

NOTE JURIDIQUE SUR LES VACCINS CONTRE LE SARS-COV-2: QUEL RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE ?

Philippe SEGUR

Professeur de droit public

segur@univ-perp.fr

Résumé:

Cette étude se concentre sur les conditions légales d'octroi des autorisations de mise sur le marché (AMM) des vaccins contre la Covid-19 en procédure accélérée et sur les rapports d'évaluation produits par l'Agence européenne des médicaments à ce sujet. Elle suggère des contradictions dans la motivation de ces AMM et relève que les conditions légales pourraient ne plus être remplies au regard de la situation sanitaire aujourd'hui.

Mots-clés: Covid-19, Vaccination, Vaccin, Droit de l'Union européenne, Autorisation de mise sur le marché, Agence européenne des médicaments, Urgence, Procédure accélérée, Rapport d'évaluation, Essais cliniques, Risque, Rapport bénéfice/risque, Besoin médical non satisfait.

Abstract:

This study focuses on the legal conditions for covid vaccines marketing authorisations (MAAs) under the accelerated procedure (rolling review) and on the assessment reports provided by the European Medicines Agency to grant them. It suggests contradictions in the legal basis of these MAAs and underlines that the legal conditions may no longer be fulfilled in the light of the health situation today.

Keywords: SARS-CoV-2, Vaccination, Vaccine, Marketing Authorization, European Union Law, European Medicines Agency, Emergency, Rolling review, Assessment Report, Clinical Trials, Risk, Benefit/risk Balance, Unmet Medical Need.

Classification JEL: I 111.

Introduction

L'autorisation des quatre vaccins aujourd'hui disponibles en France contre le SARS-CoV-2, fabriqués par Pfizer-BioNTech, Moderna, Astrazeneca et Johnson & Johnson, a échappé à la compétence des autorités françaises. En effet, le règlement européen du 31 mars 2004 a organisé une procédure centralisée d'autorisation par l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency, EMA) pour tous les États membres de l'Union. Cette

procédure est obligatoire pour certains médicaments¹, en particulier ceux issus de procédés biotechnologiques² et ceux « contenant une nouvelle substance active » dont l'indication est « le traitement thérapeutique » de « maladies virales »³. Cela concerne les vaccins que la directive du 6 novembre 2001 qualifie de « médicaments immunologiques »⁴, terminologie reprise par l'article L5121-1-6° du Code de la santé publique.

L'autorisation de mise sur le marché peut être refusée par l'EMA si, après vérification des documents, « le demandeur n'a pas démontré de façon adéquate ou suffisante la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament à usage humain »⁵. Or, c'est le but des essais cliniques que de faire cette démonstration. Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique veut commercialiser un nouveau médicament à usage humain qui répond à ces critères, sa demande d'autorisation auprès de l'EMA doit comporter « spécifiquement et exhaustivement »⁶ le résultat des essais toxicologiques, pharmacologiques et cliniques comme le prévoit la directive du 6 novembre 2001⁷. Il n'y a aucune distinction juridique à faire ni entre les essais de phase 1, 2 et 3 ni à l'intérieur des essais de phase 3. Ce sont tous les résultats qui doivent être fournis pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette autorisation fait passer les essais en phase 4 qui est celle de la pharmacovigilance. Il s'agit alors du suivi normal des médicaments dont la sécurité et l'efficacité ont été suffisamment éprouvées par les études cliniques antérieures.

Or, il existe des circonstances dans lesquelles l'EMA peut délivrer une AMM bien que tous les résultats des essais cliniques n'aient pas encore été produits. Si l'on veut comprendre la situation vaccinale actuelle, il importe donc de récapituler les situations (1) et les conditions (2) dans lesquelles cette dérogation peut être accordée au niveau européen. On verra alors que la question du rapport bénéfice/risque y occupe une place centrale, mais qu'elle n'est pas exempte d'ambiguïtés et mérite quelques éclaircissements (3). Pour ce faire, la présente étude analysera les rapports publics européens d'évaluation ou EPAR (European Public Assessment Report) qui sont remis, au sein de l'EMA, par le Comité des médicaments à usage humain avant chaque autorisation, puis postérieurement à elle, et qui fondent ses décisions. Cet examen permet alors de relever un certain nombre de contradictions et de soulever quelques interrogations à propos de l'appréciation de ce rapport bénéfice/risque (4).

¹ Règlement (CE) n°726/2004 du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, art. 3 § 1.

² Annexe, 1.

³ Annexe, 3.

⁴ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, art. 1 § 4).

⁵ Règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004, déjà cité, art. 12 § 1.

⁶ *Ibid.*, art. 6, § 1.

⁷ Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001, déjà citée, art. 8 § 3, point i).

1. LA DISPENSE DES RÉSULTATS DES ESSAIS CLINIQUES

1.1. La dispense totale de présentation des résultats en période ordinaire

En temps normal, pour obtenir une autorisation de cinq ans¹, renouvelable pour une durée illimitée, la non présentation du résultat des essais toxicologiques, pharmacologiques et cliniques est admise dans trois hypothèses. 1°) Lorsque le médicament est « essentiellement similaire » à un médicament déjà autorisé dans l'État membre de l'Union européenne concerné par sa commercialisation. 2°) Lorsque le médicament est « essentiellement similaire » à un médicament autorisé depuis au moins six ans, délai porté à dix ans pour les médicaments de haute technologie. 3°) Lorsque « le ou les composants du médicament sont d'un usage médical bien établi et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité, au moyen d'une bibliographie scientifique détaillée »². Ces trois hypothèses permettent au fabricant d'être totalement dispensé de produire des résultats d'essais cliniques, ce qui n'a pas été le cas des vaccins contre le SARS-CoV-2.

1.2. La non présentation des résultats exhaustifs en procédure accélérée

Si un médicament présente un intérêt majeur du point de vue de la santé publique, son fabricant peut demander une procédure d'évaluation accélérée. Dans cette hypothèse, on a prévu en 2004 qu'une autorisation d'un an pouvait être délivrée par l'EMA avec des obligations spécifiques pour le fabricant et ces obligations sont réévaluées annuellement³. Le règlement européen du 29 mars 2006 a ajouté qu'une autorisation de mise sur le marché de médicaments destinés à la prévention de maladies invalidantes graves ou potentiellement mortelles pouvait être délivrée avant que les données cliniques complètes sur la sécurité et l'efficacité du médicament ne soient communiquées et, dans les situations d'urgence, même en l'absence de communication de données précliniques ou pharmaceutiques complètes⁴. Le règlement européen du 11 décembre 2018 reprend ces mêmes dispositions en évoquant cette fois la possibilité de ne pas remettre des données cliniques, précliniques ou pharmaceutiques « exhaustives »⁵.

C'est grâce à cette procédure que les laboratoires Pfizer-BioNTech, Astrazeneca, Moderna et Johnson & Johnson ont pu obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) dérogatoire

¹ Règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004, *déjà cité*, art. 14 § 1.

² Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001, *déjà citée*, art. 10 § 1, a), ii).

³ Règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004, *déjà cité*, art. 14 § 7.

⁴ Règlement (CE) n°507/2006 de la Commission du 29 mars 2006 relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain relevant du règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil, art. 2 et 4 § 1.

⁵ Règlement (UE) 2019/5 du parlement européen et du conseil du 11 décembre 2018 modifiant le règlement (CE) n°726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, le règlement (CE) n°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique et la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, art. 1^{er} § 14 (art. 14 bis § 1 du règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004 modifié).

délivrée par l'EMA pour un an, bien qu'ils se trouvent encore au stade des essais cliniques de phase 3. L'autorisation est dite « conditionnelle » au sens où elle prévoit que les résultats finaux des essais cliniques devront être remis ultérieurement. Ceux-ci s'achèveront le 27 octobre 2022 pour Moderna, le 2 janvier 2023 pour Janssen, le 14 février 2023 pour Astrazeneca et le 2 mai 2023 pour Pfizer-BioNTech.

2. LES CONDITIONS DE DISPENSE DES RÉSULTATS EXHAUSTIFS

Selon les règlements européens du 29 mars 2006 et du 11 décembre 2018, les laboratoires pharmaceutiques peuvent bénéficier de la procédure accélérée à quatre conditions. Elles sont cumulatives. En d'autres termes, au moment où l'AMM est délivrée, elles doivent toutes être réunies. La première tient à la probabilité que le fabricant puisse fournir ensuite des données cliniques détaillées¹. S'agissant des quatre laboratoires concernés, cette condition était remplie par le fait même que des essais cliniques de phase 3 étaient en cours et que ceux-ci doivent donner lieu à la remise de rapports à une échéance fixée. Les trois autres conditions sont les suivantes : premièrement, le médicament doit répondre à des besoins médicaux non satisfaits de patients ; deuxièmement, le bénéfice de la disponibilité du médicament doit l'emporter sur les risques inhérents au fait que des données supplémentaires restent à apporter ; troisièmement, le rapport bénéfice/risque du médicament doit être favorable. Ces trois conditions méritent un examen plus détaillé.

2.1. La réponse à des besoins médicaux non satisfaits de patients

On considère que les besoins médicaux des patients ne sont pas satisfaits quand « il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement autorisée dans l'Union ou, même si une telle méthode existe, pour laquelle le médicament concerné apportera un avantage thérapeutique majeur aux malades » (art. 1^{er}, 14, du règlement du 11 décembre 2018)². Si l'existence d'un ou plusieurs traitements efficaces contre le virus avait été officiellement reconnue, les vaccins contre le SARS-CoV-2 n'auraient pas pu obtenir une AMM en procédure accélérée. On remarquera, à titre d'exemple, que, parmi les divers traitements proposés depuis le début de la pandémie, l'EMA a déconseillé l'utilisation de l'ivermectine le 22 mars 2021³ pour la prévention comme pour le traitement, bien que de nombreuses études affirment son efficacité en traitement et en prophylaxie⁴. Nous reviendrons plus loin sur la manière dont l'EMA fonde sa position à ce sujet. Pour le moment, cette

¹ Règlement (CE) n°507/2006 du 29 mars 2006, déjà cité, art. 4, § 1, a).

² Art. 14 bis, § 2 du règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004 modifié ; art. 4 § 2 du règlement (CE) n°507/2006 du 29 mars 2006.

³ EMA, “EMA advises against use of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19 outside randomised clinical trials”, 22 mars 2021.

⁴ “Ivermectin for COVID-19: real-time meta analysis of 63 studies”, Covid analysis, August 16, 2021, Version 110 ([en ligne](#)). Voir aussi E. Schwarz et al., “Favorable outcome on viral load and culture viability using Ivermectin in early treatment of non-hospitalized patients with mild COVID-19 – A double-blind, randomized placebo-controlled trial”, MedRxiv, May 31, 2021 ([en ligne](#)).

question n'étant pas médicalement tranchée¹, il suffit de noter que c'est pour un autre motif qu'à brève échéance, la condition des besoins médicaux non satisfaits ne devrait plus être remplie.

La Commission européenne a, en effet, annoncé dans un document du 6 mai 2021², puis par communiqué du 29 juin 2021³ un portefeuille de cinq traitements contre le SARS-CoV-2 dont trois seront disponibles en octobre 2021. Ces traitements bénéficieront à leur tour d'une procédure accélérée et d'une évaluation en continu, ce qui est révélateur en soi de l'inefficacité, au moins relative, des vaccins, car cette dérogation ne peut à son tour se justifier que par la nécessité de répondre à des besoins non satisfaits des patients. La Commission a, d'ailleurs, signé le 27 juillet 2021 un contrat-cadre de passation conjointe de marché avec la société pharmaceutique GSK pour la fourniture du traitement Sotrovimab. De même, un message d'alerte rapide sanitaire (MARS) en provenance de la Direction générale de l'offre de soins du ministère de la Santé et daté du 19 août 2021 prévoit la mise à disposition de la bithérapie d'anticorps monoclonaux en prophylaxie pré-exposition et post-exposition au virus chez les sujets à risques « non répondeurs ou faiblement répondeurs à la vaccination »⁴. L'existence de traitements alternatifs est donc désormais admise. Reste à savoir, puisqu'ils sont eux aussi en phase d'essais cliniques, s'ils apporteront un « avantage thérapeutique majeur aux malades ». La question de la satisfaction des besoins médicaux des patients par les traitements ne sera pas immédiatement tranchée en défaveur des vaccins, même si la capacité de ces derniers à y suffire paraît d'ores et déjà officiellement mise en doute.

2.2. Un bénéfice de disponibilité supérieur aux risques liés à l'incertitude

Pour qu'un médicament soit mis sur le marché en procédure accélérée, il faut que « le bénéfice que représente la disponibilité immédiate du médicament l'emporte sur les risques inhérents au fait que des données supplémentaires restent à apporter » (art. 1^{er}, 14, du règlement du 11 décembre 2018)⁵. Autrement dit, les avantages présentés par l'efficacité du vaccin doivent être supérieurs aux inconvénients liés aux incertitudes sur sa sécurité. Dès lors, si l'existence d'un doute majeur avait été officiellement reconnue soit sur leur efficacité, soit sur les risques qui leur sont associés, soit sur les deux, une AMM dérogatoire n'aurait pu leur

¹ En France, le Haut Conseil de la Santé publique s'est prononcé contre l'usage de l'ivermectine pour le SARS-CoV-2 dès l'été 2020 (*Rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19*, 23 juillet 2020, pp. 148-149). La Haute Autorité de Santé a adopté la même position dans une veille publiée au début de l'année 2021 (*Veille sur les médicaments de la COVID-19*, 25 février 2021, p. 15).

² European Commission, "EU strategy on covid-19 therapeutics", *Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the regions*, 6 May 2021, p. 2.

³ Communiqué de presse, *Stratégie en matière de traitements contre la COVID-19: la Commission recense cinq candidats traitements prometteurs*, 29 juin 2021.

⁴ Ministère des solidarités et de la santé, MARS n°2021_41, 19 août 2021.

⁵ Art. 14 bis, § 1 du règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004 modifié ; art. 4 § 1, d) du règlement (CE) n°507/2006 du 29 mars 2006.

être accordée. Or, il se trouve que tant la question de l'efficacité que celle de l'innocuité vaccinales sont aujourd'hui âprement discutées.

D'une part, le bénéfice des vaccins tend à être relativisé, puisque plusieurs études récentes montrent que la vaccination n'empêche pas les personnes vaccinées d'être contaminantes, contaminées, ni même de développer, dans certains cas, des formes sévères de la maladie¹. En outre, le ministère de la Santé a reconnu dès le 28 mars 2021, dans un mémoire adressé au Conseil d'État, que « l'efficacité des vaccins n'est que partielle », « particulièrement contingente » du fait de nouveaux variants et que le vaccin « n'empêche pas [les vaccinés] de transmettre le virus aux tiers »². Par ailleurs, la Direction générale de la santé a lancé le 8 juillet 2021 une investigation auprès des professionnels de la santé visant à recenser les échecs vaccinaux, les regroupements d'échecs vaccinaux ainsi que les échecs vaccinaux graves ayant entraîné une mise en jeu du pronostic vital ou ayant conduit au décès³.

D'autre part, s'agissant du risque vaccinal, il faut distinguer les effets indésirables graves (EIG) à court terme et les EIG à long terme. Comme toute substance médicinale est susceptible de comporter des effets indésirables, l'appréciation des EIG à court terme en phase de pharmacovigilance est déterminée par des indicateurs permettant de détecter les écarts statistiques significatifs et des seuils dont le franchissement révélerait un EIG anormal. Du fait que la base de données européenne d'Eudravigilance ne propose que des données brutes ou ne faisant apparaître le nombre total ni des décès ni des EIG, nous n'entrerons pas ici dans leur analyse statistique dont l'interprétation soulève, du reste, de vives polémiques⁴. À propos des EIG à long terme, il est possible, en revanche, de noter que le débat sur l'innocuité des vaccins est loin d'être clos, puisque plusieurs études signalent l'existence de risques liés, par exemple, à leur impact sur l'immunité innée ou sur la facilitation de l'infection⁵. Ces interrogations

¹ C. M. Brown, J. Vostok, H. Johnson, et al., « *Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings, Barnstable County* », Massachusetts, July 2021, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 70 (31), 1059-1062, CDC, August 6, 2021 ([en ligne](#)) ; A. Puranik, « *Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence* », *MedRxiv*, 8 août 2021 ([en ligne](#)) ; N. Van Vinh Chau et al., « *Transmission of SARS-CoV-2 Delta Variant Among Vaccinated Healthcare Workers, Vietnam* », *The Lancet*, 10 août 2021 ([en ligne](#)).

² Ministère des solidarités et de la santé, *Mémoire adressé au président de la section du contentieux du Conseil d'État*, 28 mars 2021, n°450956.

³ DGS, Investigation des échecs vaccinaux contre la covid-19 – Rappel de la procédure en lien avec l'évolution de la circulation du variant delta sur le territoire national, DGS-Urgent n°2021-75, 3 août 2021.

⁴ L. Mucchielli, H. Banoun, E. Darles, E. Ménat, V. Pavan, A. Umlil, « La vaccination à l'épreuve des faits. 2^e partie : une mortalité inédite », 30 juill. 2021 ([en ligne](#)) ; C. Michelsohn, « Mucchielli pour les nuls », *Mediapart*, 6 août 2021 ([en ligne](#)) ; « Vaccination contre le Covid-19: La sociologie ne consiste pas à manipuler des données pour étayer une position idéologique », *Le Monde*, 19 août 2021 ([en ligne](#)) ; H. Le Bras, « Décès après vaccin : ce qui est regrettable dans cette controverse, c'est la faiblesse de l'enjeu », *Le Monde*, 24 août 2021 ([en ligne](#)).

⁵ Voir, par ex., F. Konstantin Föhse et al., « *The BNT162b2 mRNA vaccine against SARS-CoV-2 reprograms both adaptive and innate immune responses* », *MedRxiv* 2021.05.03.21256520 ; N. Yahi, H. Chahinian, J. Fantini, « *Infection-enhancing anti-SARS-CoV-2 antibodies recognize both the*

portées par des experts internationaux suffisent à constater qu'il n'y a pas de consensus scientifique sur le sujet et paraissent suffisamment dignes d'attention pour rappeler qu'en l'état actuel du savoir, on ne peut encore se fonder sur aucune certitude.

D'une manière générale, « la pharmacovigilance de routine apporte peu d'éléments permettant d'évaluer la sécurité à long terme d'un vaccin »¹. Outre les délais biologiques d'émergence de certains EIG, l'une des raisons de la lenteur de leur identification vient de la superposition de trois temporalités : la temporalité sociale qui est le temps nécessaire pour les victimes de prendre conscience d'un lien éventuel entre des troubles et le traitement suivi, la temporalité scientifique qui suppose la mise à l'épreuve des substances dans la durée et l'évaluation d'une hypothèse de causalité et la temporalité juridique, aussi bien administrative que judiciaire, qui dépend de la précédente pour déterminer l'autorisation ou le retrait des produits en cause et qui possède, de surcroît, sa propre inertie institutionnelle. Dans l'affaire du Médiateur, entre le premier signalement de pharmacovigilance en 1998² et son retrait du marché par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en 2009, il a fallu attendre onze ans. De même, dans l'affaire de la Dépakine, trente-cinq ans se sont écoulés entre les premiers cas de malformations congénitales et de troubles mentaux chez des enfants et la reconnaissance par la justice en juillet 2020 de la responsabilité de l'État qui « a manqué à ses obligations de contrôle »³. Dans leur immense majorité, les nouveaux médicaments ne provoquent pas de tels drames, mais c'est précisément pour en éviter la survenance que le facteur temps doit être pris en considération et recommande de ne pas se précipiter.

2.3. Un rapport bénéfique/risque favorable

Selon le Règlement du 11 décembre 2018, « une autorisation de mise sur le marché ne peut être délivrée (...) que si le rapport bénéfique/risque du médicament est favorable » (art. 1^{er}, 14)⁴. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle l'autorisation ne peut être que conditionnelle : le fabricant s'engage à produire les études manquantes et à confirmer le caractère favorable du bénéfique/risque (B/R). Il a dès lors l'obligation de communiquer toute information « qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques que présente le médicament concerné »⁵. Dans le cas contraire, il peut se voir infliger des sanctions financières par la

original Wuhan/D614G strain and Delta variants. A potential risk for mass vaccination? », Journal of Infection, August 9, 2021.

¹ H. Le Louët, E. Loupi, F. Haramburu, « Quelle pharmacovigilance pour les vaccins ? », *Thérapie*, 62 (3), mai-juin 2007, p. 243.

² Une enquête officielle présentée au Comité technique de pharmacovigilance de l'Agence du médicament le 17 décembre 1998 établissait un lien entre ce médicament et onze cas d'hypertension pulmonaire.

³ TA, Montreuil, 2 juill. 2020, *Mme Emmanuelle B. épouse L. et autres*, n°1704275.

⁴ Art. 14 bis, § 3, du règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004 modifié ; art. 4 § 1, a) du règlement (CE) n°507/2006 du 29 mars 2006.

⁵ Règlement (UE) 2019/5 du 11 décembre 2018, *déjà cité*, annexe, § 5.

Commission européenne sur demande de l'EMA ou d'une autorité compétente d'un État membre¹. Cependant la compréhension du rapport B/R est sujette à plusieurs interprétations.

3. LES AMBIGUÏTÉS DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE

La notion de rapport B/R fait aujourd'hui l'objet d'un usage courant, mais ambigu. Selon le ministère de la Santé, c'est l'« évaluation des effets bénéfiques thérapeutiques en comparaison aux risques liés à la sécurité d'emploi d'un médicament (mesurés pour un utilisateur donné ou estimés pour une population) ». Cette acception est conforme au droit de l'Union européenne. Selon la directive du 31 mars 2004, le rapport B/R est « l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard du risque »² et celui-ci se définit comme « tout risque pour la santé du patient ou la santé publique lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament »³. Il s'agit donc d'une valeur rapportée soit à un patient particulier soit à la population tout entière, ce qui n'engage pas les mêmes conséquences.

3.1. *Le rapport bénéfice/risque collectif*

Sous l'angle du calcul collectif, le rapport B/R favorable suppose implicitement que nous soyons prêts à sacrifier un certain nombre d'individus au profit du groupe. Certes, on peut considérer que des EIG dus à des accidents lors d'une campagne de vaccination font partie des aléas normaux d'une politique de santé publique conçue dans l'intérêt de la collectivité tout entière. Récemment, la Cour européenne des droits de l'homme a jugé que « les effets secondaires graves – c'est-à-dire impliquant des séquelles à vie – sont rares et que l'on ne dénombre pas plus de six cas de ce type par an, pour 100 000 nouveau-nés vaccinés » (8 avril 2021, *Vavříčka c. République tchèque*, § 207). Intervenant dans cette même affaire, le gouvernement français a plaidé que les vaccinations contestées étaient justifiées par la recherche d'une immunité collective et que celle-ci méritait que chacun s'expose à « l'aléa résiduel qui est lié à l'acte de vaccination » (§ 214)⁴.

Si l'argument convaincant pour des vaccins éprouvés (en l'espèce, contre la poliomyélite, l'hépatite B, le tétanos, etc.), il en va différemment des vaccins contre le SARS-CoV-2. Comme il est impossible d'affirmer par avance, à propos de nouvelles biotechnologies, que l'aléa pouvant en résulter sera « résiduel », la question du nombre d'EIG et du degré d'incertitudes liés aux risques futurs est ici décisive. Sur ce point, il serait intéressant de rapporter par l'analyse statistique les 17 572 cas d'EIG constatés au 29 juillet 2021 par

¹ *Ibid.*, art. 1^{er}, 38 (art. 84 bis, § 1, du règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004 modifié).

² Directive 2004/27 (CE) du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, art. 1^{er} § 1, i) ; art. 28 bis de la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 modifiée.

³ *Ibid.*, art. 1^{er} § 1, i) ; art. 28 de la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 modifiée.

⁴ CEDH, 8 avril 2021, *Vavříčka et autres c. République tchèque*, n°47621/13.

l'Agence nationale de sécurité du médicament¹ aux 74 237 113 injections comptabilisées par le ministère de la Santé au 1^{er} août 2021². Ce calcul permettrait de situer ce ratio par rapport à celui de 6 EIG pour 100 000 vaccinés/an évoqué par la Cour européenne tout en sachant, comme l'indique l'ANSM, que l'enquête de pharmacovigilance « n'a pas vocation à rendre compte de l'exhaustivité du nombre de cas réellement survenus en France » et que « le rapport hebdomadaire présente uniquement les effets indésirables pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé (imputabilité) ou suspecté et a été validé et enregistré dans la BNPV [base nationale de pharmacovigilance] comme tel par le centre régional de pharmacovigilance qui l'a pris en charge ».

En toute hypothèse, ces observations ne signifient pas que le calcul B/R collectif ne demeurerait pas justifiable. Elles suggèrent qu'un débat éthique serait nécessaire pour déterminer quel est le seuil d'EIG au-delà duquel on considère que ce rapport n'est plus socialement acceptable. À défaut, ce sera sans doute à la justice d'y procéder. Ceci ne concerne toutefois que la politique de santé publique définie par les autorités françaises après AMM, car les autorisations délivrées initialement par l'EMA pour les vaccins se sont fondées, en réalité, sur une autre acception du rapport B/R.

3.2. Le rapport bénéfice/risque individuel

Dans ses évaluations, l'EMA semble se référer de préférence à l'acception médicale du rapport B/R qui ne retient que le calcul individuel dans une relation thérapeutique. À propos de Vaxzevria, par exemple, elle indiquait en avril 2021 que « comme pour tous les vaccins, [il] est approuvé dans l'Union européenne parce que ses bénéfices l'emportent sur les risques pour un individu exposé à l'agent causant la maladie »³. Ceci explique que ce rapport soit susceptible varier selon les classes d'âge des personnes concernées, le sexe, l'origine ethnique, le pays, et selon les personnes présentant des comorbidités telles que l'obésité, le diabète, l'hypertension et les maladies cardiopulmonaires. Si l'Agence européenne renvoie ensuite aux États membres qui peuvent considérer « les bénéfices pour la population dans son entier », il s'agit seulement des choix de préconisation, c'est-à-dire des schémas vaccinaux, après AMM. L'EMA ajoute, d'ailleurs, très logiquement : « bien que cette analyse puisse être sujette à changement à mesure que de nouvelles données deviennent disponibles, elle peut guider les États membres de l'UE lorsqu'ils adaptent leurs stratégies de vaccination en fonction des taux d'infection et de l'âge des personnes qui ont encore besoin d'être vaccinées. » La France a, par exemple, défini par le décret du 7 juin 2021 ce qu'il fallait entendre par schéma vaccinal complet en fonction des différents vaccins et de la durée estimée pour l'acquisition de l'immunité post-injection⁴.

¹ 25% d'effets indésirables graves sur 70 288 cas déclarés depuis le début de la vaccination (ANSM, *Suivi des cas d'effets indésirables des vaccins covid-19*, données du 23 juill. 2021 au 29 juill. 2021). Voir annexe 3.

² Ministère des solidarités et de la santé, « Vaccination contre la Covid en France : au 1er août 2021, plus de 74 230 000 d'injections ont été réalisées », 1er août 2021. Voir annexe 4.

³ EMA, *Astrazeneca covid-19 vaccine: benefits and risks in context*, 23 avril 2021.

⁴ Décret n° 2021-724 du 7 juin 2021 modifiant le décret n° 2021-699 du 1er juin 2021 prescrivant les mesures générales nécessaires à la gestion de la sortie de crise sanitaire, *JORF*, 8 juin 2021.

En médecine, le rapport B/R est traditionnellement le « risque associé aux soins » et le Larousse médical le définit comme « la relativité entre les risques naturels de complication liés à une pathologie connue (ou à un état de santé non diagnostiqué) et les risques induits par une proposition médicale, diagnostique ou thérapeutique, qui peut comporter des effets secondaires ou des risques particuliers ». Il en découle que l'acceptabilité de la proposition médicale est directement liée à la clarté et la véracité de l'information donnée au sujet de ce rapport B/R et à la comparaison éventuelle avec d'autres possibilités thérapeutiques. C'est pourquoi le médecin a le devoir de délivrer au patient « une information loyale, claire et appropriée » sur les soins qu'il lui propose (art. 35 du Code de déontologie médicale, article R. 4127-35 du Code de la santé publique), tandis que l'EMA ne peut, de son côté, autoriser un médicament avant la fin des essais cliniques que pour répondre à des besoins médicaux non satisfaits de patients.

4. LES CONTRADICTIONS DU CALCUL BÉNÉFICE/RISQUE

4.1. Une motivation peu cohérente dans les rapports d'évaluation initiaux

Dans son rapport d'évaluation du 23 décembre 2020, mis à jour le 19 février 2021, pour le vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech, l'EMA estime que « l'efficacité contre la maladie grave dans tous les sous-groupes, notamment certaines populations à risque élevé de COVID-19 grave ne peut être estimée (personnes âgées et sujets avec comorbidités) ». De leur côté, les données relatives à la contamination des sujets asymptomatiques ne sont « pas disponibles ». Quant à l'éventuelle transmission du virus par les personnes vaccinées, le rapport constate que l'étude pivot « n'a pas été conçue pour l'évaluer »¹. Pourtant l'EMA retient que « dans l'ensemble, l'efficacité substantielle de la prévention de l'infection symptomatique à la COVID-19 a été démontrée ». En se fondant sur la faible occurrence des effets indésirables, le rapport juge, par ailleurs, que les vaccins présentent « un profil d'innocuité acceptable »². Compte tenu de la gravité potentielle du SARS-CoV-2 et de l'absence d'autre solution prophylactique ou curative, il conclut à une balance B/R positive.

Dans son rapport d'évaluation du 20 janvier 2021, mis à jour le 11 mars 2021, pour le vaccin Spikevax de Moderna, l'EMA relève que les participants au groupe placebo des essais cliniques ont été vaccinés aux États-Unis et que, dès lors, l'étendue et la qualité des données issues des essais cliniques de phase 3 sont incertaines. En outre, ces données « sont fondées sur des instantanés de données d'une étude en cours plutôt que sur des verrous de base de données avec des données entièrement surveillées, apurées et évaluées »³. Tout en indiquant qu'il ne s'agit pas d'un sujet de préoccupation, l'Agence souligne que « la possibilité d'une maladie aggravée [par le vaccin] ne peut être exclue avec certitude »⁴. Elle reconnaît que « l'infection asymptomatique et la transmission virale » par les vaccinés demeurent encore sans réponse et que, par conséquent, « la possibilité d'obtenir l'immunité collective n'a pas été

¹ Committee for Medicinal Products for Human Use, *Assessment Report*, 19 February 2021, EMA/707383/2020, p. 132.

² *Ibid.*, p. 135.

³ Committee for Medicinal Products for Human Use, *Assessment Report*, 11 March 2021, EMA/15689/2021 Corr.1, p. 147.

⁴ *Ibid.*, p. 149.

démontrée »¹. Compte tenu de l'effet favorable « clairement démontré », elle conclut pourtant à une balance B/R positive².

Dans son rapport d'évaluation du 29 janvier 2021 pour le vaccin Vaxzevria d'Astrazeneca, l'EMA remarque que, malgré des tendances encourageantes, « des estimations fiables de l'efficacité contre la COVID-19 grave et l'hospitalisation causée par la COVID-19 n'ont pu être établies en raison de l'absence d'un nombre suffisant de cas dans les études cliniques »³. Elle ajoute que « la durée de la protection est inconnue » et que « l'efficacité contre l'infection asymptomatique n'a pas pu être démontrée »⁴. Le rapport souligne un « risque potentiel important de maladie aggravée » qui devra être suivi après autorisation⁵. L'ensemble de ces observations conduit néanmoins l'Agence à conclure à un bilan B/R positif avec une alerte concernant l'administration du vaccin aux plus de 56 ans.

Dans son rapport d'évaluation du 11 mars 2021 pour le vaccin Janssen de Johnson & Johnson, l'EMA constate, après avoir relevé l'efficacité du vaccin contre les formes sévères de la maladie, que « la durée de protection au-delà de huit semaines n'est pas connue » faute de données disponibles. L'Agence note, par ailleurs, que les participants au groupe placebo des essais cliniques s'étant fait vacciner aux États-Unis, il n'est pas certain que « des données fiables sur l'efficacité puissent être produites »⁶. En ce qui concerne les risques, elle indique qu'« aucun problème d'innocuité n'a été décelé chez les sujets séropositifs vaccinés, mais en raison du nombre limité de sujets dans le sous-ensemble d'innocuité, aucune conclusion définitive ne peut être tirée ». Tout en constatant l'efficacité du vaccin contre les formes graves, elle note que « la possibilité d'une maladie accrue ne peut être exclue avec certitude »⁷ et qu'il serait souhaitable de confirmer « si ce vaccin a également un effet sur l'infection asymptomatique et la transmission virale ». Elle conclut toutefois à un bilan B/R positif « compte tenu de l'effet favorable démontré et des caractéristiques générales des effets défavorables »⁸.

4.2. Une méthodologie fluctuante dans les rapports d'évaluation ultérieurs

En avril 2021, dans son rapport d'évaluation complémentaire à la suite des cas de thromboses imputés au vaccin Vaxzevria d'Astrazeneca, l'EMA recourt à une autre méthode. Elle mesure les bénéfices potentiels du vaccin à partir de trois résultats : les hospitalisations évitées, les admissions en unités de soins intensifs évitées, les décès évités. Pour évaluer ceux-ci, les catégories d'âge et le degré d'exposition à la circulation du virus sont pris en compte. Le degré d'exposition au virus est estimé selon trois niveaux correspondant aux taux d'incidence constatés à certaines périodes : septembre 2020 (faible exposition), mars 2021 (exposition

¹ *Ibid.*, p. 151.

² *Ibid.*, p. 152.

³ Committee for Medicinal Products for Human Use, *Assessment Report*, 29 January 2021, EMA/94907/2021, p. 165.

⁴ *Ibid.*, p. 166.

⁵ *Ibid.*, p. 169.

⁶ Committee for Medicinal Products for Human Use, *Assessment Report*, 11 March 2021, EMA/158424/2021, p. 199.

⁷ *Ibid.*, p. 203.

⁸ *Ibid.*, p. 206.

moyenne) et janvier 2021 (exposition haute). Ainsi selon le degré d'effectivité du vaccin retenu, l'Agence montre-t-elle que le nombre d'admissions à l'hôpital, d'admissions en unités de soins intensifs et de décès est toujours supérieur, avec des variations selon les classes d'âge et le niveau d'exposition, au nombre des thrombopénies dues au vaccin¹. On remarquera qu'il s'agit d'une modélisation et que celle-ci est imparfaite, puisque le rapport avertit que l'analyse n'a pas « pris en compte l'efficacité réduite du vaccin contre les variants du SARS-CoV-2 ». Par ailleurs, cette méthode revient à évaluer le rapport B/R collectif et non plus individuel, puisqu'elle compare des valeurs absolues par classes d'âge d'une population (par exemple, nombre de décès covid/nombre de thromboses vaccinales) et non des taux de risques (de décès covid/de thromboses vaccinales) pour tout individu au sein d'une classe d'âge donnée.

Cependant lorsqu'il s'agit d'apprécier le rapport B/R des vaccins à l'égard des mineurs, l'EMA revient à sa précédente méthode et avec les mêmes contradictions. Dans son rapport d'évaluation du 30 juin 2021, mis à jour le 22 juillet 2021, pour la vaccination des 12-15 ans avec le vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech, elle admet que l'« on ignore actuellement dans quelle mesure la vaccination offre une protection contre l'infection asymptomatique et si la vaccination empêche une transmission ultérieure ». Quant à la durée de la protection, elle est « inconnue chez les adolescents aussi bien que chez les adultes »². Néanmoins, comme l'indication est favorable « chez les adolescents présentant des comorbidités », le rapport conclut que « les avantages démontrés l'emportent sur les risques identifiés »³. Pourtant si la vaccination n'empêche ni l'infection asymptomatique ni la transmission du virus, le rapport B/R ne devrait être considéré comme positif que pour les adolescents présentant des comorbidités. Si, comme le reconnaît le rapport sans y revenir ensuite, « la COVID-19 chez les adolescents est principalement une maladie bénigne » et si « les cas graves surviennent rarement et principalement chez les sujets ayant des problèmes sous-jacents »⁴, où se trouve pour la majorité d'entre eux le bénéfice au sens où l'entend d'ordinaire l'Agence ?

Le rapport d'évaluation du 23 juillet 2021 pour l'extension de la vaccination aux adolescents de 12 à 17 ans avec le vaccin Spikevax de Moderna est du même ordre. Il indique qu'on ignore « combien de temps durera la protection chez les adolescents et les adultes et si la vaccination offre une protection contre les nouveaux variant ». Il ajoute que « l'impact sur la transmission est lui aussi actuellement inconnu » et que « les analyses de l'efficacité sont entravées par un nombre de cas très faibles »⁵. Néanmoins, le rapport B/R est jugé favorable eu égard aux adolescents susceptibles de connaître une forme sévère de la maladie sans que le pourcentage de ceux pour lesquels cela s'est effectivement produit soit mis en regard des chiffres relatifs aux risques vaccinaux pour cette tranche d'âge. S'agissant d'une question aussi importante que la vaccination des mineurs avec des produits d'apparition récente, on aurait pu s'attendre à un examen attentif des taux de risques spécifiques au regard du SARS-

¹ Committee for Medicinal Products for Human Use, *Assessment report*, 23 April 2021, EMA/CHMP/214855/2021, p. 17.

² Committee for Medicinal Products for Human Use, *Assessment Report*, 22 July 2021, EMA/CHMP/282047/2021 Rev.1, p. 75.

³ *Ibid.*, p. 79.

⁴ *Ibid.*, p. 74.

⁵ Committee for Medicinal Products for Human Use, *Assessment Report*, 23 July 2021, EMA/439844/2021, p. 83.

CoV-2 et des EIG dus aux vaccins pour le calcul du B/R individuel ainsi qu'à une prise en compte statistique des études les plus récentes sur le déficit de protection vaccinale pour le calcul du B/R collectif. Mais l'Agence n'a fait ni l'un ni l'autre.

À titre de comparaison, le Comité consultatif national d'éthique, dans son avis du 9 juin 2021, s'est, lui, penché sur ces questions. Elles l'ont conduit à affirmer que « chez les adolescents, entre 12 et 16 ans, le bénéfice individuel en lien avec l'infection est très faible en l'absence de comorbidité et ne semble pas suffisant pour justifier, à lui seul, la vaccination ». Quant à la vaccination des enfants de moins de 12 ans, elle « ne semble pas éthiquement et scientifiquement acceptable »¹.

Conclusions

À la lecture de ces divers rapports d'évaluation, on ne peut qu'être frappé par les contradictions dans les termes mêmes de l'examen du rapport B/R. Chacun de ces documents conclut invariablement à son caractère positif alors même que la condition de prévalence des bénéfices sur les risques ne paraît pas acquise. Il semble donc que la condition d'ouverture de l'AMM conditionnelle en procédure accélérée, c'est-à-dire l'urgence, l'ait chaque fois emporté sur les conditions de fond posées pour son octroi. L'Agence le reconnaît, d'ailleurs, dans son rapport du 23 juillet 2021 relatif à la vaccination des adolescents, puisqu'elle indique in fine que « compte tenu de la situation d'urgence actuelle, il est considéré que les incertitudes identifiées peuvent être traitées après la mise sur le marché »². L'urgence détermine ainsi la valeur accordée à l'incertitude alors que, selon les textes, seul le bénéfice du médicament devrait permettre de la moduler. À maints égards, une affirmation aussi peu étayée paraîtra donc bien légère. La condition d'urgence sanitaire ne fait l'objet, dans ce dernier rapport, d'aucune discussion scientifique. Au contraire, elle est présumée acquise et prend le pas sur tout autre considération juridique et éthique.

C'est là une situation classique où le droit s'efforce de prévoir des circonstances exceptionnelles, mais se trouve débordé par elles une fois qu'elles se présentent. En l'occurrence, les règles européennes ont mis en place des garde-fous pour les cas d'urgence, mais c'est précisément parce qu'il y a urgence que ces garde-fous ne remplissent plus leur fonction. Or, si l'urgence peut être une condition de l'AMM dérogatoire, elle n'est pas alternative, mais demeure cumulative. Les autres conditions, qui portent sur le fond, doivent être remplies tout autant : besoin médical non satisfait, bénéfice de disponibilité supérieur au risque lié à l'incertitude, rapport bénéfice/risque favorable. La réunion de ces conditions est appréciée en opportunité par l'EMA. Mais, du moins, pourrait-on s'attendre à ce qu'elle se fonde sur des arguments plus convaincants et un raisonnement moins erratique, ce d'autant plus qu'avec l'ivermectine, elle a adopté une solution opposée. Elle admet, en effet, que ce médicament « pourrait bloquer la réplication du SARS-CoV-2 » tout en ajoutant que d'autres études vont en sens contraire. Puis elle considère qu'à forte concentration, la toxicité de la

¹ CCNE, *Enjeux éthiques relatifs à la vaccination contre la Covid-19 des enfants et des adolescents*, 9 juin 2021, p. 11.

² Committee for Medicinal Products for Human Use, *Assessment Report*, 23 July 2021, EMA/439844/2021, p. 87.

substance « ne peut pas être exclue » et qu'elle ne saurait donc être recommandée « en dehors d'essais cliniques contrôlés »¹. À rebours de ce qu'elle a décidé pour les vaccins, elle estime donc, en renversant les arguments, que le risque inconnu l'emporte cette fois sur le bénéfice incertain et cela justifie à ses yeux de ne pas utiliser en prescription d'urgence un médicament pratiqué en médecine humaine depuis les années 1970.

Lorsque les demandes d'AMM des vaccins ont été formulées fin 2020/début 2021, la persistance d'une crise sanitaire aiguë pouvait, certes, justifier d'assumer leur commercialisation à un stade encore expérimental. Toutefois, l'argumentaire que l'EMA oppose à l'ivermectine ne laisse pas de surprendre sachant que cet avis a été rendu onze jours² seulement après l'AMM conditionnelle du vaccin Johnson & Johnson³. Quelques jours plus tard, l'ANSM s'y est elle-même référée pour refuser à ce médicament une recommandation temporaire d'utilisation⁴. Le fait est que si les agences européenne et française appliquaient à l'ivermectine le même calcul bénéfice/risque que pour les vaccins, il faudrait l'autoriser. Mais dans ce cas, cela pourrait potentiellement rendre caduques les AMM conditionnelles faute d'un « besoin médical non satisfait des patients ». Si ce dernier point reste hypothétique, il n'en demeure pas moins que, dans les rapports d'évaluation, le facteur de risque inconnu, pourtant inhérent à la nouveauté biotechnologique, n'a été ni souligné à hauteur de son importance réelle ni explicitement mis en balance avec une efficacité vaccinale qui se révélait d'emblée incertaine. Or, ce point aurait mérité des avertissements plus circonstanciés à l'égard des États membres qui allaient ensuite définir leur politique vaccinale.

L'arrivée imminente des traitements, la remise en cause croissante de l'efficacité des vaccins et les débats sur leur innocuité à long terme peuvent-ils engager l'EMA à plus de prudence dans ses recommandations, voire dans ses autorisations ? Ce n'est pas le chemin qu'elle semble avoir pris comme en témoignent ses rapports sur la vaccination des adolescents. L'histoire devrait pourtant nous inciter à nous interroger davantage sur le fonctionnement des agences sanitaires, qu'elles soient européennes ou françaises. Dans l'affaire du Levothyrox, par exemple, une modification de la formule du médicament en 2017 avait provoqué 14 633 signalements d'effets indésirables. Or, le laboratoire Merck en avait changé la composition sans que les études appropriées aient été menées et avec l'aval de l'ANSM comme l'a révélé une expertise judiciaire datée du 2 avril 2021⁵. « Comment se fait-il qu'en France en matière de médicaments les scandales se suivent ? » s'est alors étonné le journal Libération⁶. À l'heure de la Covid-19, la réponse se tient sans doute sous nos yeux.

¹ EMA, « *EMA advises against use of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19 outside randomised clinical trials* », déjà cité.

² Le 22 mars 2021.

³ Le 11 mars 2021.

⁴ « Bien que le profil de sécurité de l'ivermectine soit caractérisé au travers de plusieurs années d'utilisation dans le cadre de son AMM », « il ne peut être présumé d'un rapport bénéfice/risque favorable » en l'absence de résultats d'essais cliniques spécifiques (ANSM, *Utilisation de l'ivermectine dans la maladie Covid-19*, 31 mars 2021, [en ligne](#)).

⁵ S. Foucart, « Levothyrox : les experts judiciaires éreintent Merck et les autorités sanitaires », *Le Monde*, 28 mai 2021.

⁶ E. Faverau, « Levothyrox, l'incroyable légèreté du fabricant et des autorités », *Libération*, 1^{er} juin 2021.