view suggests no specific issue with batch used in Austria », 2021 (<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-prac-preliminary-view-suggests-no-specific-issue-batch-used-austria>); b) EMA, « EMA's safety committee continues investigation of COVID-19 Vaccine AstraZeneca and thromboembolic events – further update », 2021 (<https://www.ema.europa.eu/en/news/emas-safety-committee-continues-investigation-covid-19-vaccine-astrazeneca-thromboembolic-events>).

3 DGS, « Suspension temporaire du vaccin Covid-19 AstraZeneca », DGS-Urgent n°2021-31 (https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_31_suspension_temporaire_du_vaccin_covid19_az_.pdf).

4 EMA, « COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low blood platelets », 2021 (<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>).

5 Haute Autorité de santé, « Avis n° 2021.0018/AC/SEESP du 19 mars 2021 du collège de la Haute Autorité de santé sur la place du vaccin AstraZeneca dans la stratégie vaccinale suite à l'avis de l'agence européenne des médicaments concernant des événements indésirables survenus dans plusieurs pays européens chez des personnes vaccinées », 2021 (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/avis_n2021.0018_ac_seesp_du_19_mars_2021_du_college_de_la_has_sur_la_place_du_vaccin_astrazeneca_dans_la_strategie_vaccinale.pdf).

plus âgés). Le PRAC a toutefois estimé que l'efficacité du vaccin l'emportait sur ce risque jugé extrêmement faible et ce, pour l'ensemble de la population. Dans un avis publié le 19 mars, la Haute Autorité de santé a néanmoins recommandé d'utiliser le vaccin Vaxzevria uniquement chez les personnes âgées de 55 ans et plus.

De la même manière, à la suite de premières données provenant des États-Unis, l'EMA a étudié et confirmé la survenue de syndromes similaires consécutifs à la vaccination avec le vaccin Jcovden, également à vecteur viral avec adénovirus¹. Aussi, dès sa mise à disposition en France le 24 avril 2021, ce vaccin a été restreint aux personnes âgées de plus de 55 ans².

Les estimations de l'incidence de ces événements thrombotiques varient en fonction des différentes études : en Norvège, celle-ci a pu être estimée à environ 1 cas pour 26 000 doses de Vaxzevria, tandis que les données de l'agence britannique de réglementation des médicaments et des produits de santé (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*, MHRA) indiquent environ un cas toutes les 67 000 doses administrées³. Ces variations peuvent être potentiellement expliquées par des différences de profil des populations vaccinées, les femmes et les individus de moins de 50 ans étant plus touchés. Il existe également d'importantes variations concernant le niveau de mortalité associé à ces événements qui a notamment décliné au cours du temps, probablement grâce à la sensibilisation du public et des cliniciens⁴. Initialement supérieure à 50 % lors des premières séries de cas suivies dans différents pays européens⁵, des études ont ensuite rapporté une mortalité de 22 % au Royaume-Uni⁶ et même 5 % en Australie⁷.

D'un point de vue mécanistique, il a pu être montré que ces événements étaient associés à la présence d'anticorps qui réagissent avec les plaquettes (ou plus exactement, avec « le facteur plaquettaire 4 »), les agrégeant et entraînant la formation de caillots sanguins.

1 EMA, « COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets Share », 2021 (<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>).

2 Haute Autorité de santé, « Avis n° 2021.0032/AC/SEESP du 12 mai 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif aux vaccins à adénovirus suite aux nouvelles données disponibles sur la balance bénéfice/risque par tranche d'âge dans le contexte français », 2021 (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-05/ac_2021_0032_avis_population_cible_vaccins_adenovirus_cd_2021_05_12_vd.pdf).

3 F. A. Kloj et al., *Lancet Haematol.* 2021, 9, 73 ([https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00306-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00306-9)).

4 Il est également possible que des cas moins graves aient été identifiés, abaissant artificiellement la mortalité.

5 a) A. Greinacher et al., *N. Engl. J. Med.* 2021, 384, 2092 (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840>) ; b) N. H. Schultz et al., *N. Engl. J. Med.* 2021, 384, 2124 (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104882>).

6 S. Pavord et al., *N. Engl. J. Med.* 2021, 385, 1680 (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109908>).

7 A. Greinacher et al., *J. Thromb. Haemost.* 2022, 20, 149 (<https://doi.org/10.1111/jth.15572>).

3. Myocardites

Le risque de myocardites après la vaccination contre la Covid-19 a été identifié initialement en Israël en avril 2021. Celles-ci intervenaient alors majoritairement après la seconde dose, chez des sujets masculins âgés de 16 à 30 ans. Dans la plupart des cas, la durée d'hospitalisation ne dépassait pas quatre jours et la symptomatologie était modérée (douleurs thoraciques, essoufflement ou palpitations cardiaques rapides)¹.

Dès avril 2021, l'Agence européenne du médicament a débuté l'analyse de ce potentiel signal. La base de données EudraVigilance recensait alors 122 myocardites suivant une vaccination avec le vaccin Comirnaty, 16 après Spikevax, 38 après Vaxzevria et aucune après Jcovden². En juillet 2021, le PRAC a recommandé de mentionner les myocardites et les péricardites dans les résumés des caractéristiques du produit et les notices des vaccins Comirnaty et Spikevax.

Une étude pharmaco-épidémiologique de type cas-témoins a alors été mise en place par EPI-PHARE, incluant l'ensemble des hospitalisations pour myocardite ou péricardite survenues entre le 15 mai et le 31 août 2021 parmi les Français et Françaises âgés de 12 à 50 ans, soit 919 cas de myocardites et 917 cas de péricardites³. Le risque de myocardite s'est alors avéré particulièrement marqué chez les jeunes de moins de 30 ans, notamment pour la deuxième dose du vaccin Spikevax. Une actualisation de cette étude⁴, incluant également les cas intervenus entre le 1^{er} septembre et le 31 octobre, a permis d'affiner ces estimations : chez les hommes de 18 à 24 ans, le vaccin Spikevax est associé à un excès de 17 cas de myocardite pour 100 000 deuxièmes doses administrées (et 0,48 cas pour 100 000 premières doses), tandis que cet excès est de 4,7 cas pour le vaccin Comirnaty (et 0,42 cas pour 100 000 premières doses). Chez les femmes, cet excès est moins marqué puisqu'il ne s'élève sur cette même tranche d'âge qu'à 5,3 cas pour 100 000 deuxièmes doses du vaccin Spikevax et 0,63 cas pour 100 000 deuxièmes doses du vaccin Comirnaty. Un sur-risque est également observé chez les jeunes hommes de 12 à 17 ans avec un excès de 3,2 cas de myocardite pour 100 000 deuxièmes doses de Spikevax et de 1,9 cas pour

1 Ministère de la Santé israélien, « Surveillance of Myocarditis (Inflammation of the Heart Muscle) Cases Between December 2020 and May 2021 (Including) », 2021 (<https://www.gov.il/en/departments/news/01062021-03>).

2 EMA, « COVID-19 vaccines: update on ongoing evaluation of myocarditis and pericarditis », 2021 (<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccines-update-ongoing-evaluation-myocarditis-pericarditis>).

3 S. Le Vu et al., « Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messenger et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France. Etude à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) », 2021 (<https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/myocardite-pericardite-vaccination-covid19/>).

4 S. Le Vu et al., « Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messenger et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France. Nouvelle étude basée sur les données actualisées au 31 octobre 2021 », 2022 (<https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/myocardite-pericardite-vaccination-covid19-12-50ans/>).

100 000 deuxièmes doses de Comirnaty. L'évolution clinique semble cependant favorable dans la majorité des cas et aucun décès n'a été rapporté sur la période. La durée d'hospitalisation est de l'ordre de 2 à 4 jours en moyenne, ce qui correspond à la durée de diagnostic d'une myocardite, comme l'a rappelé le Dr Joëlle Micallef lors de l'audition publique, contre deux semaines pour les myocardites graves nécessitant un traitement. À la suite de la première analyse publiée par EPI-PHARE, et au vu de la disponibilité de vaccins montrant un moindre excès de risque, la HAS a pris la décision de déconseiller le vaccin Spikevax à la population âgée de moins de 30 ans¹.

Comme l'a indiqué le Dr Kerneis lors de son audition, les vaccins contre la Covid-19 ne sont pas les premiers vaccins à induire des cas de myocardites, ceux-ci étant responsables de 15,5 % des cas de myocardites médicamenteuses avant la crise sanitaire². Il apparaît d'ailleurs que les vaccins contre la Covid-19 induisent moins de myocardites que de nombreux autres vaccins³. Par ailleurs, une étude réalisée au Royaume-Uni a comparé l'excès de myocardites faisant suite à la vaccination à celui faisant suite à l'infection par le SARS-CoV-2 : ce dernier est alors bien plus élevé, si ce n'est pour les individus de moins de 40 ans où la tendance s'inverse dans le cas du vaccin Moderna⁴.

4. Troubles menstruels

Des troubles menstruels ont été signalés à la pharmacovigilance dès l'été 2021 (la vaccination étant ouverte à tous les adultes depuis le 31 mai 2021), dans un volume qui est apparu surprenant et alors que les cas rapportés étaient en majorité non graves. Ces événements étant inattendus, ils ont été explorés par les centres rapporteurs des vaccins Comirnaty et Spikevax, seuls vaccins pour lesquels ils ont été observés.

Une première analyse, limitée aux 261 cas déclarés jusqu'au 31 juillet 2021, a été réalisée dans le rapport de pharmacovigilance n°18, publié le 24 septembre 2021 par l'ANSM⁵. Le rapport note que la majorité des troubles ne présentent pas de gravité et que les cas auxquels ils se rapportent ont été classés graves pour d'autres symptômes, mais les pharmacovigilants remarquent l'inquiétude suscitée par ces troubles et relèvent d'ailleurs que ce sujet est l'objet de nombreux articles et commentaires sur les réseaux sociaux.

1 Haute Autorité de santé, « Covid-19 : la HAS précise la place de Spikevax dans la stratégie vaccinale », 2021 (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297260/fr/covid-19-la-has-precise-la-place-de-spikevax-dans-la-strategie-vaccinale).

2 L. S. Nguyen et al., *Nat. Comm.* 2022, 13, 25 (<https://doi.org/10.1038/s41467-021-276>).

3 M. Kerneis et al., *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2021, 114, 515 (<https://doi.org/10.1016/j.acvd.2021.06.001>).

4 M. Patone et al., *Nat. Med.* 2022, 28, 410 (<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01630-0>).

5 <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/03/20210924-covid-19-vaccins-pfizer-rapport-18-periode-02-07-2021-26-08-2021.pdf>

Les pharmacovigilants ont décrit l'absence de données dans la littérature scientifique permettant de comprendre ces observations, mis à part le fait que des troubles du cycle à la suite de l'infection par le SARS-CoV-2 survenaient également. Ils ont cependant relevé que peu de patientes parmi les dossiers analysés avaient une contraception orale, et que des cas de saignements ont été observés chez des femmes ménopausées. Les vigilants ont conclu que ces éléments méritaient d'être discutés avec les sociétés savantes de gynécologie et d'endocrinologie.

En août 2021, le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) de l'Agence européenne du médicament a été saisi du potentiel signal que constituent les troubles menstruels, mais n'a pas conclu à l'existence d'un lien avec l'administration des vaccins.

Sur décision du comité de suivi de pharmacovigilance des vaccins contre la Covid-19 de l'ANSM, une deuxième analyse a été conduite. Elle a porté cette fois sur 3 870 cas, déclarés jusqu'au 4 novembre 2021, et figure dans le rapport de pharmacovigilance n°19, publié le 21 décembre 2021¹.

Cette analyse note tout d'abord que 80 % des déclarations ont été faites directement par les patientes elles-mêmes. Ces effets concernent majoritairement des jeunes femmes entre 18 et 30 ans (78 %). Cette analyse met en évidence le fait que 2,3 % des troubles menstruels peuvent être qualifiés de graves.

Les symptômes décrits par les patientes sont très divers, ils ont été classés en deux catégories : saignements anormaux d'une part et aménorrhées et retards de menstruations d'autre part. Les symptômes décrits et la littérature scientifique n'ont pas permis aux pharmacovigilants d'identifier une hypothèse physiopathologique. À nouveau, il a été relevé que peu de patientes étaient sous contraception hormonale.

Les CRPV ont néanmoins estimé que ces observations constituaient un signal potentiel à examiner avec les sociétés savantes. Ce signal a à nouveau été porté au niveau européen devant le PRAC en février 2022 ; le comité a annoncé lancer une expertise sur ce signal potentiel, dont les résultats sont attendus pour le mois de juin 2022².

La réaction des autorités sanitaires a consisté à souligner le caractère majoritairement non grave et spontanément résolutif des effets observés et, sur le plan de la conduite à tenir, à inviter les patientes à consulter si les symptômes se prolongeaient sur plusieurs cycles. Les professionnels de santé ont été invités à vérifier que d'autres causes ne soient pas responsables de ces troubles (problème

1 <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/21/20211221-covid-19-vaccins-rapport-pv-pfizer-19.pdf>

2 <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-february-2022>

d'observance d'une contraception hormonale, grossesse ou maladie gynécologique se développant concomitamment).

Le Collège national des gynécologues obstétriciens a été sollicité par l'ANSM pour expertise. L'analyse du Collège, exposée en audition, alors que la littérature scientifique s'est étoffée depuis, est plutôt favorable à l'existence d'un lien entre la vaccination et l'apparition de troubles menstruels.

Elle note d'ailleurs l'existence d'un lien entre Covid symptomatique et troubles menstruels (jusqu'à 40 %, ce qui est similaire à ce qui a pu être observé après le vaccin). Deux mécanismes expliquent vraisemblablement ces liens : l'influence de la réaction immunitaire sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, qui contrôle l'ovulation ; le rôle de certaines cellules immunitaires dans la destruction de l'endomètre qui fait qu'infection et vaccination peuvent induire des saignements, témoignant d'un rôle de l'inflammation en général.

Cette possible perturbation de la fonction ovarienne semble ne pas perdurer et il a été constaté, pour des femmes suivies dans le cadre d'un parcours d'assistance médicale à la procréation (AMP), que la vaccination n'a pas induit de baisse de la fertilité ni de baisse de la réserve ovarienne (ou des cas de baisse temporaire du paramètre utilisé pour l'estimer, ce qui est d'ailleurs également observé après la prise d'autres traitements).

Dans leurs deux analyses, les CRPV ont fait état de l'inquiétude suscitée par la survenue de ces troubles, bien que sans gravité dans la majorité des cas. C'est également ce qui ressort de l'audition du collectif « Où est mon cycle ? », qui recueille le témoignage de nombreuses femmes ayant eu des troubles menstruels ou de la sphère gynécologique à la suite de leur vaccination.

Pour la population, la crainte d'un effet sur la fertilité est bien la plus prégnante. Des collectifs et associations ont rapporté des cas d'aménorrhées chez des jeunes femmes ou de baisse de la réserve ovarienne chez des femmes en protocole d'AMP. Ils rapportent également de nombreux troubles gynécologiques (endométriose, adénomyose) découverts chez des femmes à la suite d'explorations consécutives à des troubles menstruels, chez des personnes qui n'avaient jusque-là eu aucun problème gynécologique. Des cas graves d'hémorragies conduisant à une ablation de l'utérus ont également été relatés. Le CNGOF n'a cependant pas connaissance d'une augmentation de cet acte médical, qui peut être lourd de conséquences.

Étant donné leur volumétrie et donc le caractère peu vraisemblable d'une coïncidence temporelle avec la vaccination chez toutes les femmes qui ont expérimenté ces troubles, il est très étonnant qu'ils ne soient pas déjà considérés comme un effet indésirable avéré du vaccin. Ceci ne peut que renforcer la défiance envers le système de pharmacovigilance et les doutes concernant la sécurité des vaccins. La communication qui a tenté de rassurer au motif que les troubles

menstruels sont fréquents, spontanément résolutifs et peuvent être dus au stress n'est pas acceptable pour des personnes qui n'avaient jamais expérimenté de telles situations. En outre, l'absence d'explication des pistes de mécanismes sous-jacents a conduit les personnes concernées à imaginer le pire.

L'initiative de l'ANSM de réunir courant mai 2022 les CRPV, le CNGOF et les associations et collectifs de femmes victimes d'effets indésirables est à saluer – cette initiative aurait néanmoins mérité de se concrétiser plus tôt. Le dialogue, le partage des informations et l'explication des mécanismes probablement en jeu est certainement la meilleure des stratégies.

C. LA DEMANDE D'INDEMNISATION

Les victimes d'effets indésirables liés à la vaccination contre la Covid-19 peuvent, si elles le souhaitent, engager une procédure en justice ou effectuer une demande d'indemnisation amiable auprès de l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales (ONIAM), établissement public administratif de l'État sous tutelle du Ministère des solidarités et de la santé. L'instruction des demandes et les modalités d'indemnisation sont identiques à celles mises en place dans le cas de vaccinations obligatoires. En conséquence, il n'existe pas de conditions de seuil de gravité des dommages et tous les préjudices extrapatrimoniaux et patrimoniaux, temporaires et permanents, sont indemnisables, à l'exception des troubles attendus, brefs et transitoires de la vaccination (douleur au point d'injection, fièvre, nausées, fatigue, etc.).

La procédure d'indemnisation amiable devant l'ONIAM est gratuite et ne nécessite pas de recours à un avocat. La victime communique le formulaire de demande d'indemnisation¹ assorti de pièces justificatives². Une fois le dossier complet, la demande est instruite par l'ONIAM. Au vu des pièces fournies, de la nature des troubles et de la littérature scientifique, une expertise médicale – prise en charge par l'ONIAM – peut être demandée auprès d'experts inscrits sur les listes des cours d'appel ou sur celle de la Commission nationale des accidents médicaux (CNAMED). Les experts disposent d'un délai de 3 mois pour réaliser leur rapport, l'ONIAM disposant elle-même d'un délai de 6 mois pour notifier une décision aux victimes³. Bien que souvent demandée, cette expertise n'est pas obligatoire : par exemple, dans les cas d'hommes jeunes atteints par une myo- ou péricardite, dont

1 « Formulaire de demande d'indemnisation auprès de l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (ONIAM) » (https://www.oniam.fr/medias/uploads/2022%20form%20MSU/20220111_FOR%20indem%20MSU_ok.pdf).

2 « Fiche pratique. Indemnisation des accidents vaccinaux dus aux mesures sanitaires d'urgence par la voie du règlement amiable » (<https://www.oniam.fr/medias/uploads/MSU/Fiche%20pratique%20MSU.PDF>).

3 Actuellement le délai moyen actuel est de 93 jours entre la date de réception du dossier complet et la décision positive ou négative de l'ONIAM.

la sur-incidence a été démontrée par EPI-PHARE, une indemnisation peut être directement proposée. Les victimes sont libres d'accepter l'offre d'indemnisation émise par l'ONIAM ou de la refuser et de recourir à une procédure devant les tribunaux¹.

Au 31 mars 2022, l'ONIAM avait reçu 440 demandes amiables d'indemnisation. Lors de l'audition réalisée par les rapporteurs, 54 % des dossiers étaient au stade de l'instruction avant expertise, 23 % en cours d'expertise, 3% en cours de finalisation de la décision et 9 % avaient fait l'objet d'une décision. Parmi ces décisions, 10 % correspondent à des clôtures de dossier à la suite du refus du demandeur de transmettre les documents nécessaires à l'instruction, 10 % à des offres d'indemnisation et 80 % à des rejets, notamment en raison de demandes pour des troubles attendus, brefs et transitoires non indemnifiables par l'ONIAM ou pour l'absence de lien établi entre les troubles et la vaccination ou l'absence de dommage.

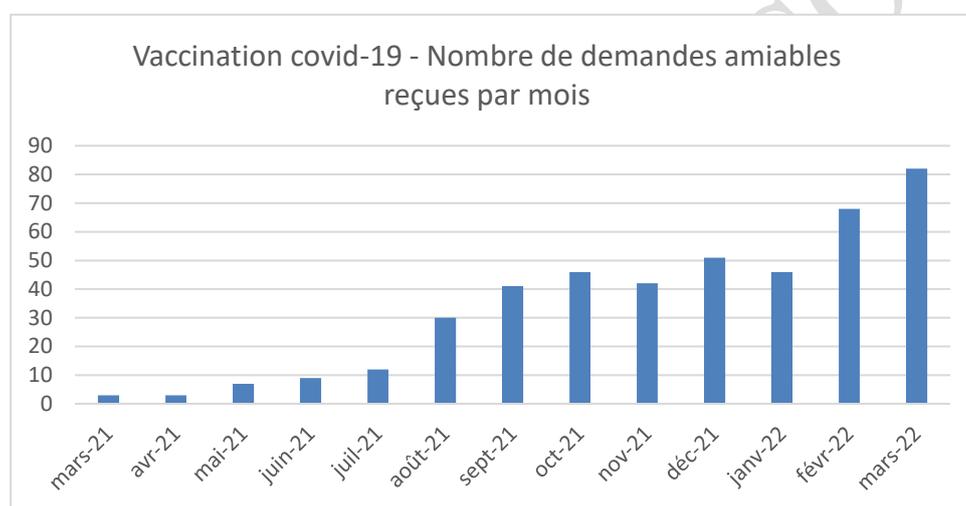


Figure 7 : Nombre de demandes d'indemnisation amiables reçues par l'ONIAM au 31 mars 2022

Les rapporteurs ont été surpris par ce nombre relativement faible – bien qu'en hausse – de demandes, au regard du nombre de déclarations faites dans le cadre de la pharmacovigilance. Bien qu'il existe généralement un délai entre l'apparition d'un effet indésirable et la demande d'indemnisation y faisant suite – les personnes affectées prenant le temps de se soigner avant d'engager une procédure –, les rapporteurs regrettent que les possibilités d'indemnisation n'aient pas été plus largement communiquées auprès de la population.

Dans le cadre de la campagne de vaccination contre la Covid-19, le financement de l'indemnisation est assuré par l'ONIAM grâce à une subvention de l'État. L'ONIAM a engagé un travail de prévisions budgétaires en lien avec ses tutelles ministérielles afin de pouvoir prendre en charge l'ensemble des demandes susceptibles de lui parvenir. En outre, au vu du nombre croissant de demandes, les

¹ Cela pouvant être réalisé directement par la victime, sans engager de procédure auprès de l'ONIAM.

moyens humains de l'ONIAM ont été renforcés pour l'année 2023 avec le recrutement en CDD d'un médecin et d'un juriste supplémentaires. Il apparaît essentiel aux rapporteurs que l'ONIAM soit doté des moyens humains et financiers nécessaires pour mener à bien sa mission.

III. LA COMMUNICATION AUTOUR DES EFFETS INDESIRABLES

A. L'ENJEU PRINCIPAL : INCITER A LA VACCINATION SUR FOND D'HESITATION VACCINALE

Le succès d'une campagne de vaccination se mesure principalement à l'adhésion de la population à celle-ci. Avec un peu plus de 5 millions de personnes vaccinées en 2010, soit environ 8 % de la population nationale, la campagne vaccinale qui visait à lutter contre la grippe pandémique H1N1 a été qualifiée d'échec¹.

Depuis cette campagne, la question de l'adhésion à la vaccination a resurgi dans les débats lorsque le nombre de vaccinations pédiatriques obligatoires a été revu à la hausse début 2018². Une partie des citoyens s'étant exprimée contre cette extension, l'Office s'est alors intéressé à la notion d'hésitation vaccinale en organisant une audition publique réunissant des experts de la question en novembre 2019³. Le terme « hésitation vaccinale » caractérise l'ensemble des attitudes qui ne sont ni tout à fait opposées à la vaccination ni tout à fait en faveur de celle-ci.

1. La place prépondérante de la crainte d'effets secondaires dans l'hésitation vaccinale

Les Français sont souvent pointés comme des mauvais élèves de l'adhésion à la vaccination dans des études internationales réalisées sur la base de sondages d'opinion⁴. Nos concitoyens répondent en effet davantage « je ne suis pas d'accord » et « je ne suis plutôt pas d'accord » à l'affirmation « les vaccins sont sûrs » que de nombreux autres pays. Jocelyn Raude et Jeremy Ward, entendus au cours de la présente étude, ont confirmé que la crainte de subir des effets indésirables à la suite de la vaccination est un élément central du refus de la vaccination ou de l'hésitation. Il s'agit cependant d'un ensemble : souvent, à la crainte d'effets indésirables, s'ajoute une défiance envers les autorités sanitaires. La

¹ Rapport de la commission d'enquête sur la manière dont a été programmée, expliquée et gérée la campagne de vaccination contre la grippe A(H1N1). M. Jean-Pierre Door, député. 6 juillet 2010 ; <https://www.assemblee-nationale.fr/13/rap-enq/r2698.asp>

² Loi n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018.

³ Rapport sur l'hésitation vaccinale de MM. Jean-François Eliaou et Cédric Villani, députés, et Mme Florence Lassarade, sénatrice, 20 février 2020 ; https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/115b2705_rapport-information

⁴ Larson, Heidi J. et al. EBioMedicine 2016, 12, 295 (<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.08.042>).

peur de la piqûre en elle-même (et non du vaccin), souvent sous-estimée, est une autre source de non adhésion à la vaccination¹.

La crainte d'effets indésirables est prégnante car, contrairement à des traitements médicaux qui peuvent également induire des effets indésirables, les vaccins sont administrés à des personnes en bonne santé, le risque éventuel est donc moins bien accepté. Or, les citoyens procèdent de la même manière que les autorités sanitaires à l'échelle de la population : ils estiment la balance bénéfices/risques que représente la vaccination pour eux-mêmes, à titre individuel. Cet exercice de pensée rationnel ne se fondant pas sur des données objectives, il comporte le risque de sous-estimer le bénéfice de la vaccination si l'on ne se sent pas concerné par un risque de forme grave de la Covid-19, dans le cas de la pandémie actuelle, mais aussi le risque de surestimer la probabilité d'effets indésirables dus à la vaccination.

Alors que la question des adjuvants des vaccins, et notamment les adjuvants aluminiques, cristallisait jusqu'ici les craintes d'effets secondaires, c'est le caractère inédit de la technologie utilisée par les nouvelles plateformes vaccinales – vaccin à ARN ou à vecteur viral avec adénovirus – qui a été l'objet de toutes les attentions. Beaucoup ont redouté qu'une partie du génome viral soit intégrée au génome des cellules humaines. Jocelyn Raude et Jeremy Ward ont néanmoins estimé que cette crainte s'était atténuée au fur et à mesure de l'utilisation de ces vaccins, la démonstration de leur efficacité prenant le pas sur les doutes exprimés.

2. L'hésitation vaccinale, une évolution au gré de l'actualité sanitaire et de l'état des connaissances scientifiques

À la fin des années 1990, c'est la polémique à l'égard du lien supposé entre la vaccination contre l'hépatite B et des cas de sclérose en plaques qui a abîmé la confiance des citoyens dans la vaccination. Bien que de nombreuses études aient démenti ce lien, des craintes persistent. Ensuite, en 2009, la grippe pandémique H1N1 a ouvert une nouvelle ère dans l'hésitation vaccinale en France : alors que la non adhésion à la vaccination (partielle ou totale) était estimée dans la population à un peu moins de 10 % dans les années 2000, elle est passée à 40 % en 2010 dans le contexte de la polémique autour de la campagne vaccinale qui s'est déroulée à la fin de l'année 2009. Elle s'est ensuite stabilisée à un niveau relativement élevé – environ 20 %.

Dans l'histoire de la pandémie de Covid-19, on a vu l'adhésion à la vaccination fluctuer. Celle-ci peut dépendre du contexte épidémique, du ressenti de la population vis-à-vis de la pandémie et du traitement médiatique de la question de la vaccination – ce dernier point pouvant faire varier l'adhésion sur des échelles de temps très courtes.

¹ Yaqub, Ohid et al. *Social Science & Medicine* 2014, 112, 1 (<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.04.018>).

Globalement, tandis que l'hésitation ou le refus de recevoir un vaccin (alors hypothétique) était plutôt bas en début de pandémie (26 % des personnes interrogées 10 jours après le début du premier confinement en mars 2020 répondaient qu'elles ne se feraient pas vacciner contre la Covid-19 si un vaccin était disponible¹), ce paramètre a progressivement augmenté (39 % des personnes interrogées dans l'enquête CoviPrev² en juillet n'avaient pas l'intention de se faire vacciner, 47 % en novembre et 60 % en décembre) puis a diminué à nouveau au fur et à mesure de la progression de la campagne vaccinale (46 % en janvier, puis de l'ordre de 44 % ensuite, pour se stabiliser à moins de 15 % à partir de l'été 2021).

Si la couverture vaccinale est aujourd'hui bien supérieure aux intentions initiales pour la primo-vaccination, l'adhésion à la dose de rappel est en revanche moins satisfaisante. L'observation de la moins grande dangerosité intrinsèque du variant Omicron et des autres variants qui en sont proches, la bonne couverture vaccinale de la population ainsi que la connaissance des facteurs de risque de forme sévère de la Covid-19 ont probablement contribué à la moins bonne adhésion de la population à la dose de rappel en diminuant les bénéfices perçus de la vaccination. À cela s'ajoute la déception s'agissant de l'efficacité des vaccins contre la transmission du virus, notamment observée dans le contexte de la circulation des derniers variants, alors que la possibilité d'atteindre une immunité collective, fortement mise en avant dans la campagne de promotion, est ce qui a motivé une partie de personnes non à risque de forme grave de la Covid-19 à se faire vacciner.

3. Un contexte de l'information changeant

Le traitement médiatique des bénéfices de la vaccination et des risques a été déterminant dans l'évaluation individuelle de la balance bénéfices/risques opérée par les citoyens. D'après Jocelyn Raude et Jeremy Ward, la pandémie de Covid-19 intervient dans un contexte où le marché de l'information s'est radicalement transformé par rapport à la campagne de vaccination de 2009 : la place des médias traditionnels a diminué et celle des réseaux sociaux a augmenté. En proposant par le biais d'algorithmes à leurs utilisateurs un contenu qu'ils sont susceptibles d'apprécier, ils favorisent le renforcement des convictions et non l'exposition à un argumentaire contradictoire.

De plus, ils laissent la possibilité à de nouveaux acteurs de diffuser largement un contenu dont la qualité scientifique n'est soumise à aucune régulation. S'ajoute à cela la défiance dans les autorités sanitaires, entretenue sur ces réseaux

1 P. Peretti-Watel et al. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020, 20, 769 ([https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30426-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30426-6)).

2 Résultats de l'enquête CoviPrev : données de juillet 2020 à avril 2021 dans le point épidémiologique du 6 mai 2021 de Santé publique France (<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/342324/3020568>) et données suivantes dans la page de Santé publique France consacrée à CoviPrev <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/coviprev-une-enquete-pour-suivre-l-evolution-des-comportements-et-de-la-sante-mentale-pendant-l-epidemie-de-covid-19#block-325952>

d'information ; par ces biais, de réels « entrepreneurs de la défiance » émergent. Une utilisation habile de ces réseaux par certains, grâce à des discours relativement modérés, leur permet de dénoncer plus facilement ce qui serait selon eux un scandale sanitaire, et de légitimer leur discours.

Les sociologues nuancent néanmoins leur portée : elle serait restreinte à des cercles relativement circonscrits et le traitement des informations ayant trait à la vaccination dans les médias traditionnels aurait finalement une résonance plus grande. C'est ainsi que la diminution des prises de parole critiquant la vaccination sur les chaînes de télévision et de radio s'est accompagnée d'une meilleure adhésion à la vaccination. Début 2021, l'expression régulière de scientifiques en faveur de la vaccination, dont le Pr. Axel Kahn qui a vivement défendu l'inclusion des professionnels soignants dans les premières catégories de personnes à vacciner, a eu un effet très positif sur les intentions de vaccination et a conduit à avoir une bonne dynamique de vaccination avant même la mise en place du passe sanitaire.

Quelques médias majeurs continuent néanmoins à questionner ouvertement l'intérêt et la sécurité de la vaccination. L'un d'entre eux a récemment été dénoncé par l'Autorité de régulation de la communication audiovisuelle et numérique pour la conduite de débats sans discours contradictoire et la possibilité de présenter un autre point de vue¹. Les sociologues ont estimé qu'on assistait à une politisation des débats scientifiques.

4. Un phénomène lié à une défiance envers les autorités sanitaires

a. Une volonté de renouer avec la confiance en fondant les décisions sur les connaissances scientifiques

Si, en France, la confiance placée dans la science en général est bonne, celle placée dans les autorités sanitaires l'est moins que dans d'autres pays européens, notamment en Europe du Nord. Les autorités sanitaires pâtissent de la défiance généralisée envers les institutions et de la politisation de la crise sanitaire. C'est la raison pour laquelle il a été regretté, notamment par des personnes entendues, que la campagne vaccinale ait été menée par des acteurs politiques et non par les institutions telles que la Direction générale de la santé et Santé publique France – qui ont, dans les faits, été à la manœuvre, mais en second plan.

¹ *Décision n° 2022-288 du 10 mai 2022 mettant en demeure la Société d'exploitation d'un service d'information (S.E.S.I.) « (...) l'invité de l'émission s'est exprimé de façon extrêmement péremptoire sur les conséquences de l'administration des vaccins à ARN messenger sur le génome humain, sans que la thèse qu'il avance n'ait été discutée par les personnes présentes en plateau. Seule son opinion a été présentée, aboutissant à un déséquilibre marqué dans le traitement de ce sujet, alors que le caractère controversé de celui-ci nécessitait l'expression de différents points de vue. Cette situation caractérise un manquement de l'éditeur aux stipulations de l'article 2-3-7 de sa convention et aux dispositions de l'article 1er de la délibération du 18 avril 2018, auxquelles il renvoie. »*

À ceci s'ajoute la mise à l'écart des institutions habituellement référentes (Haute Autorité de santé et Haut Conseil de la santé publique) au profit de comités créés spécialement pour la crise du Covid-19 aux missions parfois redondantes avec celles des institutions existantes¹. Certes, l'instauration d'un Conseil scientifique *ad hoc* placé auprès du Gouvernement, d'un Conseil scientifique vaccination ou d'un Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale a pu envoyer une image de proximité des gouvernants avec la science et de recherche du conseil scientifique le plus pertinent possible en lien avec la crise, mais elle a marginalisé les institutions établies.

Si la proximité entre décisionnaires et scientifiques a été positivement perçue par une partie de la population, elle a également pu contribuer à donner du crédit à quelques scientifiques critiquant les décisions prises, au nom d'une « vraie science », non liée aux politiques et s'exprimant librement. Ce positionnement « hors système » leur a donné un auditoire.

Une partie des citoyens ont pu estimer que leur voix n'était pas entendue. Le Conseil citoyen installé en janvier 2021 par le Conseil économique social et environnemental (Cese) avait vocation à être l'interprète de la société civile ; ses travaux se sont arrêtés à l'été 2021. Créé pour répondre à la demande du Premier ministre qui souhaitait « que les citoyens et la société civile puissent avoir connaissance des débats scientifiques, qu'ils puissent dialoguer avec les experts et accompagner le Gouvernement afin d'améliorer la réponse à leurs préoccupations »², il a surtout émis des recommandations d'actions à destination du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale et du Gouvernement. Ses recommandations³ ont été peu mises en avant et il n'a pas donné le sentiment d'être utile à ceux qu'il devait représenter. Critiqué notamment sur sa composition, il aurait pu se voir préférer un organe établi, comme le conseil pour l'engagement des usagers de la HAS⁴ – l'Office estimait d'ailleurs en décembre 2020 qu'il ne devait pas se substituer aux institutions de la démocratie sanitaire⁵.

1 C'est le cas de la mission de « conseil [auprès du] Gouvernement sur les aspects scientifiques, médicaux et sociétaux de la conception et de la mise en œuvre stratégique de la politique vaccinale, en lien avec les autorités sanitaires compétentes » du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale qui le conduit à émettre des recommandations vaccinales, mission déjà dévolue à la Commission technique des vaccinations de la Haute Autorité de santé. <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/covid-19-conseil-d-orientation-de-la-strategie-vaccinale/>.

2 <https://www.lecese.fr/content/saisine-vaccination-contours-et-calendrier-du-dispositif>

3 <https://www.lecese.fr/sites/default/files/Collectif%20citoyen%20vaccination%20-%20travaux%20obligation%20vaccinale%20et%20facilitation%20vaccination%2015%2007%202021.pdf>

4 Notamment sur sa composition, celle-ci tenant compte de la position a priori des citoyens sur la question de la vaccination (réponse à la question "Avez-vous l'intention de vous faire vacciner dans l'année 2021 contre la Covid-19 ?") pour avoir une représentation variée des intentions, au risque que celle-ci ne soit pas tout à fait celle de la population générale. <https://www.gouvernement.fr/actualite/debut-des-travaux-du-collectif-citoyen-sur-la-vaccination>

5 Rapport sur la stratégie vaccinale de MM. Jean-François Eliaou et Gérard Leseul, députés, et Mmes Sonia de La Provôté et Florence Lassarade, sénatrice ; décembre 2020 ; https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/115b3695_rapport-information

b. Une confiance abîmée par les polémiques et nourrie par les ajustements liés au contexte exceptionnel

La confiance dans les autorités sanitaires a été ébranlée au début de la crise sanitaire par la polémique sur les masques. D'autres épisodes ont instauré un doute quant à l'articulation effective de la décision publique avec les meilleures connaissances scientifiques disponibles : on peut citer les promesses de retour à la vie normale avec la vaccination alors que les connaissances scientifiques à date ne permettaient pas de l'affirmer avec certitude, la non prise en compte de la capacité du virus de se transmettre par aérosol ou encore le débat sur la pertinence d'un allongement du délai entre les deux premières doses de vaccin. Ce débat a donné l'impression d'un désaccord entre les autorités sanitaires, le monde scientifique et les industriels. Les décisions prises n'ont pas été suffisamment expliquées, notamment quant aux marges d'appréciation que laissaient ouvertes à l'époque les essais cliniques et les connaissances scientifiques.

Divers ajustements vis-à-vis des procédures jugées habituelles, qu'ils soient exceptionnels ou moins, ont été mal perçus. Cela est notamment le cas de l'utilisation d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle, procédure qui n'est pourtant pas inédite et qui présente un certain nombre d'avantages dans le contexte inédit de la pandémie de Covid-19, comme la possibilité d'une mise sur le marché bien plus rapide. C'est aussi le cas de l'extension des recommandations vaccinales à des populations (enfants, femmes enceintes) qui ne figuraient pas dans les essais cliniques initiaux.

La portée limitée des données cliniques obtenues par les industriels et la prise en compte, en conséquence, d'études observationnelles ou dites de vie réelle, jugées moins robustes que des études cliniques, pour établir des recommandations vaccinales pour les doses de rappel ou la vaccination des femmes enceintes ont ainsi été mal perçues. Si l'on sait que les études observationnelles offrent un niveau de preuve moindre, le Pr. Alain Fischer a estimé que cet inconvénient s'efface puisqu'elles concernent en l'espèce une partie très significative de la population générale. De même, s'agissant des enfants et adolescents, l'émission de recommandations vaccinales par les autorités alors que les instances sanitaires se montraient prudentes, en l'absence de données étayées, a particulièrement suscité de l'inquiétude.

Ces décisions sanitaires ont été motivées par l'urgence et les bénéfices supposés de la vaccination ; pour beaucoup, leur bienfondé est aujourd'hui avéré. Il n'en reste pas moins que cela a donné le sentiment à de nombreuses personnes de faire partie d'un essai clinique grandeur nature. Les auditions menées ont permis de constater que cet argument est sans cesse repris, même un an et demi après le début de la vaccination.

Comme l'ont indiqué Les Entreprises du Médicament (LEEM), la non-uniformité des recommandations vaccinales à l'échelle européenne a également été

source d'incompréhension pour les citoyens. Si elles ont pu tenir à des considérations industrielles et économiques (utilisation majoritaire du vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca au Royaume-Uni), c'est surtout le contexte épidémique, parfois différent d'un pays à l'autre, qui a motivé les différences de politique vaccinale (exemple du retrait total et précoce du vaccin Vaxzevria au Danemark).

Finalement, le Ministère de la santé a, à plusieurs reprises, communiqué sur des recommandations vaccinales avant que l'avis de la Haute Autorité de santé soit rendu public, probablement pour agir vite, donnant l'image d'un Gouvernement réactif et soucieux de ne pas perdre de temps pour protéger les citoyens. Si, en réalité, aux dires de la présidente de la Commission technique des vaccinations de la Haute Autorité de santé, l'avis avait déjà été validé en interne et avait été communiqué aux autorités, l'image d'une décision qui s'affranchit de l'expertise scientifique a été délétère.

c. L'utilisation de passes pour inciter à la vaccination

Juste avant le début de la campagne vaccinale, seule la moitié de la population française avait une intention probable ou certaine de se faire vacciner¹. En mai 2022, près de 80 % de la population avait reçu une primo-vaccination complète et près de 60 % une dose de rappel². La campagne de vaccination contre la Covid-19 a donc été un succès et la France se situe en 8^e position des pays européens les mieux vaccinés, le Portugal, Malte et l'Espagne étant les pays qui ont adopté le plus largement la vaccination, avec respectivement 95, 92 et 88 % de leur population vaccinée³.

L'observation de l'efficacité de la vaccination en population élargie, notamment par la baisse de la part des formes sévères dues à la Covid-19, mais aussi les propos de scientifiques axés sur les bénéfices de la vaccination ont certainement contribué à cette adhésion à la vaccination. Mais l'hésitation vaccinale n'a probablement été surmontée que grâce à une politique mêlant de plus en plus étroitement incitation et contrainte. La mise en place d'un passe sanitaire a été décidée par les autorités en juillet 2021, au tout début de la vague liée au variant Delta et alors qu'un peu plus de 15 % de la population n'avait pas l'intention de se faire vacciner.

1 Les intentions probables et certaines de vaccination se montaient à un peu plus de 50 % en novembre 2020 et janvier 2021, à 40 % en décembre 2020. Évolution de la vaccination et des intentions de se faire vacciner contre la COVID-19 de l'enquête CoviPrev, Santé publique France ; <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/coviprev-une-enquete-pour-suivre-l-evolution-des-comportements-et-de-la-sante-mentale-pendant-l-epidemie-de-covid-19>

2 Données de couverture vaccinale de Santé publique France ; <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>

3 Données OurWorldInData ; <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>

Selon Jeremy Ward et Jocelyn Raude, le passe sanitaire a été efficace pour la vaccination des personnes favorables à celle-ci mais un peu frileuses à l'idée de recevoir le vaccin. Étant donné le caractère contraignant de cette politique, et le fait qu'un passe était nécessaire pour accéder à de nombreux lieux de vie sociale, de nombreuses personnes qui étaient réticentes (parfois très fortement) se sont fait vacciner. Les objectifs sanitaires ont en partie été atteints grâce à la mise en place du passe sanitaire, mais cette politique risque d'avoir abîmé la confiance des citoyens dans les autorités, dans la mesure où les sociologues ont observé, par sondage d'opinion, une hausse du nombre de personnes regrettant de s'être fait vacciner de façon concomitante à son annonce et à sa mise en place¹.

L'instauration du passe vaccinal a ensuite cristallisé les réticences car cette décision politique est intervenue alors que se dessinait une amélioration de la situation sanitaire et que les connaissances scientifiques indiquaient que la vaccination ne protégeait pas pleinement de la transmission du virus. La décision est donc apparue à contre-courant. En outre, si l'annonce du passe sanitaire a eu un impact réel sur la couverture vaccinale, cela n'a pas été le cas du passe vaccinal.

Le Pr. François Alla a regretté que cette politique prolonge le paternalisme des autorités de santé, qui partent du principe que les citoyens n'ont pas un comportement rationnel ; paternalisme qui maintiendrait cette distance entre citoyens et autorités.

Les conséquences de cette politique sont aujourd'hui insaisissables : les sondages d'opinion réalisés dans le cadre de l'enquête CoviPrev se bornent à identifier la part de personnes complètement vaccinées ou la part de personnes n'ayant pas l'intention de se faire vacciner. Ces indicateurs ne reflètent pas finement l'adhésion à la vaccination dans la mesure où cette dernière fraction de la population représente en réalité la part de personnes prêtes à faire de nombreux sacrifices quant à leur vie sociale pour ne pas se faire vacciner. Il faudra ainsi être vigilant quant à l'adhésion des Français à la vaccination – toutes vaccinations confondues, incluant les pédiatriques – dans les prochains mois et années. En effet, Judith Mueller, professeur d'épidémiologie à l'École des hautes études en santé publique, a évoqué devant l'Office en février 2022 des éléments suggérant que la contrainte à se faire vacciner pouvait décourager à recevoir de futures vaccinations. Des vaccinations recommandées mais non obligatoires, telles que celle contre le virus HPV, pourraient pâtir d'une perte de confiance de la population.

Selon Judith Mueller, la confiance des citoyens dans les autorités « est corrélée entre autres avec la perception d'une cohérence et d'une adéquation des mesures prises ». L'adhésion des Français dans la vaccination en général et dans d'éventuelles futures doses de rappel de vaccin contre la Covid-19 dépendra donc largement de la perception de la crise sanitaire. Cette perception et le risque de

1 J. K. Ward, et al. *Nature Medicine* 2022, 28, 232 (<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01661-7>).

lassitude et d'incompréhension des Français dans la vaccination contre la Covid-19 ont d'ailleurs été pris en compte dans les recommandations vaccinales. Dans son avis du 19 janvier 2022, le COSV tenait compte du « risque de désengagement à l'égard d'une vaccination perçue comme trop fréquente » dans sa recommandation de ne pas mettre en place de seconde dose de rappel en population générale¹. Il a en outre alerté sur les conséquences possibles sur les futures vaccinations d'une « adhésion « au forceps » risqu[ant] aussi de laisser des traces qui pourraient compromettre de futures campagnes de vaccination, que ce soit pour la COVID ou d'autres infections »².

Finalement, il y a lieu de rappeler que confiance dans les autorités et le système de santé vont souvent de pair avec l'accessibilité du vaccin. Ainsi, parmi les 10 % de Français n'ayant reçu aucune dose figurent des personnes qui ne sont pas tout à fait opposées à la vaccination, mais qui sont isolées ou marginalisées, éloignées du système de soin et non réceptives aux incitations mises en place. À titre d'exemple, les plus de 80 ans en France sont les moins bien vaccinés à l'exception des enfants et adolescents (5-17 ans), avec 10 points de couverture vaccinale en moins que les 70-79 ans.

5. La défiance envers l'industrie et le rôle des professionnels de santé de proximité

La défiance des Français envers l'industrie pharmaceutique est connue ; il semble néanmoins qu'elle ait été particulièrement prégnante dans cette campagne de vaccination. La thèse d'une influence des industriels sur la campagne vaccinale a clairement été formulée au cours des auditions. La défiance et les accusations de manipulation formulées à l'encontre de la firme américaine Pfizer, l'une des principales entreprises du « Big Pharma », tient certainement au fait que la France a largement plus administré le vaccin Comirnaty (Pfizer/BioNTech) que les autres vaccins disponibles.

Le LEEM a tenu à rappeler en audition que si les laboratoires signalent bien des effets indésirables à la pharmacovigilance, ils n'interviennent pas dans le processus d'évaluation des signaux. Dans le cadre d'une telle campagne, ils ont d'ailleurs l'interdiction de faire la promotion du vaccin qu'ils commercialisent.

Des actions en justice intentées aux États-Unis ont exigé que la *Food and Drug Administration*, l'agence sanitaire responsable de l'attribution des AMM,

1 Avis du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale du 9 janvier 2022 sur l'opportunité de la mise en place d'une seconde dose de rappel vaccinal ; https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cosv_-_avis_du_19_janvier_2022_-_opportunit%C3%A9_de_la_mise_en_place_d_une_seconde_dose_de_rappel_vaccinal.pdf

2 Note du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale du 3 février 2022 sur la stigmatisation des personnes non-vaccinées et des personnes sévèrement immunodéprimées dans le contexte de la vaccination contre la Covid-19 ; https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cosv_-_note_du_3_fevrier_2022_-_stigmatisation_des_personnes_non_vaccinees_et_des_personnes_severement_immunodeprimees.pdf

rende publique une série de documents qui ont été communiqués par la firme dans le cadre de l'obtention d'une mise sur le marché outre-Atlantique. La publication de ces documents confidentiels, dès lors rendus facilement accessibles sur les réseaux sociaux, a donné un sentiment d'informations cachées jusque-là à la population et la mauvaise interprétation de ceux-ci a alimenté les suspicions.

À l'inverse, les professionnels de santé de proximité sont connus pour être un levier majeur d'incitation à la vaccination¹. Ce point de vue est partagé par les experts en santé publique mais aussi par les médecins eux-mêmes. Deux épisodes ont illustré en France l'importance du dialogue médecin – patient : la frilosité des gynécologues et autres professionnels de la périnatalité à recommander la vaccination de la femme enceinte dans les premiers temps de la campagne et la frilosité des pédiatres à recommander celle des enfants. En effet, ces deux catégories de personnes étaient ou sont toujours relativement mal vaccinées.

B. UNE PLACE INSUFFISANTE POUR LA COMMUNICATION SUR LES EFFETS INDESIRABLES DANS LA CAMPAGNE VACCINALE

C'est l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé qui est responsable de la communication sur les effets indésirables. Le dispositif de communication mis en place pour accompagner la campagne vaccinale a été tout autant inédit que la campagne elle-même, comme l'a affirmé l'Agence ; cela a également été souligné par d'autres personnes entendues. Le dispositif a à la fois consisté à faire connaître le fonctionnement de la pharmacovigilance et la possibilité de déclarer mais aussi à porter à la connaissance du grand public l'existence d'effets indésirables.

1. Une communication pour inciter à déclarer les effets indésirables

a. À destination des professionnels de santé

Comme cela a été expliqué précédemment, la déclaration d'effets indésirables suspectés d'être dus à un produit de santé n'est pas dans les habitudes des médecins. Ils y sont peu formés et pour ceux dont l'emploi du temps est surchargé, cette déclaration est un processus fastidieux et administratif. Il convient donc d'encourager la pratique dans le cadre d'une campagne vaccinale conduite avec des vaccins sur lesquels le recul est relativement faible – les instances sanitaires ont indiqué s'être inscrites dans cette démarche.

L'Agence a mis à la disposition des professionnels de santé vaccinateurs des infographies sur des supports affichés dans les centres de vaccination pour indiquer la démarche à suivre pour déclarer des effets indésirables. Ces moyens de

¹ Rapport sur la stratégie vaccinale de MM. Jean-François Eliaou et Gérard Leseul, députés, et Mmes Sonia de La Provôté et Florence Lassarade, sénatrice ; décembre 2020 ; https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/115b3695_rapport-information

communication ont été élaborés en lien avec la Task force vaccination du Ministère des solidarités et de la santé.

Une grande partie des vaccinations a néanmoins été effectuée par des médecins, pharmaciens ou infirmiers libéraux, en cabinet ou à domicile, qu'il convenait également d'informer. Tous les professionnels de santé susceptibles de constater des effets indésirables potentiellement dus à la vaccination étant légalement tenus de les déclarer, ils doivent donc tous être ciblés par cette communication. L'Agence a mis à disposition sur son site internet les informations *ad hoc* à destination des professionnels de santé.

3 moyens pour les déclarer



En prenant contact directement **par mail ou par téléphone avec le CRPV dont vous dépendez.**



Depuis votre **téléservice Vaccin COVID** qui vous redirige sur **le portail de signalement**. Certains champs du formulaire de signalement seront déjà pré-remplis avec les informations du patient et du vaccin.



Sur le portail de signalement

Une page vous est dédiée, celle destinée aux "professionnels de santé" sous la rubrique *Pharmacovigilance (dont vaccin contre la Covid-19)*. Vous serez guidé(e) étape par étape pour compléter le formulaire.

Figure 8 : Extrait du guide de déclaration à destination des professionnels de santé¹

Une démarche active s'assurant de la mise à disposition de l'information et de la bonne réception de celle-ci par les professionnels de santé sur le terrain aurait été bienvenue. Elle peut être directe – de l'Agence vers les professionnels de santé – ou indirecte, en sollicitant les ordres, syndicats ou sociétés savantes pour organiser la transmission de l'information. Le Collège de médecine générale serait sur le point de signer une convention avec l'Agence pour rédiger des notes d'information à destination des médecins, sur des thèmes sur lesquels l'Agence souhaite alerter les médecins généralistes.

La sous-déclaration aura probablement moins été un problème dans cette campagne vaccinale qu'elle ne l'est le reste du temps, dans la mesure où les vaccins contre la Covid-19 ont fait l'objet d'une attention particulière et où le nombre de personnes recevant le vaccin était tellement important qu'un effet indésirable rare survenait forcément chez un nombre de personnes plus important qu'un effet survenant avec la même fréquence mais pour un médicament rarement utilisé. Il convient donc de réfléchir à l'incitation des professionnels de santé à déclarer les

¹ <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-dispositif-de-surveillance-renforcee-des-vaccins>

effets indésirables de façon générale et pas uniquement dans ce contexte exceptionnel.

Comme évoqué précédemment¹, les associations et collectifs ont dénoncé le refus de certains médecins de déclarer des effets indésirables. Au-delà des facteurs précédemment évoqués – la faible culture de déclaration, le manque de temps pour le faire, le jugement médical considérant que le rôle du vaccin était improbable – les personnes entendues ont aussi attribué de tels refus à une ambiance générale qui consisterait à minimiser la portée des effets indésirables.

Si la loi prévoit, depuis 2012, que les professionnels déclarent tout effet indésirable dont ils ont connaissance, certains acteurs de la pharmacovigilance considèrent toujours que cette obligation devrait se cantonner aux effets indésirables graves ou inattendus, comme le prévoyait la version antérieure de la loi. C'est par exemple le cas de Didier Lambert, président de l'association de patients E3M et membre du comité scientifique permanent de pharmacovigilance de l'ANSM, qui suggérait dans la presse de « remettre à plat la pharmacovigilance pour que seule la déclaration des effets indésirables graves et des effets indésirables nouveaux (c'est-à-dire non encore répertoriés) soit obligatoire »².

Au-delà de la communication pour inciter à la déclaration, il était important d'organiser la bonne transmission de l'information sur les effets indésirables avérés, suspectés et en cours d'étude auprès des professionnels de santé, pour s'assurer de leur vigilance mais aussi les guider dans leur pratique. Les cardiologues hospitaliers interrogés ont assuré que la suspicion d'un lien entre myocardites et vaccination contre la Covid-19 a très rapidement été connue de la profession, néanmoins, de nombreux témoignages attestent d'une méconnaissance des professionnels de santé, notamment libéraux, à l'égard des effets indésirables connus et à l'étude. Dans la mesure où les visiteurs médicaux ont également un rôle d'informateur, leur diminution – qui n'est pas à déplorer pour autant puisqu'il n'y a pas de garantie sur l'objectivité des informations données – a potentiellement induit un défaut d'information des professionnels de santé au sujet des vaccins. Il convient que les autorités sanitaires tiennent pleinement ce rôle.

L'information ayant trait aux effets indésirables, pourtant disponible sur le site internet de l'ANSM, mais aussi aux différents schémas vaccinaux – les doctrines ayant évolué à plusieurs reprises quant aux délais préconisés – aurait dû être fournie de manière active aux professionnels de santé. Cela a été le cas par le

¹ Cf II.B.1

² « Est-il vrai que des centres de pharmacovigilance ont appelé à limiter les signalements d'effets secondaires des vaccins ? » *Libération*. https://www.liberation.fr/checknews/est-il-vrai-que-des-centres-de-pharmacovigilance-ont-appelle-a-limiter-les-signalements-deffets-secondaires-des-vaccins-20210428_MHS67XSBMRFJ7D4SLKBHYXIUDU/.

biais des « DGS urgent »¹ qui ne sont toutefois pas satisfaisants car ils n'apportent pas la clarté requise.

b. Et des usagers

L'Agence a indiqué avoir communiqué vers le grand public pour l'informer de la possibilité ouverte aux usagers de déclarer directement les effets indésirables qu'ils suspectent d'être en lien avec la vaccination via le portail dédié. La communication a en particulier été faite par voie d'affiche, notamment dans les centres de vaccination. L'affiche proposée par l'Agence est une infographie simple, permettant aux usagers de comprendre quels effets indésirables nécessitent une déclaration et facilitant l'accès au portail de déclaration via un QR code.

Dans cette communication, il peut être regretté que certains effets indésirables soient considérés comme non graves – c'est le cas des réactions allergiques suscitant de l'urticaire ou un gonflement du visage, situations médicales qui nécessitent une vigilance particulière, selon leur ampleur. Dans la mesure où ils peuvent être impressionnants pour ceux qui les expérimentent, le fait que l'infographie décourage leur déclaration peut être mal perçu.

¹ Les « DGS-urgent » sont des messages électroniques envoyés aux professionnels de santé abonnés qui permettent de les avertir de problèmes sanitaires urgents.

Vous pourrez ressentir des **effets indésirables** de type :

- douleur, réaction cutanée (rougeur), gonflement au point d'injection
- maux de tête
- fatigue, fièvre, frissons
- douleurs musculaires ou articulaires
- troubles digestifs
- apparition de ganglions
- réaction allergique (urticaire, gonflement au visage...)

Ces effets ne sont pas graves dans la très grande majorité des cas, même s'ils peuvent être gênants. Ils disparaissent spontanément en quelques jours.

Ils sont connus et attendus et, pour certains, communs à toute vaccination.

Certains **effets indésirables** peuvent parfois :

- être particulièrement intenses
- durer longtemps
- être graves car entraînant une hospitalisation
- être non connus car n'ayant pas été observés ni recensés

Qu'ils surviennent juste après la vaccination ou tardivement, ces effets doivent être déclarés afin d'alerter les autorités de santé qui prendront si besoin les mesures nécessaires à la réduction des risques.

Rapprochez-vous d'un professionnel de santé pour être pris(e) en charge si nécessaire.

POUR DÉCLARER VOS EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES ET/OU INATTENDUS

Rendez-vous sur le portail du ministère chargé de la Santé : signalement.social-sante.gouv.fr ou rapprochez-vous d'un professionnel de santé.

Figure 9 : Extrait de l'affiche « Comment déclarer les effets indésirables ? » à destination des patients

Cette communication a également eu lieu dans les médias, sur le site internet de l'Agence et sur les réseaux sociaux, ainsi que par l'intermédiaire des associations de patients. Par ces moyens, l'Agence a également communiqué plus largement sur le processus de pharmacovigilance en lui-même et sur le fait qu'un dispositif exceptionnel était mis en place pour surveiller l'apparition d'effets indésirables au cours de cette campagne vaccinale et ce, dès décembre 2020. La portée de cette communication semble néanmoins avoir été limitée, ce que suggère le faible engagement vis-à-vis de tweets émis par l'Agence (nombre de réponses, de

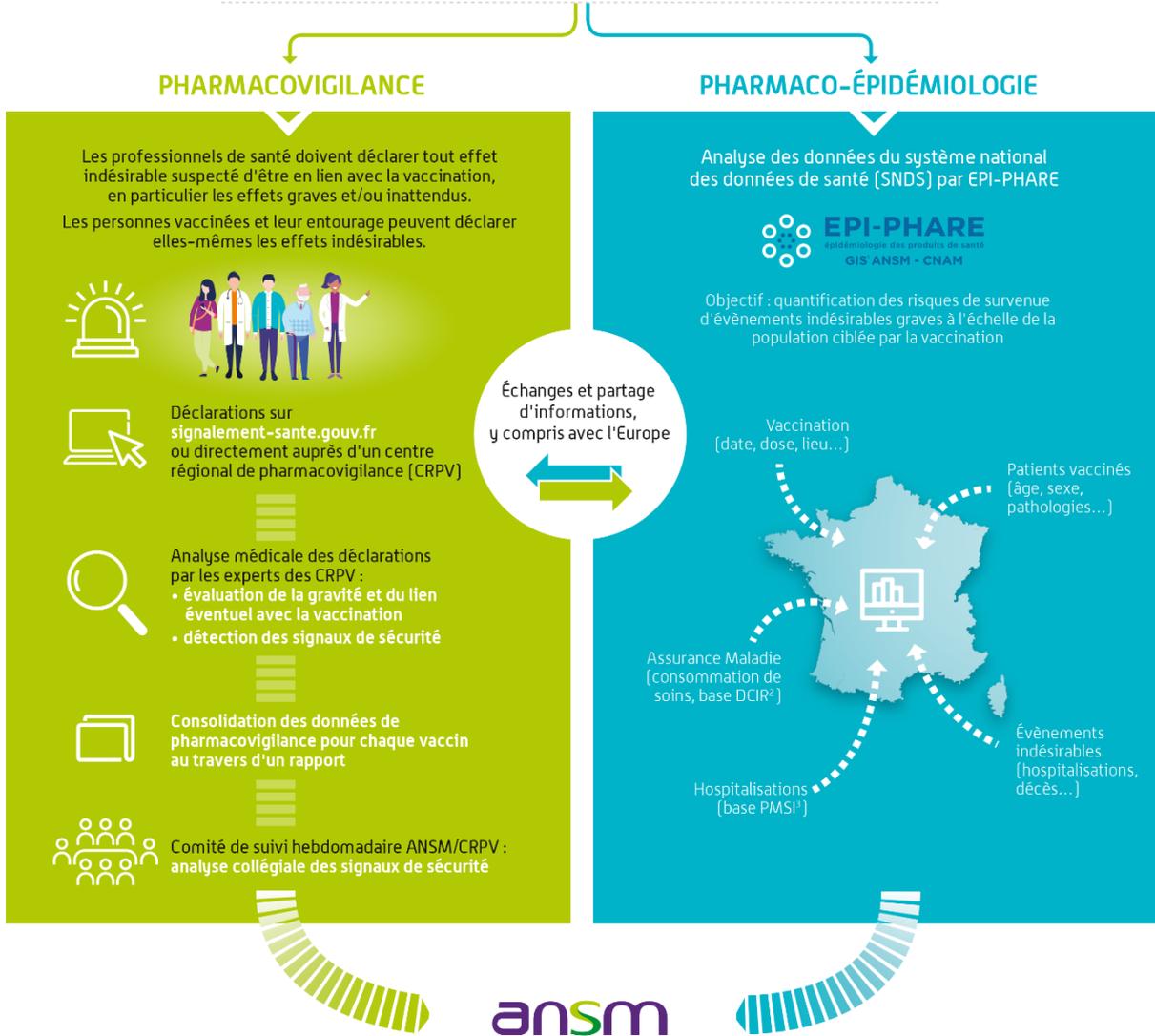
« j'aime » et de retweets) ou le faible nombre d'abonnés à sa chaîne Youtube (moins de 3000).



Figure 10 : Tweet réalisé par l'ANSM

LA SURVEILLANCE DES VACCINS COVID-19

L'ANSM a mis en place un double dispositif renforcé afin d'assurer le suivi et la gestion des effets indésirables liés aux vaccins contre la Covid-19.



Si le signal de sécurité est confirmé par l'un ou l'autre de ces dispositifs, l'ANSM met en place des mesures adaptées (contre-indication pour certaines populations, information, retrait de l'autorisation...)

1. GIS : Groupement d'intérêt scientifique
2. DCIR : Datamart de consommation interrégime
3. PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

Figure 11 : Infographie mise en ligne sur le site de l'ANSM rappelant le fonctionnement de la pharmacovigilance et de la pharmacoépidémiologie pour suivre les effets indésirables dus aux vaccins contre la Covid-19

Si les personnes entendues semblent bien avoir eu connaissance de la possibilité de déclarer elles-mêmes les effets indésirables observés, les associations

et collectifs ont cependant regretté la complexité de la déclaration et ont affirmé que de nombreuses personnes n'ont pas réussi à aller au bout du processus. En outre, la possibilité de déclarer par téléphone ou simple mail n'est pas connue. Il est apparu que le fait de devoir reporter le numéro de lot du vaccin dans la déclaration via le portail pouvait constituer une difficulté, même si cette information figure dans le certificat de vaccination et que celui-ci peut être à nouveau édité par tout professionnel de santé vaccinateur. Si l'exhaustivité des déclarations n'est pas recherchée, chaque difficulté étant vue comme un obstacle à la déclaration pour beaucoup, il conviendrait d'actionner tous les leviers facilitant la déclaration mentionnés précédemment¹.

Finalement, devant la hausse des déclarations à la pharmacovigilance observées en 2021 par rapport à 2020 (près de 160 000 au lieu d'un peu plus de 40 000), l'ANSM a estimé que l'incitation à la déclaration avait bien fonctionné. Il convient de remarquer que ces incitations doivent nécessairement s'accompagner d'un redimensionnement du réseau de pharmacovigilance en lui attribuant les financements nécessaires à la gestion de ce volume de déclarations. Les ajustements réalisés en 2021 et 2022 bien que réels n'ont pas été suffisants et n'ont pas permis aux centres de traiter les déclarations aussi complètement qu'ils en avaient l'habitude (réponse aux patients ou aux professionnels déclarants, suivi des cas non guéris au moment de la déclaration). Cette absence de réponse ou de suivi de la part des CRPV a été regrettée à maintes reprises. La rendre possible améliorerait très certainement la confiance de la population dans le processus de pharmacovigilance. A contrario, les CRPV ont également déploré avoir un taux de réponse assez faible (entre 25 et 50 % selon les centres) lorsque des précisions sont demandées aux patients à la suite d'une déclaration sur le portail.

2. Mais une communication sur l'existence d'effets indésirables peu visible

a. L'obligation d'une information loyale des citoyens

Le Code de la santé publique prévoit que le corps médical doit aux patients une « information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose »². Des témoignages ont illustré l'hétérogénéité de la complétude de l'information donnée au cours de l'entretien avec le médecin précédant la vaccination.

En outre, il semblerait que les notices imprimées sur feuille volante par les industriels à destination des usagers se faisant vacciner en centre de vaccination n'aient pas été systématiquement mises à disposition. Ces feuilles volantes avaient pour objectif de pallier le fait que le conditionnement multidoses ne permet pas de

¹ Cf II.B.1

² Article R4127-35 du Code de la santé publique ;

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006912897/2022-05-31/

délivrer une notice avec chaque dose de vaccin ; y est pourtant dressée la liste des effets indésirables figurant dans le résumé des caractéristiques du produit.

La communication des autorités pour inciter à la vaccination s'est heurtée à deux objectifs qu'il est malaisé de bien articuler : d'une part, promouvoir la vaccination, d'autre part, informer de façon complète sur les effets indésirables existant et les incertitudes.

Des critiques ont été émises, estimant que la communication était disproportionnée en faveur de la vaccination, ne mettant pas le citoyen en situation de prendre une décision libre et éclairée. Certaines voix critiques ont regretté que la communication soit surtout accentuée sur les bénéfices de la vaccination, en donnant plus de visibilité aux rares cas de forme grave de la Covid-19 chez des personnes sans comorbidités qu'aux rares cas d'effets indésirables – qu'il s'agisse de la communication des autorités (via la publicité affichée et des spots télévisuels augurant d'un retour à la vie normale) ou de l'information donnée par les médias. Ce point de vue dénonçait la persistance d'un certain paternalisme des autorités sanitaires, ainsi qu'une propension des autorités à nier l'existence des effets secondaires.

Néanmoins, il y a bien eu une transparence sur les effets indésirables, quitte à diminuer l'adhésion à la vaccination alors que la balance bénéfices/risques restait très positive, pour certaines tranches d'âge. Notamment, et alors qu'il y avait une tension sur les doses (notamment lorsque les thromboses atypiques liées au vaccin Vaxzevria sont apparues). Les Pr. Alain Fischer, Bernard Bégaud et Antoine Pariente, ont d'ailleurs affirmé que les bénéfices liés à la vaccination n'ont pas été suffisamment mis en avant. C'est le cas de la capacité du vaccin à jouer sur l'infection et la transmission du virus qui, si elle est moins bonne qu'escompté, n'est pas nulle et devrait toujours être prise en compte.

Dans un contexte où, au début de la campagne, beaucoup de voix critiques s'exprimaient dans les médias, les citoyens pouvaient légitimement s'attendre à un discours de probité de la part des autorités sanitaires et politiques. L'humour ne paraît alors pas la façon la plus adaptée de faire la promotion de la vaccination, quand le message¹, pris au premier degré, nie l'existence d'effets indésirables pourtant classiques.

S'agissant des acteurs de la pharmacovigilance, soumis aux bonnes pratiques de pharmacovigilance², la transparence dont ils ont fait preuve a été

1 Un tweet du ministre de la santé Olivier Véran a été cité en audition publique : « Si vous avez des courbatures après le vaccin, pas d'inquiétude...c'est que vous avez trop pédalé ! »
<https://twitter.com/olivierveran/status/1413575830014513157?s=20&t=EJpnlDeRO598Rtu87Qrf1w>

2 Ces bonnes pratiques imposent que l'information « est claire et adaptée aux destinataires afin de répondre à leurs attentes, est présentée de manière objective et non trompeuse, présente toujours le risque en perspective du bénéfice attendu, fait état des éventuelles incertitudes »
<https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/26/20200914-bppv-fevrier-2018.pdf>

saluée : les rapports de surveillance établis par les CRPV rapporteurs – dont ceux-ci sont les seuls auteurs – ainsi que les fiches de synthèse réalisées par l'Agence ont été publiés sur son site internet de manière régulière et fréquente. Cependant, ces rapports sont restés relativement confidentiels dans la mesure où il faut en connaître l'existence pour les consulter.

L'Agence, dans ses infographies, a également indiqué aux citoyens les conduites à tenir (ne pas s'inquiéter et attendre que les effets passent, consulter un professionnel de santé si l'effet ne passe pas ou consulter immédiatement un professionnel de santé, en fonction de la sévérité de ces troubles), même dans le cas d'effets indésirables non encore avérés, tels que les troubles menstruels.

L'information est la clef de la confiance des citoyens envers les autorités sanitaires. Le traitement de la suspicion du lien entre vaccination et troubles menstruels en est révélateur. Lorsque ces troubles ont commencé à faire l'objet de déclarations, les autorités sanitaires ont tenu à rassurer la population en faisant passer un message insistant sur la non gravité de ces troubles – alors que certains ont pu légitimement surprendre et inquiéter, comme les métrorragies et ménorragies¹ soudaines et massives. L'absence de thèse avancée sur l'origine de ces troubles, si ce n'est l'hypothèse de l'influence du stress – hypothèse perçue comme une véritable non-considération des problèmes déclarés par les femmes qui n'avaient jusqu'ici jamais eu de tels effets sur leur cycle menstruel – a conduit à imaginer que la vaccination pouvait être risquée pour la femme enceinte. Ce sujet est un exemple emblématique de la nécessité de communiquer à grande échelle car du fait que les troubles menstruels soient largement tabous, il est possible que des femmes n'aient pas consulté et soient restées sans réponse.

Par ailleurs, ces effets indésirables sont toujours au stade de suspicion en attente de la décision du Comité européen de pharmacovigilance. Étant donné l'avis des CRPV et de la société savante de gynécologie, plutôt favorables à considérer que le lien avec le vaccin est avéré, il est regrettable que cette reconnaissance n'ait pas déjà eu lieu au niveau national, en attente de la décision européenne.

L'information sur les effets indésirables donnée au grand public gagnerait également à inclure des éléments de comparaison avec d'autres pays européens. En effet, la base de données de pharmacovigilance européenne ainsi que son équivalent américain a été utilisée à plusieurs reprises dans les analyses réalisées par des acteurs extérieurs à la pharmacovigilance. Une telle comparaison, réalisée par l'Agence, en termes de volume et de nature des effets déclarés, aurait été bienvenue. Actuellement, l'Agence se borne à faire un compte-rendu des réunions du *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* de l'Agence européenne du médicament.

¹ Les métrorragies sont des pertes de sang survenant en dehors de la période des règles. Les ménorragies sont des règles anormalement abondantes.

Il est apparu que les analyses réalisées à partir de ces banques de données et des rapports de pharmacovigilance français ne tenaient pas compte du fait que toutes les déclarations d'évènements y sont enregistrées, que le rôle du vaccin ait été exclu ou non. Il serait utile que des éléments pédagogiques de mise en contexte destinés au grand public figurent sur ces rapports afin d'éviter tout mésinterprétation.

Une communication se basant sur les données, qu'il s'agisse de la démonstration de l'efficacité du vaccin ou de l'existence d'effets indésirables (et plus claires quant à l'imputabilité du vaccin en ce qui concerne ce dernier point) aurait le mérite d'être plus objective et de mieux apprécier les bénéfices et les risques associés à la vaccination. Sans nier l'existence de situations individuelles dramatiques, la communication doit surtout chercher à transmettre une information objective sur les risques et les bénéfices, qui est la moins susceptible de biaiser le jugement.

b. Une non-reconnaissance des effets indésirables qui peut avoir des conséquences à l'échelle individuelle

Les témoignages reçus ainsi que les représentants d'associations et collectifs ont fait état d'un manque de reconnaissance de leur qualité de victime d'effets indésirables, non seulement auprès des médecins – qui, d'après eux, opposent souvent, et sans chercher à en savoir plus, un non catégorique sur la possibilité d'un lien entre les symptômes et la vaccination – mais aussi vis-à-vis de la population générale. Ont été décrites des situations de mise au ban du cercle social, voire familial, parce que l'entourage réfute la thèse d'un lien entre les symptômes d'une personne et le vaccin.

Ces personnes déplorent être catégorisées « antivax » et « complotistes » alors qu'elles ont justement adhéré à la vaccination. D'après elles, c'est l'ambiance générale qui consiste à minimiser la portée des effets indésirables qui est responsable de cette stigmatisation. Certaines personnes ont d'ailleurs souhaité médiatiser ce qui leur arrivait et ont le sentiment d'avoir été confrontées à un « mur médiatique » les en empêchant, ce qui a été très mal perçu. Alors que le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale alertait sur le risque d'une stigmatisation des personnes non vaccinées dans sa note publiée le 3 février 2022, il apparaît essentiel que les autorités prennent la mesure de cette autre stigmatisation. Le manque d'écoute ressenti a probablement participé à alimenter la défiance qui s'est installée dans une partie de la population.

En effet, ce phénomène a des conséquences psychologiques qui parfois se rajoutent à la détresse directement liée aux symptômes ressentis. Des cas de tableaux complexes ont été rapportés, pour lesquels les patients subissent une errance thérapeutique, une absence d'amélioration, ainsi qu'un isolement social progressif à cause des symptômes, notamment lorsqu'ils ne permettent pas de

continuer une activité professionnelle – situation difficile, similaire à celle dans laquelle se trouvent les patients atteints de Covid-long.

Donner les moyens aux centres de faire un retour, tant aux usagers qu’aux professionnels, permettrait aux personnes déclarant un évènement indésirable d’avoir un avis médical expert sur la probabilité d’un lien avec la vaccination et ainsi de restaurer la confiance dans le système de pharmacovigilance.

En outre, il est important d’agir pour les patients en situation d’errance médicale. Pour les cas complexes où des explorations pluridisciplinaires sont nécessaires, notamment proches de la symptomatologie du Covid-long, une prise en charge des patients par les parcours de soin mis en place sur le territoire apparaît opportune. Il importe qu’une communication des autorités de santé en ce sens ait lieu pour que cette prise en charge soit possible partout. La prise en charge des patients qui le nécessitent dans ce type de structure permet également un examen pluridisciplinaire de la pertinence d’une contre-indication à la vaccination, puisque c’est la procédure requise à la suite de l’avis de la Haute Autorité de santé en cas d’effet indésirable d’intensité modérée ou grave consécutif à une dose de vaccin¹.

1 Avis n° 2021.0059/AC/SEESP du 4 août 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif aux contre-indications à la vaccination contre la COVID-19 ; https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/avis_n2021.0059_ac_seesp_du_4_aout_2021_du_college_de_la_has_relatif_aux_contre-indications_a_la_vaccination_contre_la_covid.pdf

CONCLUSION

Les rapporteurs soulignent que la présente étude a été conçue comme un rapport d'étape, qu'ils recommandent de compléter étant donné l'évolution rapide des connaissances et le fait que certains effets indésirables sont encore en cours d'évaluation. Après le prochain renouvellement de l'Office, il appartiendra à un groupe éventuellement élargi de rapporteurs de déterminer ce que pourrait être la substance d'un rapport final.

* *
*

À l'issue de leurs présents travaux, les rapporteurs estiment que le système de pharmacovigilance s'est remarquablement mobilisé et a accompagné efficacement la campagne vaccinale massive de lutte contre la pandémie de Covid-19.

Cette mobilisation est tout d'abord visible à l'échelon des Centres régionaux de pharmacovigilance qui ont examiné les déclarations d'événements indésirables dans un volume inédit et qui ont fait remonter une centaine de signaux. L'efficacité de ce dispositif, quasi-unique en Europe, a été soulignée – la France est l'un des pays qui contribuent le plus aux bases de données internationales. Cependant, certaines difficultés rencontrées dans le processus de déclaration, tant au niveau des professionnels de santé que des particuliers, ont nourri chez certains le sentiment – infondé – d'être confronté à une volonté d'opacité. Le réseau de pharmacovigilance mérite d'être conforté alors que les financements n'ont pas été à la hauteur du surplus d'activité et que des réformes structurantes pourraient affecter son fonctionnement.

Cette mobilisation a également été constatée à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, qui a fait montre d'une transparence inédite. Du médecin aux autorités sanitaires et politiques, celle-ci est la pierre angulaire d'un système qui, lorsque des effets secondaires graves – tels que les thromboses atypiques – sont apparus, a rapidement réagi pour réévaluer la pertinence d'utiliser le vaccin qui en était la cause. Néanmoins, les rapporteurs regrettent que l'Agence ne se soit pas prononcée à l'échelle nationale sur l'existence d'un lien entre les troubles menstruels et certains vaccins contre la Covid-19, en l'absence de prise de position du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance européen. En effet, leur non-reconnaissance alimente la défiance des citoyens dans le système tout entier.

Si la pharmacovigilance repère des signaux à partir de l'observation d'un nombre de cas qui peut être relativement réduit, la pharmacoépidémiologie est en mesure de déceler si, à l'échelle de larges groupes de personnes ou à l'échelle

populationnelle, un symptôme survient plus fréquemment qu’attendu, à la suite d’une vaccination. Les deux démarches sont donc très complémentaires. Ce type d’analyse permet également la comparaison avec l’incidence du même symptôme à la suite de la maladie Covid-19, un élément supplémentaire à prendre en compte dans l’évaluation de la balance bénéfices/risques. L’exploitation par le GIS EPI-PHARE des bases de données de santé médico-administratives – qualifiées de « trésor national » – complétées par les systèmes d’informations *ad hoc* SI-DEP et VAC-SI a effectivement permis de quantifier des signaux observés par la pharmacovigilance et d’apporter des informations quant à l’efficacité des vaccins en vie réelle et au vu de l’évolution de la pandémie.

Ce dispositif de surveillance a permis d’identifier plusieurs effets indésirables associés aux vaccins contre la Covid-19, qui peuvent parfois s’avérer graves. Ceux-ci doivent néanmoins être appréciés au regard des bénéfices apportés par la vaccination. La balance bénéfices/risques, utilisée à cet effet, n’est pas le résultat rigoureux et objectif d’une formule mathématique mais le produit d’une appréciation collégiale prenant en compte de multiples paramètres ; elle est au cœur des discussions d’experts qui conduisent à formuler des recommandations vaccinales. Le fait qu’elle dépende du contexte épidémique rend son appréciation difficile alors que les mesures prises par les autorités doivent être cohérentes avec la situation sanitaire et que les citoyens doivent percevoir cette cohérence – à cet égard, les rapporteurs saluent le récent avis de la Haute Autorité de santé¹, qui anticipe différents scénarios de reprise épidémique à l’automne prochain.

Comme cela a été souligné au cours des entretiens, la communication qui accompagne une campagne vaccinale de cette ampleur est tout autant essentielle que délicate à mettre en œuvre. Dans le cas présent, il était important d’emporter l’adhésion de la population pour rapidement réduire la morbi-mortalité associée à la Covid-19, directement en vaccinant les personnes à risque de forme grave, et indirectement en réduisant la circulation du virus – les vaccins permettant bien de limiter cette circulation, sans toutefois bloquer la transmission à l’échelle individuelle.

Le début de la campagne vaccinale a été marqué par une bonne dynamique d’adhésion. À la fin du printemps 2021, alors que l’efficacité de la vaccination contre la transmission du virus apparaissait satisfaisante et que la dynamique de vaccination baissait, les autorités ont mis en place un passe sanitaire pour à la fois protéger certains lieux du virus mais aussi inciter la population hésitante à se faire vacciner. Cette politique a été efficace et a atteint ses objectifs sanitaires. Puis, pour tenter de faire aller à la vaccination les 5 à 10 % de personnes qui s’en tenaient à l’écart, un passe vaccinal a été mis en place début 2022. Force est de constater que

¹ *Recommandation de la Haute Autorité de santé – Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Anticipation des scénarios possibles à l’automne 2022* ; https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/strategie_de_vaccination_contre_la_covid-19_-_anticipation_des_scenarios_possibles_a_lautomne_2022.pdf

ses objectifs n'ont pas été atteints et il est à craindre que cette politique plus contraignante ait des conséquences sur l'adhésion à la vaccination en général.

La crainte d'effets indésirables demeure la principale raison de non-adhésion à la vaccination, dans un contexte où les vaccins utilisés en France reposent sur de nouvelles technologies. Or la communication institutionnelle sur les effets indésirables a été relativement discrète en comparaison de la communication incitant à la vaccination, sauf lorsqu'il a été question des effets indésirables graves comme ceux associés au vaccin Vaxzevria. Cet épisode a illustré le « coût » de la transparence en matière d'adhésion à la vaccination puisque la réputation du vaccin a été définitivement entachée, ce qui a conduit à ce qu'il soit sous-utilisé, à un moment où la France ne disposait pas encore de suffisamment de doses pour protéger sa population et alors que la balance bénéfices/risques restait positive pour la majorité des personnes.

L'adoption d'un discours de vérité par les autorités, en accord avec les avis émis par les agences sanitaires, était nécessaire pour éviter que tout interstice entre les recommandations nationales et l'état des perspectives scientifiques soit investi par les désinformateurs. Dans un contexte où à la fois l'agent pathogène et le vaccin sont relativement nouveaux, cela implique également de ne pas trop s'avancer sur les connaissances à moyen et long terme – en témoigne la déception suscitée par l'efficacité finalement modeste du vaccin sur la transmission du virus, notamment les variants les plus récents, alors qu'atteindre une immunité collective était l'un des objectifs mis en avant pour promouvoir la vaccination.

Une communication transparente et complète sur l'existence d'effets indésirables, une action vigoureuse pour encourager les professionnels de santé à déclarer des événements indésirables mais aussi un soutien adapté au système de pharmacovigilance dans son ensemble sont nécessaires pour garantir les conditions de la confiance des citoyens dans la capacité des autorités sanitaires à assurer leur sécurité. Ceci est d'autant plus important que les plateformes vaccinales utilisées pour faire face au SARS-CoV-2 ont montré leur pertinence et qu'elles seront certainement à nouveau mobilisées si un nouvel agent pathogène émerge à l'avenir.

Enfin, la confiance ne peut se construire que si l'on reconnaît que certaines personnes souffrent d'effets indésirables, qui, pour une part d'entre elles, se trouvent marginalisées et parfois en situation d'errance médicale.

En dernier lieu, les rapporteurs tiennent à affirmer solennellement que nul ne peut accepter une telle polarisation de la société entre les défenseurs du vaccin et ceux qui craignent qu'ils soient la cause d'effets indésirables nombreux et graves. La vérité scientifique, qui n'exclue pas les nuances et peut évoluer, doit être la référence qui guide les décisions politiques et permet d'apaiser les tensions trop nombreuses. .

EXAMEN DU RAPPORT PAR L'OFFICE

.

LISTE DES PERSONNES ENTENDUES PAR LES RAPPORTEURS

Lundi 28 mars

9 heures 30 : Audition de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

- Christelle Ratignier-Carbonneil, directrice générale ;
- Philippe Vella, directeur de la Direction médicale médicaments 2 ;
- Laurence Baril, cheffe de pôle maladies infectieuses et émergentes de la Direction médicale médicaments 2 ;
- Céline Mounier, directrice de la Direction de la Surveillance ;
- Mehdi Benkebil, directeur adjoint de la Direction de la Surveillance ;
- Rose-Marie Tunier, directrice de la communication et de l'information
- Alessandro Evola, chef de pôle digital, médias et veille de la Direction de la communication et de l'information ;
- Jean-Michel Race, membre suppléant CHMP - Représentation européenne - Centre de pilotage de la stratégie européenne ;
- Tiphaine Vaillant, membre titulaire PRAC - Représentation européenne - Centre de pilotage de la stratégie européenne de la Direction Europe et innovation ;
- Rosemary Dray-Spira, directrice adjointe du GIS EPI-PHARE ;
- Pierre Demolis, directeur adjoint en charge des questions européennes auprès de la direction générale adjointe chargée des opérations ;
- Guillaume Renaud, membre du Centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques ;
- Carole Le Saulnier, directrice des affaires juridiques et réglementaires.

Jeudi 31 mars

9 heures 30 :

- Bernard Bégau, professeur de pharmacologie à l'Université de Bordeaux ;
- Antoine Pariente, professeur de pharmacologie à l'Université de Bordeaux.

11 heures :

- Jocelyn Raude, maître de conférences à l'EHESP en psychologie de la santé ;
- Jérémy Ward, chargé de recherche Inserm, sociologue en santé publique.

Vendredi 1^{er} avril

9 heures 30 :

- Francis Abramovici, secrétaire général du Collège de la médecine générale.

Lundi 4 avril

9 heures 30 : Audition du réseau des Centres régionaux de Pharmacovigilance

- Annie-Pierre Jonville-Bera, présidente du Réseau français des CRPV ;
- Joëlle Micallef (CRPV Marseille), rapporteur pour le vaccin Cominarty (Pfizer/BioNTech) ;
- Sophie Gautier (CRPV Lille), rapporteur pour le vaccin Spikevax (Moderna) ;
- Valérie Gras (CRPV Amiens), rapporteur pour le vaccin Vaxzevria (Astra Zeneca) ;
- Marina Atzenhoffer (CRPV Lyon), rapporteur pour le vaccin Janssen.

Mardi 5 avril

9 heures 30 :

- Christine Cotton, biostatisticienne.

10 heures 30 :

- Bruno Pitard, directeur de recherche au CNRS, spécialiste des vaccins à ARN.

Mercredi 6 avril

9 heures 30 : Audition du GIS EPI-PHARE

- Mahmoud Zureik, directeur du groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE ;
- Rosemary Dray-Spira, directrice adjointe du GIS/ANSM ;
- Alain Weill, directeur adjoint du GIS/CNAM.

10 heures 30 : Audition des associations et collectifs de personnes souffrant d'effets indésirables

- Mélodie Féron, pour le Collectif « Où est mon cycle ? »
- Véronique de Monts de Savasse, pour le Collectif « Les navigants libres »
- Diane Protat pour les Collectifs « Où est mon cycle ? » et « Les navigants libres » ;
- Frédéric Beltra pour Verity France ;
- Marc Doyer pour Verity France.

Jeudi 7 avril

9 heures 30 : Audition de l'Office d'indemnisation des accidents médicaux des Affections iatrogènes et des Infections nosocomiales (ONIAM)

- Sébastien Leloup, directeur général.

10 heures 30 : Audition du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale

- Alain Fischer, président.

11 heures 30 :

- Aure Saulnier, virologue.

Vendredi 8 avril

9 heures :

- Amine Umlil, pharmacien hospitalier au centre hospitalier de Cholet ;

10 heures :

- Emmanuelle Darles, maîtresse de conférences à l'université de Poitiers ;
- Vincent Pavan, maître de conférences à l'université d'Aix-Marseille.

11 heures : Audition de la Commission technique des vaccinations de la Haute Autorité de santé

- Elisabeth Bouvet, présidente.

Lundi 25 avril

8 heures 30 :

- Jean-Daniel Lelièvre, professeur en immunologie à l'université Paris-Est Créteil et praticien hospitalier au CHU Henri Mondor.

Vendredi 29 avril

9 heures 30 :

- François Alla, professeur de santé publique à l'université de Bordeaux.

10 heures 30 :

- Jean-François Delfraissy, président du Conseil scientifique Covid-19 et du Comité consultatif national d'éthique.

11 heures 30 : Audition du LEEM – Les Entreprises du médicament

- Thomas Borel, directeur recherche, innovation, santé publique et engagement sociétal ;
- Laurent Gainza, directeur des affaires publiques ;
- Antoine Quinette, chargé d'affaires publiques ;
- Elsa Biais-Sauvêtre, responsable des affaires publiques Pfizer France.

Lundi 2 mai

9 heures 30 :

- Guillaume Hékimian, cardiologue au sein de l’Institut de cardiologie de la Pitié-Salpêtrière (AP-HP).
- Mathieu Kerneis, cardiologue au sein de l’Institut de cardiologie de la Pitié-Salpêtrière (AP-HP).

10 heures 30 : Audition du Collège national des gynécologues obstétriciens

- Geoffroy Robin, secrétaire général.

11 heures 30 :

- Éloïse Soave.
- Eric Lanzarone, avocat d’Éloïse Soave.

Mardi 3 mai

9 heures :

- Jean-Yves Grall, directeur général de l’ARS Auvergne-Rhône-Alpes et président du collège des directeurs généraux d’ARS.

10 heures :

- Dominique Salmon-Céron, professeur de maladies infectieuses et tropicales à l’hôpital de l’Hôtel-Dieu.

Lundi 30 mai

11 heures :

- Céline Louapre, neurologue au centre hospitalier de la Pitié-Salpêtrière ;
- Valérie Pourcher, cheffe du service d’infectiologie de la Pitié-Salpêtrière ;
- Kévin Bihan, pharmacien hospitalier au CRPV de la Pitié-Salpêtrière.

LISTE DES PERSONNES ENTENDUES LORS DE L’AUDITION PUBLIQUE DU 24 MAI 2022

- Bernard Celli, responsable de la Task force Vaccination, Direction générale de la santé ;
- Christelle Ratignier-Carbonneil, directrice générale de l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Rose-Marie Tunier, directrice de la communication, Céline Mounier, directrice de la

surveillance et Tiphaine Vaillant, membre titulaire du Pharmacovigilance Risk Assessment Committee de l'Agence européenne du médicament ;

- Annie-Pierre Jonville-Bera, présidente du réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance, Joëlle Micallef (référent Comirnaty), Sophie Gautier (référent Moderna), Valérie Gras-Champel (référent Vaxzevria) et Marina Atzenhoffer (référent Jcovden) ;
- Alain Fischer, président du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale ;
- François Alla, professeur de santé publique à l'Université de Bordeaux ;
- Amine Umlil, pharmacien hospitalier, directeur du Centre territorial d'information indépendante et d'avis pharmaceutiques du centre hospitalier de Cholet ;
- Aure Saulnier, virologue indépendante.