

Direction des Situations d'urgence,
des affaires scientifiques et de la
Stratégie Européenne - DSSE

Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST)

**« Consultation publique sur la communication des données de sécurité des vaccins
obligatoires pour les enfants de moins de 2 ans »**

Compte-rendu de la séance du 10 juillet 2018

Membres du CSST :

Bruno SPIRE, INSERM-SESSTIM - PRESIDENT
Marie-Agnès BESNARD, Familles Rurales
Nicolas BRUN, UNAF, Union Nationale des Associations Familiales
Annie BURBAUD, ARS Nouvelle Aquitaine
Aurore GOURAUD, CRPV de Lyon
Elisabeth NICAND, HIA Robert Picqué
Vincent PERROT, CLCV, Association Consommation Logement et Cadre de Vie
Sylvie QUELET, Santé Publique France
Jeremy WARD, Observatoire Régional de la Santé PACA-VITROME

Membres de l'ANSM :

Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL, Directrice Générale adjointe
Patrick MAISON, direction de la Surveillance
Caroline SEMAILLE, direction INFHEP
Isabelle PARENT, direction INFHEP

Personnes auditionnées :

Intervenant externe

Daniel LÉVY-BRUHL, Santé Publique France

Associations de patients :

Didier LAMBERT, Association E3M
Carmen HADEY, Association SOS Hépatites
Marie-Laure VEYRENC-CORDERO, Association IRIS
Catherine GACHES, REVAV, Réseau des Victimes d'Accidents Vaccinaux
Patricia MERHANT-SOREL, Association Petit Ange, ensemble contre la méningite

Représentants des ordres :

Jean-François GERARD-VARET, CNOM, Conseil National de l'Ordre des Médecins
Marie-Pierre ANTOINE, CNOP, Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
Isabelle ROUSSEL, CNOP, Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

Sociétés savantes :

Emmanuel GRIMPREL, Société Française de Pédiatrie
Robert COHEN, INFOVAC

Représentants de l'Industrie :

Bernard DAURY, LEEM, Les Entreprises du Médicament
Fabrice MEILLIER, LEEM, Les Entreprises du Médicament

Secrétariat :

Marie-Lise MIGUERES (ANSM/DSSE)
Malika BOUSSAID (ANSM/DSSE)
Asma ALLAG (ANSM/DSSE)

Table des matières

1	Accueil	4
2	Introduction	4
3	Point sur les DPI (liens d'intérêts) – Déroulement de la séance	5
4	Rappel général du contexte – Présentation comprenant la présentation du baromètre sur l'hésitation vaccinale	6
5	Fonctionnement de la pharmacovigilance et méthodes de détection des signaux	8
6	Exemples de communication sur les données de sécurité des vaccins – Hors France	14
7	Présentation de la proposition de l'ANSM	14
	Retour sur le point 6 : Exemples de communication sur les données de sécurité des vaccins – Hors France (suite du point 6)	17
8	Auditions d'associations de patients	21
9	Auditions de professionnels de santé	32
10	Audition des ordres	37
11	Le point de vue des industriels	40
12	Échanges/Questions réponses	43
13	Liste des abréviations	48

La séance est ouverte à 9 heures 30, sous la présidence de M. Bruno SPIRE.

1 Accueil

Mme Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL salue les participants et les remercie de leur présence à ce Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) dédié à la consultation publique sur la communication des données de sécurité des vaccins obligatoires pour les enfants de moins de deux ans. Elle remercie tout particulièrement le Président de ce CSST, Bruno SPIRE, et se félicite d'être présente en tant que Directrice générale adjointe de l'ANSM pour l'ouverture de ce CSST et pour retracer la raison de la mise en place par l'Agence de ce Comité.

2 Introduction

Mme Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL rappelle l'extension de l'obligation vaccinale pour les enfants de moins de deux ans, sous l'impulsion de la Ministre des Solidarités et de la Santé. Dans ce cadre, l'ANSM a élaboré un plan d'action comprenant quatre axes principaux : la disponibilité des vaccins, les adjuvants vaccinaux, la sécurité vaccinale et l'information.

L'Agence a souhaité mettre en place ce CSST afin de pouvoir mettre à disposition, dans une transparence la plus complète possible, des informations régulièrement actualisées, concernant des données liées à la sécurité des vaccins obligatoires pour les enfants de moins de deux ans, non seulement pour les professionnels de santé, mais également pour les usagers, le grand public. L'accès à l'information s'avère en effet très important. L'information se doit donc d'être lisible et accessible, avec un juste équilibre en termes d'interprétation et de données à mobiliser pour l'ensemble de la collectivité.

Le CSST est composé à la fois de professionnels de santé et d'associations d'usagers afin de construire, ensemble, la trajectoire permettant de mettre en place une rétro-information des données de sécurité relatives aux vaccins. Il est important d'assurer la transparence de l'information et l'accès du public à cette information, de la partager, de l'analyser. La consultation publique a été lancée dans cet esprit, afin de partager et d'essayer d'identifier, ensemble, la meilleure façon de mettre à disposition cette rétro-information en termes de contenu, de fréquence et d'appropriation par tous les publics, professionnels de santé comme usagers.

Mme Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL indique que la journée permettra d'entendre, d'écouter et de partager l'ensemble des points de vue des différentes parties prenantes. Cette démarche s'avère novatrice pour l'Agence. L'ANSM commence d'ailleurs à étendre à d'autres sujets ce type de consultation large et transparente, impliquant l'ensemble des parties prenantes et diffusée sur la chaîne Dailymotion. L'Agence a la volonté d'adopter une transparence la plus aboutie et d'échanger avec les parties prenantes en consacrant un important temps d'échange, notamment en fin de journée.

La journée comprend de nombreuses interventions. Mme Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL demande à chaque participant de respecter les temps de parole accordés, afin que tous les intervenants puissent s'exprimer et que les échanges soient les plus fructueux possible.

Mme Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL souhaite aux participants une excellente réunion de CSST. Celle-ci permet d'instaurer, pour la première fois, des échanges sur le sujet de la

rétro-information et de la mise à disposition des données de sécurité sur les vaccins obligatoires de manière fréquente, régulière et adaptée par rapport aux attentes et aux données.

M. Bruno SPIRE salue les participants et fait part de sa satisfaction de présider ce CSST. Il indique qu'il est Directeur de recherche à l'INSERM et président d'honneur de l'Association de lutte contre le SIDA (AIDES). Il propose aux membres du Comité de se présenter tour à tour.

M. Jeremy WARD est sociologue et spécialiste de la vaccination, des hésitations vaccinales et des comportements de vaccination.

Mme Sylvie QUELET est médecin de santé publique et Directrice de la prévention et de la promotion de la santé à Santé publique France.

M. Vincent PERROT est animateur santé à la CLCV, Consommation Logement et Cadre de vie.

Mme Élisabeth NICAND exerce en tant que médecin à l'hôpital Robert Picqué à Bordeaux et est responsable du centre de vaccinations internationales. Elle est également membre de la Commission spécialisée maladies infectieuses et maladies émergentes au sein du Haut Conseil de la santé publique.

Mme Marie-Agnès BESNARD s'occupe de la santé au sein de l'association Familles rurales.

M. Nicolas BRUN est coordonnateur du pôle protection sociale santé à l'Union Nationale des Associations Familiales.

Mme Aurore GOURAUD est praticien hospitalier au centre de pharmacovigilance de Lyon.

Mme Annie BURBAUD est médecin à l'Agence régionale de santé Nouvelle Aquitaine et référente vaccination. Elle est également conseillère municipale à la ville de Gradignan, ainsi que déléguée à la petite enfance.

L'ANSM est représentée par :

M. Patrick MAISON, Directeur de la Direction de la surveillance à l'ANSM.

Mme Caroline SEMAILLE, médecin, Directrice des produits INFHEP, en charge notamment des vaccins.

3 Point sur les DPI (liens d'intérêts) – Déroulement de la séance

M. Bruno SPIRE indique que les déclarations des liens d'intérêts des membres du Comité sont disponibles sur le site de l'ANSM et consultables par tous, puis il rappelle le cadre général de ce CSST. Il précise qu'il s'agit d'une discussion relative à l'information et à la communication autour de la vaccination, et non d'un débat pour ou contre la vaccination et la vaccination obligatoire. Les membres du Comité discuteront des informations pouvant être communiquées et la manière dont elles peuvent être diffusées. M. Bruno SPIRE assure qu'il veillera à ce que les débats se concentrent sur ce point.

Par ailleurs, Bruno SPIRE indique que différents intervenants s'exprimeront tout au long de la journée. Ils fourniront leur position et des expertises, en respectant strictement leur temps de parole. Ces interventions seront ponctuées de moments d'éclaircissements et de questions techniques. Un temps de débat général d'une quarantaine de minutes aura lieu en milieu

d'après-midi et permettra d'élargir les présentations. Celui-ci sera suivi d'une délibération des membres du CSST à huis clos à partir de 16 heures.

Mme Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL quitte la séance à 9 heures 45.

4 Rappel général du contexte – Présentation comprenant la présentation du baromètre sur l'hésitation vaccinale

M. Daniel LÉVY-BRUHL, représentant de Santé Publique France, rappelle l'extension de l'obligation vaccinale, de trois à onze valences vaccinales. En pratique, l'obligation vaccinale concerne la vaccination contre la diphtérie (D), le tétanos (T), la poliomyélite (P) qui était déjà obligatoire et la vaccination contre la coqueluche, l'hépatite B, l'*Haemophilus influenzae* b, le pneumocoque, le méningocoque C et le vaccin Rougeole- Oreillons -Rubéole.

M. Daniel LÉVY-BRUHL présente les données qui ont été largement discutées au sein de la concertation citoyenne de la vaccination et qui ont contribué à la décision de l'extension de l'obligation vaccinale. Elles montrent une couverture vaccinale très élevée pour les vaccinations obligatoires DT-Polio et celles qui bénéficient, de par les vaccins combinés, d'une association avec les valences DT-Polio telle que la vaccination contre la coqueluche (Ca)). La couverture vaccinale atteint le seuil de 95 %, qui est l'objectif de santé publique.

Pour la vaccination contre l'hépatite B (HBV), alors qu'elle pourrait bénéficier de ce même phénomène d'entraînement, la couverture est légèrement inférieure, ce qui tend à prouver que certaines familles préfèrent le vaccin pentavalent (DTP Ca-Hi) au vaccin hexavalent (DTP Ca-Hi-HBV). La couverture vaccinale vis-à-vis du pneumocoque se situe également un peu en dessous de l'objectif. Cette différence s'explique par le fait le schéma vaccinal nécessite trois doses, et ne présente pas de combinaison possible avec les autres vaccinations.

La couverture vaccinale contre la rougeole, les oreillons et la rubéole est en revanche plus faible. Selon le schéma vaccinal à 2 doses, moins de 90% des personnes ont reçu la première dose, et 80% ont reçu les 2 doses La couverture vaccinale contre la rougeole est insuffisante pour interrompre le risque d'épidémie, car compte tenu d'une très forte contagiosité de la rougeole, la couverture vaccinale devrait atteindre 95 % de la population générale.

La faible couverture vaccinale contre la rougeole engendre des conséquences importantes. Une épidémie de très grande ampleur s'est produite en France sur la période 2008-2011 et plus de 24 500 fiches de notification sont parvenues à Santé publique France (rougeole : maladie à déclaration obligatoire). Les complications et le nombre de décès s'avèrent non négligeables, sachant que ces cas auraient pu être évités, soit par la protection directe pour les personnes ciblées par les recommandations vaccinales, soit par la protection indirecte (immunité de groupe) avec une couverture vaccinale suffisante permettant d'interrompre la transmission du virus et de protéger les nourrissons de moins d'un an n'ayant pas encore atteint l'âge de la vaccination ou les sujets immunodéprimés présentant des contre-indications à la vaccination.

M. Daniel LÉVY-BRUHL estime que le problème est loin d'être réglé, et rappelle l'actuelle résurgence épidémique de la rougeole, même si elle est en phase descendante. Plus de 2 500 cas ont été déclarés depuis début 2018 et trois décès supplémentaires ont été déplorés sur le territoire national.

M. Daniel LÉVY-BRUHL indique ensuite que les données de la vaccination contre le méningocoque C ne sont pas non plus satisfaisantes. La couverture vaccinale à l'âge de deux ans s'élève à 73 % fin 2017. Celle-ci est mesurée à travers le Système national des données de santé (SNDS). La vaccination contre le méningocoque C a été introduite en 2010 dans le calendrier de vaccination, sous forme de recommandation à 12 mois, avec un rattrapage

jusqu'à 24 ans. Cette large cible poursuivait une double stratégie : d'une part, il s'agissait de protéger à titre individuel les sujets les plus susceptibles d'être contaminés, la maladie étant surtout présente chez les 0 à 24 ans, et d'autre part d'atteindre une couverture vaccinale élevée permettant une immunité de groupe protégeant indirectement les sujets non vaccinés, car non vaccinables et les nourrissons de moins d'un an. Il n'avait pas été recommandé de vacciner les moins d'un an, car cela aurait nécessité d'ajouter trois doses supplémentaires dans le calendrier du nourrisson, ce qui paraissait relativement difficile à mettre en œuvre.

L'objectif de vaccination n'a pas été atteint pour le méningocoque C. Sur les trois dernières années, la couverture vaccinale a tendance à s'améliorer dans le temps, à tous les âges. En revanche, elle diminue très rapidement au fur et à mesure que l'âge augmente. Au 31 décembre 2017, alors qu'elle était de 73 % chez les moins de deux ans, la couverture chez les 15-19 ans et chez les 20-24 ans atteignait respectivement 28 % et 15 %, ce qui est largement insuffisant pour faire disparaître de manière rapide et durable les infections invasives à méningocoque C.

La faible couverture vaccinale contre le méningocoque C se traduit dans les données épidémiologiques. L'incidence chez les moins d'un an a augmenté à partir de 2010. La vaccination n'a pas empêché un nouveau cycle épidémique de se produire. À travers la déclaration obligatoire des infections invasives à méningocoque C, plus de 800 cas ont été identifiés et plus de 100 décès sont survenus entre 2011 et 2017. Environ un tiers de ces cas ou de ces décès auraient pu être évités par la protection directe, parce qu'ils sont survenus chez des sujets ciblés par les recommandations vaccinales, mais qui n'étaient pas vaccinés. Les autres cas, survenus chez les moins d'un an ou chez les plus de 24 ans, auraient pu également être évités si la couverture vaccinale avait été suffisante pour empêcher la bactérie de circuler. Par exemple, les Pays-Bas ont mis en place, en 2002, une campagne de vaccination qui a permis d'atteindre une couverture vaccinale de 94 % des enfants ciblés de 1 à 18 ans. Ainsi, la maladie a quasiment disparu, aussi bien chez les sujets ciblés par la vaccination que chez les sujets non ciblés, mais ayant bénéficié de l'immunité de groupe.

L'insuffisance des couvertures vaccinales peut s'expliquer par un certain nombre de facteurs. Les enquêtes « Baromètres Santé », auparavant menées par l'Inpes, sont actuellement réalisées de manière régulière et avec une même question ciblée par Santé publique France. Elles permettent de suivre l'adhésion de la population française à la vaccination. Les résultats montrent que jusqu'à la fin des années 2000, l'adhésion était relativement élevée en France, puisque moins de 10 % de la population des adultes répondaient être défavorables à la vaccination. En 2010, cette proportion chute de manière très importante : près de 40 % des Français adultes ont répondu à cette même question, posée de la même manière, qu'ils n'étaient plutôt pas favorables ou pas du tout favorables à la vaccination. Depuis, la situation s'est largement améliorée, mais les niveaux d'adhésion du début des années 2000 n'ont plus jamais été atteints. Aujourd'hui, 20 à 25 % des répondants déclarent ne pas être favorables à la vaccination.

Ces données ont conduit le Comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination et les jurys à considérer qu'il était peu probable que la couverture vaccinale vis-à-vis des vaccinations recommandées augmente sans la mise en place de mesures plus fortes.

Une autre donnée considérée comme importante, concernait les vaccinations obligatoires. Dans la feuille de route du Comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination, figurait la question de savoir comment gérer le double statut juridique des vaccinations, certaines obligatoires, d'autres recommandées. De nombreux rapports ont montré que cette différenciation s'avérait contre-productive en termes d'adhésion. Deux options étaient alors possibles : la suppression de toutes les obligations ou l'extension de l'obligation à tous les vaccinations afin d'atteindre une harmonisation.

Certaines données ont été utiles à la réflexion, même pour les vaccinations obligatoires. En effet, à la question posée dans le Baromètre de santé 2016 « *quelle serait votre attitude si demain la vaccination diphtérie, tétanos, polio n'était plus obligatoire* », 13 % des personnes

interrogées ont répondu qu'elles ne feraient certainement pas ou probablement pas vacciner leur enfant. Ce résultat a été considéré comme une menace de diminution de la couverture vaccinale, et de résurgence des maladies concernées alors qu'elles ont totalement disparu en France grâce au niveau très élevé de couverture vaccinale.

Dans cette même enquête Baromètre santé, la question a été posée aux personnes se déclarant défavorables à la vaccination, de savoir à quels vaccins elles étaient particulièrement défavorables. Les résultats montrent que le vaccin contre l'hépatite B est, après celui de la grippe, celui qui rencontre le plus de défiance de la part des Français. En revanche, le vaccin DTP est très bien accepté.

Le Baromètre santé avait également interrogé un sous-échantillon de personnes sur les vaccinations contre la rougeole et l'hépatite B. Pour plus d'un tiers des répondants, la vaccination contre la rougeole entraîne des effets secondaires graves. Pour plus de la moitié de ces répondants, la vaccination contre l'hépatite B est aussi considérée comme une vaccination avec des effets secondaires graves. Ces résultats sont à mettre en regard d'une donnée issue d'une enquête internationale menée par la London School of Hygiene and Tropical Medicine montrant que la France est le seul pays au monde où plus de 40 % des personnes interrogées ont répondu être en désaccord avec l'affirmation que les vaccins sont sûrs.

Le Baromètre santé a également interrogé les Français sur leur sentiment par rapport à l'information relative à la vaccination. Les répondants se déclarant « plutôt mal informés » ou se considérant « très mal informés » représentent pratiquement un tiers des personnes interrogées. En outre, le Baromètre montre que les Français ont essentiellement recours aux médecins comme sources d'information. Internet figure en deuxième position. En termes de confiance, les professionnels de santé sont plébiscités, et il est intéressant de noter que pour plus de deux tiers de la population, le ministère de la Santé et les agences sont considérés comme des sources fiables d'information.

M. Daniel LÉVY-BRUHL conclut que les vaccinations obligatoires et celles administrées conjointement atteignent des niveaux très élevés de couverture vaccinale par rapport aux objectifs, alors que les vaccinations qui n'étaient, jusqu'en 2018, que recommandées et administrées isolément, un peu plus tard dans la vie, atteignent des niveaux insuffisants de couverture. Ceci se traduit par des cas de maladie et des décès non évités, bien que très facilement évitables. Les données des enquêtes menées auprès de la population montrent depuis 2010 une diminution de l'adhésion à la vaccination et les données du Baromètre 2016 montrent que la crainte des effets secondaires est une des préoccupations majeures à l'origine de cette défiance ou de ce qui est désormais communément appelé hésitation vaccinale. Enfin, près d'un tiers des adultes se considèrent insuffisamment informés concernant la vaccination. L'enquête ne permet, cependant, pas de déterminer les données dont ces adultes souhaiteraient disposer. Ce CSST devra justement répondre à cette question.

5 Fonctionnement de la pharmacovigilance et méthodes de détection des signaux

M. Patrick MAISON directeur de la direction de la Surveillance à l'ANSM, indique que sa présentation porte sur le fonctionnement de la pharmacovigilance et le lien entre la pharmacovigilance et communications et informations. La pharmacovigilance remplit plusieurs missions, allant de la détection de signal à la prise de mesures, l'évaluation de la balance bénéfique/risque des produits en passant par la prévention. Il est possible de distinguer quatre étapes :

- la mise en place et l'exploitation de sources d'information permettant de détecter des signaux, une des sources principales étant la déclaration de pharmacovigilance ;

- la détection d'un signal notamment à partir des déclarations, c'est-à-dire détecter tout effet indésirable, qu'il soit nouveau ou inhabituel dans son intensité ou dans sa fréquence, lié à la prise d'un médicament. La relation entre la prise d'un médicament et l'effet est un point crucial dans la confirmation de ce signal ;
- l'analyse de risque ;
- la mesure de réduction du risque puis l'évaluation de son impact.

Dans les étapes intermédiaires, que sont la détection et la confirmation d'un effet indésirable et donc d'un signal, et l'analyse de risque, deux outils peuvent être utiles, à savoir les enquêtes de pharmacovigilance et les études épidémiologiques.

En termes de communication et d'information, qui sont deux piliers de la pharmacovigilance, les mesures de réduction de risque, et toutes les actions pouvant être prises sont toujours communiquées. L'un des enjeux est qu'elles soient le mieux entendues. Dans les étapes intermédiaires, les enquêtes de pharmacovigilance entreprises lorsqu'un doute survient ou quand il s'agit de confirmer ou de préciser un signal sont publiques via des comptes rendus des réunions au cours desquelles elles sont discutées (les Comités techniques de pharmacovigilance). Certains rapports sont accessibles directement en ligne. Les études épidémiologiques sont également communiquées et mises en ligne par l'Agence.

Concernant la première étape les déclarations de pharmacovigilance, l'agence communique sur cette activité nationale via le réseau des CRPV (centres régionaux de pharmacovigilance) présents dans chaque région, dans son rapport annuel d'activité. Chaque année, l'ANSM indique l'évolution du nombre de déclarations et l'évolution en fonction de la gravité des cas. Elle communique également sur les personnes qui déclarent, en analysant la répartition par type de déclarant. La communication sur ces activités de déclaration de l'Agence se limite à ces quelques actions.

Pourtant, il existe dans d'autres états européens une transparence des déclarations. Il existe un site Internet Adreports qui permet de consulter l'ensemble des déclarations au niveau européen. Cette transparence est accompagnée d'une information. Avant d'accéder aux requêtes permettant d'interroger par produit, par type de médicament ou par substance, et d'obtenir un nombre, par âge, par sexe, par type d'organe atteint, par gravité, par type de déclarant, il y a une prise de précaution de la part du site : la personne qui consulte doit avoir lu les limites de ces informations et accepter une clause de non-responsabilité. Cette clause explique qu'il n'existe aucune relation confirmée entre les effets déclarés et les médicaments, qu'il s'agit juste de déclarations, que cela ne peut pas servir à déterminer une fréquence de survenue d'un effet indésirable, car les données communiquées ne sont pas des probabilités, des incidences de survenue d'effets indésirables. En outre, la clause précise que les informations ne peuvent pas être utilisées comme la seule source permettant de prendre des décisions en termes de pharmacovigilance, à titre individuel ou à titre collectif.

Pour revenir à la pharmacovigilance en France, les déclarations de pharmacovigilance sont d'abord traitées individuellement, au cas par cas, par les centres régionaux de pharmacovigilance. L'expertise est médicale, scientifique et pharmacologique, accompagnée d'une démarche d'imputabilité. Il s'agit d'analyser pour un patient donné le produit qui peut éventuellement être responsable d'un effet indésirable et de déterminer l'attitude thérapeutique à adopter vis-à-vis de ce patient. Cette démarche d'imputabilité de la relation de cause à effet entre la prise d'un médicament, parmi plusieurs, et les effets constatés prend en compte la chronologie et essaie d'identifier si le moment de la prise du médicament est compatible avec le moment de l'apparition et l'évolution des symptômes. Elle analyse également la pathologie elle-même et les effets constatés, et considère si ces effets sont compatibles avec l'action pharmacologique connue. Enfin, la question du diagnostic différentiel est envisagée, en étudiant si l'effet observé peut être dû à d'autres causes.

La démarche d'imputabilité ne vise pas à exclure les cas dans lesquels il est certain qu'il n'existe aucun lien avec la prise de médicament. La plupart des cas sont plutôt douteux ou dans une situation intermédiaire. Ils doivent être conservés. Le système de déclaration ne comporte pas d'a priori. Par ailleurs, il existe des cas dans lesquels une probabilité assez forte du lien de causalité apparaît d'emblée. Ces cas-là peuvent donner lieu directement à un signal.

Par exemple, d'anciennes autorisations de mise sur le marché ont été remises en cause sur les vaccins contre les infections à rotavirus, en raison de cas de pharmacovigilance ayant permis de mettre en évidence un signal. Plus récemment, une déclaration a été émise pour un patient présentant brutalement une atteinte hépatique. Aucune autre cause que la prise d'un médicament ne pouvait expliquer cette atteinte hépatique. En quelques jours ou quelques semaines, un signal européen a pu être remonté et ce signal a été pris en compte dans la gestion du risque de ce produit. L'enquête menée sur ce produit a montré qu'il existait dans d'autres pays européens quelques cas d'atteinte hépatique. Cependant, d'autres étiologies possibles existaient dans ces cas européens, les patients présentaient préalablement une atteinte hépatique.

Ces exemples montrent qu'avec peu de cas voir un seul, un signal peut être remonté en très peu de temps. Il est important que la détection de signal soit particulièrement réactive.

Dans un certain nombre de cas, les professionnels de santé et les autorités sont face à des situations douteuses quant au lien de causalité entre le médicament et l'effet. L'Agence confie alors aux centres régionaux de pharmacovigilance des enquêtes de pharmacovigilance. Celles-ci visent à étudier l'ensemble des cas remontés sur un produit ou un effet, provenant des centres de pharmacovigilance ou des laboratoires. Elles s'appuient également sur une revue de la littérature et une détection statistique de disproportionnalité sur la base de pharmacovigilance. Ces enquêtes ont pour but de confirmer sur plusieurs cas douteux un signal potentiel ou de caractériser d'un point de vue médical un signal connu afin d'adopter des mesures de réduction de risque adaptées. Dans des cas particuliers, notamment lorsqu'un nouveau produit est mis sur le marché, les enquêtes permettent de déterminer le profil global de sécurité sans avoir d'a priori sur un signal. 97 enquêtes étaient en cours en 2017. Dans le cadre de l'obligation vaccinale, l'Agence ouvrira plusieurs enquêtes.

Outre le système de déclaration et de détection de signal, l'Agence travaille sur l'épidémiologie. Il s'agit de deux méthodes complémentaires et distinctes. D'une part, le système de déclaration et de détection de signal repose sur la caractérisation médicale et pharmacologique. Il est possible de calculer des taux de déclaration, avec un nombre d'effets déclarés sur un nombre de patients estimés. Ces taux sont représentatifs de la déclaration, mais ne sont pas représentatifs d'une population. Ils servent d'indicateurs pouvant être très utiles en cas d'une augmentation de cas sur un produit et un type d'effet, ou un type d'organe. D'autre part, les études épidémiologiques en vie réelle apportent des données représentatives, voire exhaustives. Elles permettent de calculer des incidences d'effets indésirables, c'est-à-dire un nombre de patients présentant un effet lié au produit sur l'ensemble des patients traités. Il est également possible de calculer un niveau de risque, un risque relatif en comparant des patients exposés à des patients non exposés, ou des patients atteints d'un certain effet à des patients ne présentant pas cet effet. Cette méthode fournit une probabilité de survenue, une quantification statistique de données contrairement à la déclaration qui reste sur le taux de déclaration.

L'ANSM propose de développer des informations sur ces deux domaines.

M. Bruno SPIRE remercie M. Patrick MAISON pour sa présentation et ouvre une session de questions de 15 minutes, relatives aux deux premières présentations.

Questions/réponses

Mme Elisabeth NICAND formule deux questions pour M. Patrick MAISON. D'une part, elle souhaite savoir comment est alimenté le système Eudravigilance, qui déclare. D'autre part, elle demande si Eudravigilance ne comporte que du déclaratif, et ne propose pas d'analyse du lien de causalité.

M. Patrick MAISON répond que le système Eudravigilance est alimenté par les cas provenant des systèmes nationaux de pharmacovigilance et les cas de laboratoires, et ce dans l'ensemble des États membres de l'Union européenne. Eudravigilance et la consultation sur Adrreports sont remis à jour chaque semaine. Un travail d'analyse et d'identification du lien de causalité entre l'effet et le produit est effectué sur chaque cas. Toute déclaration valide doit être intégrée dans les bases de données. Celles-ci ne sont pas des registres à visée épidémiologique. Il s'agit d'un système de détection sans a priori. La déclaration doit au minimum comporter des informations sur le patient, le produit et l'effet, ainsi que sur le déclarant afin de vérifier qu'il ne s'agit pas d'une déclaration fictive. Les cas ne sont pas sélectionnés. Le lien de causalité est établi dans un second temps.

M. Vincent PERROT souhaite connaître ce que représentent les déclarations par rapport à la survenue réelle des effets indésirables.

M. Patrick MAISON indique qu'en 2017, plus de 80 000 déclarations ont été émises. Sur ces 80 000 déclarations, un peu plus de 500 signaux ont été détectés. Ces chiffres sont à mettre en regard des 2 800 substances existantes sur le marché national. Les signaux représentent les cas où le lien de causalité a été établi entre l'effet et le produit. Certaines déclarations portent sur des effets indésirables déjà connus et pour lesquels les mesures de précaution et d'information ont été prises. Par ailleurs, il existe un phénomène de sous-déclaration, car tous les effets indésirables ne sont pas déclarés. M. Patrick MAISON nuance son propos, en précisant que les bases nationales de pharmacovigilance n'ont pas pour but de mener des études épidémiologiques. L'Agence essaie surtout de recueillir rapidement les préoccupations que manifestent les professionnels de santé ou les patients, les cas les plus graves. Cependant, ces cas ne sont pas représentatifs des effets indésirables. Les bases de déclaration ne permettent pas de déduire des taux d'incidence et des probabilités d'apparition d'effets indésirables. La consultation de la base européenne comporte une information préalable précisant qu'il s'agit de déclarations, et non de données épidémiologiques représentatives.

M. Didier LAMBERT souhaite connaître les ratios des remontées d'effets indésirables effectuées par l'industrie et par les centres de pharmacovigilance auprès d'Eudravigilance, et ce, dans les différents États membres.

M. Patrick MAISON indique qu'il ne dispose pas de cette information au niveau des différents États membres. En France, environ deux tiers des signalements proviennent des CRPV et un tiers des laboratoires. Cette proportion fluctue en fonction des années. Les déclarations auprès des CRPV ont tendance à augmenter plus rapidement que celles effectuées auprès des laboratoires.

M. Didier LAMBERT demande si les déclarations auprès des CRPV sont réalisées par les patients.

M. Patrick MAISON répond qu'en 2017, 40 % des déclarations proviennent des patients. Cependant, l'année 2017 a été particulière, en raison de l'ouverture du portail national de déclaration pour les vigilances. Ce portail a montré son intérêt, en particulier sur deux produits, Mirena et Levothyrox. Un nombre très important de déclarations ont été émises par les patients concernant Levothyrox. La proportion de déclarations par les patients était nettement inférieure les années précédentes, même si elle était en progression.

M. Jeremy WARD interroge M. Patrick MAISON sur les enquêtes d'imputabilité. Il demande si, chaque fois qu'un effet potentiellement indésirable est déclaré, l'enquête n'est réalisée que dans un second temps lorsque toutes les déclarations sont concaténées et semblent révéler un signal particulier.

M. Patrick MAISON précise que la première étape consiste à détecter les signaux au cas par cas. La démarche d'imputabilité permet, en effet, à ce stade, de remonter rapidement une détection de signal. Un doute peut subsister sur l'existence d'un signal. Dans ce cas, une enquête est déclenchée et porte sur l'ensemble des déclarations. Les cas douteux peuvent également donner lieu à l'élaboration d'une étude épidémiologique qui confirmera l'aspect quantitatif.

M. Jeremy WARD en déduit que toute déclaration fait l'objet d'une étude d'imputabilité.

M. Patrick MAISON le confirme. Toute déclaration fait l'objet d'une première étape de détection de signal. Elle permet aussi de répondre au déclarant, qu'il soit professionnel ou patient. La deuxième étape n'est pas systématique. Dans certains cas, une enquête de pharmacologie est ouverte.

Mme Caroline SEMAILLE précise qu'une enquête peut être mise en place à l'occasion de l'arrivée d'un nouveau produit pour lequel un suivi spécifique est nécessaire. Ce type d'enquête est mené, indépendamment de l'émission de déclarations.

M. Patrick MAISON le confirme. Il existe trois situations : un signal douteux, un signal pour lequel une meilleure caractérisation est nécessaire afin d'adopter des mesures adaptées, et un nouveau produit ou une nouvelle situation.

M. Bruno SPIRE souhaite connaître le délai entre l'enquête systématique et la décision de mener une enquête approfondie.

M. Patrick MAISON indique que la remontée d'un signal peut s'effectuer en quelques jours ou en quelques semaines. Les enquêtes nécessitent un recul suffisamment important. Si le produit est déjà commercialisé depuis longtemps, un nombre de cas ont été déclarés et permettent ce recul, l'enquête pourra ainsi commencer très rapidement et en deux ou trois mois, des résultats pourront être obtenus. Si le produit vient juste d'être commercialisé ou si la situation vient juste d'être introduite, il convient souvent d'attendre six mois pour collecter toutes les remontées.

Mme Annie BURBAUD affirme qu'elle a animé une réunion régionale début juillet 2018, avec l'ensemble des centres de vaccination. Il a été constaté qu'aucun centre de vaccination ne fait remonter de signalement. Cette absence de signalement peut, soit témoigner de l'absence de problème, soit refléter un manque de temps pour effectuer un signalement. Tous les professionnels de santé présents à cette réunion ont indiqué que le signalement était long à réaliser. Mme Annie BURBAUD s'enquiert de la procédure de signalement. Elle demande si une information a été diffusée auprès des professionnels de santé pour les inciter à effectuer des signalements et leur indiquer le temps nécessaire pour les réaliser.

M. Patrick MAISON répond qu'une communication a été effectuée et indique que le site comporte également des vidéos explicatives. Le site simplifie la procédure et permet d'effectuer la déclaration en ligne. M. Patrick MAISON précise que la déclaration comprend quatre items obligatoires assez simples. Il comprend, cependant, qu'elle puisse paraître encore trop longue pour les déclarants. Des démarches ont été lancées par la DGS pour essayer de simplifier et d'améliorer la compréhension des informations et l'ergonomie du site. Ce travail se poursuit. M. Patrick MAISON estime que plus la déclaration sera informative, plus elle sera utile. Elle doit comporter des informations afin que l'analyse qualitative de l'effet indésirable puisse être menée.

M. Nicolas BRUN observe que d'autres pays européens sont dotés de sites d'information. Il demande pourquoi la France a choisi de moins informer.

M. Patrick MAISON rappelle que le portail Adrreports inclut l'ensemble des déclarations européennes, notamment françaises. De nombreux États membres se contentent de renvoyer sur ce portail. La question de savoir s'il convient d'aller plus loin se pose effectivement. L'accès à l'information suppose qu'elle soit bien appréhendée, comprise, qu'elle ne suscite pas d'inquiétude exagérée. La transparence doit s'accompagner d'une interprétation correcte. Or les déclarations comportent une limite, car elles n'apportent pas de conclusion sur l'existence ou non d'un risque. Il s'agit de données brutes. Dans ce contexte, il existe, en France, une certaine appréhension à communiquer directement ces données brutes sans analyse.

Mme Caroline SEMAILLE rappelle que la base Eudravigilance n'est pas accessible au grand public, mais uniquement à des professionnels. En revanche, Adrreports est accessible à tout public, sans toutefois offrir la possibilité d'effectuer de nombreuses requêtes et des croisements de données.

En réponse à la question de M. Vincent PERROT sur le nombre de remontées d'effets indésirables, M. Didier LAMBERT indique que la publication du CRPV de Tours en 2006 reste valable. 1 à 10 % des effets indésirables sont remontés.

M. Patrick MAISON confirme que les remontées concernent globalement 10 % des effets indésirables.

M. Jeremy WARD demande si cette proportion s'applique à tous types d'effets indésirables ou si elle dépend de la gravité des effets.

M. Patrick MAISON répond qu'un nombre plus important de déclarations proviennent des professionnels de santé, notamment en cours d'hospitalisation, et concernent donc les effets graves. Il existe peu de déclarations sur les effets moins graves, car les patients déclarent peu ce type d'effet. Les études comparant les déclarations réalisées par les patients et celles effectuées par les professionnels de santé montrent qu'elles sont complémentaires et concernent des types d'effets différents. Les effets doivent être suffisamment graves pour entraîner la consultation d'un professionnel de santé et nécessiter une déclaration.

Mme Elisabeth NICAND observe qu'il existe, pour les vaccins comme pour les médicaments, différents niveaux de surveillance : la surveillance passive, la surveillance renforcée. Elle demande quel niveau de perception ont les professionnels, le public et l'Agence sur cette notion de surveillance renforcée.

M. Patrick MAISON répond que l'Agence s'est particulièrement intéressée aux déclarations concernant deux produits problématiques en 2017. Il ne s'agissait pas de mener une étude épidémiologique pour quantifier le risque. L'Agence s'est appuyée sur les remontées et les préoccupations présentes dans ces remontées. Les déclarations permettent en effet de faire ressortir les préoccupations du public et des professionnels de santé. Les professionnels de santé adhèrent davantage à la démarche de quantification, ils disposent d'une culture épidémiologique, ont besoin de quantifier le risque avec une analyse statistique afin d'appréhender le niveau de risque et avoir confiance dans le lien de causalité.

Mme Sylvie QUELET souhaite connaître la part que représentent les vaccins parmi tous les signaux reçus.

M. Patrick MAISON répond que la réponse à cette question dépend des types de vaccins et des périodes. Les déclarations concernant les vaccins se rapprochent globalement des autres produits et des autres analyses. Il n'existe pas de différences entre les vaccins et les autres produits. Il peut, cependant, exister des préoccupations ponctuelles, par exemple sur le vaccin contre l'hépatite B ou le vaccin contre la grippe.

M. Bruno SPIRE remercie les participants pour ce temps d'échanges.

6 Exemples de communication sur les données de sécurité des vaccins – Hors France

M. Bruno SPIRE indique que les exemples étrangers sont présentés sous forme de vidéos. La traduction de l'exemple italien figure dans le dossier.

Suite à un souci technique, M. Bruno SPIRE propose d'aborder la proposition de l'ANSM, puis de revenir aux exemples du Canada et de l'Italie.

7 Présentation de la proposition de l'ANSM

Mme Isabelle PARENT présente les propositions de l'ANSM sur la rétro-information des données de sécurité vaccinale. Le périmètre de la proposition comprend les vaccins ciblés par l'obligation vaccinale des nourrissons depuis le 1^{er} janvier 2018 – les valences ont été rappelées en début de journée par M. Daniel LÉVY-BRUHL – les enfants vaccinés avant l'âge de deux ans, donc âgés de 0 à 23 mois au moment de la vaccination, la France métropolitaine et les départements d'outre-mer.

L'ANSM envisage de publier un premier rapport de sécurité des vaccins. Il concernerait des données rétrospectives portant sur la période 2012-2017, issues de la base nationale de pharmacovigilance, provenant des centres régionaux de pharmacovigilance. Ce rapport pourrait être mis à jour ensuite chaque année. Il comprendrait des indicateurs de suivi des déclarations de pharmacovigilance et leur typologie, ainsi que des informations sur des effets indésirables graves, attendus, ainsi que des événements indésirables d'intérêt particulier. Ce rapport contiendrait également une partie issue des bases médico-administratives et porterait sur des données rétrospectives 2015-2017. En outre, il intégrerait des données prospectives de pharmacovigilance sur le premier semestre 2018, avec les données issues des BNPV et des laboratoires à travers les enquêtes des centres régionaux de pharmacovigilance. Une autre information présenterait des indicateurs infra-annuels qui pourrait également mis en ligne sur le site de l'ANSM.

Mme Isabelle PARENT présente tout d'abord le projet sur les données rétrospectives pour la période 2012-2017. Ces indicateurs portent sur le nombre de déclarations, rapportées au nombre d'enfants vaccinés ou aux doses délivrées. Le numérateur pour ces taux de déclarations serait le nombre annuel de cas déclarés d'enfants vaccinés avec les vaccins de l'obligation vaccinale avant l'âge de deux ans et présentant un ou plusieurs effets indésirables immédiats ou retardés. Les vaccins combinés sont concernés, ainsi que le vaccin pneumocoque conjugué, le vaccin méningocoque et le vaccin rougeole, oreillons, rubéole.

Le dénominateur concerne les enfants exposés aux vaccins concernés par l'obligation vaccinale. Ceux-ci seront estimés à partir des données de couverture vaccinale fournies par Santé publique France, notamment issues des certificats de santé du 24^{ème} mois ou DCIR. Ces données permettront d'estimer le nombre annuel d'enfants vaccinés. D'autres sources pourraient être utilisées pour rapporter les cas de pharmacovigilance au nombre de doses délivrées.

Ces indicateurs pourraient être construits de façon globale, mais également selon le sexe, la gravité, la source de déclaration (patient/professionnel de santé), voire selon les régions.

Mme Isabelle PARENT expose un exemple fictif, représentant un graphique pouvant être diffusé en ligne. Il comprend l'évolution du nombre de déclarations et taux de déclaration (/100 000) des EI post vaccinaux par année de vaccination et selon la gravité. L'objectif est de suivre les tendances des taux de déclarations.

L'Agence a examiné les dispositifs mis en place dans d'autres pays européens et dans le monde. Le suivi des taux de déclaration des EI post vaccinaux, tous vaccins confondus, apparaît dans des rapports publiés par l'agence de l'Ontario au Canada. Les vaccins du nourrisson et de l'enfance sont listés dans un tableau, qui comprend le nombre de déclarations et le taux de déclaration (/100 000) des EI post vaccinaux, ainsi que la part des effets considérés comme graves. L'ANSM s'est également intéressée à l'exemple australien. L'agence australienne publie un rapport sur les informations de pharmacovigilance. Elle liste l'ensemble des vaccins et classe les résultats en fonction de l'âge, (moins de sept ans, plus de sept ans) et de la gravité. Ce type d'informations pourrait être produit à partir des bases de pharmacovigilance dont l'ANSM dispose.

Un autre indicateur du rapport de sécurité des vaccins est : la distribution des effets indésirables les plus fréquemment déclarés. Un cas de pharmacovigilance correspond à un enfant présentant un ou plusieurs effets indésirables. Cette distribution pourrait porter sur une seule année (2017), ou pour le premier rapport être compilée sur la période 2012-2017, par groupe de vaccins (les vaccins combinés, les vaccins méningocoque, les vaccins ROR et le vaccin pneumocoque), et selon leur nature. L'ANSM compilerait sur un même graphique les effets les plus fréquemment déclarés, ce qui permettrait d'observer, pour l'ensemble des vaccins ou par groupe de vaccins, les effets les plus fréquemment déclarés. A noter que les très rares effets n'apparaîtraient pas sur ce graphique en raison de leur très faible fréquence. Les données ne seraient, certes, pas exhaustives, mais elles permettraient d'analyser une éventuelle évolution en fonction de l'évolution des calendriers vaccinaux ou de l'introduction de nouveaux vaccins à l'avenir.

Mme Isabelle PARENT ajoute que l'ANSM souhaite également présenter les effets indésirables graves attendus, ainsi que les événements d'intérêt particulier qui sont déclarés. Les effets indésirables graves attendus se retrouvent dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP). Ils sont connus et ont été listés en lien avec les centres régionaux de pharmacovigilance. Il s'agit des réactions allergiques, des purpuras thrombocytopéniques avec les vaccins rougeole, oreillons, rubéole, des apnées, des convulsions fébriles observées notamment en cas de co-administration de certains vaccins, d'encéphalopathies, d'épisodes d'hypotonie observés avec les vaccins coqueluche à germe entier, les échecs vaccinaux confirmés.

Dans le cadre des événements d'intérêt particulier, l'ANSM propose donc de suivre les événements indésirables dont le risque potentiel est identifié et figure dans les plans de gestion des risques de vaccins, mais sans préjuger du lien de causalité, ainsi que les événements indésirables qualifiés de « sensibles », et pour lesquels des déclarations ont été émises et des études épidémiologiques ont été menées. La majorité d'entre elles n'ont pas montré de lien, par exemple avec la mort subite du nourrisson – certaines ayant même montré que la vaccination avait un effet préventif – l'autisme, la myofasciite à macrophages, la sclérose en plaques. Pour ces trois pathologies, aucune étude épidémiologique n'a pu montrer le lien entre la vaccination et les signes cliniques.

S'il est décidé de produire ce rapport, il conviendra d'insister sur les limites de l'interprétation des données. L'Agence rapportera les effets à l'année de la vaccination. Les effets qui pourraient être déclarés tardivement devront conduire à la réactualisation des rapports, car la population à risque est les enfants vaccinés une année donnée. En outre, il faudra rappeler que les taux de déclaration ne peuvent pas être interprétés comme des taux d'incidence. Chaque cas déclaré sera temporairement associé à la vaccination, mais pas de manière causale. Les résultats devront être discutés et mis en perspective, comparés, pour certains d'entre eux, avec des taux observés en population générale, ou à des données de littérature, et notamment à des études épidémiologiques ou à d'autres données internationales.

L'interprétation de leur évolution dans le temps devra prendre en compte l'évolution du calendrier vaccinal ainsi que la part de certains événements médiatisés et pouvant conduire à une augmentation des taux de déclaration pour une période donnée, un événement donné.

Par ailleurs, des analyses seront menées à partir des données issues des bases médico-administratives. Cette surveillance sera réalisée à l'échelle de l'ensemble de la population. Son objectif est d'estimer des taux de survenue d'événements indésirables post-vaccinaux graves, en période de préextension de l'obligation vaccinale, donc chez les enfants âgés de 0 à 1 an révolu (moins de 24 mois). La liste des effets indésirables à surveiller a été établie par des experts et la cellule épidémiologie à l'ANSM. Les sources de données sont, pour le dénominateur, les données de l'INSEE, et pour les effets, des algorithmes définis à partir du système national des données de santé (SNDS).

Des indicateurs seront donc définis à partir de données d'hospitalisation, le PMSI, et le cas échéant, à partir des données de remboursement des consommations de soin, en ville ou en ALD, issues du DCIR. Les perspectives consisteront à décrire l'évolution des taux de survenue de ces événements indésirables post-vaccinaux graves, entre la période de préextension vaccinale (2015-2017) et la période qui suit l'extension vaccinale, à partir de 2018. Les taux de survenue de base de chaque effet indésirable d'intérêt seront observés sur les périodes 2015-2017, et également selon des taux annuels. Une analyse de l'évolution temporelle de ces taux annuels entre 2015 et 2017 sera réalisée. Cette évolution sera à prendre en compte pour estimer l'évolution des taux pouvant survenir après la mise en place de l'obligation vaccinale. L'obligation fera, probablement, progresser les taux couvertures vaccinales de certains vaccins. Un nombre attendu sera ainsi calculé à partir des données de couvertures vaccinales observées.

Les taux de survenue d'EI post vaccinaux graves calculés en période de pré-extension de l'obligation vaccinale serviront de référence lorsqu'il s'agira de les comparer avec les taux d'EI calculés à partir de l'année de l'extension vaccinale, à savoir 2018. L'approche à partir des données médico-administratives est basée sur des données nationales exhaustives, ce qui permettra de fournir des taux de survenue des EI post vaccinaux. Elle sera complémentaire avec l'approche décrite précédemment, qui est, elle, basée sur les cas signalés dans le dispositif de pharmacovigilance.

M. Patrick MAISON expose, quant à lui, la troisième catégorie d'indicateurs du rapport annuel de sécurité vaccinale : les données prospectives à partir du 1^{er} janvier 2018 recueillies à partir des quatre nouvelles enquêtes dédiées (correspondant aux quatre groupes de valence : vaccins combinés, vaccin polysidique pneumococcique conjugué, vaccins ROR et vaccins contre le méningocoque C). Chaque enquête dispose d'un rapporteur et d'un co-rapporteur. Le CRPV de Lyon, en la personne d'Aurore GOURAUD, coordonnera ces enquêtes.

Le périmètre de ces enquêtes porte sur les EI suspectés d'être en lien avec un ou plusieurs des vaccins concernés par l'obligation vaccinale, à partir du 1^{er} janvier 2018, chez les enfants de moins de 24 mois, les déclarations provenant des centres régionaux de pharmacovigilance et des laboratoires. Elles seront analysées en vue d'une détection de signal sur la liste des effets suspectés ou confirmés, ainsi qu'une détection de signal sans a priori sur tout type d'effets qui pourraient survenir et servir d'hypothèses pour des études épidémiologiques spécifiques.

Les déclarations du 1^{er} janvier 2018 au 30 juin 2018 seront prises en compte dans la première enquête dont les résultats seront publiés à l'automne. Une synthèse de l'ensemble des enquêtes sera incluse dans le rapport annuel évoqué. En 2019, une mise à jour sera effectuée sur l'ensemble des signalements entre juillet 2018 et juin 2019.

En plus de la publication du rapport de sécurité vaccinal exposant les trois catégories d'indicateurs qui viennent d'être détaillés, l'ANSM propose également d'étendre l'information et la communication avec des indicateurs sur **l'activité de déclaration**. Ces indicateurs nécessitant une expertise moins approfondie, une rétro-information plus régulière

pourra être mise en place. À partir des déclarations des professionnels de santé et des patients qui remontent auprès des CRPV, l'Agence propose de retenir cinq indicateurs d'activité de déclaration par groupe de valence. Ils seront mis à jour avec une fréquence qui reste à déterminer et avec une information préalable expliquant les limites de cette rétro-information, à savoir qu'il s'agit de données de déclaration à ne pas confondre avec des incidences d'effets indésirables et qu'il convient d'être prudent sur le lien de cause à effet.

Les indicateurs proposés sont les suivants :

- La répartition par trimestre du nombre de déclarations ;
- la répartition par trimestre des déclarations en fonction de la gravité (grave/pas grave) ;
- la répartition par trimestre du type de déclarant (patient versus professionnel de santé) ;
- la répartition régionale, pouvant intéresser les ARS dans le cadre d'une politique vaccinale ;
- la répartition en fonction des organes pour lesquels une atteinte est le plus souvent déclarée.

M. Bruno SPIRE propose d'aborder le temps d'échanges et de revenir sur la diffusion vidéo des exemples étrangers.

Retour sur le point 6 : Exemples de communication sur les données de sécurité des vaccins – Hors France (suite du point 6)

La vidéo présentant l'exemple du Canada est projetée en séance (présentation par Sophie SOMMERER, Santé Canada, Directrice de la direction des produits de santé commercialisés).

« La surveillance post-commercialisation est essentielle afin d'assurer l'innocuité et l'efficacité des vaccins et des autres produits de santé commercialisés. Au Canada, la responsabilité de la surveillance de l'innocuité des vaccins, après leur mise sur le marché, est partagée entre Santé Canada, l'Agence de la santé publique du Canada et les provinces du territoire qui administrent les programmes publics de vaccination.

Avant janvier 2011, la totalité des activités de surveillance de l'innocuité des vaccins au Canada était effectuée au sein du système de santé publique. À l'heure actuelle, le Canada dispose de deux systèmes pour recueillir les déclarations de cas concernant les effets indésirables des vaccins, que l'on appelle effets secondaires suivant l'immunisation.

Selon le premier système, depuis janvier 2011, les fabricants sont tenus de signaler à Santé Canada les réactions indésirables graves qui sont associées à des médicaments en vertu des règlements sur les aliments et drogues. Ces signalements sont versés dans la base de données de Canada Vigilance qui reçoit également des déclarations volontaires de la part de professionnels de la santé et de consommateurs.

En plus de recueillir les renseignements sur les cas individuels qui sont portés à son attention, Santé Canada examine également les rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques, les plans de gestion des risques, et les signalements concernant les événements liés à l'innocuité des produits communiqués par les fabricants.

Selon le deuxième système, l'Agence de la santé publique du Canada reçoit des signalements d'effets secondaires suivant l'immunisation, qui sont transmis par les autorités de santé publique provinciales et territoriales. Plusieurs provinces et territoires exigent que les fournisseurs de vaccins déclarent tous les effets secondaires suivant l'immunisation. Après l'évaluation de leurs cas de déclaration, ces sites sont transmis au système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation de l'Agence de la santé publique du Canada. L'Agence reçoit également des déclarations du programme canadien de surveillance active de l'immunisation, le programme IMPACT, et du système de surveillance active des maladies infectieuses et des effets secondaires survenant après une immunisation qui a été mis en œuvre dans les hôpitaux pédiatriques.

Bien que les deux systèmes reçoivent des déclarations d'effets secondaires suivant une immunisation, il existe d'importantes différences entre ceux-ci. Par exemple, le système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation a reçu 3 180 déclarations au total, et environ 40 % des déclarations concernaient des enfants de moins de deux ans. Plus de 90 % de ces déclarations ne concernaient pas des cas graves. La plupart des effets indésirables signalés concernaient des réactions au point d'injection, des éruptions cutanées et des réactions allergiques. Enfin, les vaccins qui étaient les plus souvent mentionnés dans les déclarations étaient les vaccins pédiatriques financés par le secteur public.

À titre de comparaison, en 2016, le programme Canada Vigilance de Santé Canada a reçu un total de 493 déclarations, et la majorité des cas concernaient des adultes de 19 à 65 ans. Plus de 60 % des déclarations concernaient des effets secondaires graves, que les fabricants étaient tenus de signaler. La plupart des effets indésirables signalés concernaient l'inefficacité du produit, des réactions au point d'injection, ou encore des réactions systémiques, comme des taux de tête ou des malaises. Dans le cadre du programme Canada Vigilance, les vaccins qui étaient les plus souvent mentionnés dans les déclarations d'effets indésirables étaient le vaccin contre le zona, le vaccin anti-pneumocoque C destiné aux adultes, et le vaccin contre le virus du papillome humain (le VPH).

Avec leurs différences, ces deux systèmes font en sorte que toutes les questions relatives à l'innocuité des vaccins soient prises en compte. Une fois les déclarations reçues, les fonctionnaires de Santé Canada et l'Agence de la santé publique du Canada exigent les déclarations de cas graves, et échangent régulièrement des renseignements sur les effets secondaires suivant l'immunisation.

Les préoccupations relatives à l'innocuité cernée au cours des examens de cas individuels sont communiquées aux provinces et aux territoires lors des réunions mensuelles du groupe de travail sur la vaccinovigilance. Ce groupe offre également une tribune aux provinces et aux territoires pour informer l'Agence de la santé publique du Canada et Santé Canada des problèmes d'innocuité potentielle qu'ils ont cernés.

Les signaux découlant de l'examen des déclarations ou d'autres sources sont évalués de façon concertée par Santé Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Les provinces évaluent les effets secondaires suivant l'immunisation qui sont déclarés sur leur territoire et peuvent aussi évaluer des signaux qui surviennent sur leur territoire.

La transparence et la communication.

Le gouvernement du Canada s'est engagé à faire preuve de transparence et d'ouverture dans l'ensemble du Canada et à ce que l'Agence de la santé publique du Canada publie des résumés périodiques des effets secondaires suivant l'immunisation ayant été portés à leur attention. Santé Canada publie un résumé dans Info Vigilance, sur les produits de santé, une publication mensuelle qui s'adresse principalement aux professionnels de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada publie ses examens sur le site web du système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation.

Les examens décrivent le nombre de cas reçus, le pourcentage de cas ayant consisté en des réactions graves, la répartition des cas selon l'âge, et le sexe des patients, et le type d'effets secondaires signalés et les vaccins associés aux effets secondaires. De plus, depuis 2005, le programme Canada Vigilance a fait des listes de tous les effets secondaires signalés et depuis 2011, des listes de tous les effets secondaires signalés après immunisation, afin que les patients, les professionnels de santé et les chercheurs puissent les consulter.

Par ailleurs, dans le cadre de son règlement intérieur de transparence et d'ouverture, lancé en 2014, Santé Canada publie des résumés d'examen d'innocuité pour tous les signaux qui ont été évalués, y compris ceux qui concernent les vaccins. Ceux-ci décrivent brièvement la nature du signal, les sources d'information, ainsi que les constatations et les conclusions de l'examen. En plus de cette information d'envergure nationale, certaines provinces produisent également des rapports sur les effets secondaires suivant l'immunisation signalés sur leur territoire et des rapports sur les évaluations de signaux qui sont publiés en ligne ou dans des revues scientifiques.

À titre d'exemple, mentionnant les rapports du Québec sur l'association entre le vaccin DEC0 et le syndrome névralgique, des rapports de l'Ontario sur des cas d'intussusception après l'administration du vaccin anti-rotavirus, et sur l'innocuité du vaccin contre le VPA, il n'y a pas eu d'évaluation en bonne et due forme des répercussions des initiatives en matière de transparence à ce jour.

L'enquête nationale sur la couverture vaccinale des enfants réalisée par Statistiques Canada tous les deux ans surveille la couverture vaccinale des enfants ainsi que les connaissances et les croyances de leurs parents à l'égard de la vaccination. En 2015, 97 % des parents étaient d'accord pour dire que les vaccins pour les enfants étaient sûrs, bien que 66 % d'entre eux se soient dits inquiets des effets secondaires potentiels des vaccins. Ces estimations sont très semblables à celles de 2013.

Avant le transfert des rapports des fabricants à Santé Canada, certaines préoccupations avaient été soulevées au sujet du risque que le fait de verser les effets secondaires suivant l'immunisation dans la base de données en ligne de Canada Vigilance nuise au taux de vaccination. Toutefois, aucun effet n'a été observé dans les enquêtes sur la vaccination réalisées depuis ce transfert.

Par ailleurs, les examens des effets secondaires suivant l'immunisation publiés par Santé Canada et l'Agence de la santé publique du Canada fournissent constamment des preuves au sujet de l'innocuité des vaccins. Par exemple, un article sur l'innocuité du vaccin contre le VPH publié en 2015 dans un journal national, qui se fondait sur des rapports de Canada Vigilance, a amené Santé Canada à réévaluer l'innocuité de ce vaccin. Le ministère a conclu qu'il n'y avait pas de nouveau problème en matière d'innocuité, et que l'innocuité du vaccin contre le VPH était bien détaillée.

En conclusion, la collaboration entre Santé Canada, l'Agence de la santé publique du Canada et les provinces et territoires assure une surveillance étendue de l'innocuité des vaccins financés par les fonds publics et par les fonds privés. Bien qu'elles n'aient pas été officiellement évaluées, les initiatives en matière de transparence ne semblent pas avoir une incidence négative sur les taux de vaccination au Canada. Au contraire, la plupart des mesures de transparence prises ont contribué à étayer l'innocuité des vaccins. »

La vidéo présentant l'exemple de l'Italie est projetée en séance (présentation en anglais par Chiara PANCI et Alessandro FAIA de l'Agence Italienne de la pharmacie, AIFA). La traduction de cette présentation figure dans le dossier remis aux participants.

Questions/réponses

M. Bruno SPIRE propose que ce deuxième temps de questions et d'échanges soit centré sur la compréhension des expériences étrangères et de la proposition de l'ANSM.

Mme Catherine GACHES indique qu'elle est présidente du réseau des victimes des accidents vaccinaux, anciennement le REVAHB, créé après les accidents liés aux vaccins contre l'hépatite B. Elle observe que dans la présentation de la proposition de l'ANSM, Mme Isabelle PARENT ne préconise pas de mentionner les effets indésirables rares ou très rares. Selon elle, cette approche pose problème, car les médecins peuvent être amenés à ne pas faire de déclaration, si le lien entre le vaccin et un effet indésirable n'est mentionné nulle part.

Mme Isabelle PARENT s'excuse pour le manque de clarté de son propos. Elle a abordé, dans un premier temps, uniquement les effets indésirables fréquents afin de les illustrer sous forme d'un même graphique. En revanche, l'Agence prévoit de réaliser un focus spécial sur les effets indésirables rares. Ceux-ci seront présentés, discutés et mis en perspective. Mme Isabelle PARENT assure que sa présentation visait à ne pas mélanger les effets indésirables rares et graves avec l'ensemble des effets indésirables rapportés de manière fréquente ou attendue.

M. Didier LAMBERT estime que deux sujets n'ont pas été abordés dans la proposition de l'ANSM, la question de la sous-notification des effets indésirables et la prise en compte des effets indésirables qui apparaissent à distance de la vaccination. Il convient de réfléchir à des actions pour informer les médecins de l'existence de possibles effets indésirables survenant tardivement et les inciter à les déclarer pour qu'ils soient pris en compte.

Mme Isabelle PARENT rappelle que le dispositif proposé par l'ANSM repose sur des déclarations spontanées. La mise en ligne de données de pharmacovigilance permettra peut-être de sensibiliser les cliniciens et les patients à déclarer les effets indésirables. En ce qui concerne les événements précédemment listés et la déclaration tardive, Mme Isabelle PARENT indique que les effets seront rapportés à l'année de la vaccination. Les rapports seront alors actualisés régulièrement avec l'ajout des cas déclarés plusieurs années après une vaccination. Lorsque l'effet indésirable survient à distance, il sera rapporté au vaccin concerné. Dans le rapport actualisé, il sera fait mention de ces déclarations tardives afin d'être exhaustif.

Mme Caroline SEMAILLE ajoute que le rapport de sécurité vaccinale permettra de prendre en compte les années antérieures et les années à venir. Lorsqu'un rapport sera, par exemple, publié en 2020, il sera possible de remettre à jour les données de 2014.

M. Didier LAMBERT comprend cette volonté, mais estime que la réponse apportée ne répond pas à son interrogation. Il la reformule afin d'obtenir une réponse. Il demande ce qui sera mis en place pour que les effets indésirables survenant à distance soient remontés aux services de pharmacovigilance. Lorsqu'un syndrome d'hépatite chronique, des douleurs musculaires et articulaires, un épuisement permanent, des troubles cognitifs surviennent quelques mois ou quelques années après une vaccination, M. Didier LAMBERT souhaite savoir comment ces effets peuvent être reliés à la vaccination. En effet, il estime que pour remonter ces effets en tant qu'effets indésirables, le professionnel de santé doit en avoir conscience et un système de pharmacovigilance active doit être mis en place. L'ANSM devrait informer le corps médical de la survenue de ces effets indésirables possiblement liés à la vaccination. Il s'agit du seul moyen de bénéficier d'une pharmacovigilance sur ce thème.

M. Patrick MAISON affirme qu'un rappel systématique sur la nécessité de réaliser des déclarations est effectué auprès des professionnels de santé. L'intérêt de faciliter la déclaration par les patients est aussi de bénéficier de la vision des patients. Sur des problèmes spécifiques, les déclarations de pharmacovigilance peuvent permettre d'identifier certains éléments, des enquêtes complémentaires sont ensuite menées. Sur les effets à distance, il

est certain que l'outil épidémiologique constitue une aide importante, puisqu'il permet une traçabilité entre la prise d'un médicament et un effet qui survient tardivement alors que dans la déclaration d'un effet indésirable, le patient ne se souvient pas forcément de la prise d'un médicament. Le système de déclaration n'a pas pour objectif d'être exhaustif et représentatif. À partir du moment où un problème est soulevé, les seules données de pharmacovigilance ne suffisent souvent pas à le confirmer, mais elles apportent des éléments qui serviront à déclencher des études dédiées pour y répondre.

M. Emmanuel GRIMPREL s'exprime au nom de la Société Française de Pédiatrie. Il souhaite revenir sur les propositions de surveillance. Il a compris que le premier rapport couvrira la période 2012-2017, fera état des effets indésirables et des événements classés indésirables, et que pour l'analyse rétrospective des données, l'Agence s'appuiera sur les effets indésirables graves. M. Emmanuel GRIMPREL s'interroge sur les prospectives 2018-2019 et les indicateurs infra-annuels. Il a l'impression que l'Agence cherche à détecter un signal. Il souhaite savoir quel type de signal elle compte détecter et comment elle entend présenter et classer les événements remontés. En outre, il souhaite connaître les cinq indicateurs infra-annuels.

M. Patrick MAISON indique qu'il a précédemment présenté les cinq indicateurs. Ils concernent la répartition des déclarations par région, par type d'organe, par type de déclarant, l'évolution de leur nombre, et la gravité. Il précise que la partie rétrospective du rapport s'appuie sur des taux alors que les enquêtes s'appuient sur la détection de nouveaux signaux, depuis la mise en place de la nouvelle politique vaccinale. Un focus sera effectué sur l'ensemble des effets et des événements cités, mais le rapport comprendra également une détection de signal sans a priori, permettant par exemple de rechercher de nouveaux effets ou un changement sur un effet déjà connu. Ces potentiels effets pourront faire l'objet par la suite d'enquêtes dédiées, et notamment d'études épidémiologiques. La démarche prospective peut paraître un peu plus floue, car l'Agence laisse la possibilité de détecter d'autres types d'effets.

M. Bruno SPIRE indique que ces sujets pourront être de nouveau abordés un peu plus tard dans l'après-midi, lors du débat général. Il propose de débiter les auditions des associations de patients. Il rappelle aux intervenants qu'ils disposent d'un temps de parole de 10 minutes.

8 Auditions d'associations de patients

Mme Catherine GACHES rappelle qu'elle est présidente du **REVAV**, le Réseau des victimes d'accidents vaccinaux. Le **REVAHB**, qui était le Réseau des victimes des vaccins hépatite B, a été ouvert à toutes les victimes d'accidents vaccinaux. Le Réseau bénéficie de 21 ans de recul et a assuré la pharmacovigilance des vaccins hépatite B. E3M et le REVAV ne se posent pas la question de l'utilité de la vaccination, les deux associations étant favorables à une vaccination raisonnée, mais elles sont préoccupées par l'innocuité des vaccins, notamment en raison de la présence d'aluminium comme adjuvant. Les vaccins sont des médicaments et sont destinés à une population saine et en bonne santé. Il est très difficile de faire reconnaître les effets indésirables. Sans les associations des victimes, comme le REVAHB, aucune donnée concernant les effets indésirables ne serait disponible suite au vaccin hépatite B. Le REVAHB a joué un rôle essentiel dans la pharmacovigilance et dans le recueil des données pendant plus de 21 ans. Ses déclarations représentaient 72 % des données en 2010. Le Réseau continue encore à accompagner les victimes, car elles ne savent pas que les déclarations en ligne existent, ou bien elles les trouvent beaucoup trop compliquées à remplir et beaucoup trop longues.

Le Réseau ne parle pas de la vaccination, mais des vaccins, chacun ayant son rôle propre et agissant différemment dans l'organisme. Il ne faut donc pas juxtaposer les effets indésirables, mais les classer par vaccin. Chacun des individus a un patrimoine génétique et un système

HLA différents, il faut donc rester très vigilant quant à la possibilité de survenue d'effets secondaires.

Enfin, chaque personne victime d'un effet indésirable doit pouvoir être indemnisée et reconnue dès lors qu'il existe un faisceau d'indices précis, graves et concordants, comme l'indique dorénavant la jurisprudence, tant administrative que civile. Actuellement, de nombreux dossiers sont bloqués au niveau de l'Oniam. Il est inacceptable que la politique vaccinale française laisse de côté les personnes victimes de cette politique. Sans doute serait-il temps de revoir le système d'indemnisation, de façon à ce que le poids de l'indemnisation des effets indésirables des vaccins repose sur les fabricants de ces mêmes vaccins. Peut-être que les évolutions en termes de sécurité seraient-elles ainsi plus rapides.

Sur la pharmacovigilance, l'ANSM mène aujourd'hui une consultation publique sur la communication des données de sécurité des vaccins obligatoires pour les enfants de moins de deux ans. Mais avant de communiquer sur ces données de sécurité, donc sur les effets indésirables, encore faut-il être certain que les effets indésirables soient correctement recueillis par le système officiel de pharmacovigilance. L'Association pense que cela n'est absolument pas le cas actuellement.

Les professionnels de santé, les médecins, les chirurgiens, les dentistes, les sages-femmes, les pharmaciens ont l'obligation de déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance, au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent. Or rien n'indique que le constat émis par le CRPV de Tours en 2006, dont Didier LAMBERT a parlé, ne soit plus d'actualité. La pharmacovigilance est basée sur le signalement spontané des effets indésirables au centre régional de pharmacovigilance qui établit une relation entre chaque médicament pris par le patient et l'apparition de ces effets indésirables. Cette méthode est cruciale pour générer des alertes, mais sous-estime la fréquence réelle des réactions indésirables. M. Patrick MAISON a indiqué précédemment que 10 % des effets indésirables étaient réellement signalés. Mme Catherine GACHES estime que ce pourcentage est faible, car il ne fournit pas une idée réelle de ce qui se passe.

Les médecins n'ont pas à juger de tel effet indésirable déclaré, surtout qu'il existe de graves lacunes dans le remplissage des carnets de vaccination. Le numéro de lot de vaccin est souvent oublié. Il est alors difficile de découvrir un problème sur un lot de vaccins sans connaître le numéro de ce lot. Les médecins choisissent de ne pas établir de lien. Ils se posent en juges et ne réalisent pas la déclaration, parce qu'ils ont décidé qu'il n'existait pas de lien. Mme Catherine GACHES le déplore, car ce comportement limite la remontée des effets indésirables.

Par ailleurs, les entreprises pharmaceutiques doivent déclarer par voie électronique à la base de données européenne Eudravigilance tout effet indésirable grave suspecté, survenu en Europe ou dans un État partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou survenu dans un pays tiers dont elles ont connaissance, au plus tard dans les 15 jours suivant la réception de l'information. Tout effet indésirable non grave suspecté survenu en Europe ou dans un État partie à l'accord sur l'Espace économique européen dont elles ont connaissance doit être déclaré au plus tard dans les 90 jours suivant la réception de l'information. Les entreprises pharmaceutiques doivent notifier dans Eudravigilance les effets indésirables de leurs médicaments décrits dans les publications médicales autres que celles faisant l'objet pour certaines substances actives d'une veille bibliographique par l'Agence européenne du médicament. Elles doivent également soumettre des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance, contenant notamment une mise à jour de l'ensemble des informations recueillies au niveau mondial sur la sécurité d'emploi.

Cependant, cette réglementation européenne est, en fait, bien laxiste. Les firmes ne respectent pas leurs obligations. En 2012, une inspection du laboratoire Roche a révélé que la firme n'avait pas transmis plus de 80 000 cas suspectés d'effets indésirables concernant 19 médicaments. Après cinq ans d'enquête, la Commission européenne a absous la firme Roche, ce qui lui a évité de payer 700 millions de dollars d'amende qui était en jeu. Une sanction

financière n'est, en effet, effective que si les firmes ne coopèrent pas lors de l'enquête, ou si d'importantes conséquences pour la santé publique sont mises en évidence.

M. Didier LAMBERT (**Association E3M**) estime que la transparence doit être totale. Une transparence partielle ne peut exister. Les données de pharmacovigilance doivent être publiées dans leur intégralité, sinon il n'existe pas de transparence. Des allusions ont été émises sur l'obligation vaccinale à 11 vaccins. M. Didier LAMBERT rappelle qu'une concertation s'est tenue avec de nombreuses participations citoyennes. Les jurys citoyens et les jurys de professionnels de santé se sont exprimés sur le sujet et ont très clairement indiqué que l'inquiétude de la population française était essentiellement liée à la présence d'aluminium dans les vaccins. Ils demandaient à ce que cette question soit abordée, traitée et résolue, que des vaccins sans aluminium soient proposés, et que la recherche sur l'aluminium soit financée. Cela n'a pas été le cas. Les trois quarts des jurys ont demandé à mettre fin à l'obligation vaccinale et qu'une recommandation accompagnée de mesures soit mise en place. Il a finalement été décidé le contraire. M. Didier LAMBERT en prend acte, mais souhaitait le rappeler lors de ce comité.

M. Didier LAMBERT intervient ensuite sur la déclaration des effets indésirables, sur l'efficacité de leur remontée, la pertinence du signal remonté et sur la question du délai.

Tous les effets indésirables doivent être déclarés, qu'ils soient imputés ou non. Lorsque l'effet indésirable survient peu de temps après la vaccination, il doit être déclaré. Puis, un travail d'imputation est mené. M. Didier LAMBERT indique qu'il a été contacté il y a une semaine par une famille dont la petite fille de huit ans est handicapée à vie. Elle est atteinte d'une épilepsie partielle migrante, avec pharmacorésistance partielle. Ces premières crises sont survenues le lendemain de l'injection d'Infanrix Quinta, de Prevenar et de l'administration de RotaTeq, alors qu'elle avait quatre mois. Sept mois plus tard, elle perdait contact avec son environnement. Elle a maintenant huit ans, ses parents viennent d'effectuer une déclaration d'effets indésirables sur le site dédié, sur les conseils de l'association E3M. Il semble que personne n'ait signalé ce cas auparavant, en tout cas ils n'en ont pas été avertis. Que l'état de santé de la fillette soit induit ou non par la triple vaccination, la situation devait bien évidemment faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

M. Didier LAMBERT souligne qu'il ne s'agit là que d'un cas particulier, mais l'association est souvent sollicitée par des personnes qui ne savent pas si la déclaration de pharmacovigilance a été réalisée ou non. Quand ils demandent à leur médecin traitant, ce dernier leur répond que la déclaration ne fait pas partie de son rôle.

M. Didier LAMBERT considère que tous les effets indésirables, en particulier les cas graves comme celui-là devraient être remontés. Lorsqu'ils surviennent dès le lendemain de l'injection des vaccins, il est incompréhensible que la déclaration ne soit pas réalisée. L'association E3M souhaite émettre des propositions pour que la situation évolue de ce point de vue.

En outre, M. Didier LAMBERT évoque la mort subite du nourrisson survenant peu de temps après une vaccination. Il indique qu'il existe depuis 2015 un observatoire national des morts inattendues du nourrisson que centralise le service pédiatrie du CHU de Nantes. M. Didier LAMBERT demande si ce centre déclare à l'ANSM les morts de nourrisson ayant reçu une vaccination dans les 72 heures précédant le décès. Il aimerait en avoir la certitude, car il s'agit d'un effet potentiel indésirable grave.

M. Didier LAMBERT aborde ensuite les effets indésirables survenant à distance de la vaccination. Pour E3M, il est nécessaire d'adopter une pharmacovigilance active dès lors que des signaux ou des alertes se manifestent, quels que soient leur niveau et quelques soient ceux qui le signalent. E3M a demandé la mise en place de cette pharmacovigilance active pour l'aluminium dans les vaccins, mais déplore qu'elle ne soit toujours pas développée. L'Association a organisé le 29 novembre 2017 un colloque au Sénat sur l'aluminium dans les vaccins et dans d'autres produits comme les anti-transpirants ou la nourriture. L'ANSM a été invitée, mais n'a pas souhaité participer, ce que l'Association regrette. Le professeur Chris

EXLEY a présenté ses derniers travaux montrant que les taux d'aluminium dans le cerveau de quatre personnes autistes décédées étaient extrêmement importants et situés dans certaines cellules de l'immunité, ce qui peut laisser penser que la vaccination peut être en cause. Ce n'est pas un lien mais la question se pose. Les travaux de Chris EXLEY sont parus dans la presse, l'agence de presse médicale les a relevés. M. Didier LAMBERT demande si l'ANSM prend en compte en termes de pharmacovigilance le sujet de l'autisme lié à l'aluminium dans les vaccins.

Les associations REVAV et E3M formulent deux demandes :

- la mise en place d'un groupe de travail sur les effets indésirables, incluant toutes les parties prenantes, y compris l'ordre des médecins, l'ordre des pharmaciens qui ont un rôle prépondérant sur le sujet, l'assurance maladie, les associations de patients victimes de ces effets indésirables. Ce groupe de travail aurait pour mission d'analyser les déclarations d'effets indésirables de deux ou trois vaccins, sur une période de trois ans, et de voir les enseignements à en tirer.

Comme le soulignait Mme Catherine GACHES, les numéros de lots de vaccins sont régulièrement absents des carnets de vaccination. Or il est impossible de mettre en place une pharmacovigilance efficace sans numéro de lot et sans déclaration rapide des effets indésirables. Le groupe de travail sera chargé d'analyser les remontées des effets indésirables, de prendre en compte les observations des parties prenantes, de vérifier qu'il existe une liste exhaustive de tous les effets indésirables par vaccin, et de préconiser des mesures pour que la France dispose d'une pharmacovigilance efficace, ce qui contribuerait au retour de la confiance dans la vaccination et enverrait un message fort sur la capacité des institutions à agir en transparence et en partenariat avec les associations de malades.

- une baisse de la rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP), en cas de non-déclaration d'effets indésirables, alors que manifestement elle aurait dû avoir lieu.

M. Didier LAMBERT termine sa prise de parole, en citant le rapport BEGAUD-COSTAGLIOLA de 2013 : « *La France reste encore très en retard par rapport aux pays de l'Europe du Nord et l'Amérique du nord, vis-à-vis du croisement des sources de données et surtout du partenariat avec le monde de la recherche. Ceci est préoccupant du fait du rôle d'explorateur d'hypothèses et de lanceur d'alerte que peut jouer le vaste réseau français des équipes de recherche en pharmaco-épidémiologie et en santé publique.* »

Mme Catherine GACHES revient sur les enquêtes que l'ANSM compte mener sur chaque vaccin. Le vaccin pneumocoque est injecté concomitamment avec le vaccin combiné hexavalent. D'après les notices parues dans l'EMA, l'injection simultanée provoque une augmentation de la fièvre. Mme Catherine GACHES demande si l'enquête prendra en compte ce facteur puisqu'il s'agit d'enquêtes séparées. En outre, elle observe que des études concernant les scléroses en plaques ont été précédemment évoquées. L'association est témoin, depuis quelques années, de la survenue d'épisodes de démyélinisation chez les enfants alors que ces effets étaient auparavant beaucoup moins courants. Il s'agit d'effets secondaires qui surviennent dans le temps, mais qui existent et il convient d'en tenir compte.

M. Didier LAMBERT revient sur les propos de M. Patrick MAISON sur la diminution du risque, la pharmacovigilance ne consistant pas uniquement à établir un rapport bénéfice/risque global, mais également à diminuer le risque sur les populations soumises à un effet indésirable. M. Didier LAMBERT estime que ce point est essentiel. Les deux niveaux sont très souvent mélangés. Par exemple, certains spécialistes reconnaissent que le vaccin contre l'hépatite B peut provoquer des problèmes de sclérose en plaques. La mission de l'ANSM est de réduire le risque. L'association est confrontée à des personnes qui commençaient à présenter des symptômes après une vaccination aluminique, mais ces cas n'étaient pas pris en compte, parce que le médecin traitant n'avait pas l'information. Par la suite, la personne déclenchait une maladie plus grave. La réduction du risque chez la population, et en particulier chez la

population vaccinée, est un sujet essentiel pour l'association E3M. Il convient de communiquer sur les effets indésirables pour éviter que de nouvelles personnes deviennent plus malades qu'elles ne le sont.

M. Bruno SPIRE précise qu'il s'agit d'écouter les positions des différentes associations auditionnées. Une réponse aux questions formulées lors de la prise de parole sera apportée ultérieurement dans la journée.

Il donne la parole à l'Association IRIS.

Mme Marie-Laure VEYRENC-CORDERO s'exprime au nom de l'Association IRIS qui représente les patients atteints de déficit immunitaire primitif. Elle est déléguée régionale de la région Grand Est et fait partie du conseil d'administration d'IRIS. Cette association a été créée en 1998. Elle a été reconnue d'utilité publique en 2007 et représente les patients atteints de déficit immunitaire primitif, au niveau national. Sa mission est de favoriser le diagnostic et la prise en charge, de soutenir les patients et leur famille, de représenter les patients, de promouvoir le don de soi. Dans les cas les plus sévères, les déficits immunitaires nécessitent une greffe de moelle osseuse. Dans les autres cas, ils nécessitent des perfusions d'immunoglobulines ou des traitements issus de plasma toutes les semaines. IRIS est une association partenaire, membre fondateur du CEREDIH, le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires, membre fondateur des neutropénies chroniques, membre d'IPOPI, d'Alliance maladies rares, la SHIP (Société d'hématologie et d'immunologie pédiatrique), la filière maladies rares (MaRIH).

L'Association IRIS représente les patients auprès de différentes instances publiques de santé : le comité de pilotage national de surveillance des immunoglobulines de l'ANSM ; le comité scientifique en immunoglobuline, sachant qu'il existe actuellement au niveau mondial un contexte de pénurie, les patients sont amenés à espacer leur traitement, ce qui les protège moins ; le comité Direction générale de la santé, le comité de suivi de l'arrêté de sélection des donneurs homosexuels, la filière de sang, l'enquête sur les aphérèses et les recueils de plasma aménotiques, la commission suivi du rapport bénéfice/risque de produits de santé de l'ANSM. L'Association est également membre du conseil d'administration de l'agence de biomédecine, membre du CEREDIH et membre de la filière MaRIH.

Les déficits immunitaires primitifs sont des maladies génétiques qui affectent le système immunitaire. Le système immunitaire des patients ne fonctionne pas. 6 000 patients sont concernés en France, ce qui représente un ensemble de plus de 340 maladies rares. 2 573 patients sont substitués par immunoglobulines. Les immunoglobulines sont un traitement issu du plasma. Les hommes représentent 56 % des patients. 53 % sont des adultes, le reste étant des enfants.

Comme le système immunitaire ne fonctionne pas, les DIP ont une réponse à la vaccination absente ou partielle. Des patients n'ont aucune réponse vaccinale. Certains ne doivent pas recevoir de vaccin vivant. La couverture vaccinale est très importante pour protéger les DIP via l'effet de groupe, et assurer la couverture des DIP via les traitements issus de dons de plasma. Si la population se vaccine moins, les patients DIP auront également moins de couverture vaccinale. Récemment, pour illustrer l'effet de groupe un immunodéprimé âgé de 26 ans est décédé à cause de la rougeole, parce qu'il a contracté le virus par un contact non vacciné.

Mme Marie-Laure VEYRENC-CORDERO aborde ensuite les enjeux de la communication générique. Il s'agit de réitérer les campagnes média, de faire connaître les sites d'information tels que vaccination-info-service.fr, d'éduquer et responsabiliser la population à l'importance de la protection par effet de groupe. L'Association propose également la mise en place d'un carnet électronique de vaccination pour aider les personnes à mieux gérer les vaccins et les rappels. En effet, de nombreuses personnes sont mal informées sur la vaccination, et les rappels à effectuer, notamment pour la rougeole. Elle suggère également la mise en place d'un tableau de disponibilité des vaccins obligatoires, lisible et accessible facilement sur le site

de l'ANSM, avec un code couleur, le rouge pour indiquer la rupture, l'orange pour signaler une tension, et le vert pour indiquer la disponibilité.

Mme Marie-Laure VEYRENC-CORDERO s'exprime sur les enjeux de la communication spécifique. L'Association IRIS propose de mettre en place un tableau de hiérarchisation de vaccination en cas de tension et de rupture d'approvisionnement. Par exemple, les patients en post-greffe doivent être prioritaires. Elle suggère également d'élaborer des protocoles de vaccination adaptés à chaque type de maladie chronique. L'Association IRIS regrette l'absence de couverture complète par la CNAM du prix des vaccins.

Mme Marie-Laure VEYRENC-CORDERO expose la position de l'Association IRIS sur les différentes propositions de l'ANSM sur la communication des données de sécurité des vaccins. Elle n'émet pas d'observation particulière concernant le rapport annuel de sécurité vaccinale, si ce n'est de mettre en place un comité civil de relecture, afin de s'assurer de la compréhension du rapport par le grand public et de préciser les modalités de collecte des données de sécurité vaccinale recueillies par les industriels.

Concernant la collecte de données quantitatives rétrospectives de 2012 à 2017, Mme Marie-Laure VEYRENC-CORDERO estime que ce type de données factuelles est important, car elles ne peuvent être contestées. La possibilité d'effectuer des requêtes personnelles sur les données de sécurité vaccinale permet à l'échelle d'une région d'étudier plus finement les situations, ce qui est un bon point pour lever les freins spécifiques à une région.

Concernant les données descriptives rétrospectives des effets indésirables et d'événements indésirables dits d'intérêt particulier de 2012 à 2017, il existe une contradiction. Mme Marie-Laure VEYRENC-CORDERO se demande comment il est possible de suivre des signalements liés à l'existence de polémiques sans lien démontré, et en même temps, de les prendre en compte sur la base d'un lien validé. En outre, il est important de spécifier les différences entre les effets indésirables et les événements indésirables. La distinction entre un événement secondaire et un effet indésirable est essentielle et nécessite de la pédagogie et des efforts importants de communication autour des investigations lorsque cela est nécessaire.

Concernant les données rétrospectives du système national de données de santé, l'Association IRIS a relevé que l'ANSM prend en considération les données de 2014 à 2016, alors que les données descriptives rétrospectives couvrent la période de 2012 à 2017. Mme Marie-Laure VEYRENC-CORDERO s'enquiert des raisons de cet écart.

S'agissant des données descriptives collectées durant le premier semestre 2018, Mme Marie-Laure VEYRENC-CORDERO note qu'elles comprennent également celles recueillies par les laboratoires. Elle craint l'existence d'un doublon.

L'Association IRIS n'émet pas de commentaires sur les indicateurs trimestriels ou semestriels. Cependant, il serait utile d'inclure l'incidence de la non-disponibilité du vaccin, le niveau de remboursement, d'indiquer les mesures prises pour assurer l'approvisionnement des vaccins. L'Association IRIS suggère de clarifier le site de l'ANSM. En effet, une recherche sur la disponibilité des vaccins renvoie sur une liste de l'ensemble des ruptures de médicaments, et non sur les vaccins.

L'Association propose également de recueillir les pratiques de vaccination : qui vaccine, où et identification des leviers et des freins. Il convient de mettre en place une évaluation du dispositif à mi-parcours pour tester les pratiques et l'adhésion de la population.

M. Bruno SPIRE invite l'Association Petit Ange à s'exprimer.

Mme Patricia MERHANT-SOREL indique que sa prise de parole est basée sur des témoignages et les préoccupations du grand public. Elle rappelle tout d'abord que l'Association Petit Ange s'appelle Association Petit Ange, ensemble contre la méningite. Elle a pour but d'aider les familles touchées par la méningite, le handicap, la perte d'un enfant, d'informer sur

les différentes formes de méningite, la reconnaissance des symptômes. Les actions de l'association consistent à faire de la prévention, de dialoguer, d'échanger avec le grand public sur les réseaux sociaux, lors de réunions, de conférences et à communiquer sur cette maladie mortelle.

Mme Patricia MERHANT-SOREL retrace ensuite le parcours de l'association. Celle-ci a été créée en 2007 à Saint-Brieuc dans les Côtes-d'Armor. Mme Patricia MERHANT-SOREL la rejoint en 2012, et crée une antenne au Havre. Elle prend la Présidence de l'Association en 2012, et celle-ci devient cofondatrice du collectif Ensemble contre la méningite en France, et membre du CoMO, la Confédération internationale qui travaille à réduire l'incidence et l'impact de la méningite dans le monde entier. Cette confédération représente aujourd'hui 58 organisations membres de 35 pays différents.

Mme Patricia MERHANT-SOREL rappelle que son combat est de faire connaître la méningite et de mener des actions de prévention. Selon elle, la prévention passe par la vaccination. Elle indique avoir vécu un drame en janvier 2003, le décès de sa fille Gwendoline alors âgée d'à peine quatre ans, ce qui sera à l'origine de son engagement bénévole. Gwendoline est décédée des suites d'une méningite à méningocoque de type B, avec purpura fulminans, une maladie foudroyante qui l'a emportée en moins de 24 heures. Une épidémie entre 2003 et 2012 a touché la Seine-Maritime, notamment Dieppe, et a fait trembler une population. 87 cas ont été recensés et 11 décès d'enfants ou d'adolescents ont été déplorés entre 2003 et 2006, avant que la décision soit prise de vacciner les enfants ce qui a permis de contrôler puis résorber l'épidémie.

Dans l'urgence, les autorités de santé ont utilisé un vaccin norvégien qui a fait ses preuves 20 ans plus tôt, lors d'une épidémie. Mme Patricia MERHANT-SOREL précise également que ses deux autres enfants ont reçu les quatre doses de ce vaccin norvégien contre la méningite B15, une souche voisine de celle du bassin dieppois.

Par ailleurs, à travers l'Association Petit-Ange, elle reçoit de nombreux témoignages qui la touchent profondément et l'incite à s'interroger sur les actions à mettre en place. Elle affirme qu'au moment du drame, elle disposait de peu de réponses concrètes. L'ensemble du corps médical semblait discret sur le sujet qui n'est, certes, pas la maladie du siècle, mais qui touche de nombreuses familles. Après de nombreuses recherches, elle a souhaité porter un message aux autres parents qui ne connaissaient pas ou trop peu cette maladie. Elle précise que sa fille n'était pas vaccinée contre cette forme de méningite.

Les familles connaissent l'existence de cette maladie et sa gravité, mais elles pensent, à tort, que la méningite n'arrive qu'aux autres. L'Association a constaté qu'elles n'ont pas compris qu'il ne s'agit pas d'une méningite, mais de méningites, elles ne font aucune différence entre une méningite virale, bactérienne et se noient encore plus lorsque la prévention par la vaccination est abordée. Elles pensent même qu'il n'existe qu'un seul vaccin, celui qui protège de toutes les méningites. Le résultat est terrible puisqu'elles affirment sur les réseaux sociaux, par pure méconnaissance du sujet, qu'il est inutile de se faire vacciner puisque leur enfant a été touché par une méningite, qu'il est handicapé ou décédé d'une méningite alors qu'il était vacciné. Mme Patricia MERHANT-SOREL ne souhaite pas détailler la totalité des souches non couvertes, par tel ou tel vaccin, ce qui complique la donne.

Les membres de l'Association travaillent à résoudre ces manques d'information, à travers diverses initiatives. Ils rassemblent des témoignages, des voix, des messages qu'il est impossible d'ignorer. Ils coordonnent au mieux et avec leurs moyens, pour sensibiliser la population à la méningite et plaident auprès des diverses instances françaises. Ils sont intimement convaincus de la nécessité d'agir de manière commune, en rassemblant les expériences. Le patient n'est plus passif dans sa prise en charge, mais devient acteur de santé. Internet est devenu un salon de discussions, à partir de chez soi, pour partager ses expériences et répondre à ses peurs, à ses angoisses.

Mme Patricia MERHANT-SOREL pose un certain nombre d'interrogations. Elle se demande si les méningites sont suffisamment connues par le public, quelles sont les questions que se posent les parents, quelles sont les craintes vis-à-vis de la vaccination, pourquoi certains parents refusent la vaccination de leur enfant, pourquoi la vaccination entraîne davantage de peur que la maladie elle-même, comment informer correctement le public et les parents. Elle affirme ne pas avoir de réponse à ces questions, mais elle observe que la méningite à méningocoque progresse de manière préoccupante en France. Une augmentation des infections invasives à méningocoque est constatée chez les personnes non vaccinées.

Mme Patricia MERHANT-SOREL évoque le cas des Pays-Bas qui sont parvenus à faire rapidement reculer la maladie grâce à une vaccination de 90 % des personnes de 1 à 18 ans. En matière de prévention, le Royaume-Uni a lancé des programmes d'envergure pour la vaccination contre la méningite. Les nourrissons sont vaccinés gratuitement contre la méningite B. Le pays a également lancé d'autres programmes contre les souches A, C, W et Y de la méningite, ciblés sur les adolescents de 17 à 18 ans. En France, les sérogroupes des méningocoques les plus fréquents sont le B et le C, avec un retour non expliqué du W135.

En 2018, le nouveau calendrier de vaccination a été mis en place. Sur les 11 vaccins obligatoires, trois concernent les méningites, la méningite à *Haemophilus influenzae* de type b, la méningite à pneumocoques, et la méningite à méningocoque de type C. Le ministère des Solidarités et de la Santé a lancé une campagne pour informer sur les mesures de vaccination obligatoire. Il semble normal de donner aux familles la possibilité de protéger leur enfant contre ces maladies redoutables, mais en toute transparence. La réalité des grandes maladies infectieuses contre les méningites a été oubliée. La vie d'un enfant n'a pas de prix. Mme Patricia MERHANT-SOREL indique que durant toutes ses années de reconstruction, elle a été amenée à chercher, rechercher, écouter, étudier et comprendre ce qui lui avait échappé, pour aider les autres parents, instaurer un dialogue et lever les réticences par rapport à la vaccination qui reste la seule prévention contre ces infections responsables des méningites.

Malgré la campagne d'information et la série d'outils destinés à répondre aux principales questions que peuvent se poser les parents et plus largement le grand public, malgré tous les efforts pour communiquer de manière positive, Mme Patricia MERHANT-SOREL indique que depuis l'entrée en vigueur du nouveau carnet de vaccination, son retour reste mitigé. Les parents ne sont pas bien informés par les médias généraux. La presse générale se contente d'informer sur un programme obligatoire de 11 vaccins, laissant encore plus de doute dans la tête des parents, car le terme obligatoire amène des résistances. De plus, l'implication insuffisante de certains professionnels de santé pose un réel problème. Mme Patricia MERHANT-SOREL leur lance un appel pour relayer l'information.

Les parents ne savent plus vers qui se tourner et demandent l'avis de l'Association. Le rôle de l'Association n'est pas de leur dire quoi faire, mais de leur faire part de ses expériences et de leur apporter une information la plus claire possible. L'Association les renvoie sur les bons sites de communication qu'ils ne connaissent pas ou trop peu. L'Association Petit Ange Ensemble contre la méningite possède un site et plusieurs pages sur les divers réseaux sociaux, en touchant le plus populaire et le plus réactif d'entre eux, Facebook. Le groupe de parole que l'Association a récemment créé sur Facebook suite à une demande permet aux parents de parler de leur expérience, de partager leurs doutes, de poser des questions. Les réponses faites par d'autres parents sont parfois source de mauvaises informations, d'idées préconçues qu'il faut modérer ou rectifier.

Avant de venir auditionner devant l'ANSM, Mme Patricia MERHANT-SOREL indique avoir questionné les parents et leur a suggéré de s'exprimer librement sur leur ressenti sur les vaccins, la notion d'obligation, sur les effets indésirables, et ceci, afin de remonter à l'Agence leur parole. Mme Patricia MERHANT-SOREL déplore le peu de réponses et constate que les Français ne s'expriment pas quand la possibilité leur en est laissée. Elle fait, néanmoins, part des quelques retours reçus. Une maman qui vient de prendre son bébé de 20 mois demande la mise en place du vaccin contre la méningite W135. Quelques retours ont été émis sur les effets indésirables : des réactions sous forme de rougeurs, une douleur à la pression, voire

une petite boule au point de piqûre, de la fièvre, une fatigue intense, un enfant grognon, qui pleure pendant une journée complète, des vomissements, quelques symptômes de la maladie elle-même, avec l'impression que la maladie se déclenche, mais ces signes ne sont pas aussi intenses que ceux provoqués par la bactérie concernée. Toutefois, il est nécessaire de rester prudent et de bien informer le public sur l'opportunité de la vaccination et ses éventuels effets secondaires.

Mme Patricia MERHANT-SOREL conclut son intervention en soulignant les efforts qui restent encore à accomplir. Le rôle des professionnels de santé est essentiel pour que le corps médical relaie des informations claires et validées auprès de la population. Chacun doit se mobiliser et correctement informer pour faire reculer ces maladies. Médecins généralistes, pédiatres, infirmiers, acteurs de prévention, pharmaciens, ont un rôle de premier plan à jouer pour lever les réticences et insister sur les bénéfices sanitaires apportés par les vaccins. Le rôle des industriels de santé est nécessaire, bien que contesté. Tout ceci doit se mettre en place en toute transparence et en toute sécurité.

Mme Patricia MERHANT-SOREL remercie l'ANSM d'avoir permis à son association de pouvoir s'exprimer lors de cette consultation. Elle insiste sur l'information, la prévention et la sécurité afin que plus personne ne se dise « si j'avais su ».

M. Bruno SPIRE donne la parole à Mme Carmen HADEY de SOS Hépatites.

Mme Carmen HADEY indique qu'elle représente l'Association SOS Hépatites, en tant que membre du conseil d'administration de la fédération. Sa présentation se base sur la remontée du terrain. Depuis le 1^{er} janvier 2018, 11 valences sont obligatoires, mais peu de personnes venant consulter l'Association ont connaissance de la composition de l'hexavalent. Dès que les personnes prennent conscience que l'hexavalent protège de six maladies, et que l'obligation ajoute les trois maladies couvertes par le ROR, elles réalisent que l'obligation ne porte que sur deux vaccins supplémentaires par rapport à ce qu'elles connaissaient déjà, et leur inquiétude tombe. Par conséquent, cette information devrait être un peu plus visuelle. L'objet de la présente consultation porte sur les effets indésirables, mais la transparence vise avant tout à redonner confiance. Mme Carmen HADEY estime que cette information permettrait déjà d'aider à convaincre les personnes.

Mme Carmen HADEY signale que les réticences contre le vaccin contre l'hépatite B sont toujours omniprésentes par rapport à la sclérose en plaques. Ces derniers temps, l'Association a souvent été interpellée par des personnes qui associent le terme de fauteuil (associé à la sclérose en plaque) et le vaccin contre l'hépatite B, ce qui est nouveau. Malgré les arguments forts et incontestables présents sur le site de la vaccination, le spectre demeure. L'Association recommande de diffuser des informations complémentaires pour rassurer. D'autres cas de déclenchement de la sclérose en plaques existent, comme après un accouchement. Cette information aurait le mérite de faire comprendre que ce n'est pas le produit qui provoque la sclérose en plaques, mais des réactions de l'immunité.

Mme Carmen HADEY s'exprime ensuite sur les enfants sérovaccinés. Il s'agit de nourrissons nés de mères porteuses du virus de l'hépatite B ou qui ont un antigène HBs positif et qui reçoivent une sérovaccination à la naissance, c'est-à-dire une injection de gammaglobulines et la première injection du vaccin contre l'hépatite B, suivie de la deuxième injection à un mois, et la troisième à six mois. Dans ce cas, l'hexavalent ne peut pas être administré. Ces enfants doivent bénéficier d'un schéma vaccinal différent, qui implique des injections supplémentaires pour la protection contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche et les infections à *Haemophilus influenzae* de type b. Cette sérovaccination concerne environ 5 000 nouveau-nés en France, d'après une estimation à partir des données INSEE. L'analyse des certificats du 8^{ème} jour donne une prévalence de l'antigène HBs chez la femme enceinte de 0,7 % en France métropolitaine. Pour environ 760 000 naissances vivantes, environ 5 000 nouveau-nés sont sérovaccinés à la naissance. L'Association SOS Hépatites se demande s'il existe un risque plus important d'effets indésirables pour ces enfants, au regard du nombre plus important d'injections qu'ils doivent recevoir. Elle souhaiterait des données spécifiques à ces

vaccinations dans le rapport annuel de sécurité, afin de rassurer les parents. Enfin, SOS Hépatites a informé les personnes de la nécessité de réaliser la déclaration des effets secondaires, et par l'intermédiaire de son numéro vert, elle les aide à la remplir.

Questions/Réponses

M. Bruno SPIRE demande à Mme Caroline SEMAILLE de répondre globalement aux différentes questions soulevées par les associations de patients.

Mme Caroline SEMAILLE rappelle que l'objectif était d'écouter les points de vue des associations et de comprendre leurs attentes. Elle indique qu'elle ne répondra pas en séance à toutes les questions formulées, mais elle assure en avoir pris bonne note. Concernant les deux premières présentations, elle relève que la transparence s'avère indispensable et doit être claire. Elle espère que les propositions novatrices émises par l'ANSM permettront de répondre en partie à cet objectif de transparence. Certes les données de pharmacovigilance sont imparfaites, le rapport de sécurité est basé non seulement sur ces données, mais également sur les bases médico-administratives. Ces deux sources présentent des imperfections, mais pour examiner une situation de manière globale, il est important de confronter les sources pour en tirer un bilan le plus complet possible.

À l'interrogation de l'Association IRIS sur la présence dans le futur rapport de sécurité de données sur 2012-2017 d'un côté et sur la période 2015-2017 de l'autre, Mme Caroline SEMAILLE répond qu'il s'agit d'une question de faisabilité de traitement des données. Les données de pharmacovigilance seront disponibles dans le rapport de sécurité sur la période 2012-2017 alors que l'autre volet basé sur les données médico-administratives ne pourra pas remonter à 2012, c'est pourquoi la période de temps couverte sera réduite, mais incluse dans celle de la pharmacovigilance.

Mme Caroline SEMAILLE entend la demande de l'association IRIS de participer à la relecture des données du rapport de sécurité afin qu'il soit lisible du grand public et celle de E3M et REVAV de participer à un groupe de travail sur l'élaboration du rapport. En outre, E3M et REVAV ont également soulevé le sujet de la sous-notification. Mme Caroline SEMAILLE reconnaît que la déclaration des effets indésirables est encore le parent pauvre des médecins. L'ANSM peut essayer de faire évoluer la situation, mais elle ne peut agir seule sur ce sujet. Les associations ont un rôle à jouer, la formation des médecins contribuera également à améliorer les remontées des effets indésirables. La mise en avant des déclarations et des rapports permettra d'inciter à réaliser ces déclarations. Un travail collectif est à mener sur le sujet. Par ailleurs, Mme Caroline SEMAILLE indique que l'ANSM travaille actuellement sur un rapport sur les adjuvants, afin d'établir un état des lieux des connaissances sur les adjuvants, dont les nouveaux adjuvants.

Mme Caroline SEMAILLE déclare avoir pris note de l'importance des requêtes régionales. L'Association IRIS a souligné la nécessité de communiquer sur les ruptures de stock. L'ANSM a modifié depuis le 1^{er} janvier 2018 son site Internet. Sur la première page du site public, un dossier vaccin apparaît et comporte des informations sur les ruptures de stock, avec un code couleur. Des réunions régulières se tiennent à l'ANSM pour faire le point sur le stock de vaccins concernés par l'obligation vaccinale. Mme Caroline SEMAILLE invite les associations à consulter le site et à lui faire remonter si certaines informations leur semblent peu claires.

Mme Caroline SEMAILLE rejoint le point de vue de l'Association Petit Ange, concernant la complexité des vaccins autour de la prévention de la méningite. Il conviendra d'expliquer de quoi les vaccins de l'obligation vaccinale protègent et ne protègent pas, et de réaliser un encadré particulier sur le sujet des méningites. Le rapport de sécurité sera destiné au grand public, et aux professionnels de santé, d'où l'importance de les entendre. Enfin,

Mme Caroline SEMAILLE entend la demande de SOS Hépatites concernant la nécessité de faire un effort de lisibilité dans le rapport sur tout ce qui concerne la vaccination contre l'hépatite B.

Mme Catherine GACHES observe que dans les années 1994-1998, la population a été massivement vaccinée contre l'hépatite B. La France a été le seul pays au monde à procéder de la sorte. À ce moment-là, des scléroses en plaques sont apparues. Dans l'étude du Docteur Dominique Le Houézec le nombre de vaccins vendus est juxtaposé avec le nombre de scléroses en plaques déclarées au système de pharmacovigilance, et les courbes se superposent. Mme Catherine GACHES déclare être atteinte depuis 1988 d'une sclérose en plaques, suite à la vaccination contre l'hépatite B, et non suite à un accouchement. Les 11 études montrant qu'il n'existe pas de lien sont souvent évoquées, mais celle du Docteur Dominique Le Houézec démontre ce lien. La France a choisi de vacciner massivement contre l'hépatite B et à partir de là, les effets secondaires sont apparus. Cette étude montre l'existence d'un lien. Il est vraiment important d'en tenir compte. Les victimes des vaccins expriment leur exaspération face au déni de l'existence du lien.

M. Bruno SPIRE rappelle que la consultation de ce jour ne porte pas sur ce sujet. Il demande aux membres du comité de s'exprimer sur les différentes prises de position des associations.

Mme Elisabeth NICAND remercie les associations pour les informations apportées et les témoignages. Elle observe que toutes ont souligné l'importance de la traçabilité des actes vaccinaux. Elle demande à M. Didier LAMBERT ce qu'il entend par la notion de vigilance active.

M. Didier LAMBERT ajoute qu'il serait intéressant de disposer dans les données de traçabilité du site d'injection du vaccin. Il indique que la pharmacovigilance ordinaire consiste à attendre que la remontée soit effectuée par le médecin traitant, le médecin spécialiste ou le patient. La pharmacovigilance active repose sur une démarche différente. Elle part du principe que des manifestations peuvent être difficiles à identifier et à rattacher à un vaccin. Les symptômes comme l'épuisement chronique, les douleurs musculaires et articulaires, les troubles cognitifs sont difficilement rattachables à la vaccination lorsqu'ils surviennent à distance de l'injection du vaccin. Si le patient et le professionnel de santé ne sont pas avertis de ces possibles effets indésirables, ils ne font pas le lien entre les symptômes observés et la vaccination. La pharmacovigilance active que l'association E3M appelle de ses vœux consiste à prévenir le corps médical, en lui indiquant que si un ensemble de symptômes survient à distance, il convient de penser au lien avec la vaccination. M. Didier LAMBERT observe que l'ANSM ne souhaite pas communiquer lorsque le lien n'est pas avéré, mais il fait remarquer que cette absence de communication empêche la remontée des effets indésirables. Selon lui, il est nécessaire de communiquer sur les éventuels liens et d'avertir le corps médical.

M. Jeremy WARD note que l'ANSM a proposé l'élaboration d'un rapport avec des analyses en fin d'année ainsi que la possibilité de publier des rapports en cours d'année présentant les données brutes. Il demande à Mme Catherine GACHES et M. Didier LAMBERT si la dimension de temporalité leur semble importante.

M. Didier LAMBERT confirme cette importance. Cependant, l'Association E3M souhaite participer à un travail préalable sur la remontée des effets indésirables, pour que le sujet soit traité dans son intégralité et que la réflexion soit ouverte. À partir du moment où les associations et l'ANSM se seront mis d'accord sur la remontée des effets indésirables, la manière dont ils peuvent être signalés, leur contenu, les rapports s'avéreront utiles. Plus ils seront fréquents, plus leur utilité sera avérée. M. Didier LAMBERT observe que dans les pays de l'Europe du Nord, de nombreuses données sont disponibles en ligne, sans qu'une imputation systématique soit établie entre l'effet indésirable et la vaccination. Il estime que plus l'information sera transparente, plus les personnes comprendront et auront confiance dans le système de pharmacovigilance. En outre, il aimerait être associé au travail de l'Agence sur les adjuvants. Il est nécessaire de privilégier la collaboration sur ce type de sujet, au lieu de se situer sur le plan conflictuel, comme cela est souvent le cas en France.

Mme Catherine GACHES affirme que l'Association REVAV est également favorable à une collaboration. Les données brutes l'intéressent, puisqu'elles peuvent être étudiées par son médecin-conseil.

M. Jeremy WARD leur demande si la publication d'un rapport par an ou d'un rapport tous les six mois marque une différence.

M. Didier LAMBERT se déclare favorable à un rapport semestriel pour les déclarations elles-mêmes, et à un rapport annuel pour les analyses.

Mme Aurore GOURAUD signale que des données brutes sont déjà accessibles sur le site européen. Elle s'interroge sur leur lisibilité par le grand public et demande aux représentants des associations s'ils ont consulté ces données européennes et ce qu'ils pensent de leur lisibilité.

Mme Catherine GACHES indique avoir consulté les données européennes. Elle estime qu'elles sont complexes et qu'il est difficile d'identifier quel vaccin est concerné. Les données brutes ne sont pas forcément utilisables en l'état sur le site européen. Les données qui seraient publiées en France devraient comporter clairement le vaccin, l'âge, l'effet indésirable, le nombre d'effets indésirables.

M. Bruno SPIRE propose de poursuivre la consultation avec les auditions des professionnels de santé.

9 Auditions de professionnels de santé

M. Emmanuel GRIMPREL indique qu'il est membre de la **Société Française de Pédiatrie** et de la commission technique des vaccinations à l'HAS. Il s'exprime, ce jour, au nom de la Société Française de Pédiatrie, sur la communication de données de sécurité sur les vaccins obligatoires du nourrisson. La Société Française de Pédiatrie est d'accord pour augmenter, optimiser, améliorer l'efficacité du système de déclaration de pharmacovigilance en France. Elle adhère également à l'exigence de transparence signalée à plusieurs reprises dans cette consultation. M. Emmanuel GRIMPREL remercie l'ANSM pour la traçabilité des débats de ce jour. Il indique qu'il milite depuis des années pour que tous les débats, y compris au sein de l'HAS, soient disponibles in extenso pour le public.

La Société Française de Pédiatrie se félicite du nouvel élan de l'ANSM et souhaite que l'Agence puisse s'affirmer et consolider son rôle d'expertise et sa perception d'expertise auprès du public et des professionnels de santé. L'ANSM est une instance essentielle sur laquelle la Société Française de Pédiatrie a besoin de s'appuyer et se déclare prête à s'appuyer dès lors que l'institution est réellement experte.

Sur la dimension communication, la Société Française de Pédiatrie a déjà adressé un e-mail à la Direction de l'ANSM, en insistant sur la qualité et la précision de l'information qui est délivrée. Il est nécessaire d'être précis en termes de sémantique française. Jusqu'à présent, lorsqu'un cas était remonté ou déclaré, il était classé au libellé « effet indésirable ». Or le terme « effet » en français signifie « causalité ». D'autres pays font de même et la France essaie de s'aligner. En termes de communication pour un public, l'Agence doit utiliser des termes précis. Il convient de distinguer un événement qui est indésirable et qui survient autour d'une vaccination, d'un effet qui a fait l'objet de l'expertise de l'Agence nationale, voire internationale, et qui attribue réellement une causalité, avec un degré de causalité plus ou moins élevé pouvant être défini dans un second temps.

M. Emmanuel GRIMPREL remercie Mme Isabelle PARENT d'avoir présenté un tableau à trois colonnes distinguant les effets indésirables et les événements qui ne sont pas réellement

aujourd'hui attribuables à la vaccination, mais qui nécessitent, bien entendu, d'être colligés, rapportés et évalués. L'utilisation de termes distincts est fondamentale.

La Société Française de Pédiatrie est favorable aux propositions de l'ANSM concernant les analyses qui seront menées, en rétrospectif et en prospectif. M. Emmanuel GRIMPREL se demande comment l'ANSM présentera les signaux et les cas rapportés dans les études prospectives, et sous quel label elle les indiquera. Si l'Agence labellise les choses nouvelles comme « effets indésirables », M. Emmanuel GRIMPREL considère qu'il ne s'agit plus d'information, mais de mésinformation remettant en cause la crédibilité de l'Agence.

Enfin, la Société Française de Pédiatrie souhaite que l'Agence développe une réactivité vis-à-vis des différents messages qui circulent très rapidement. Il est extrêmement difficile de communiquer en temps réel, mais la communication en temps réel est aujourd'hui essentielle. L'Agence doit pouvoir réagir avec une expertise. Les sociétés savantes, les professionnels de santé pourront alors relayer de façon extensive et rapide cette information aux patients dès lors qu'elle est qualifiée par l'ANSM.

M. Robert COHEN indique qu'il représente le groupe de pathologies infectieuses pédiatriques, les infectiologues pédiatres de la Société Française de Pédiatrie, InfoVac. **InfoVac** est un réseau d'information sur les vaccins, destiné aux professionnels de santé. Il rassemble un peu plus de 10 000 abonnés, reçoit 3 000 questions sur les vaccins par an, plus de 50 par semaine, soit à peu près 10 par jour ouvrable. Plus de 10 % des questions concernent les effets indésirables. M. Robert COHEN estime également que cette sémantique d'effets indésirables doit être considérée avec une grande attention.

M. Robert COHEN reprend les définitions figurant dans le mémo adressé aux participants de la présente consultation. L'effet indésirable est une réaction nocive et non voulue, suspectée d'être due à un médicament. L'événement indésirable est une manifestation nocive, et non recherchée, sans préjuger du lien avec le médicament. M. Robert COHEN souligne la distinction entre les deux notions. Parmi les effets indésirables, il convient de distinguer les événements intercurrents des effets secondaires. Explorer un effet indésirable pour déterminer d'éventuelles imputabilités est une activité extrêmement difficile. Le travail des centres de pharmacovigilance est, à ce titre, très important. L'effet indésirable n'empêche pas d'évaluer un rapport bénéfice/risque individuel ou collectif, et malheureusement, de plus en plus souvent, politico-médiatique.

M. Robert COHEN souligne l'importance de faire le tri entre l'effet indésirable et l'événement indésirable, les événements intercurrents et les réactions et effets secondaires. Il expose ensuite des données sur le ROR. Les effets indésirables les plus fréquents sont des rougeurs au site d'injection, de la fièvre supérieure à 38°. Les effets indésirables sont liés aux fréquences suivantes classiques et sont classés comme très fréquents ou fréquents des infections des voies respiratoires supérieures, des éruptions cutanées, des douleurs et des gonflements au site d'injection et des fièvres supérieures à 39,5°.

Une étude publiée en 1986 en Finlande sur 581 paires de jumeaux finlandais vaccinés par le ROR ou par le placebo montre que les chiffres figurant dans le Vidal sont totalement erronés. La différence entre le groupe placebo qui a reçu une injection de placebo, c'est-à-dire le produit sans les virus, et celui qui a réellement reçu le vaccin, n'est pas franchement significative. Les différences concernant les fièvres, qu'elles soient modérées, faibles ou élevées, sont beaucoup moins importantes qu'attendu. Les infections respiratoires sont même moins fréquentes dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo. Par conséquent, les effets indésirables suspectés d'être dus à la vaccination ne reflètent pas la réalité.

S'agissant des effets indésirables rares, M. Robert COHEN cite une étude réalisée il y a 11 ans en Californie. L'étude repose sur le Kaiser permanent Institute, qui est une importante assurance maladie californienne. Le risque de voir apparaître dans le jour, la semaine, les six semaines suivant une consultation un certain nombre d'événements chez un adolescent ou un jeune adulte qui n'a pas été vacciné a été évalué. Une augmentation de l'incidence de

maladies comme la thyroïdite, les maladies inflammatoires de l'intestin, le lupus, est observée alors même que ces adolescents n'ont pas été vaccinés. Chez les adultes plus âgés, la fréquence des effets indésirables auto-immuns est bien plus importante. Il s'agit d'une fréquence naturelle. Ces sujets n'ont pas été vaccinés le jour de la consultation.

Une autre étude publiée dans le LANCET juste avant la pandémie a essayé d'évaluer le risque dans la littérature de survenue de Guillain-Barré, de névrites optiques, de maladies auto-immunes afin de disposer d'un chiffre de base. Or en l'absence de vaccination, lorsque la déclaration est effectuée, il n'existe pas d'interprétation.

M. Robert COHEN cite l'exemple des convulsions fébriles. Cet effet indésirable peut s'observer au décours de la vaccination. Une étude a été publiée en 2018 concernant les convulsions ayant donné lieu à une consultation dans les hôpitaux australiens. Il s'agissait de vérifier les cas où les patients avaient été vaccinés dans le mois précédent. Il en ressort que 6 % des convulsions fébriles sont survenues après une vaccination. 94 % des convulsions sont donc dues à d'autres causes. Les caractéristiques cliniques de ces convulsions fébriles survenues après une vaccination étaient identiques à celles des autres convulsions fébriles. En outre, une évolution neurologique a été réalisée sur une partie des patients, la comparaison avec les autres convulsions fébriles et les enfants n'ayant jamais convulsé n'a révélé aucune différence dans les développements neurologiques.

M. Robert COHEN souligne la difficulté de communiquer sur un phénomène complexe. Il est difficile de distinguer l'effet et l'événement indésirable, et même parmi les effets indésirables, il est impossible de savoir ce qui se serait passé dans la vraie vie, chez des enfants qui n'auraient pas été vaccinés. L'exploration d'un effet indésirable est toujours une activité très difficile. InfoVac essaie d'intervenir assez tôt en demandant aux questionnaires de poser d'abord un diagnostic clinique sans présomption d'étiologie. Les vaccins ne déclenchent aucune maladie nouvelle. La sclérose en plaques existait avant la vaccination. Quel que soit le diagnostic clinique, InfoVac demande toujours à ses questionnaires d'envoyer leur déclaration à la pharmacovigilance, la collection des cas étant absolument essentielle. InfoVac émet un avis, mais la pharmacovigilance doit pouvoir colliger tous ces cas.

M. Robert COHEN aborde ensuite la détermination du rôle causal d'un vaccin. Il cite l'énorme travail réalisé par l'Institute of Medicine (USA) et recommande la lecture du livre « *Adverse effects of vaccines* ». Celui-ci est accessible en ligne et analyse un par un les vaccins, les effets indésirables, afin de déterminer s'il existe ou non une évidence et une causalité. InfoVac n'a pas pour rôle de colliger les effets indésirables, celui-ci revenant à la pharmacovigilance, aux firmes et aux agences officielles. En revanche, InfoVac peut déterminer s'il existe un risque de poursuivre la vaccination, notamment en se servant de ce type de document qui collige tous les effets.

Mme Caroline SEMAILLE donne lecture de la **position du Collège de la Médecine Générale** qui n'a pu assister au présent comité. Celle-ci a été rédigée par M. François LACOIN, responsable du groupe médicament pour le bureau du Collège de la Médecine Générale.

« Dans le cadre des auditions menées par le CSST et suite à la lecture des documents transmis, le Collège de la Médecine Générale souhaite apporter les remarques suivantes. Le souci d'information et de transparence est tout à fait louable, et le Collège de la Médecine Générale ne peut que l'approuver. Le risque principal est d'affoler les foules en ne donnant que les informations négatives et de fournir des données qui vont être manipulées par les anti-vaccins. Il sera très difficile de faire comprendre la différence entre les signaux recueillis et l'imputabilité, d'autant plus qu'avec l'obligation, il n'existera plus de groupe contrôle pour comparer les enfants vaccinés et les non-vaccinés. Il faudra donc des mises en garde extrêmement claires et précises, pour les lecteurs de ces informations.

En outre, il est difficile de transmettre ces informations sans donner en regard les données bénéfiques en termes de vaccination sur le même site. Le Collège se permettra de transmettre une note complémentaire très prochainement au Comité scientifique. »

Questions/Réponses

M. Nicolas BRUN affirme avoir bien compris l'enjeu de la sémantique qui doit être un élément essentiel des mises en garde ou des explications pour que le public puisse comprendre les informations mises à disposition. Il note, au regard de la position du Collège de Médecine Générale, que la transparence peut être considérée, en France, comme une cause d'inquiétude de la population, alors qu'au Canada et en Italie, la situation est inverse. Le Canada met à disposition de nombreuses informations auprès du public, a étudié l'impact de cette mise à disposition du public et n'a pas constaté d'effet de panique, voire d'effet délétère sur le taux de vaccination.

M. Emmanuel GRIMPREL précise que la différence entre un effet et un événement ne relève pas d'une mise en garde, mais d'une utilisation de termes dans les catégories qui seront livrées au public de façon relativement brute avant l'analyse.

M. Nicolas BRUN reconnaît qu'il ne s'agit pas de mise en garde, mais plutôt d'explication auprès du public afin qu'il puisse comprendre la différence entre un effet et un événement, ce qui ne va pas forcément de soi.

M. Patrick MAISON revient sur le sujet de la sémantique. Plusieurs termes peuvent être utilisés : événement, effet indésirable suspecté et effet indésirable. Ils sont d'ailleurs communément utilisés au niveau international. Il n'existe pas de spécificité française en la matière. Toute maladie ou tout symptôme constituent des événements et peuvent survenir après la prise d'un médicament. Pour autant, il n'existe pas forcément, à un moment ou à un autre, une suspicion et une déclaration. Ainsi qu'une obligation de déclaration tout événement intercurrent. À partir du moment où un acte de déclaration est effectué, une suspicion d'effet indésirable existe de la part du déclarant. C'est pourquoi il est question d'effet indésirable déclaré ou d'effet indésirable suspecté. Cependant, à ce stade, le travail d'imputabilité permettant d'établir un lien de causalité n'a pas encore été réalisé. L'étape suivante permettra de déterminer la qualification d'effet indésirable, et s'il s'agit d'un effet indésirable nouveau, un signal sera émis.

M. Emmanuel GRIMPREL exprime son désaccord avec M. Patrick MAISON. Selon lui, la déclaration n'équivaut pas à une suspicion. Lorsque des produits de santé sont utilisés de manière massive dans une population, lors de soins hospitaliers quotidiens ou de l'activité clinique, les professionnels de santé déclarent ce qui se passe et ensuite, une analyse est réalisée. Il existe, à ce moment-là, une interrogation, et non une suspicion. Là encore, M. Emmanuel GRIMPREL considère que la sémantique est extrêmement précise. Si celle-ci n'est pas correctement utilisée, il existe un risque de mauvaise interprétation ou de mésinformation.

M. Robert COHEN observe que la rubrique des produits n'évoque pas les événements, mais les effets indésirables. Il n'existe pas de rubrique pour les événements indésirables, ce qui pose un problème. La majorité des analyses sur ce qui est classé dans les effets indésirables excluent l'imputabilité ou ne les reconnaissent pas. L'utilisation des termes effets, événements pose problème. Par ailleurs, M. Robert COHEN estime que la présentation de l'expérience canadienne était extrêmement rassurante dans le ton et ne présentait pas seulement des chiffres.

M. Bruno SPIRE en déduit que M. Robert COHEN n'est pas contre la transparence, à condition que les informations mises à disposition s'appuient sur des termes précis.

M. Robert COHEN le confirme.

M. Robert COHEN estime que le risque naturel et le surrisque éventuellement apporté par la vaccination doivent être clairement exposés. La vaccination entraîne nécessairement un surrisque, car il s'agit d'un médicament. Il n'est pas question d'affirmer que les vaccins n'engendrent pas de réactions secondaires, mais il convient de les apprécier à leur juste valeur.

Mme Elisabeth NICAND rejoint le propos de M. Emmanuel GRIMPREL sur la communication. Les experts scientifiques diffusent de l'information. Les membres des associations sont préoccupés par la manière dont cette information peut être traduite auprès du public. La problématique de l'ANSM est de traduire des données complexes afin de les communiquer au public. L'information doit être exhaustive et utiliser une sémantique correcte, mais dans un même temps, elle doit être compréhensible auprès du grand public. À défaut, la communication risque de ne pas atteindre son objectif.

Mme Annie BURBAUD indique qu'elle travaille au sein d'une Agence régionale de santé, qui décline notamment la politique vaccinale et a mis en place une politique de communication. Le livre « *Adverse effects of vaccines* » est certes disponible auprès du grand public, mais l'ARS Nouvelle Aquitaine a mis en place une communication ciblée sur la vaccination. Elle travaille pour la semaine européenne de la vaccination avec un consultant presse, et intègre les enjeux de sémantique. Cette année, l'Agence a essayé d'innover en matière de communication afin d'aller davantage vers le grand public. Elle a lancé une campagne sur l'ensemble de la grande région, touchant plus de 300 médias, et bénéficiant plus de 50 % des retombées médiatiques du niveau national. Elle a également mis en place des conférences-débats sur les territoires. Peu de monde y a assisté, mais l'Agence a utilisé des références, expliqué le risque naturel, le surrisque éventuel. Ces informations ont particulièrement été appréciées du grand public et des professionnels de santé. En outre, l'Agence a été sollicitée pour délivrer des formations auprès des professionnels, ces derniers n'étant pas suffisamment formés sur la vaccination. Ils ont, en particulier, besoin de disposer d'éléments de langage simples et clairs afin de répondre au public. Lorsqu'elles communiquent sur la vaccination, les ARS essaient de trouver les justes mots pour ne pas affoler le grand public et les professionnels et afin de fournir une information éclairée. L'ARS de Nouvelle Aquitaine est également présente depuis cette année sur les réseaux sociaux, car actuellement tout se joue sur ces réseaux sociaux. Mme Annie BURBAUD estime essentiel de communiquer sur les réseaux sociaux, en utilisant les bons termes, et en étant prudent sur l'emploi des termes événement et effet indésirable.

M. Robert COHEN précise son propos sur le livre « *Adverse effects of vaccines* ». Celui-ci permet de voir comment un effet indésirable est raccordé comme imputable ou possiblement rejeté par la littérature internationale. Pour un certain nombre d'effets, il n'existe pas d'argument permettant de les imputer ou non à un vaccin. Le livre a le mérite d'établir un état des lieux complet.

M. Patrick MAISON rappelle que la proposition de l'ANSM sur les indicateurs infra-annuels comprend des données sur l'activité de déclaration et le nombre de déclarations. Ainsi les déclarations sont considérées, indépendamment des événements ou des effets.

La séance est suspendue de 13 heures 15 à 14 heures 10.

M. Bruno SPIRE annonce la reprise des travaux et invite les ordres à s'exprimer.

10 Audition des ordres

M. Jean-François GERARD-VARET remercie l'ANSM de donner la parole au Conseil National de l'Ordre des Médecins (**CNOM**). Il indique qu'il remplace Jean-Marcel MOURGUES, Président de la section santé publique. Le Conseil National de l'Ordre des Médecins s'est engagé pour rétablir la confiance, à travers la publication d'articles consacrés à la vaccination dans le Bulletin de l'Ordre des Médecins, un webzine consacré à la vaccination en juin 2017 et l'organisation d'un atelier en octobre 2016 lors de l'Assemblée générale du Conseil de l'Ordre des Médecins. Le Directeur général de la Santé était présent à cet atelier et était intervenu sur les vaccinations.

Le CNOM accompagne les médecins qui rencontrent des difficultés dans leur exercice, en leur rappelant les règles du Code de la santé publique en matière vaccinale, en proposant des solutions juridiques lorsque les parents s'opposent à la vaccination. Les médecins peuvent également se tourner vers la cellule départementale du recueil des informations préoccupantes (CRIP) qui a pour mission d'évaluer la situation d'un mineur et de déterminer les actions de protection et d'aide dont il peut bénéficier. L'article L3116-4 du Code de la santé publique stipule que *« le refus de se soumettre ou de soumettre ceux sur lesquels on exerce l'autorité parentale ou dont on assure la tutelle aux obligations de vaccination prévues aux articles L. 3111-2, L. 3111-3 et L. 3112-1 ou la volonté d'en entraver l'exécution sont punis de six mois d'emprisonnement et de 3 750 euros d'amende. »*

Le CNOM accompagne également les autres professionnels de santé. À cet effet, il a rédigé un communiqué commun le 23 avril 2018 avec les autres ordres des professionnels de santé, lors de la semaine européenne de la vaccination. Les Ordres ont réaffirmé leur attachement en faveur de la vaccination en France.

Le CNOM émet un certain nombre de propositions pour améliorer la couverture vaccinale. S'agissant des vaccinateurs, il est favorable à une pluralité des professions de santé pouvant vacciner, mais en mettant en place rapidement une traçabilité des vaccinations, notamment en étendant le carnet de vaccination électronique sur le territoire. Il propose également de faciliter l'acte vaccinal pour les professionnels, tout d'abord en les informant très en amont des situations de pénurie des vaccins et des effets indésirables potentiels afin de disposer des réponses à apporter à leurs patients.

Le CNOM a contribué à l'enquête de la Cour des comptes sur la politique vaccinale en août 2017, et a retenu cinq points.

L'engagement nécessaire des professionnels de santé pour convaincre les patients passe par une formation initiale et une formation continue spécifique, par exemple par le DPC avec des sujets de santé publique. Les médecins, acteurs majeurs de la politique vaccinale, doivent être accompagnés et soutenus pour restaurer un climat de confiance avec leur patientèle. Le défaut de communication et les messages parfois contradictoires qui ont pu être émis par les pouvoirs publics sur l'intérêt des vaccinations ont mis les professionnels dans l'embarras pour convaincre de l'utilité vaccinale (par exemple sur l'hépatite B ou l'HPV). Par ailleurs, des hésitations des juridictions imputant ou non un lien de causalité entre vaccination et maladie déclarée ont jeté le trouble auprès de la population. Les textes législatifs élargissant les acteurs de la vaccination en France ne résolvent pas à eux seuls la défiance importante en matière vaccinale. Puis, dans un souci de transparence, il conviendra de réfléchir aux conséquences de l'acte vaccinal, en s'interrogeant sur les responsabilités des professionnels en cas de contre-indication médicale à la vaccination non détectée avant l'acte.

Une couverture vaccinale des professionnels de santé est incontournable. La déontologie médicale rappelle que le médecin est au service de l'individu et de la santé publique (article R4127-2 du Code de la santé publique). La vaccination contre la grippe doit être imposée à tous les professionnels qui sont en contact avec les malades, tel que cela a été initialement prévu dans les dispositions de l'article L3111-4 du Code de la santé publique.

Une traçabilité est à mettre en œuvre dans les meilleurs délais. La pluralité des acteurs de la vaccination nécessite de concevoir le plus rapidement possible l'outil permettant le meilleur suivi du statut vaccinal de chaque individu. Le CNOM plaide en faveur du carnet de santé électronique, intégré dans le DMP. De la même façon, dans un but pédagogique, les outils modernes de communication doivent permettre aux patients de connaître la date de rappel des vaccinations, par exemple via l'envoi d'un SMS automatique.

Il convient également de donner aux professionnels les moyens de vacciner les populations, en leur garantissant de façon pérenne la disponibilité de tous les vaccins, une stabilité du calendrier vaccinal et en mettant en place des campagnes de communication grand public.

Enfin, il s'agit de soutenir les professionnels de santé dans leur engagement pour la politique vaccinale. Le refus parental exprimé par les parents de procéder à la vaccination de leur enfant doit être suivi d'effet au niveau de l'administration au moment de l'inscription aux collectivités (crèche, école). En cas de refus de vaccination des parents pour leur enfant, il appartiendra à chaque professionnel de santé vaccinateur d'apporter la preuve qu'il a bien délivré l'information quant aux conséquences médicales éventuelles de la non-vaccination et du comptage par l'agent infectieux sauvage. Ceci est de nature à envisager une réflexion approfondie du champ de responsabilité de l'ensemble des acteurs de la vaccination.

M. Jean-François GERARD-VARET conclut son intervention en énonçant trois points. L'Ordre des Médecins a dénoncé à plusieurs reprises le manque de fermeté par les pouvoirs publics de la politique vaccinale en France. Il se félicite de la nouvelle législation sur les 11 vaccins obligatoires, les 11 valences. Il rappelle le primat d'une politique de santé publique qui, par essence, doit protéger le plus grand nombre des concitoyens. Le Conseil National de l'Ordre des Médecins réaffirme son engagement auprès des pouvoirs publics pour faire respecter la législation sur les vaccinations et pour inciter les médecins à déclarer les effets indésirables qu'ils seraient à même d'identifier après l'acte vaccinal.

Mme Isabelle ROUSSEL indique qu'elle représente le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (**CNOP**), et notamment la section officine, étant elle-même officinale. Elle fait également partie du projet de SPIS, le Service public d'information santé, visant à informer le grand public sur les données de santé. La vaccination sera incluse dans le projet SPIS.

Le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens est favorable à la publication de tous les éléments qui favorisent l'information, à la fois des professionnels de santé et des patients, et au bon usage de la vaccination et des vaccins. Il recommande une démarche pédagogique qui est nécessaire pour éviter l'interprétation des données qui seraient publiées sur le site. Il s'agit notamment d'expliquer au grand public le dispositif de publication de ces données, la raison de leur publication et leur contenu. Il convient également de mettre en perspective les données brutes avec le nombre de vaccins vendus, donnée issue des laboratoires. Le CNOP recommande une même démarche pédagogique concernant les événements indésirables d'intérêt particulier qui devront être particulièrement bien expliqués.

Le CNOP se déclare favorable à la proposition de l'ANSM sur le rapport annuel de sécurité vaccinale, pour les données de 2018 à partir des déclarations des industriels et des banques nationales de pharmacovigilance. Cependant, il recommande que ce rapport précise clairement que les données sont en cours d'analyse.

Concernant les données rétrospectives de 2012 à 2017, ces données seront analysées et commentées, mais le CNOP estime que la comparaison sera difficile avec les données de 2018, puisqu'entre 2012 et 2017, le portail de déclaration par les patients n'existait pas. Chaque communication sur les cas devra faire l'objet d'une présentation pédagogique, tant à destination du grand public que des professionnels de santé.

Sur la liste des indicateurs susceptibles d'être communiqués par l'ANSM et l'évolution trimestrielle du nombre total de déclarations des effets indésirables, le CNOP considère qu'elle nécessite une analyse et un décalage dans le temps par rapport aux données. Le CNOP

n'émet pas de remarque particulière sur l'évolution trimestrielle de la répartition du nombre de déclarations par gravité de l'effet indésirable, qu'il soit grave ou non grave. Concernant l'évolution trimestrielle de la répartition par type de déclarant (patient ou professionnel de santé), le CNOP s'interroge sur le traitement des cas de double déclaration, c'est-à-dire de déclarations ayant été réalisées à la fois par le patient et le professionnel de santé.

L'évolution trimestrielle de la répartition régionale de l'origine géographique du déclarant et la fréquence des types d'effets indésirables les plus fréquemment notifiés n'appellent pas de remarque particulière de la part du CNOP.

Concernant les indicateurs qui seront publiés avec une périodicité trimestrielle ou semestrielle, le CNOP déclare qu'il préfère une publication semestrielle, de manière à avoir le temps de les analyser.

Questions/Réponses

M. Bruno SPIRE souhaite entendre M. Jean-François GERARD-VARET sur les propositions de l'ANSM concernant la communication, le niveau de transparence, la pédagogie.

M. Jean-François GERARD-VARET affirme avoir déjà eu l'occasion de discuter de ce sujet avec la DGS. Il est évident qu'il convient de réaliser une communication tous azimuts, par tous les moyens possibles, et de mettre en place des formations. La communication doit être majeure sur les valences correspondant aux valences avancées il y a un ou deux ans. M. Jean-François GERARD-VARET rappelle que la région Bourgogne a été touchée il y a deux ans par une importante épidémie de méningite. Le CNOM est favorable à une communication.

M. Bruno SPIRE lui demande si le CNOM est favorable à une communication sur les effets ou les événements indésirables.

M. Jean-François GERARD-VARET le confirme.

M. Patrick MAISON demande une précision au CNOP. Il observe que le CNOP semble être d'accord sur les indicateurs trimestriels ou semestriels, mais recommande de décaler leur publication pour laisser le temps de les analyser. Dans ce cas, il ne s'agit plus de données d'activité de déclarations, mais d'un rapport de type rapport annuel.

Mme Isabelle ROUSSEL estime qu'il convient de ne pas se précipiter sur les données relatives aux effets indésirables, mais de prendre le temps nécessaire de les analyser. Le CNOP met en exergue le fait que les données doivent être analysées avant leur publication.

M. Didier LAMBERT rappelle à M. Bruno SPIRE qu'il a déclaré en début de journée qu'il n'accepterait pas que les intervenants s'expriment sur un autre sujet que celui des effets indésirables des vaccins. Or il constate que des propos ont régulièrement dérivé du sujet, sans être recadrés. Il lui semble que l'intervention de l'Ordre des Médecins ne porte pas sur les effets indésirables, mais sur la politique vaccinale. Il regrette que tous les intervenants ne respectent pas les consignes. En outre, il aurait souhaité que l'Ordre des Médecins s'engage pour que les médecins remplissent leur devoir de déclaration des effets indésirables.

M. Bruno SPIRE indique que l'Ordre des Médecins s'est engagé en ce sens dans son intervention.

M. Didier LAMBERT indique avoir davantage entendu l'Ordre des Médecins sur les avertissements concernant les parents refusant de faire vacciner leur enfant, plutôt que sur les avertissements adressés aux médecins qui ne déclarent pas les effets indésirables.

M. Vincent PERROT estime également que l'Ordre des Médecins s'est principalement exprimé sur le besoin d'information et de formation auprès des médecins pour qu'ils écoutent la parole de leurs patients, mais n'a pas évoqué les déclarations dans le système de pharmacovigilance.

Mme Elisabeth NICAND indique qu'elle assure de nombreuses formations dans le cadre de l'expérimentation de la vaccination grippale par les pharmaciens. Elle demande à Mme Isabelle ROUSSEL si, dans le cadre de son exercice au sein du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens, la question des effets indésirables et de leur communication remonte comme une préoccupation particulière chez les pharmaciens. Elle lui demande également si les pharmaciens s'interrogent sur l'utilisation qu'ils peuvent faire des données brutes que l'ANSM pourra rendre disponibles.

Mme Isabelle ROUSSEL répond qu'il est du devoir des pharmaciens de remonter les effets indésirables au niveau de la pharmacovigilance, même si actuellement ces déclarations ne sont pas suffisamment réalisées. Des actions sont mises en place dans les différentes CROP pour sensibiliser à nouveau les pharmaciens d'officine à faire remonter les effets indésirables. S'agissant de la vaccination contre la grippe, les pharmaciens n'ont pas reçu de remontées spécifiques d'effets indésirables.

M. Bruno SPIRE propose d'aborder à présent le point de vue des industriels.

11 Le point de vue des industriels

M. Bernard DAURY indique qu'il s'exprime au nom du **LEEM**, (Les Entreprises du Médicament), et qu'il est directeur de la pharmacovigilance chez GSK. Il précise que son propos est une réflexion partagée avec les autres laboratoires qui commercialisent des vaccins, à savoir Sanofi Pasteur, MSD et Pfizer.

M. Fabrice MEILLIER indique qu'il est directeur des affaires réglementaires au LEEM et est en charge de toutes les questions relatives aux vaccins.

M. Bernard DAURY remercie l'ANSM de l'invitation à ce CSST et indique que son intervention sera centrée sur la communication des données de sécurité des vaccinations obligatoires pour les enfants de moins de deux ans. Les industriels accueillent favorablement la démarche de transparence entreprise par l'ANSM. En revanche, il existe des difficultés, des incompréhensions possibles. Les industriels souhaitent souligner certains points sur la base des éléments qui ont été communiqués pour préparer cette réunion.

Les entreprises qui fabriquent les vaccins souhaitent communiquer sur les données de sécurité, afin de favoriser l'information des professionnels de santé et des patients, favoriser l'adhésion des patients à la vaccination, et participer à l'augmentation de la couverture vaccinale en France.

M. Bernard DAURY craint que la présentation des données de sécurité sur le site de l'ANSM ne soit pas suffisamment pédagogique. Il souligne les problèmes de définition et d'organisation de la pharmacovigilance. Celle-ci doit être expliquée dans sa totalité au niveau national et Européen. En effet, certains cas sont déclarés auprès des laboratoires, il convient de ne pas les ignorer, y compris dans la communication. Les définitions des termes événement et effet constituent un point majeur, dans la mesure où la réglementation oblige les professionnels de santé à déclarer un événement dès lors qu'il est suspecté, alors que les laboratoires pharmaceutiques doivent déclarer tous les événements. Cet aspect devra être pris en considération lorsque l'ensemble des cas déclarés au CRPV et aux laboratoires sur 2018 seront réunis.

M. Bernard DAURY souligne un autre point majeur. La méthode d'imputabilité qui sera utilisée devra faire l'objet d'explications sur le site de l'ANSM. En France, une méthode d'imputabilité

est employée, mais il en existe d'autres dans le monde. Les limites de la notification spontanée ont été citées par d'autres intervenants, M. Bernard DAURY ne souhaite pas y revenir. En revanche, il insiste sur la notion d'événement rapporté. Le patient et le professionnel de santé disposent d'éléments de base, de référence : le patient a accès à la notice patient qui se trouve dans la boîte, et le professionnel de santé a accès au résumé des caractéristiques du produit (RCP). À la consultation de ces RCP, il est possible de lire des informations divergentes (libellés non identiques pour une même molécule), en fonction de l'ancienneté et des médicaments. Il existe également une notion d'événement rapporté qui apparaît dans des RCP et des notices. Ce vocabulaire devra être expliqué dans la démarche pédagogique et didactique.

En outre, les industriels estiment qu'il est important de rappeler aux patients qui liront les données qu'ils doivent évoquer avec un professionnel de santé leurs inquiétudes. En effet, seul le professionnel de santé connaît l'environnement du patient et peut répondre à ses questions spécifiques.

Les industriels sont favorables à une publication des indicateurs tels que présentés par l'ANSM. Cependant, ces indicateurs trimestriels ou semestriels doivent être accompagnés d'une analyse, même si elle est minime.

Les industriels attirent l'attention de l'ANSM sur un point majeur, à savoir les événements indésirables d'intérêt particulier. L'ANSM a choisi une liste d'événements, mais elle devra expliquer les raisons de ce choix. En effet, l'apparition d'un événement dans cette liste ne doit pas laisser penser qu'un effet est suspecté alors qu'il ne s'agit que d'un événement.

Les limites de la pharmacovigilance spontanée ont été évoquées dans d'autres interventions. Les industriels estiment qu'il est important que l'ANSM procède à une analyse de la littérature lorsqu'une publication porte sur un événement indésirable grave d'intérêt particulier. Si des études épidémiologiques sont publiées, il serait également intéressant de les communiquer sur le site de l'ANSM. En outre, les industriels suggèrent à l'ANSM d'exposer l'avis d'un spécialiste de la pathologie concernée, en cas d'événement indésirable d'intérêt particulier. Ils observent qu'un nombre important d'indicateurs a été retenu et estiment primordial de veiller à ce que seule l'information pertinente soit abordée et compréhensible.

Enfin, les industriels souhaiteraient être informés de ce que l'ANSM prévoit de publier, non pas pour validation mais afin de rassurer les patients et les professionnels de santé qui interrogent les laboratoires et préparer une réponse en cohérence avec les informations qui seront publiées.

Questions/Réponses

M. Didier LAMBERT s'enquiert de la remontée des effets indésirables aux services officiels de pharmacovigilance et à l'industrie. En 2008, quand le DT-Polio sans aluminium a été retiré du marché, en raison d'une prétendue hausse des effets indésirables. Sur 31 effets indésirables survenus, trois avaient été déclarés aux services de pharmacovigilance officiels et les autres à l'industrie. M. Didier LAMBERT s'étonne d'un tel décalage et souhaite en connaître la raison. En outre, M. Didier LAMBERT recommande que les précisions demandées sur les événements sensibles soient exhaustives, car il existe un risque d'interprétation ou un questionnement sur la réalité du lien entre la maladie et la vaccination. Il conviendra de préciser que la justice reconnaît le lien, car elle reconnaît une grande probabilité de lien par rapport à une grande probabilité de non-lien. Enfin, M. Didier LAMBERT ne comprend pas pourquoi l'industrie pharmaceutique a retiré de la commercialisation en décembre 2017 le vaccin ROUVAX, le seul vaccin monovalent contre la rougeole, et pourquoi l'ANSM a laissé faire les industriels.

M. Bruno SPIRE prévient que cette dernière interrogation ne fait pas partie du thème de la présente consultation.

M. Didier LAMBERT s'étonne que cette remarque lui soit adressée, pour la deuxième fois, à lui seul.

M. Bruno SPIRE confirme que la dernière question de M. Didier LAMBERT ne concerne absolument pas le sujet de la consultation.

Mme Sylvie QUELET souhaite savoir si les déclarations reçues par les industriels émanent principalement des professionnels de santé ou de patients. En outre, elle demande si le site du LEEM comprend une rétro-information et si oui, sous quelle forme.

M. Bernard DAURY répond que les remontées émanent principalement des professionnels de santé, mais le pourcentage provenant des patients est loin d'être négligeable. Les industriels traitaient d'ailleurs les cas des patients avant qu'ils ne le soient par l'ANSM. Les informations figurant sur les sites des différents industriels répondent à une réglementation très précise. L'industrie pharmaceutique ne peut pas communiquer de la même façon qu'une Autorité sur le produit. Le site rappelle qu'en cas de survenue d'un effet indésirable après la prise d'un médicament, il convient d'adresser une déclaration auprès du service de pharmacovigilance. En revanche, sur le site, il n'est pas développé d'informations spécifiques sur les cas de pharmacovigilance. M. Bernard DAURY affirme qu'il ne comprend pas la question de M. Didier LAMBERT sur les déclarations. En effet, l'industrie pharmaceutique entre dans sa base de données tous les événements qui lui sont remontés, et les communique, le cas échéant, aux autorités de santé conformément à la réglementation. Elle est d'ailleurs régulièrement inspectée par les autorités, dont l'ANSM, pour vérifier si cette réglementation est respectée.

Mme Caroline SEMAILLE indique à M. Didier LAMBERT qu'elle pourra répondre hors séance aux questions qui dépassent le périmètre de la consultation.

Mme Elisabeth NICAND demande si les événements indésirables concernant les produits commercialisés par GSK en dehors de la France sont remontés à l'ANSM.

M. Bernard DAURY explique que des rapports périodiques de sécurité sont établis au niveau de la maison-mère du laboratoire, qui collecte l'ensemble des informations sur les événements indésirables, qu'ils soient signalés spontanément, issus de la littérature scientifique ou des études cliniques. Une réglementation existe en la matière et l'ANSM a accès à ces rapports internationaux.

M. Patrick MAISON observe que les industriels demandent une analyse a minima des indicateurs semestriels ou trimestriels. Il rappelle que si l'analyse va trop loin, la publication ne porte plus sur les indicateurs de déclaration, mais s'apparente au rapport annuel. Il demande à M. Bernard DAURY ce qu'il entend par analyse a minima.

M. Bernard DAURY répond que l'analyse a minima des indicateurs permet de déterminer les évolutions, les tendances, l'existence ou non d'éléments spécifiques. Pour les événements d'intérêt particulier, les industriels proposent la publication d'avis d'experts.

Mme Caroline SEMAILLE fait remarquer que les industriels rejoignent la demande du CNOP en matière d'analyse des indicateurs semestriels ou trimestriels de déclaration. La publication des données pourra être accompagnée de précautions, mais il ne sera pas possible de réaliser une analyse poussée. Le flux de déclarations peut être communiqué très rapidement, mais il le sera de manière brute, en indiquant éventuellement des limites très générales.

M. Bernard DAURY précise que la précaution évoquée par les industriels est aussi une analyse a minima.

Mme Caroline SEMAILLE en déduit que les industriels émettent la même réserve que le CNOP sur le fait de publier des données brutes de manière régulière sur le site.

M. Didier LAMBERT indique à Mme Caroline SEMAILLE qu'il ne souhaite pas particulièrement qu'elle réponde à ses questions à la place de l'industrie et que sa question s'adresse plutôt au corps médical. Il demande à M. Bernard DAURY pourquoi, dans le cas précis du DT-Polio sans aluminium, il existe 10 fois plus de déclarations de professionnels de santé à l'industrie qu'aux services officiels de pharmacovigilance.

M. Bernard DAURY affirme qu'il ne peut répondre sur le cas précis évoqué par M. Didier LAMBERT car il ne concerne pas son laboratoire.

M. Didier LAMBERT redit qu'en fait il s'étonne du réflexe de la profession médicale de déclarer à l'industrie plutôt qu'aux services officiels de pharmacovigilance.

M. Bernard DAURY indique que d'une manière générale, la répartition est de deux tiers déclarés par les professionnels de santé, un tiers par les patients. Cette répartition avait par ailleurs été précisée dans la matinée pour l'année 2017 par l'ANSM (Monsieur Patrick MAISON).

M. Didier LAMBERT indique qu'il semble exister une particularité sur le cas précis évoqué.

Mme Annie BURBAUD note que les industriels suggèrent d'éventuellement limiter le nombre d'indicateurs. Elle demande à M. Bernard DAURY quel est l'indicateur qu'il ne serait pas nécessaire de publier, parmi ceux proposés par l'ANSM.

M. Bernard DAURY estime que l'indicateur par région sera difficile à construire, car les industriels ne disposent pas de cette information sur leurs fiches. Par conséquent, il s'interroge sur l'utilité de cet indicateur étant donné qu'il ne pourra pas être exhaustif.

M. Patrick MAISON précise que les indicateurs portent sur les cas remontés aux centres régionaux de pharmacovigilance. Il est, en effet, difficile d'intégrer les cas remontés aux laboratoires dans ces indicateurs.

M. Bruno SPIRE propose de passer au débat général sur l'ensemble des points de vue exprimés depuis le début de la journée. Il indique que ce débat vise à éclairer le Comité pour bâtir des recommandations.

12 Échanges/Questions réponses

M. Bruno SPIRE lance le débat en relevant les deux termes qui sont le plus fréquemment ressortis au cours des différentes interventions, à savoir la transparence et la pédagogie. Il note un certain clivage entre, d'un côté les points de vue qui mettent la pédagogie dans l'analyse et, de l'autre ceux qui mettent la pédagogie dans l'explication, et pas forcément dans l'analyse. Les industriels, les pharmaciens estiment qu'en l'absence d'analyse, les données seront trop compliquées à expliquer, alors pour d'autres, il convient d'expliquer en quoi il est intéressant de récupérer une information qui n'est pas encore analysée, mais qui est une première étape avant une analyse. M. Bruno SPIRE propose de débattre de ce point. En outre, il invite les intervenants à bien se positionner sur les propositions de l'ANSM, sur l'utilisation de données issues à la fois de la pharmacovigilance et du médico-administratif afin de construire une analyse la plus complète possible et couvrir les limites de la pharmacovigilance.

M. Bruno SPIRE lance également le débat sur la transparence des données recueillies par l'ANSM et sur le risque que d'autres acteurs, comme des associations, construisent leur propre

système de recueil d'événements, sans toutefois offrir toutes les garanties et les précautions que peut offrir une autorité comme l'ANSM.

Mme Isabelle ROUSSEL précise que le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens est totalement favorable à une transparence des données, mais alerte sur le risque de mauvaise interprétation de ces données et de publier des données brutes susceptibles de provoquer des angoisses n'ayant pas lieu d'exister.

M. Didier LAMBERT affirme qu'E3M demande effectivement la transparence dès le recueil des données. Cette transparence suppose l'établissement de partenariats et que tous les acteurs aient envie de s'impliquer dans ces partenariats. L'Association se déclare prête à travailler en partenariat avec l'ANSM. En outre, elle estime très important de réaliser un travail simultané ou en complémentarité entre les données médico-administratives et celles issues de la pharmacovigilance.

Mme Aurore GOURAUD réinterroge sur cette notion de données brutes transparentes sans analyse et délivrées en temps réel, puisque sans analyse, et la manière dont elles peuvent être comprises par le public. Par exemple, la mort subite du nourrisson survient dans la population générale, que l'enfant soit vacciné ou non. Le taux est d'ailleurs relativement stable d'une année à l'autre. Les données brutes comprendront des notifications de mort subite du nourrisson, le nombre de décès sera indiqué. Mme Aurore GOURAUD demande si ce type d'information doit être publié en l'état ou s'il convient d'ajouter quelques notions d'interprétation et d'indiquer que ces cas seront analysés dans le rapport annuel de sécurité dans le détail.

M. Didier LAMBERT considère que le caractère polémique du sujet ne doit pas exclure automatiquement des informations communiquées. En revanche, il convient de bien réfléchir à la manière dont il peut être pris en compte. Dans l'analyse qui sera régulièrement réalisée, il faudra intégrer le fait que peu de personnes ne sont pas vaccinées dans la population générale, ou étudier des populations particulières qui n'ont jamais été vaccinées. Il faudra aussi accepter tous ensemble d'approfondir l'analyse afin de mieux connaître les liens avec la vaccination.

M. Bruno SPIRE suggère de préciser que la déclaration constitue un stade préliminaire permettant de savoir ensuite si le cas est lié ou non à la vaccination. Il estime que cette explication peut être fournie sur le site, pour peu qu'elle soit élaborée par des experts de la communication.

M. Bernard DAURY précise que même si la date d'arrêt de l'effet du vaccin est difficilement identifiable, pour autant un événement indésirable survenant après vaccination ne doit pas être considéré comme relié uniquement sur la base d'une relation temporelle, même si un lien de causalité ne peut être exclu. Il conviendra d'être très précis sur cette explication.

M. Bernard DAURY fait référence à la discussion sur le point figurant dans le document remis par l'ANSM pour préparer le CSST.

Mme Patricia MERHANT-SOREL (Petit Ange) rejoint M. Didier LAMBERT sur l'utilité de mettre en place des partenariats. Il est, en effet, très important de communiquer ensemble. Cependant, elle souligne la difficulté de les établir en raison des divergences de positions, de combats, d'attentes. Mme Patricia MERHANT-SOREL reconnaît que lorsque l'ANSM l'a contactée pour être auditionnée, elle ne connaissait pas vraiment l'Agence. Elle a alors consulté Internet et le site de l'ANSM. Puis, lorsqu'elle a demandé aux membres de la page Facebook de l'Association de lui fournir leurs données, leurs réflexions, elle a senti que la population ne connaissait pas non plus l'ANSM. Par conséquent, elle estime qu'un partenariat entre l'ANSM et les associations de patients pourrait permettre de renvoyer le public consultant les sites des associations vers les rapports publiés par l'ANSM. Un tel partenariat constitue, selon elle, un bon moyen de communiquer ensemble.

Mme Caroline SEMAILLE reconnaît que l'ANSM est peu connue du grand public. Elle est un peu mieux connue des professionnels de santé. Les changements de noms ne facilitent pas

la connaissance de l'institution auprès du public. Elle estime qu'il est en effet très important de faire des liens entre les sites Internet des associations et celui de l'ANSM. Au-delà de cela, un site officiel sur la vaccination existe, vaccination-info-service.fr. Il est coordonné par Santé publique France et l'ANSM contribue à ce site. Mme Caroline SEMAILLE encourage les associations de patients à faire des liens vers ce site ainsi que sur celui de l'ANSM, l'idée étant que le site de l'Agence complète le site vaccination-info-service.fr.

Mme Patricia MERHANT-SOREL souligne que dans le nom de l'ANSM, figure le terme de sécurité. La population émet justement une demande de sécurité sur les médicaments, de transparence. Il est donc important que l'ANSM se fasse connaître auprès du grand public pour que la population sache qu'il existe en France des organismes qui s'occupent de la sécurité et du contrôle.

Mme Sylvie QUELET ajoute que depuis deux ans, Santé publique France travaille sur le site vaccination-info-service.fr. Il comprend un volet pour le grand public et un volet pour les professionnels de santé. Ce site se veut être le site référent des autorités de santé pour traiter de la vaccination en général, du rationnel de la vaccination, de chaque vaccin, de la maladie, de l'épidémiologie de cette maladie, du schéma vaccinal. Pour ce qui concerne la disponibilité des vaccins et les effets secondaires, un renvoi est effectué de manière transparente sur le site de l'ANSM. Le site atteint un nombre de visites de près de quatre millions. Sa notoriété commence à s'accroître. Mme Sylvie QUELET considère également intéressant que les associations de patients le relaient.

M. Vincent PERROT propose, quant à lui, d'effectuer un relais dans l'autre sens, c'est-à-dire du site de l'ANSM vers les sites des associations.

M. Nicolas BRUN espère que la mise en place du service public d'information santé qui se regroupera sous le terme santé.fr permettra une entrée plus facile vers les sites des différentes autorités et agences de santé. Il indique avoir participé à la commission Fischer, et à cette occasion, il a réalisé les difficultés rencontrées par l'expertise dont la parole est aujourd'hui remise en cause. Cette remise en cause participe clairement à l'hésitation vaccinale. Ce n'est pas parce qu'une Agence fournit une information que celle-ci sera crue par la population. Dans ce contexte, les partenariats et les relais associatifs ont toute leur importance. Les relais seront d'autant plus facilités qu'il existera une collaboration préalable entre les différents acteurs, même si ces derniers ne sont pas forcément tous d'accord sur un même positionnement contentant les uns et les autres. En outre, il est important de travailler sur la forme de l'information délivrée. Certains indicateurs pouvant paraître complexes deviennent tout à fait compréhensibles et lisibles s'ils sont présentés sous la forme d'une infographie claire. Il convient donc de travailler à la fois sur le fond et la forme. Les partenariats sont importants, à condition d'accepter la discussion. La concertation citoyenne sur la vaccination a aussi montré que les professionnels de santé se posaient de nombreuses questions. L'hésitation vaccinale ne provient pas uniquement du grand public, mais également des professionnels de santé. Naturellement, le public demande des informations à un professionnel de santé de proximité (pharmacien, infirmière, médecin), mais si le professionnel répond qu'il ne sait pas, il sera difficile de vaincre l'hésitation vaccinale.

M. Didier LAMBERT estime que les professionnels de santé ont peut-être raison d'hésiter.

M. Nicolas BRUN estime que dans ce contexte, il est essentiel de collaborer en amont pour régler ces problèmes et trouver un positionnement acceptable et qui participe à l'acculturation de l'ensemble de la population sur le sujet de la vaccination.

M. Bruno SPIRE résume les propos des intervenants précédents et essaie de dresser le portrait du site d'information idéal. L'accès à ce site devrait être facile, quelle que soit la recherche lancée sur le sujet de la vaccination. Il devrait regrouper l'ensemble des informations sur la vaccination. Il faudrait qu'il soit co-construit avec les associations, les professionnels, de manière à travailler ensemble la ligne directrice du site. Le site devrait être convivial, didactique et compréhensible par n'importe quelle personne le consultant.

Mme Sylvie QUELET préconise que le site soit rédigé dans un français facile à comprendre, afin d'être le plus accessible possible.

M. Vincent PERROT abonde dans ce sens. Le site devrait également permettre de comparer les résultats d'une année sur l'autre, de se focaliser sur ce qui est nouveau sans se perdre dans une multitude d'informations.

M. Bruno SPIRE retient que le site doit être évolutif.

Mme Elisabeth NICAND revient sur les indicateurs qui seront publiés trimestriellement ou semestriellement. Ils définiront un niveau d'information qu'il faudra communiquer. Une étape d'interprétation et d'assimilation des données est nécessaire, de façon à ce que les données récoltées et analysées avec des niveaux de granularité qui restent encore à définir, parlent à la personne qui interrogera le site. Les informations ne doivent pas être présentées uniquement sous forme de pourcentages, d'écart-types.

M. Bruno SPIRE rejoint ce point de vue. La proposition d'intégrer les associations dans ce processus de communication est importante, car elles disposent d'une expertise sur la façon de communiquer des éléments précis et en même temps vulgarisés pour le public cible. M. Bruno SPIRE évoque un journal de vulgarisation sur le VIH destiné aux patients (Remaides). À l'hôpital, les infirmières le prenaient avant les patients, car la publication comportait une information déjà synthétisée et accessible. Cet exemple montre qu'il est possible d'expliquer des informations compliquées. Certaines personnes disposent d'ailleurs de cette expertise et peuvent expliquer des informations compliquées, sans recourir à des écart-types et des moyennes.

Mme Sylvie QUELET craint que la publication des indicateurs n'entraîne un biais de notifications supplémentaires, au moins pendant les premières années. Il conviendra de préciser que les effets secondaires n'augmentent pas, mais que c'est la notification de ces effets secondaires qui augmente.

Mme Catherine GACHES indique que les personnes souhaitant réaliser une déclaration ont besoin d'un avis médical, mais elles ne souhaitent pas demander à leur médecin de les aider pour effectuer cette déclaration, car elles craignent de ne pas être soignées par la suite, ou de ne pas être accompagnées pour leur pathologie. L'ANSM doit être consciente que certains médecins refusent de soigner les patients qui déclarent une sclérose en plaques, un lupus, ou une polyarthrite suite à une vaccination.

M. Didier LAMBERT confirme l'existence de tels cas pour les patients atteints de myofasciite à macrophages, et laisse entendre qu'il ne s'agit pas de cas isolés. Il existe un véritable tabou sur la vaccination, un manque notable de transparence. Si l'ANSM souhaite que sa communication fonctionne, la transparence doit être totale. Une communication de qualité, avec des infographies, ne fonctionnera pas si les personnes ne sont pas certaines que la source même des données est fiable et sincère. La transparence dans le recueil des données est absolument essentielle.

Mme Catherine GACHES estime que le fait de nier les effets secondaires survenus suite aux différents scandales sanitaires de ces dernières années entraîne une perte totale de confiance du grand public envers les autorités.

Mme Carmen HADEY (SOS hépatites) affirme que les vaccins sont des médicaments, et comme tout médicament, ils ont des effets secondaires. Le plus important est de les prendre en compte.

M. Bruno SPIRE comprend que la demande porte sur une pédagogie autour du bénéfice/risque, sans nier le risque.

M. Didier LAMBERT rappelle qu'il existe deux types de bénéfice/risque, le bénéfice/risque individuel et le bénéfice/risque collectif. L'Association E3M est contre l'obligation vaccinale, mais M. Didier LAMBERT ne développera pas ici ce sujet, car il se situe en dehors du champ de la présente consultation. Il considère que la relation entre le patient et son médecin traitant est essentielle et que le principe de la vaccination doit se décider dans cette relation, en tenant compte des deux dimensions du bénéfice/risque. Le bénéfice/risque collectif existe. M. Didier LAMBERT estime qu'il est évident que plus l'entourage des personnes immunodéprimées sera vacciné, plus ces dernières seront protégées. Cependant, il convient de ne pas nier non plus le bénéfice/risque individuel. Des parents présentant une myofasciite à macrophages dans le nord de la France ont demandé une contre-indication pour leur enfant, mais celle-ci ne leur a pas été accordée par leur médecin traitant. Le maire de la commune a alors porté l'affaire devant les tribunaux. M. Didier LAMBERT souligne l'incohérence de ce type de situation.

Mme Catherine GACHES affirme qu'elle rencontre cette même problématique avec des familles dont les enfants sont nés après le 1^{er} janvier 2018, et notamment concernant l'Infanrix hexa alors même qu'il existe des pathologies notifiées dans les notices.

M. Bruno SPIRE indique qu'il est donc important d'avoir un site qui informera aussi bien les professionnels de santé que le grand public, sur les contre-indications vaccinales. L'information sera utile pour dépassionner le débat.

M. Didier LAMBERT estime, quant à lui, qu'il est nécessaire que cette information soit bien discutée, voire qu'elle fasse l'objet d'un consensus.

Mme Catherine GACHES revient sur la mort subite du nourrisson. Le médecin-conseil de l'Association REVAV lui a demandé d'interpeller le CCST sur la nécessité, en cas de mort subite du nourrisson, de réaliser une enquête approfondie, demandant notamment si une vaccination a été effectuée dans les 72 heures qui précèdent le décès.

Mme Caroline SEMAILLE indique qu'un protocole d'enquête existe après une mort subite du nourrisson. Elle repose sur une série d'examen, qui peuvent aller jusqu'à l'autopsie, si les parents acceptent. Toutes les morts subites ne font pas l'objet du protocole, car les parents ne l'ont pas souhaité ou il ne leur a pas été proposé.

Mme Catherine GACHES estime que certains parents l'ont demandé et ne l'ont pas obtenu.

Mme Caroline SEMAILLE réaffirme qu'il existe un protocole approfondi après une mort subite du nourrisson.

M. Didier LAMBERT réaffirme, quant à lui, la nécessité d'une transparence totale.

En l'absence d'autre demande de parole, M. Bruno SPIRE lève la séance des auditions. Les membres du CSST continueront leurs travaux à huis clos et délibéreront. Il remercie tous les intervenants auditionnés pour leurs contributions.

Les membres auditionnés quittent la séance.

La séance est suspendue de 15 heures 25 à 15 heures 40.

13 Liste des abréviations

ADRreports.eu	Site internet public de l'agence européenne du médicament pour la consultation des déclarations des effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation de médicaments
ALD	Affection de Longue Durée
ARS	Agence Régionale de Santé
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
CEREDIH	CEntre de REférence des Déficits Immunitaires Hérititaires
CNOM	Conseil National de l'Ordre des Médecins
CNOP	Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CoMO	Confédération of Meningits Organisations
CRPV	Centres Régionaux de PharmacoVigilance
DCIR	Datamart de Consommation Inter Régime (Ensemble des données individuelles des bénéficiaires de l'Assurance maladie)
DGS	Direction Générale de la Santé
DIP	Déficits immunitaires primitifs
DTP Ca-Hi	Diptérie, Tétanos, Poliomyélite, Coqueluche, Haemophilus influenzae b
DTP Ca-Hi-HBV	Diptérie, Tétanos, Poliomyélite, Coqueluche, Haemophilus influenzae b et Hépatite B
DT-Polio	Diptérie (D), Tétanos (T), Poliomyélite
EI	Effets Indésirables
Eudravigilance	Base de données de pharmacovigilance de l'union européenne
HBV	Hépatite B
HPV	Human Papillomavirus
INPES	Institut national de Prévention et d'Education pour la Santé
LEEM	Les Entreprises du Médicament
ONIAM	Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RCP	Résumés des Caractéristiques des Produits
REVAHB	Réseau des Victimes des Vaccins Hépatite B
REVAV	Réseau des Victimes d'Accidents Vaccinaux
ROR	Rougeole Oreillons Rubéole
ROSP	Rémunération sur Objectifs de Santé Publique
SNDS	Système National des Données de Santé