

Secrétariat du Conseil d'administration

Conseil d'administration

Procès-verbal du séminaire du Conseil d'administration du 13 février 2014

Administrateurs présents :

Agnès JEANNET, présidente du Conseil d'administration
Claude PIGEMENT, vice-président
Catherine CHOMA, représentant la Direction générale de la santé
Guillaume DEDET, représentant la Direction de la sécurité sociale
Patrick POURIAS, représentant la Direction générale de l'offre de soins
Alain BOULANGER, représentant la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
Gérard BAPT, député
Laurence COHEN, sénatrice
François ALLA, représentant les régimes obligatoires d'assurance maladie (CNAMTS)
Anne Claude CREMIEUX, représentant des régimes obligatoires d'assurance maladie (MSA)
Martial FRAYSSE, représentant l'Ordre national des pharmaciens
Gérard BECHER, représentant les associations d'usagers du système de santé (UFC-Que Choisir)
Jacques BERNARD, représentant les associations d'usagers du système de santé (Alliances Maladies rares)
Paul GIMENES, représentant association d'usagers du système de santé (Alliance maladies rares)
Bernadette DEVICTOR, personnalité qualifiée
Ophélie BROCA, représentante du personnel
Xavier CHENIVESSE, représentant du personnel

Autre participant administrateur:

Sophie CASANOVA, représentant la Direction de la sécurité sociale

Administrateurs absents ou excusés

Benoît VALLET, Directeur général de la santé
Marie-Christine FAVROT, représentant la Direction générale de la santé
Emmanuelle JEAN, représentant la Direction générale de la santé
Jean-Marc BETEMPS, Secrétariat général des ministères chargés des affaires sociales
Valérie SALOMON, représentant la Direction générale de l'offre de soins
Pierre ANGOT, représentant la Direction générale de la compétitivité, de l'industrie et des services
Jacques DEMOTES-MAINARD, représentant la direction générale de la recherche et de l'innovation
Catherine CHAPEL, représentant la direction générale de la recherche et de l'innovation
Aude VALERY, représentant la direction du budget
Stéphane RENAUDIN, représentant la direction de l'Union européenne
Sandrine HUREL, députée
Arnaud ROBINET, député
Bernard CAZEAU, sénateur
Alain MILON, sénateur
Isabelle ADENOT, représentant l'Ordre national des pharmaciens
François WILMET, représentant de l'Ordre national des médecins

Personnes participant aux débats avec voix consultative

Dominique MARANINCHI, directeur général
Sylviane LEGER, contrôleur général économique et financier
Annick ALPEROVITCH, présidente du Conseil scientifique

Assistaient le directeur général

Béatrice GUENEAU-CASTILLA, directrice générale adjointe
Mélanie CAILLERET, chef de cabinet auprès de la direction générale
Marie BALLAND, directrice des ressources humaines
Wenceslas BUBENICEK, directeur de la qualité, des flux et référentiels
Suzanne COTTE, directrice de la communication et de l'information
François DAZELLE, directeur de l'administration et des finances
Cécile DELVAL, directrice de l'évaluation
Joseph EMMERICH, directeur des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie
Nicolas FERRY, directeur des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins
Laurent LEMPERER, directeur des contrôles
Carole LE SAULNIER, directrice des affaires juridiques et réglementaires
Gaëtan RUDANT, directeur de l'inspection
Nicolas THEVENET, directeur des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques
Philippe VELLA, directeur des médicaments génériques, homéopathiques, à base de plantes et des préparations
Mahmoud ZUREIK, directeur de la stratégie et des affaires internationales

Autres participants ANSM

Isabelle SAINTE-MARIE, chef de Pôle Vaccins/Médicaments dérivés du sang – Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins
Alexis JACQUET, évaluateur vigilance (pharmacovigilance) – Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins
François CANO, chef de Pôle libération de lots et surveillance du marché des produits biologiques
François BRUNEAUX, direction de la surveillance
Nathalie RICHARD, directrice adjointe - direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Sylvain GUEHO, chef de Pôle antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, stomatologie et ophtalmologie, direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Annie LORENCE, référent RTU – direction de l'évaluation
David TRIVIE, direction de l'administration et des finances
Laurent FLEURY, chef de Pôle animation scientifique - direction de la stratégie et des affaires internationales

Autres participants

Evelyne DECULLIER - Hospices civils de Lyon
Romain GHERARDI - INSERM - Hôpital Henri Mondor
Laure HUOT- Hospices civils de Lyon
Didier LAMBERT - Association E3M
Marie LOCHU - Association E3M
Patrick PERETTI WATEL - INSERM UMR912
Pierre VERGER - INSERM UMR912

Secrétariat du Conseil d'administration

Ordre du jour réalisé

1	INTRODUCTION	4
2	POINTS D'ACTUALITE	4
3	ENREGISTREMENT ET SURVEILLANCES DES VACCINS A L'ANSM	5
3.1	Introduction	5
3.2	Echanges sur les études concernant les myofasciites à macrophages	6
3.3	Echanges sur le projet « Perceptions de la sécurité et de l'efficacité des vaccins dans la population en France : rôle des sources d'information et du statut social »	10
3.4	Programme de surveillance d'un vaccin contre la méningite B (Bexsero)	14
3.5	Discussion	15
4	UTILISATION DES ANTI-VEGF DANS LE TRAITEMENT LOCAL DE LA DLMA ET AUTRES RETINOPATHIES	15
4.1	Présentation des anti-VEGF	15
4.2	Echanges avec Evelyne Decullier et Laure Huot sur la revue des essais cliniques	18
4.3	Environnement juridique	19
4.4	Discussion	20

Agnès JEANNET ouvre la séance à 9 heures 35.

1 Introduction

Mme JEANNET rappelle qu'il s'agit du troisième séminaire du Conseil d'administration. A la demande de M. Jacques Bernard, il a été convoqué dans une configuration ouverte aux suppléants, compte tenu de la dimension scientifique, et non gestionnaire, des sujets abordés ce jour. Par ailleurs, une association de patients sera auditionnée au cours de ce séminaire, à la demande de Mme Laurence Cohen.

M. MARANINCHI indique qu'après trois points d'actualité, le séminaire abordera la problématique des vaccins, à travers plusieurs points de vue, puis celle de l'utilisation des anti-VGEF dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), principale cause de cécité, par le biais de trois présentations d'invités extérieurs.

2 Points d'actualité

M. MARANINCHI évoque trois points d'actualité.

- **La journée d'information et d'échange entre l'Agence et les associations**

Le 22 janvier 2014 s'est tenue la deuxième journée d'information et d'échange entre l'ANSM et les associations de patients et d'usagers des systèmes de santé. Une centaine de représentants d'associations y ont participé. Cette journée a introduit l'installation et les travaux du comité d'interface avec ces parties prenantes privilégiées. Un point a notamment été fait sur les financements apportés par l'Agence aux projets des associations dans le cadre de l'appel à projets. Il précise que dans ce cadre, près de 500 000 € ont été accordés par l'Agence ces deux dernières années.

- **La présentation du Plan cancer 2014-2019 par le Président de la République et ses impacts sur l'ANSM**

Le 4 février 2014, le Président de la République a présenté le plan Cancer, dont quatre objectifs concernent particulièrement l'ANSM :

- accompagner les évolutions technologiques et thérapeutiques,
- accélérer l'émergence de l'innovation au bénéfice des patients,
- conforter l'avance de la France dans la médecine personnalisée,
- réduire les risques de séquelles et de second cancer.

- **La déontologie de l'expertise**

M. MARANINCHI évoque notamment la sortie d'un livre écrit par un ancien salarié de l'industrie pharmaceutique. L'ANSM est particulièrement vigilante au sujet de la déontologie, ce sujet sera d'ailleurs traité lors d'un prochain Conseil d'administration.

M. BERNARD évoque les commentaires des participants à la journée d'échange entre l'Agence et les associations. En premier lieu, tous les participants ont apprécié la présence quasi constante de Monsieur Maraninchi et de Madame Jeannet. De plus, les participants ont souligné la qualité des interventions des membres de l'Agence ; ils en ont apprécié la compétence, la liberté de parole, ainsi que les interventions nombreuses et fortes. En revanche, M. BERNARD regrette que les interventions de certaines associations aient parfois été trop véhémentes. Les participants regrettent l'écart important entre les déclarations de l'ANSM et la réalité de ses relations avec le public associatif. Ainsi, les délais de réponses de l'ANSM demeurent trop importants ; des progrès restent à faire en ce domaine.

M. MARANINCHI remercie Monsieur Bernard et souligne que l'Agence s'engage à répondre plus rapidement aux demandes des associations. Un bilan régulier de ces réponses sera présenté au Comité d'interface de l'Agence avec les associations. Par ailleurs, M. MARANINCHI rappelle la présence de représentants des patients au sein des Commissions. Cette pratique est en train de se diffuser également à l'échelle européenne.

Mme BROCA remercie également Monsieur Bernard. Elle se réjouit que l'ANSM poursuive son partenariat fort avec les associations, qui avait été initié dès 2004.

M. PIGEMENT rappelle le rôle très important de l'Agence par rapport aux priorités du Plan Cancer présenté par le Président de la République. Quant à la journée d'échange avec les associations, il souligne la qualité et la richesse des débats et des échanges qui se sont tenus à cette occasion. L'Agence a un rôle d'interface à jouer avec les usagers et les professionnels de santé. Cette journée participe à la mission d'ouverture vers l'extérieur de l'Agence.

M. PIGEMENT évoque ensuite l'ouvrage cité par Monsieur Maraninchi : il semble ne porter que sur l'Afssaps et non sur l'ANSM, qu'il ne met donc pas en cause.

Enfin, M. PIGEMENT pointe un sujet de plus en plus sensible : l'inscription du paracétamol sur le répertoire des génériques. Ce dossier est complexe et soulève des enjeux de santé publique et économique. Il peut devenir un sujet politique extrêmement sensible.

3 Enregistrement et surveillances des vaccins à l'ANSM

3.1 Introduction

Nicolas FERRY rappelle que la vaccination est une intervention délicate sur le système immunitaire, dans un but prophylactique (virus, bactéries, parasites, toxines...) ou thérapeutique (cancers et maladies chroniques).

La vaccination constitue une avancée majeure pour la santé publique. Nicolas FERRY rappelle ensuite quelques dates ayant jalonné l'histoire de la vaccination : le vaccin contre la variole apparaît en 1796, celui de la Rage en 1881 et le BCG en 1921, l'éradication de la variole a été prononcée en 1976 par l'OMS et la polio est en cours d'éradication (400 cas en 2013). La vaccination est un équilibre délicat entre l'immunisation nécessaire, la tolérance et l'inflammation auto-immune. Cet équilibre est représenté par les cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques), qui testent en permanence les protéines, « du soi » et pathogènes, à leur portée au sein d'un organisme.

Nicolas FERRY explique que lorsqu'un pathogène arrive, il déclenche des réactions inflammatoires, reconnues par l'organisme, ce qui conduit à une réaction immune et non pas une tolérance, comme pour la reconnaissance du soi. Toutefois, il arrive que les pathogènes ne soient pas suffisamment efficaces pour induire une immunité, ce qui conduit à leur tolérance par l'organisme. Ces réactions inflammatoires sont déclenchées par les signaux de danger, qui sont portés par les pathogènes eux-mêmes ou par des produits adjuvants. Ces adjuvants permettent d'orienter la réponse contre ces pathogènes vers une réponse immunitaire. Certains de ces adjuvants sont endogènes aux virus. En revanche, dans les protéines purifiées les signaux de danger n'existent plus et des adjuvants exogènes sont nécessaires. Depuis 1921, la plupart de ces adjuvants sont des sels d'aluminium.

Nicolas FERRY indique que parmi les 56 vaccins autorisés en France, trente contiennent des adjuvants, dont 99 % sont des sels d'aluminium, ce qui représente environ 10 millions de doses par an, il s'agit principalement des vaccins multivalents des enfants et contre le pneumocoque. En outre, 26 vaccins sur le marché français ne contiennent pas d'adjuvants (13 millions de doses par an), il s'agit essentiellement des vaccins contre grippe, et de vaccins contre les virus atténués rougeole-oreillons-rubéole.

Nicolas FERRY précise que les vaccins bénéficient de différents types d'AMM : nationales (Pentavac), centralisées (Gardasil, Bexero, etc.) ou de reconnaissance mutuelle (vaccin contre la grippe) au niveau européen.

Les vaccins bénéficient de contrôles libératoires particuliers : chaque lot produit doit être contrôlé avant d'être libéré sur le marché. L'ANSM est la première agence de libération de lots de vaccins en Europe en termes de nombre de lots libérés.

Nicolas FERRY évoque ensuite la surveillance des vaccins. En complément des déclarations effectuées par les professionnels de santé, depuis 2011, les patients peuvent eux-mêmes déclarer les effets indésirables sur le portail internet de l'Agence dédié à la déclaration des effets indésirables, ou aux CRPV. En outre, les laboratoires pharmaceutiques ont une obligation légale d'informer l'ANSM d'effets indésirables graves ; cette obligation légale ne concerne pas les effets indésirables non graves. Nicolas FERRY explique que la myofasciite à macrophages, qui a été découverte par le Professeur Gherardi en 1998, est aujourd'hui reconnue comme une cicatrice histologique ou comme une réaction histologique à l'aluminium contenu dans les vaccins. Il ajoute que les autorités sanitaires et scientifiques ne sont pas parvenues à établir formellement une relation éventuelle entre la myofasciite à macrophages histologique et un syndrome plus général proche de la fibromyalgie qui pourrait être dû aux vaccins contenant de l'aluminium.

L'Agence suit les cas de myofasciites à macrophages depuis 2002, le CPRV de Nancy étant en charge de colliger les signalements. Au 31 décembre 2013, sur 538 observations de myofasciites à macrophages signalées, 463 cas ont été retenus. La myofasciite à macrophages concerne 67 % de femmes et dans 70 % des cas une précédente vaccination contre l'hépatite B était retrouvée.

Nicolas FERRY fait ensuite savoir que les notifications ont débuté à la fin des années 1990, pour atteindre un pic entre 2001 et 2004. Par la suite, leur nombre a diminué. Celui-ci est toutefois important en 2013, car l'Agence a demandé que les cas apparaissant dans les publications soient notifiés. Par ailleurs, il fait état d'un écart de quelques années entre le moment où les vaccinations sont réalisées et le moment où les symptômes apparaissent et les cas notifiés.

Il indique par ailleurs que l'Agence a rencontré à plusieurs reprises deux associations de patients, à savoir l'association EM3 (le 17 décembre 2012 à la DGS, le 27 juin et le 8 novembre 2013 à l'ANSM, le 4 octobre 2013 au Sénat, le 7 janvier à la DGS et le 22 janvier à l'occasion de la journée d'échanges et d'information des associations organisées par l'Agence) et l'association AMAM (le 8 novembre 2013 à l'ANSM).

Pour conclure, Nicolas FERRY met en avant les projets de recherche portant sur les vaccins soutenus par l'Agence, avec :

- l'étude BNAA-vacc menée par l'équipe du Pr Gherardi pour l'INSERM (« *Biopersistance et neuromigration des adjuvants aluminiques : facteurs de risques génétiques et neurotoxicité expérimentale* ») ;
- l'étude PerSEVac pour l'INSERM (« *Perceptions de la sécurité et de l'efficacité des vaccins dans la population de France : rôle des sources d'information et du statut social* ») ;
- l'étude relative au carnet de vaccination électronique pour l'association Groupe d'Etudes en Préventologie (« *Utilisation d'un carnet de vaccination électronique pour le suivi de la campagne de vaccination -BEXERO- contre le méningocoque 2013* »).

3.2 Echanges sur les études concernant les myofasciites à macrophages

Mme JEANNET accueille les intervenants et remercie Madame Cohen, sénatrice du Val-de-Marne, d'avoir provoqué la présente rencontre.

M. LAMBERT souhaite également remercier Madame Cohen pour son initiative. Il propose que le Pr. Gherardi présente les aspects scientifiques avant de revenir à des questions plus générales ensuite.

M. GHERARDI est professeur à l'hôpital Henri Mondor de Créteil, il dirige un centre expert de maladies neuromusculaires et une unité de recherche INSERM en biologie du nerf et du muscle. Il rappelle que la myofasciite à macrophages a été mise en évidence au sein de l'ensemble des centres spécialisés en biopsie musculaire français au cours des années 1990, avec une augmentation exponentielle au cours des années 90. Elle se manifeste par des lésions caractéristiques constatées lors de la biopsie et par des inclusions cristallines constamment observées dans les cellules infiltrant cette lésion. Deux ans ont été nécessaires pour comprendre que ces inclusions contiennent de l'hydroxyde d'aluminium, qui est utilisé dans de nombreux vaccins, notamment les vaccins contre l'hépatite B, l'hépatite A et le tétanos, et qui est persistant dans la cellule immunitaire. L'hydroxyde d'aluminium est une nanoparticule formant des agglomérats intégrés dans les cellules lors des vaccinations.

M. GHERARDI met ensuite l'accent sur le fait qu'il est reconnu que la lésion de la myofasciite à macrophages est liée à la persistance à long terme des adjuvants au sein des cellules immunitaires aux sites de vaccinations antérieures. Par ailleurs, il est apparu que de nombreux patients qui présentaient cette lésion subissaient également des troubles répondant aux critères internationaux du syndrome de fatigue chronique aussi appelé encéphalomyélite myalgique (douleurs musculaires et articulaires chroniques, fatigue profonde, inexplicable et handicapante, troubles du sommeil et de l'attention).

Une cohorte de 630 patients a été suivie à l'hôpital Henri Mondor. Il est apparu que les patients ne tombaient pas immédiatement malades et que les premières manifestations apparaissaient après 12 mois en moyenne. Consécutivement à cet intervalle, durant lequel aucun symptôme n'est constaté, les patients développent une fatigue chronique, des douleurs articulaires et des troubles cognitifs, de la fatigue musculaire. En général, pour ces patients une période d'errance diagnostique suit. Il arrive alors qu'une biopsie musculaire permette d'identifier la persistance de l'aluminium, avec un délai de 66 mois après la dernière injection. C'est le parcours type des patients souffrant de myofasciite à macrophages. M. GHERARDI souligne ensuite qu'il a été décidé d'étudier les troubles cognitifs que les porteurs de cette maladie du système nerveux central semblaient présenter. Une étude fine a permis de démontrer que 95 % des patients souffrent d'altérations cognitives de type dysexécutif impactant notamment la

mémoire visuelle et la mémoire de travail et semblables à celles décrites s'agissant des patients ayant inhalé des particules d'aluminium dans un contexte professionnel d'empoussiérage. Ces troubles cognitifs sont associés à des lésions situées dans les aires associatives postérieures, corrélées avec les anomalies cognitives observées. Par ailleurs, un tiers des patients souffre d'une dysconnexion interhémisphérique, qui se présente généralement dans les cas de sclérose en plaques.

En résumé, M. GHERARDI signale que les patients sont légèrement sur-vaccinés, que le délai clinique entre le dernier vaccin et les premiers symptômes est important et que les patients associent de façon très systématique des douleurs musculaires, une fatigue chronique et des troubles cognitifs, avec en plus une maladie auto-immune officielle chez 1 % des patients. En conséquence, dès 2003, il a proposé de retenir un « syndrome des adjuvants », proposition retenue par le Professeur Shoenfeld, spécialiste international des maladies auto-immunes.

M. GHERARDI rappelle ensuite qu'il a présenté en 2001 à l'Assemblée nationale une communication sur la proximité clinique entre les manifestations cliniques de la myofasciite à macrophages et le syndrome de la guerre du Golfe. Il précise que le seul élément d'exposition systématiquement associé au syndrome de la guerre du Golfe était la présence de vaccinations multiples impliquant des vaccins civils et des vaccins de guerre, notamment le vaccin contre l'anthrax, qui contient de l'aluminium et, parfois, des traces de squalène.

L'aluminium est connu depuis longtemps comme étant un neurotoxique aux actions multiples, qui altère la barrière hématoencéphalique et la transmission interneuronale, qui active des phénomènes pro-oxydants et inflammatoires et qui favorise les dépôts amyloïdes. En conséquence, il est soupçonné de longue date d'intervenir dans la physiopathologie de maladies dégénératives, notamment de la maladie d'Alzheimer.

M. GHERARDI met l'accent sur le fait que l'hydroxyde d'aluminium est de l'aluminium sous forme particulaire et a été introduit en tant qu'adjuvant des vaccins en 1927. Il intègre des particules aux puissants effets immunostimulants Th2. Le mécanisme d'action de l'hydroxyde d'aluminium est toujours mal compris en 2014, l'activation de l'inflammation n'étant probablement pas le fait de l'adjuvant.

Par le passé, une erreur conceptuelle était commise s'agissant du devenir de l'adjuvant, une fois injecté. En effet, il était considéré que l'hydroxyde était solubilisé rapidement dans le liquide intercellulaire et évacué par voie rénale en quelques semaines. En conséquence, la question de la toxicité de long terme n'a pas été posée. Depuis, il a été constaté que ces nanoparticules sont rapidement capturées par les macrophages et sont probablement toxiques pour les lysosomes, lesquels se biodégradent moins rapidement au sein de la cellule. Or tant que la cellule ne s'est pas débarrassée de la particule, elle adopte un état de survie prolongée susceptible de durer des années. À ce titre, il était nécessaire de déterminer le rôle des phagocytes dans la dissémination systémique des particules injectées par voie intramusculaire. Après injection d'un vaccin aluminique dans le muscle d'une souris, 50% de l'aluminium injecté dans le muscle disparaît dans les 4 premiers jours, puis le granulome est constitué. Ensuite, des dépôts d'aluminium ont été constatés dans la rate et dans le cerveau. Les dépôts présents dans le cerveau sont susceptibles d'apparaître jusqu'à un an après la vaccination intramusculaire unique. La migration cérébrale de l'aluminium d'origine vaccinale, qui prend plusieurs mois, a ainsi été démontrée, corroborant le délai entre la vaccination et le déclenchement des symptômes. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque des vaccins doit être évalué sur périodes prolongées.

M. GHERARDI explique ensuite que les modalités de pénétration dépendent du chimio-attractant CCL2 qui attire les cellules de la lignée monocyte macrophage du sang circulant vers les tissus et notamment le cerveau.

Pour conclure, il souligne que les particules ne sont pas solubilisées rapidement, mais sont capturées par les cellules de l'immunité et transportées dans les ganglions, puis dans le sang et la rate, puis, tardivement et en faible quantité, dans le cerveau. La pénétration cérébrale est retardée et accumulative, mais reste très faible dans des conditions normales, expliquant la bonne tolérance habituelle des adjuvants aluminiques, et ce malgré leur potentiel neurotoxique élevé. Néanmoins, l'augmentation continue de l'exposition de la population à l'administration de cet adjuvant biopersistant peut être insidieusement neurotoxique, notamment en cas de sur-vaccination (effet cumulatif), de barrière hématoencéphalique altérée (vieillesse) ou de production élevée de MCP1/CCL-2 (vieillesse, génétique).

M. LAMBERT fait savoir que l'association E3M a été créée en 2001, son objectif étant de permettre aux chercheurs de bénéficier de moyens afin de comprendre le rôle de l'aluminium. En 2004, dans le cadre d'une réunion du Conseil scientifique de l'Afssaps, la recherche publique consacrée à cet enjeu a été interrompue. La recherche menée par l'hôpital Henri Mondor a alors été financée par l'association E3M. Il précise qu'E3M n'a pas de position anti-vaccinale, mais s'intéresse à la sécurité des vaccins et à la

problématique des adjuvants. L'association considère qu'il est capital de travailler sur le rôle neurotoxique de l'aluminium. Il donne la parole à Mme Marie Lochu.

Mme LOCHU souhaite apporter son témoignage de mère et de soignante. Sa fille Orianne, âgée de 24 ans, est atteinte depuis six ans d'une myofasciite à macrophages, qu'elle attribue à une vaccination contre le papillomavirus. Sa maladie n'a été diagnostiquée que voici deux ans et demi en raison de l'errance médicale subie par tous les malades souffrant de cette pathologie. Elle précise que ce sont les symptômes qui ont conduit à la biopsie.

Elle affirme ensuite qu'en tant qu'infirmière anesthésiste, et épouse d'un médecin anesthésiste-réanimateur, elle est acquise à la cause vaccinale, d'autant plus qu'elle a été confrontée à des maladies telles que la poliomyélite, le tétanos et l'hépatite B au cours de sa carrière. En conséquence, elle considère le fait de se faire vacciner comme un acte professionnel à part entière.

Mme LOCHU explique que sa fille était en parfaite santé lorsque, âgée de 17 ans et entrée en première année de médecine, elle a décidé de se faire vacciner contre le papillomavirus. Les premiers symptômes sont apparus en juillet 2008, soit trois mois après sa troisième injection intervenue en mars 2008. Il y a un an et demi, elle a été contrainte d'arrêter ses études et de retourner vivre chez ses parents. Elle est aujourd'hui extrêmement handicapée. Elle subit des douleurs intenses, des troubles cognitifs et des troubles du sommeil, ainsi qu'un épuisement chronique et une très haute intolérance à l'effort, qu'il soit physique ou intellectuel. Elle a dû arrêter ses activités de danse et musicales. Elle a 4h d'autonomie par jour et un temps de récupération très lent.

Mme LOCHU estime que l'un des problèmes majeurs réside dans la méconnaissance et la non-reconnaissance de la myofasciite à macrophages. L'origine vaccinale du syndrome, souligne-t-elle, entraîne un déni de la maladie et, par conséquent, des malades, lesquels sont suspectés dès lors qu'ils osent déclarer un effet secondaire grave qui fait suite à une vaccination. À ce titre, la prise en charge médicale est mauvaise, avec une absence de diagnostic et de suivi, une psychiatrisation à outrance des malades et l'impossibilité de faire reconnaître son handicap, notamment par les instances de santé. Les malades ne sont en effet pas en mesure d'obtenir une ALD ou d'être mis en invalidité, pas plus que d'obtenir une allocation pour adulte handicapé auprès des services de la Maison Départementale du Handicap. Qui plus est, la recherche est absente et le principe de précaution n'est pas appliqué.

Mme LOCHU dénonce une situation de maltraitance par voie de violence psychologique et morale, avec un déni et une sur-psychiatisation, par voie de violence médicale, avec un défaut de soins et l'absence de prise en compte de la douleur, ainsi que par voie de négligence passive. Il est à son sens indispensable que la pharmacovigilance joue pleinement son rôle, afin que le doute bénéficie aux patients.

Mme JEANNET remercie Madame Lochu pour son témoignage.

M. LAMBERT affirme que la plupart des victimes partagent le témoignage de Madame Lochu et précise que 78 % des patients victimes de la myofasciite à macrophages sont en situation d'invalidité totale et 14% en invalidité de première catégorie. Il souligne ensuite que le questionnaire portant sur les sels d'aluminium n'est pas récent et ne concerne pas uniquement les équipes de l'hôpital Henri Mondor. Ainsi, en 1987, le responsable du service des produits allergènes de la FDA estimait qu'au regard des connaissances relatives à l'aluminium, il était indispensable d'éviter toute injection, hormis en cas d'espoir de bénéfice raisonnable. En 2003-2004, l'Afssaps avait demandé la réalisation d'une étude épidémiologie, laquelle a été menée par le service de pharmacologie de l'Université de Bordeaux et a mis en évidence des douleurs musculaires et articulaires, ainsi qu'une fatigue considérable. Il était alors considéré qu'il était nécessaire de poursuivre les travaux afin de mettre en évidence un éventuel lien entre ces symptômes et la présence d'aluminium. Néanmoins, le Conseil scientifique, dont certains membres étaient en situation de conflit d'intérêts, n'a pas donné suite à cette étude.

M. LAMBERT rappelle ensuite qu'en 2008, un représentant de l'Agence Européenne du Médicament a tenu lors d'une réunion organisée par la FDA des propos très explicites à propos de la nocivité de l'aluminium : *« La plupart de ces vaccins ont été faits de façon empirique. D'un point de vue pharmacologique, nous ressentons en tant qu'autorité européenne un manque de compréhension du mécanisme d'action. Il y a peu d'idées sur les effets cardio-vasculaires ou sur le système nerveux central. Mais savons-nous ou pouvons-nous savoir quel est l'effet d'un adjuvant chez les très jeunes enfants lorsque leur système immunitaire n'est pas très mature ? Pouvons-nous savoir ce que les adjuvants font en même temps chez l'homme, avec tous les autres antigènes qui sont présents ? Nous savons peu de choses sur la génotoxicité et la cancérogénicité. Je voudrais répéter ce qui a déjà été dit sur les études de toxicité sur les doses répétées : la réponse aux adjuvants n'est pas bien connue. Elle*

peut dépendre de l'âge et alors que beaucoup de vaccins sont donnés très tôt dans la vie, on ne sait pas quel est l'effet de l'empreinte à long terme sur le système immunitaire des petits enfants. Il y a des études, par exemple, sur la vaccination contre la coqueluche à Bruxelles indiquant que la vaccination précoce a vraiment des conséquences importantes en induisant des changements dans le système immunitaire très débutant. »

M. LAMBERT fait en outre valoir que la myofasciite à macrophages n'est pas un syndrome purement français et est détecté par d'autres équipes que par celles de l'hôpital Henri Mondor. Par exemple, une étude du Massachusetts Institute of Technology a mis en évidence la forte probabilité de lien entre l'aluminium contenu dans les vaccins et l'autisme mais aussi avec des douleurs articulaires, et musculaires et des troubles auditifs.

Il souligne par ailleurs que l'association E3M souhaite porter trois demandes auprès de l'ANSM, au regard de la nécessité de prendre des mesures importantes afin de tenir compte du nombre significatif de personnes potentiellement concernées par les dégâts causés par l'accumulation de l'aluminium dans le cerveau. Il est à son sens capital de financer la recherche de manière importante et sur plusieurs années. Il remercie l'Agence d'avoir engagé des financements fin 2013 pour l'équipe de l'hôpital Henri Mondor, mais il lui semble nécessaire d'intensifier et de renforcer cette démarche. Ensuite, il est selon lui capital qu'un vaccin de base DT polio sans aluminium soit mis à la disposition de la population, par application du principe de précaution. Enfin, il estime qu'il est indispensable que l'ANSM joue pleinement son rôle d'information auprès de l'ensemble du corps médical, afin que les signaux de pharmacovigilance remontent à l'Agence.

M. MARANINCHI rappelle que l'ANSM a dégagé une contribution financière non négligeable pour la gestion de l'incertitude, contribution qui a été réalisée hors appel à projets et qui constitue un engagement fort. L'INSERM assure le pilotage de l'analyse menée au sujet des liens entre l'aluminium, les vaccins, la toxicité, la présentation et l'individualisation des réponses. Il rappelle par ailleurs que d'autres organisations que l'ANSM interviennent dans le cadre du financement de la recherche. Mme Cohen a ainsi contacté l'INSERM pour lui demander d'accroître ses financements dans le cadre d'un programme en cours d'évaluation et de pilotage.

M. MARANINCHI note ensuite qu'il n'est pas du ressort de l'Agence que de commander un vaccin DT polio sans aluminium. Le rôle de l'ANSM est en effet d'examiner le rapport bénéfice/risque des vaccins commercialisés. Il ajoute que l'Agence n'a pas retiré les vaccins évoqués du marché parce qu'elle considère que leur rapport bénéfice/risque est positif. En revanche, si un vaccin sans aluminium était fabriqué, l'Agence l'examinerait.

M. MARANINCHI note enfin que si l'ANSM informe le public, les prescripteurs et les distributeurs, il est nécessaire d'augmenter l'information relative à la pharmacovigilance, notamment au sujet des vaccins. Cette communication doit néanmoins être objective et reposer sur la notion de rapport bénéfice/risque.

Mme COHEN remercie l'Agence pour l'organisation du présent séminaire. Elle salue l'association E3M et le sérieux de ses argumentaires. En tant que parlementaire sans culture médicale particulière, elle considère que le doute n'est plus permis s'agissant des risques liés aux vaccins contenant de l'aluminium. Par conséquent, elle estime qu'il est indispensable de donner aux patients la possibilité d'utiliser un vaccin sans adjuvant aluminique. Elle souhaite savoir quel donneur d'ordre pourrait intervenir afin de faire en sorte qu'un tel vaccin, qui existait par le passé, soit remis sur le marché. Elle demande plus précisément s'il est possible d'obliger un laboratoire à produire un vaccin.

Mme JEANNET répond que l'autorité publique ne peut contraindre des acteurs privés tels que des laboratoires à produire des médicaments.

M. BECHER suggère que l'Agence fasse connaître plus fortement son absence d'opposition à la remise sur le marché d'un vaccin sans adjuvants aluminiques.

M. MARANINCHI indique que le dossier d'AMM d'un tel vaccin pourrait être instruit par l'ANSM, mais il souligne que rien ne garantit que le cas échéant, cette AMM serait octroyée. Il rappelle que 50% des vaccins ne contiennent pas d'adjuvant aluminique et l'Agence exige que les vaccins provoquent une réaction immune.

M. BAPT rappelle que l'étude relative aux vaccins demandée par l'unité INSERM de Bordeaux avait été refusée par le Conseil scientifique, dont une majorité de membres avait des liens d'intérêts avec les producteurs de ces vaccins. Par ailleurs, il signale que le laboratoire Sanofi lui a indiqué que le vaccin sans adjuvant aluminique n'était produit que pour le marché français et qu'il n'y avait pas de base de

pharmacovigilance qui permette de mettre en évidence une différence entre ces deux types de vaccins. Il ajoute que la myofasciite à macrophages est méconnue de nombreux médecins, ce qui ne favorise pas la notification des effets indésirables. Pour conclure, il déclare que la rencontre avec des victimes de myofasciite à macrophages est motivante pour s'impliquer sur le sujet.

M. BERNARD, consécutivement aux témoignages de Monsieur Lambert et Madame Lochu et malgré sa réserve à l'encontre du principe de précaution, souhaite la suspension de l'utilisation des vaccins intégrant des adjuvants aluminiques.

M. LAMBERT met l'accent sur le fait que la problématique du financement massif sur plusieurs années doit être remontée à la DGS, qui est représentée au sein de ce Conseil d'administration. De même, la question de la pression qui doit être imposée à un laboratoire pour faire produire à nouveau un vaccin sans aluminium ne présentant aucun problème de pharmacovigilance est également du ressort de la DGS. En revanche, il lui semble nécessaire que l'Agence prenne la décision de lever la mesure de suspension pesant sur le vaccin DT polio sans aluminium. Il souligne enfin que les placebos utilisés dans le cadre des essais cliniques relatifs aux vaccins contiennent des sels aluminium susceptibles d'impacter les résultats.

M. MARANINCHI fait observer que des effets indésirables graves et sévères ont conduit à la suspension du vaccin DT polio sans aluminium, à la demande de la firme le produisant. Pour autant, l'Agence est prête à examiner tout dossier qui lui serait soumis, en tenant compte du fait que toutes les personnes victimes d'effets indésirables graves doivent être protégées. Ensuite, l'Agence doit assumer son rôle d'arbitrage du rapport bénéfice/risque. Or supprimer tous les vaccins contenant des adjuvants aluminiques reviendrait à retirer environ la moitié des vaccins présents sur le marché, et à empêcher un nombre très important de patients de se vacciner. Il ne souhaite pas répondre favorablement à cette demande, au regard de l'absence de preuve au sujet des bénéfices que générerait cette suppression. Enfin, M. MARANINCHI met l'accent sur le fait que des recherches sont menées sur d'autres adjuvants et note que d'autres vaccins ont des effets secondaires sérieux. Il rappelle que l'Agence est à l'écoute des victimes et de leur famille pour comprendre et agir en conséquence.

M. LAMBERT signale qu'un autre adjuvant que l'aluminium, à savoir le phosphate de calcium, qui est un composant naturel de l'organisme humain, a fait ses preuves.

M. MARANINCHI répète que l'Agence est prête à examiner le rapport bénéfice/risque de tous les dossiers de vaccin qui seront déposés à l'Agence.

Mme JEANNET remercie les intervenants et les assure que leurs messages et témoignages ont bien été entendus. Ce dossier n'est pas clos.

Mme Lochu, M. Lambert et M. Gherardi quittent la séance.

3.3 Echanges sur le projet « Perceptions de la sécurité et de l'efficacité des vaccins dans la population en France : rôle des sources d'information et du statut social »

M. Peretti-Watel et M. Verger entrent en séance.

M. MARANINCHI fait observer que les vaccins sont des produits de santé très particuliers, notamment parce qu'ils s'adressent à des personnes qui ne sont pas malades. La perception de la population vis-à-vis des vaccins, qui parfois peuvent être imposés par les pouvoirs publics, à cet égard, mérite d'être examinée. Ainsi l'Agence soutient également la recherche dans le domaine des sciences humaines et sociales. La recherche menée par l'équipe de Pierre Verger et de Patrick Peretti-Watel sur la perception de la sécurité des vaccins en est un exemple. Il rappelle que l'Agence soutient des projets de recherche notamment pour gérer l'incertitude à laquelle elle est confrontée dans ses décisions. Le financement de ces recherches permet de prendre les décisions les moins arbitraires possibles.

M. VERGER précise que ce projet a été soumis lors de l'appel à projets de recherche lancé par l'ANSM en 2013. Pierre Verger est médecin, épidémiologiste social, membre de l'unité INSERM « Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale » et directeur médical adjoint de l'Observatoire de la santé PACA. Ce travail est effectué avec Patrick Peretti-Watel, directeur de recherche dans cette même unité.

Le contexte international est marqué par une crise de confiance vis-à-vis de la vaccination, et ce tant dans les pays occidentaux que dans les pays en développement. Un article publié il y a deux ans dans le Lancet rapporte ce fait. Cette crise se caractérise par un accroissement des inquiétudes du public à l'égard de la vaccination et se traduit par une diminution de la couverture vaccinale de la population pour certains vaccins, jusqu'à l'interruption de certains programmes de vaccination et l'observation de la réémergence de certaines maladies alors jugulées. Par exemple, des épidémies de rougeole sont réapparues au Royaume-Uni en raison d'une réduction extrêmement importante de la couverture vaccinale consécutivement à la publication d'un article mettant en avant des données laissant croire à l'existence d'un lien entre cette vaccination et l'autisme. Aucun des travaux scientifiques réalisés à la suite de cette publication n'a confirmé ce lien et la publication a même été rétractée, la preuve ayant été apportée qu'elle reposait sur des données frauduleuses.

M. VERGER souligne ensuite que la France n'est pas épargnée par les controverses, qui se sont succédées depuis une vingtaine d'années et qui ont notamment porté sur les vaccins contre l'hépatite B, le virus A/H1N1, le papillomavirus ou les adjuvants. Le dénominateur commun à ces controverses est la question des risques liés aux vaccins, mais certains aspects d'ordre social et politique entrent également en ligne de compte. Au regard de ces éléments, entre 2005 et 2010, la part de la population favorable ou très favorable à la vaccination est passée de 90 % à 60 % (baromètre santé INPES Peretti-Watel 2013). Cette baisse drastique de confiance est à mettre en corrélation avec la modification des comportements vaccinaux, notamment s'agissant du rappel DT polio chez les adultes ou du ROR pour les nourrissons.

Par conséquent, explique M. VERGER, les objectifs de couverture vaccinale de la loi de santé publique ne sont pas atteints pour plusieurs « situations vaccinales ». Ainsi, 23 000 cas de rougeole ont été constatés en France entre 2008 et 2012, qui ont conduit dans 1 500 cas à des hospitalisations.

La crise de confiance actuelle s'explique par différents facteurs qui complexifient ce dossier, notamment par :

- le fait que les bénéfices de la vaccination ne sont pas visibles ;
- le fait que le calendrier vaccinal évolue et se complexifie ;
- l'influence des professionnels de santé ;
- certains choix de politique vaccinale ;
- la communication désormais horizontale (rôle croissance d'Internet dans la diffusion d'informations et d'opinions sur la santé et la vaccination) ;
- l'appel à renforcer la recherche en sciences sociales sur ce sujet.

Ces facteurs étant multiples, il est complexe de comprendre et interpréter la situation, qui varie également en fonction des vaccins, des pays,

M. VERGER fait savoir que le projet actuel a pour objectifs de mieux comprendre :

- les facteurs « cognitifs » qui influencent les choix des personnes vis-à-vis des vaccins : perception des risques et de l'efficacité des vaccins, motivations pour se faire vacciner, les connaissances vis-à-vis des maladies infectieuses et des vaccins. Trois populations sont visées : les parents de jeunes enfants (vaccins de la petite enfance), d'adolescents (vaccins de l'adolescence) et les adultes ;
- la manière dont ces facteurs et les processus de décisions des personnes sont eux-mêmes influencés par le recours à différentes sources d'information (médias, internet, sources officielles, professionnels de santé) d'une part, et par les caractéristiques sociales des personnes, d'autre part ;
- les arguments développés sur les sites Internet critiques à l'encontre de la vaccination, arguments qui doivent faire l'objet d'une analyse.

Enfin, M. VERGER présente les trois types de méthodes qui seront utilisés dans le cadre du projet, à savoir :

- une étude qualitative de plusieurs groupes de populations cibles pour certains vaccins : entretiens semi-directifs ;
- des études quantitatives à partir des données des baromètres santé 2015, 2010 et 2005 de l'INPES ;
- une analyse du contenu et une cartographie des sites Internet en langue française critiques vis-à-vis de la vaccination.

M. PERETTI WATEL présente le travail mené au sujet de l'analyse des baromètres santé 2005 et 2010 de l'INPES. Il précise que la part des Français de 18 à 75 ans hostiles à la vaccination est passée

de 8,5 % en 2005 à 38,2 % en 2010. Selon les sciences humaines et sociales, deux types de facteurs expliquent cette baisse croissante de la confiance vis-à-vis de la vaccination, à savoir :

- des peurs irrationnelles reposant sur l'ignorance et sur une mauvaise perception des risques, les personnes les moins dotées en capital social, culturel et économique étant généralement les plus méfiantes ;
- des inquiétudes de la part de populations éclairées et informées, issues de catégories sociales plus aisées et plus diplômées, qui se méfient des informations officielles.

M. PERETTI WATEL fait savoir que l'objectif de l'enquête est de tester les deux hypothèses suivantes :

- hypothèse 1 : l'opposition aux vaccinations en général serait une « peur irrationnelle » corrélée à un statut socioéconomique inférieur ;
- hypothèse 2 : l'opposition au vaccin H1N1 serait une « inquiétude légitime » corrélée à un statut socioéconomique moyen ou supérieur.

Ensuite, il était nécessaire de poser la question de la relation entre ces deux attitudes.

M. PERETTI WATEL explique que l'enquête s'est déroulée d'octobre 2009 à juin 2010, période de la polémique portant sur la vaccination contre la grippe H1N1. Il a été constaté que l'opposition contre la vaccination en général et contre le vaccin H1N1 a atteint son niveau maximal en mars 2010 et que les évolutions des tendances de ces deux oppositions ont été fortement corrélées. En outre, il apparaît que ces oppositions renvoient à des profils socioéconomiques différenciés. Ainsi, les personnes hostiles à la vaccination en général sont en moyenne plus âgées, plus isolées et moins diplômées, avec des revenus moins importants ; la population spécifiquement hostile à la grippe H1N1 est pour sa part caractérisée par un profil plus jeune, plus diplômé et plus aisé. Il apparaît également que le lien entre ces deux oppositions est positif et réciproque.

M. PERETTI WATEL souligne que le test a été indirect. Il s'agit d'une limite, les oppositions exprimées n'étant pas motivées. À ce titre, il est nécessaire de mettre en œuvre des études qualitatives afin de mieux comprendre l'hostilité à la vaccination en général et au vaccin H1N1 en particulier. Par ailleurs, il est prévu de débattre avec l'INPES afin d'introduire au sein de l'enquête 2015 des questions relatives à la confiance, aux sources d'informations et à l'avis du médecin généraliste.

M. PERETTI WATEL présente enfin les questions ouvertes par ces résultats, à savoir :

- « *Ce nouvel élan du sentiment anti-vaccinal est-il durable ou éphémère ?* » ;
- « *Comment gérer des sentiments anti-vaccinaux hétérogènes ?* » ;
- « *Quel est l'impact de ces sentiments sur les comportements vaccinaux ?* ».

M. BOULANGER remercie l'équipe de l'INSERM pour cette présentation et pour l'intérêt de ses travaux. Il rappelle ensuite que la vaccination obligatoire a donné lieu à des progrès considérables pour la santé et s'agissant de l'éradication des maladies. Il ajoute que dans le cadre de la mesure du rapport bénéfice/risque des vaccins, le bénéfice collectif s'ajoute au bénéfice pour le patient. La valeur qu'accorde la population à ce bénéfice collectif est décisive pour l'acceptation de la vaccination. Or les controverses portant sur la vaccination traduisent un développement de l'individualisme et l'absence de prise en compte des bénéfices des vaccins pour l'ensemble de la société. Cette difficulté est sans doute aggravée par la méfiance croissante vis-à-vis des autorités sanitaires et de l'industrie pharmaceutique, ainsi que par la désastreuse campagne de vaccination H1N1. La situation actuelle est préoccupante, car elle est de nature à remettre en cause un pan entier de la politique de santé publique. Il convient d'y faire face.

M. BOULANGER remercie l'Agence pour avoir organisé le présent séminaire et pour avoir reçu des scientifiques et des associations, car ces enjeux doivent être discutés collectivement. Il ajoute que le rôle de l'Agence est déterminant et que la commande d'études susceptibles d'éclairer l'opinion est éminemment utile. La tâche des pouvoirs publics, en la matière, est considérable.

Mme DEVICTOR rappelle qu'en juin 2012, la Conférence Nationale de la Santé a émis un avis au sujet de la politique vaccinale et constaté alors la perplexité des usagers, mais également des professionnels à l'égard de la vaccination. En 2005, ainsi, il est apparu que 58 % des médecins s'interrogeaient sur l'utilité des vaccins administrés aux enfants, alors que 31 % des médecins émettaient des doutes au sujet de la sécurité de ces vaccins. L'avis du médecin généraliste étant déterminant, il est nécessaire de mener une action prioritaire à leur égard.

Par ailleurs, Mme DEVICTOR fait état d'un déficit de communication en matière de santé publique et estime que l'analyse du rapport bénéfice/risque est trop individualisée et à mettre en regard du rapport bénéfice/risque collectif. Il est capital de valoriser fortement la dimension collective de ce rapport.

Elle souligne enfin que la Conférence Nationale de la Santé travaille avec un groupe de jeunes sur la question de la solidarité en matière de santé, jeunes qui sont ouverts à la solidarité, mais qui émettent des réserves vis-à-vis de la vaccination. Elle estime à ce titre que l'éducation à la santé doit être repensée et mettre en avant la dimension collective dès le plus jeune âge.

Mme JEANNET reconnaît que le bénéfice collectif de la vaccination est un élément important, et ce même si le risque individuel, doit être pris en considération.

M. PIGEMENT déclare qu'il est frappé par le fait que 38,5 % des personnes interrogées en 2010 dans le cadre du baromètre de l'INPES ont fait valoir leur opposition à la vaccination. Il estime que ce résultat est probablement biaisé par le fait que le baromètre a été réalisé durant la crise de vaccination H1N1. À ce titre, il sera intéressant de suivre les résultats du baromètre 2015.

Il affirme ensuite que le bénéfice de la vaccination est supérieur au risque et estime qu'il est capital de défendre le principe de santé publique que constitue la vaccination. Toutefois, il considère que la mauvaise gestion des campagnes de vaccination contre l'hépatite B et le virus H1N1 a détourné la population de la vaccination. Il note également que le débat relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus (HPV) dissimule des enjeux financiers considérables, qui dépassent le seul cadre de la santé publique et que perçoit la population. Il sera à cet égard nécessaire de prendre garde à la manière dont sera développée la vaccination contre le papillomavirus.

M. PIGEMENT explique ensuite en partie la défiance des professionnels de santé par l'exclusion des médecins de ville de la vaccination contre le virus H1N1. Il déclare enfin qu'il est indispensable de mettre en œuvre des politiques de prévention sanitaire et d'éducation sanitaire, au regard du retard enregistré en France.

M. FRAYSSE rappelle que l'intérêt collectif de la vaccination, et ce malgré l'importance du risque à l'époque, est apparu pour la première fois dans la deuxième édition de l'Encyclopédie de Diderot et d'Alembert. Ensuite, la campagne de vaccination de la grande armée napoléonienne a promu la vaccination en France. La vaccination concernait alors en priorité le maire et le curé des communes. Il existe actuellement un problème de confiance.

Certains pays d'Europe de l'Est ont des couvertures vaccinales de 100 %. Il serait nécessaire de mener dans ces pays des études de pharmacovigilance afin de comparer le rapport bénéfice/risque avec celui de la France.

Mme ALPEROVITCH affirme que dans la plupart de ces pays, le système de vigilance n'est pas à la hauteur de la couverture vaccinale.

M. VERGER signale également que des épidémies de diphtérie sont réapparues récemment dans certains pays de l'Est. Par ailleurs, il fait savoir que son unité anime, en collaboration avec la DREES, un panel de 250 médecins généralistes de ville, qui est en cours de renouvellement. Or la première vague d'enquêtes, qui démarrera prochainement, concernera précisément les opinions et les pratiques des médecins de ville en matière de vaccination (comportements, risques perçus, freins contre la vaccination HPV, etc.).

S'agissant de l'augmentation considérable de la part de la population défavorable à la vaccination entre 2005 et 2010, M. VERGER minore le rôle de la campagne de vaccination contre la grippe H1N1, au regard du fait que la vaccination contre la grippe saisonnière connaît une érosion notable depuis 2009 (60 % en 2009, 50 % aujourd'hui).

M. BAPT déclare qu'en tant que membre de la Conférence Nationale de la Santé, il se serait probablement abstenu de voter au sujet du rapport relatif à la vaccination H1N1. Il rappelle ainsi que certains médecins ne s'inquiétaient pas de la grippe A, car ils étaient rassurés par les constats de leurs collègues du monde entier. Qui plus est, l'épidémie était en pleine décroissance lorsque le vaccin a été disponible. Selon lui, le bénéfice populationnel n'était pas certain s'agissant de ce vaccin.

M. BAPT note ensuite que lorsque des cas de narcolepsie ont été constatés en Finlande après des vaccinations, il a été avancé que le système de pharmacovigilance de ce pays n'était pas optimal. Finalement, des victimes sont en cours d'indemnisation en France. Qui plus est, il pourrait être caractérisé par des effets de substitution déjà observés dans le cas d'épidémie de grippe. Il met ensuite en avant le fait que le bénéfice populationnel n'est pas acquis d'emblée, notamment s'agissant de la

vaccination contre le cancer du col de l'utérus. Les courbes d'incidences, précise-t-il, témoignent de la décroissance continue de ce type de cancer avant l'apparition du vaccin. Par ailleurs, il fait observer que le vaccin ne protège que contre certains types de HPV.

M. BAPT souligne enfin que l'absence de vaccination en Pologne n'a pas donné lieu à plus de problèmes qu'en France. Pour conclure, il note que la médiation scientifique éclairée, notamment via les médecins, est indispensable. Enfin, la question du caractère obligatoire de la vaccination se pose aujourd'hui.

Mme JEANNET considère que la réflexion doit tenir compte de la distinction entre les vaccins préventifs et les vaccins thérapeutiques.

M. PERETTI WATEL considère que les polémiques sont les conséquences de la diminution de la confiance de la population envers des autorités de santé et des produits de santé, et non leurs causes. Les explications de cette défiance sont en effet plus structurelles. Il ajoute que ce problème de confiance ne saurait être résorbé uniquement grâce aux grandes campagnes de communication. En effet, une véritable relation de confiance ne peut se pérenniser que si elle est soutenue par des relations en face à face. En cette matière, le rôle du médecin généraliste est central.

M. MARANINCHI revient sur les cas de narcolepsie, qui ont été constatés au même moment lors de la campagne de vaccination H1N1 en France et en Finlande, deux pays ayant des stratégies vaccinales différentes. Il souligne que le lien entre l'adjuvant et l'immunisation contre certaines zones du cerveau responsables de la narcolepsie a depuis été montré.

Par ailleurs, il revient sur le rapport bénéfice/risque et rappelle que le devoir de l'Agence est de réaliser des arbitrages au sujet de produits, par rapport à des individus. Il est en effet indispensable de vérifier que les produits bénéficient aux personnes. L'ANSM n'arbitre pas des campagnes de santé publique, ni des campagnes d'incitation. Elle est soumise à un devoir de réserve vis-à-vis des usagers et de leur libre droit d'être vaccinés ou non. L'Agence se prononce sur le rapport bénéfice/risque d'un produit, qui est réalisé selon les conditions détaillées dans le cadre de l'AMM, qui n'est pas une obligation de produire.

M. MARANINCHI note enfin que la vaccination contre le HPV porte une nouvelle notion, celle du bénéfice individuel mesurable à long terme. Or cette mesure est difficile à mener. À ce titre, l'ANSM souhaite privilégier le dialogue et la transparence, afin d'optimiser les conditions de réalisation des arbitrages. Le dialogue de la population avec le personnel de santé, estime-t-il, est indispensable.

M. BERNARD fait savoir que l'ARS Ile-de-France a organisé la veille un colloque portant sur la démocratie en santé. Dans ce cadre, plusieurs intervenants ont préconisé l'éducation à la santé à l'école. Il s'agirait d'une avancée considérable, y compris s'agissant des politiques de vaccination.

Mme JEANNET demande à quelle échéance sont attendus les résultats de l'étude.

M. VERGER répond que cette étude porte sur une durée de trois ans.

M. Peretti-Watel et M. Verger quittent la séance.

3.4 Programme de surveillance d'un vaccin contre la méningite B (Bexsero)

M. MARANINCHI signale que le vaccin contre la méningite B pourrait constituer une avancée majeure vis-à-vis du traitement des épidémies de méningites cérébro-spinales. Par ailleurs, il souhaite que cette présentation permette d'aborder la problématique du système de surveillance, car il pourrait être intéressant de mettre en place un système de surveillance plus rapproché, assurée par les individus et par leur médecin traitant.

M. JACQUET indique que le Bexsero est un nouveau vaccin qui bénéficie d'une AMM européenne depuis le 13 janvier 2013 et qui est commercialisé en France depuis le 9 décembre 2013. Il est indiqué dans la prévention des infections invasives méningococciques de sérogroupe B (IIMB) pour toutes les tranches d'âges et son schéma vaccinal comporte deux à quatre doses, en fonction de la tranche d'âge concernée. Il est disponible en pharmacie ainsi que pour les campagnes de vaccination menée à l'heure

actuelle dans les départements de la Seine-Maritime, de la Somme et des Pyrénées-Atlantiques. Ce nouveau vaccin présente l'avantage de couvrir plus de 78 % des souches circulantes de méningocoque B. Tel n'est pas le cas du vaccin MenBvac, utilisé depuis juin 2006, qui ne couvre qu'une souche de méningocoque de phénotype B14 P1 :7 :16, souche à l'origine de l'hyperendémie ayant nécessité la mise en place des campagnes vaccinales actuelles.

M. JACQUET explique qu'en tant que nouveau vaccin, Bexsero fait l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance. Dans ce cadre, l'Agence a décidé d'expérimenter le Carnet de Vaccination Electronique (CVE) disponible sur le site « mesvaccins.net ». Ce carnet a été créé par une association à but non lucratif, indépendante des laboratoires pharmaceutiques.

M. JACQUET explique que le CVE représente un système expert d'aide à la décision vaccinale, permettant une mise à jour régulière personnalisée du statut vaccinal et donc, une meilleure observance du calendrier vaccinal (principe d'envoi de SMS ou e-mail de rappel pour un schéma multidoses). Selon l'ANSM, l'intérêt majeur de l'utilisation de ce nouvel outil dans le domaine de la pharmacovigilance serait de réduire le phénomène de sous-notification inhérente à la notification spontanée mais également de préciser les données d'exposition.

La procédure prévoit au préalable la création du CVE, l'accord pour la réception de SMS et la mention des coordonnées du sujet vacciné. Dans les quatre jours qui suivent la vaccination, ce dernier reçoit un courriel lui demandant s'il a constaté un effet indésirable. Une réponse positive de sa part nécessite le remplissage d'un formulaire de déclaration simplifiée disponible au niveau du CVE du patient. Une fois validé, cette déclaration est directement transmise par voie électronique au CRPV correspondant. Si la personne oublie de le remplir, il est prévu l'envoi d'un SMS ou d'un e-mail de rappel à son attention.

M. JACQUET met ensuite l'accent sur le fait que dans le cadre de cette expérimentation, l'Agence a conscience du fait que le niveau d'exigence demandé aux vaccins en termes de tolérance est très élevé par rapport à d'autres médicaments. À ce titre, la mise en œuvre d'une surveillance renforcée s'avère justifiée. Il ajoute qu'afin de réduire le phénomène de sous-notification, différentes stratégies sont établies ou prévues, avec :

- la notification de tous les effets indésirables suspectés d'être dus à l'administration d'un médicament ;
- la notification des effets indésirables par les patients ;
- la transmission électronique des cas par les laboratoires à la base européenne de pharmacovigilance (Eudravigilance) ;
- une plateforme de télédéclaration pérenne.

M. JACQUET a également insisté sur le fait que les efforts de communication sur le rapport bénéfice/risque des vaccinations menés par les autorités de santé doivent être poursuivis. En effet, il apparaît primordial de restaurer la confiance du corps médical et du grand public vis-à-vis de la vaccination afin de favoriser l'adhésion de la population aux différentes stratégies vaccinales. .

3.5 Discussion

Mme COHEN demande quel est l'adjuvant du Bexsero.

M. JACQUET répond qu'il s'agit de l'aluminium. Tel est également le cas du vaccin MenBvac, dont la surveillance est renforcée depuis juin 2006.

M. MARANINCHI souligne que la participation très directe de la population surveillée au processus de surveillance et le lien très fort avec les médecins généralistes engagés constituent deux éléments originaux du projet. Cette démarche donne lieu à une plus grande adhésion dans des zones géographiques limitées et confrontées à un risque épidémique. Quoi qu'il en soit, l'objectif est d'éviter toute sous-estimation des effets secondaires.

4 Utilisation des anti-VEGF dans le traitement local de la DMLA et autres rétinopathies

4.1 Présentation des anti-VEGF

M. GUEHO rappelle que la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) est la première cause de malvoyance ou de cécité dans les pays développés. Elle survient à partir de 50 ans, avec une

prévalence augmentée pour les sujets âgés de plus de 80 ans. En France, 900 000 personnes sont atteintes de cette pathologie, qui peut emprunter les deux formes suivantes :

- la forme atrophique (diminution de l'acuité visuelle) qui n'a pas de traitement ;
- la forme néovasculaire ou exsudative (perte de la vision centrale), qui est une forme plus rare (20 % des cas), mais également plus sévère, marquée par une évolution rapide et par une implication du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF), dont le VEGF-A.

Les traitements de la DMLA néovasculaire étaient précédemment la chirurgie rétinienne, la photocoagulation au laser et la photothérapie dynamique. Une avancée importante a été réalisée en 2006/2007, avec l'arrivée de traitements médicamenteux, les anti-VEGF en administration intravitréenne (voie intraoculaire), avec :

- Macugen® (pegaptanib), dont l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne date de janvier 2006 ;
- Lucentis® (ranibizumab), dont l'AMM européenne date de janvier 2007 ;
- Eylea® (aflibercept), dont l'AMM européenne date de novembre 2012.

Le marché lié au traitement de la DMLA est en forte progression depuis l'arrivée de ces nouveaux traitements corrélée à une hausse de la prise en charge thérapeutique de la DMLA néovasculaire.

M. GUEHO présente ensuite les données de consommation de Lucentis®, dont le prix unitaire est de 895,57 euros (sept injections par an en moyenne) et dont le nombre de flacons a été multiplié par neuf en cinq ans. Il s'agit désormais de la spécialité la plus vendue en France en termes de chiffre d'affaire. Un débat est ainsi mené actuellement au sujet des coûts de ces traitements et de leur minimisation pour l'assurance-maladie.

M. GUEHO fait ensuite savoir que les ANTI-VEGF ont tout d'abord été développés dans le traitement du cancer. Avastin® (bevacizumab), dont l'AMM européenne date de janvier 2005 et qui est utilisé par voie systémique intraveineuse, a initialement été développé dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques avec un mécanisme d'action anti-VEGF. Le VEGF-A est en effet impliqué dans le développement des cancers, intervenant dans la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins, nécessaires à la prolifération des tumeurs qui ont besoin d'oxygène et de nutriments. Chez des patients traités par Avastin®, atteints simultanément d'un cancer et de DMLA néovasculaire, il a été observé une amélioration de leur vision centrale. Dans ce contexte, des ophtalmologistes se sont intéressés à une possibilité de traiter leurs patients atteints de DMLA par cette molécule.

M. GUEHO procède ensuite à la comparaison entre les deux médicaments Avastin® et Lucentis®, dont les structures moléculaires des principes actifs sont différentes. En effet, Avastin® est un anticorps monoclonal humanisé complet anti-VEGF (comprenant un fragment Fc et deux fragments Fab), développé pour avoir une persistance dans la circulation sanguine et neutraliser de façon plus longue le VEGF, empêchant la croissance de cellules tumorales. Lucentis® s'apparente à un anticorps monoclonal incomplet, dépourvu du fragment Fc et ne contenant qu'un fragment Fab, par ailleurs modifié pour avoir une affinité rendue plus grande pour le VEGF-A (100 fois supérieure à celle de l'Avastin®).

Il présente un point sur les données précliniques et la pharmacocinétique animale et fait état de l'absence d'étude permettant une comparaison directe entre les deux produits. L'Agence a sélectionné les données disponibles de pharmacocinétique systémique pour les 2 molécules, dans une espèce animale proche de l'homme : le singe (grande similarité avec l'homme sur la structure et la physiologie des yeux et 99 % d'homologie entre le VEGF du singe et de l'homme). Deux études ont été retenues : une étude réalisée dans le cadre de la demande d'AMM de Lucentis® et une étude académique réalisée avec Avastin®. En se fondant sur ces données, la comparaison indirecte des résultats montre, qu'après une administration intravitréenne, l'exposition systémique de Lucentis® est inférieure à celle d'Avastin®, et qu'il y a une persistance plus longue d'Avastin® dans le sang, d'où son intérêt dans le traitement du cancer.

S'agissant des données cliniques, en matière de pharmacocinétique humaine, M. GUEHO précise qu'il n'existe pas non plus d'étude permettant une comparaison directe de l'exposition systémique observée après administration intraoculaire de Lucentis® et d'Avastin®. En se fondant sur les données actuellement disponibles, la comparaison indirecte des résultats montre que les concentrations plasmatiques de Lucentis® sont inférieures à celles d'Avastin®. Parallèlement, en regardant les résultats liés à l'activité anti VEGF des deux médicaments, il est observé une baisse des taux circulants plasmatiques de VEGF plus importante avec Avastin® qu'avec Lucentis®, ce qui est en faveur d'un

passage systémique, dans la circulation sanguine, plus importants pour Avastin® après injection intra-oculaire.

M. GUEHO met en évidence le nombre limité de données disponibles concernant le passage systémique pour Avastin® après administration intravitréenne. Toutefois, les données précliniques et cliniques disponibles tendent à mettre en évidence un passage systémique plus important avec Avastin®. Ces données précliniques chez le singe sont par ailleurs confortées par les données cliniques chez l'homme. A partir de cette observation, il convient toutefois d'identifier s'il existe un impact clinique (tant sur le plan de l'efficacité que sur la sécurité) lié à cette différence d'exposition systémique.

M. GUEHO a présenté les données cliniques sur l'efficacité des deux produits dans la DMLA. Ces données sont issues d'essais cliniques institutionnels comparant directement l'utilisation d'Avastin® et de Lucentis®.

En se fondant sur les données actuellement disponibles à un et deux ans, obtenues lors d'essais cliniques randomisés dans un cadre institutionnel, il apparaît que l'efficacité d'Avastin® hors AMM dans le traitement de la DMLA est équivalente à celle de Lucentis® (observation de la non-infériorité).

M. GUEHO présente ensuite les données disponibles pour l'évaluation de la sécurité. Un premier point est fait sur les effets indésirables locaux qui ont été observés dans un premier temps après utilisation d'Avastin® en intra-oculaire, telles que les endophtalmies infectieuses. Toutefois celles-ci ont été liées principalement au reconditionnement, avec l'absence de sur-risque lorsque les bonnes pratiques de préparation sont respectées (cf. publication Afssaps 2007). Il existe par ailleurs un risque possible d'endophtalmie non infectieuse ou de pseudo-endophtalmie lié à la nature complète de l'anticorps (fragment Fc) d'Avastin®. En outre, des renseignements sont donnés sur le profil de sécurité des deux médicaments par les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) respectifs, qui décrivent notamment des effets indésirables locaux avec Lucentis® et des effets indésirables systémiques avec Avastin® (d'ordres thrombotiques ou hémorragiques).

Afin d'évaluer plus avant la sécurité de ces deux médicaments, l'Agence dispose de trois sources, à savoir :

- les notifications spontanées – toutefois il ne peut y avoir de comparaison possible, en raison d'une augmentation probable de la sous-notification liée d'une part à l'ajout en juin 2012, au niveau européen, de la mise en garde dans l'AMM d'Avastin® qui mentionne que ce médicament ne doit pas être utilisé en intra-oculaire et d'autre part à la circulaire de la DGS de juillet 2012 qui en interdit l'utilisation dans la DMLA ;
- les études pharmaco-épidémiologiques, toutefois les résultats sont contradictoires et les populations non comparables ;
- les essais cliniques, avec pour le coup des données plus fiables et pertinentes. Il est toutefois à noter que les essais académiques en cours se sont plus intéressés à la comparaison de l'efficacité des deux produits, qu'à leur sécurité.

Les risques d'intérêt pour la comparaison des deux molécules sont ceux liés à l'inhibition systémique du VEGF, qui représentent des effets indésirables rares graves tels que des hémorragies non oculaires (hémorragies gastro intestinales) et les accidents thromboemboliques (accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde). Selon les observations faites au cours des essais académiques, les profils de sécurité d'Avastin® et de Lucentis® dans le traitement de la DMLA semblent similaires s'agissant de ces risques.

Toutefois, des méta-analyses effectués sur plusieurs de ces essais ont, quant à elles, mis en avant des effets indésirables rares et graves systémiques plus importants pour Avastin® ; aucune différence concernant les accidents thromboemboliques et les décès n'ayant été observé.

M. GUEHO reprend l'ensemble des données cliniques disponibles à ce jour sur la comparaison des deux médicaments : en termes d'efficacité, il y a équivalence des traitements pour ce qui est de l'acuité visuelle (même si il est observé une augmentation du nombre d'injections pour Avastin®) et d'effet sur la *macula*, avec toutefois une tendance à la supériorité de Lucentis®.

Sur le plan de la tolérance, il apparaît que les patients atteints de DMLA sont des sujets âgés, avec d'ores et déjà des facteurs de risque cardiovasculaire et sont sujets à infections, ce qui peut compliquer l'utilisation d'un anti VEGF qui passerait fortement dans la circulation sanguine. En prenant les essais cliniques actuellement disponible individuellement, les profils de risque des deux produits semblent similaires. Les méta-analyses, en revanche, mettent en évidence une différence, s'agissant des effets systémiques graves non oculaires et des infections, avec un risque augmenté en cas d'utilisation d'Avastin®, sans avoir cette observation des risques très graves identiques pour les deux produits.

En conclusion, concernant la possibilité de comparaison du rapport bénéfice/risque de ces deux produits dans le traitement de la DMLA, M. GUEHO précise que :

- il existe une présomption d'efficacité d'Avastin® dans le traitement de la DMLA néovasculaire ;
- il n'y a pas assez de données suffisantes et robustes pour conclure sur la similarité des profils de sécurité d'Avastin® et de Lucentis® ;
- il existe des données pharmacocinétiques précliniques et cliniques qui indiquent un passage systémique plus important pour Avastin® que pour Lucentis® après injection intra-oculaire.

4.2 Echanges avec Evelynne Decullier et Laure Huot sur la revue des essais cliniques

Mme Huot et Mme Decullier entrent en séance.

Mme HUOT fait savoir que l'objectif de l'étude GEFAL (Groupe d'étude français Avastin *versus* Lucentis dans la DMLA néovasculaire) était d'évaluer l'efficacité et la sécurité des injections intravitréennes de bevacizumab (Avastin) et de ranibizumab (Lucentis) dans le traitement de la DMLA néovasculaire. Dans cet essai, 501 patients ont été inclus dans 38 centres en France. Ils ont été suivis pendant un an suite à leur inclusion. Il apparaît que :

- le bevacizumab et le ranibizumab sont équivalents en termes d'efficacité sur l'acuité visuelle ;
- le nombre moyen d'injections nécessaires au cours de la première année est de sept quel que soit le médicament utilisé ;
- la diminution de l'épaisseur et du fluide est rapide et substantielle avec les deux produits ;
- aucun des deux produits n'élimine le fluide dans tous les yeux, mais les yeux secs sont plus nombreux avec le ranibizumab ;
- il n'existe aucune différence statistique entre les produits pour la fuite angiographique, mais moins de fuites avec le ranibizumab ;
- la surface du NVC diminue légèrement avec les deux produits ;
- les EIG systémiques ou oculaires ne sont pas plus nombreuses avec le bevacizumab.

Mme HUOT présente ensuite la méta-analyse des données disponibles pour les patients suivis jusqu'à un an. De nombreuses études ont évalué l'utilisation du bevacizumab dans le traitement de la DMLA néovasculaire. Deux synthèses de la littérature relative à ce suivi étaient disponibles en 2012 et portaient sur la sécurité et sur l'efficacité. Ces analyses ont confirmé l'équivalence fonctionnelle des produits s'agissant de l'acuité visuelle et ont mis en avant des profils de sécurité similaires, avec davantage d'événements indésirables graves systémiques avec le bevacizumab et pas de différence pour les événements thromboemboliques artériels, les hémorragies non-oculaires et les décès.

Mme DECULLIER indique que la méta-analyse réalisée s'appuie sur des registres d'essais cliniques et les bases de données bibliographiques Pubmed, Embase et Cochrane. Sur les dix études cliniques randomisées comparant les deux produits (injections intravitréennes) et portant sur les patients atteints de DMLA qui étaient éligibles, cinq seulement ont été retenues : Subramanian, Manta, CATT, IVAN et GEFAL. Ces études portaient sur deux schémas posologiques, à savoir l'injection mensuelle systématique et l'injection à la demande et correspondaient à six ensembles de patients analysables. La méta-analyse a porté sur 2 021 patients concernant l'efficacité et sur 2 625 patients s'agissant de l'analyse relative à la sécurité.

En ce qui concerne les résultats, Mme HUOT souligne qu'en termes d'efficacité, l'évolution de l'acuité visuelle à un an témoigne de la non-infériorité du bevacizumab. En revanche, une meilleure efficacité du ranibizumab est constatée sur les critères anatomiques (épaisseur maculaire, présence de fluide et diffusion). Sur le plan de la sécurité, le bevacizumab présenterait une augmentation du risque de présenter au moins un événement indésirable grave systémique (+34 % par rapport au ranibizumab, avec un pic sur l'étude CATT). En ce qui concerne les effets indésirables graves (gastro-intestinaux, accidents thromboemboliques artériels, décès), il n'existe aucune différence statistiquement significative entre les deux médicaments. Un sur-risque d'infection est observé chez les patients traités avec le bevacizumab, mais il n'est pas statistiquement significatif.

Mme DECULLIER indique qu'une analyse de sensibilité a ensuite été menée sur la base de l'étude BRAMD, qui concernait 327 patients et qui n'a pas donné lieu à une modification des conclusions, avec toutefois une légère atténuation du risque d'événement indésirable grave systémique, qui reste toutefois significatif.

En termes de méthodologie, Mme DECULLIER fait état de l'impact significatif de l'étude CATT dans la méta-analyse, compte tenu notamment du nombre de patients inclus. Dans cette étude, un effet significatif sur les événements indésirables graves systémiques a été remarqué lorsque les deux schémas posologiques étaient regroupés. Malgré les différences entre les études (schémas posologiques, populations, définition des événements indésirables graves), les résultats sur les paramètres étudiés sont relativement homogènes.

En revanche, concernant la sécurité, elle remarque des différences s'agissant du taux de déclarations d'événements indésirables graves systémiques, qui atteint généralement environ 10 %, mais qui avoisine 20 % s'agissant de l'étude américaine CATT. Quoi qu'il en soit, la direction de l'effet est identique quel que soit le taux de déclaration.

Mme DECULLIER met l'accent sur le fait que les résultats de cette étude sont concordants avec ceux des méta-analyses déjà publiées. Elle précise qu'une méta-analyse à deux ans a témoigné une équivalence fonctionnelle entre les deux molécules et la persistance d'un excès de risque avec le bevacizumab. L'étude CATT a néanmoins un impact considérable sur ces résultats.

Mme HUOT présente ensuite les perspectives en matière de sécurité et fait savoir que des essais randomisés sont en cours. Leurs résultats devraient être publiés ultérieurement. En conséquence, la méta-analyse présentée sera mise à jour afin de tenir compte de ces résultats. Elle souligne ensuite que si le niveau de risque d'événement indésirable grave systémique n'est pas significatif, la méta-analyse semble être concluante. À ce titre, il convient de réfléchir à la possibilité de réaliser un essai confirmatoire spécifiquement sur cette problématique de sécurité, avec un objectif principal dédié et un calcul des hypothèses. Enfin, une méta-analyse sur des données individuelles pourrait être effectuée. Il serait ainsi possible d'harmoniser les définitions et de réaliser des analyses explicatives sur les données individuelles. L'équipe américaine CATT a engagé en la matière un travail auquel l'équipe de l'essai GEFAL devrait participer.

4.3 Environnement juridique

Mme LE SAULNIER présente les textes applicables encadrant les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU), c'est-à-dire l'utilisation de produits hors des indications de l'AMM. Les textes applicables s'agissant de l'encadrement du « hors AMM » par les RTU sont les suivants :

- la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé encadre le « hors AMM » avec la possibilité de faire des RTU ;
- le décret n°2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux RTU ;
- la décision du 26 octobre 2012 fixant le modèle type de convention pour les RTU ;
- la loi n°2012-1404 du 17 décembre 2012 de financement de la Sécurité sociale.

La loi du 29 décembre 2011 accorde par dérogation à l'ANSM l'autorisation d'établir des RTU. Elle prévoit l'obligation pour les industriels de favoriser le bon usage de leur spécialité pharmaceutique auprès des prescripteurs et des professionnels de santé et de signaler à l'ANSM les prescriptions hors AMM qu'ils observent.

La loi du 17 décembre 2012 de financement de sécurité sociale pour 2013, quant à elle, instaure les RTU économiques.

La loi de 2011 rappelle que les spécialités pharmaceutiques doivent être prescrites conformément à leur AMM. Par dérogation, la loi prévoit la possibilité pour l'ANSM d'établir des RTU après évaluation de l'ensemble des données de sécurité et d'efficacité de la spécialité. Une RTU prévoit également un suivi des patients. Néanmoins, un prescripteur qui le juge indispensable peut, au regard des données disponibles, prescrire une spécialité hors-AMM. Dans ces deux cas, le prescripteur doit informer le patient de sa prescription hors-AMM qui est inscrite dans le dossier médical du patient.

En parallèle, un RTU peut être élaborée par l'ANSM à titre exceptionnel et en présence d'une alternative médicamenteuse, contrairement à la RTU classique, disposant d'une AMM pour remédier à un risque avéré de santé publique ou pour éviter des dépenses ayant un impact significatif sur l'Assurance Maladie. Un décret doit préciser les conditions d'application de cette disposition législative.

Par ailleurs, Madame LE SAULNIER cite l'arrêt du 29 mars 2012 de la Cour de Justice de l'Union européenne, qui rappelle que les médicaments doivent être prescrits dans le cadre de leur AMM, hormis lorsqu'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique disponible et que le besoin thérapeutique est important. En revanche, la Pologne a été condamnée pour l'utilisation hors AMM de médicaments pour des raisons économiques. L'arrêt du 11 avril 2013, quant à lui, indique qu'une AMM n'est pas nécessaire pour une mise en seringue d'Avastin sous certaines conditions, cette opération étant une simple

division, sans altération du produit. La Cour ne s'est en revanche pas prononcée sur le bien-fondé sur le plan scientifique de l'utilisation d'Avastin dans la DMLA.

Mme LE SAULNIER fait ensuite observer qu'en France, une instruction de la DGS du 11 juillet 2012 interdit la réalisation de préparations d'Avastin dans la DMLA eu égard à la définition des préparations dans le code de la santé publique – la réalisation des préparations n'est possible qu'en l'absence de spécialités pharmaceutiques disponibles ou adaptées.

4.4 Discussion

Mme CHOMA précise que l'instruction de la DGS du 11 juillet 2012 n'interdit pas les préparations, mais rappelle l'interdiction prévue par la loi de décembre 2011. Cette dernière interdit les préparations magistrales ou hospitalières s'il existe une spécialité avec AMM.

M. MARANINCHI fait ensuite observer que le chiffre d'affaires de Lucentis s'élève à 457 millions d'euros en France en 2013. Il s'agit donc du chiffre d'affaire le plus important pour un médicament vendu en ville, pour un usage dans les cabinets médicaux.

Mme COHEN déclare qu'elle n'a pas identifié dans le cadre des présentations de ce jour de risques majeurs quant à l'utilisation d'Avastin lorsqu'il est bien utilisé. Elle ne comprend pas pourquoi il est envisagé d'interdire l'usage hors AMM de ce produit, notamment au sein des hôpitaux. Cet élément l'interroge d'autant plus que l'utilisation d'Avastin aurait des incidences économiques certaines sur l'Assurance Maladie, dans un contexte de restriction des dépenses.

M. MARANINCHI met l'accent sur le fait que l'ANSM ne fait que rappeler l'AMM européenne et les conditions de prescription et de délivrance qui y sont intégrées. L'usage de l'Avastin dans les hôpitaux, ajoute-t-il, a exclusivement eu lieu dans le cadre de l'étude GEFAL. Il s'agit d'une très bonne pratique, dans des conditions de préparation rigoureuses. Par ailleurs, il signale que l'ANSM est actuellement en attente d'un décret lui permettant d'instruire le dossier de RTU économique de l'Avastin. Selon lui, ce médicament doit être rendu accessible à tous les cabinets d'ophtalmologie en France. Il rappelle que la responsabilité de l'Agence est de garantir la sécurité d'emploi des produits.

M. BAPT indique qu'il est rapporteur du budget de la sécurité sociale. Afin d'améliorer ce budget, il est nécessaire de s'appuyer sur l'innovation et de combattre les rentes de situation telles que celle de Lucentis. En effet, Lucentis est détenu par deux laboratoires suisses, Novartis et Roche, dont les capitaux sont liés et qui souhaitent éviter qu'il soit possible de reconditionner l'Avastin en soluté oculaire. Il constate que la circulaire de la DGS en 2012 a eu un impact très fort sur les ventes en officine de Lucentis, qui ont progressé de 10 % dans les mois qui ont suivi cette circulaire. Selon lui, si rien n'est fait en 2014, les sommes vont atteindre 500 millions d'euros. En mai 2013, l'étude GEFAL a conclu à une coïncidence bénéfique et risque. Il mentionne par ailleurs une étude qui montre qu'au bout de deux ans de traitement, des plaques fibreuses apparaissent dans 50% des cas et limitent l'efficacité des anti-VEGF. Il ajoute que malgré les diminutions successives des prix de Lucentis (10 % à chaque fois), la progression des coûts supportés par l'Assurance Maladie a été constante.

M. BAPT évoque ensuite le médicament Eylea, qui est produit par le laboratoire Bayer et qui présente la même biodisponibilité systémique qu'Avastin. Or ce médicament a obtenu une AMM. À ce titre, l'Avastin pourrait également y prétendre.

Par ailleurs, il note que l'étude IVAN met en avant davantage d'accidents thromboemboliques dans le cadre de l'utilisation de Lucentis. Qui plus est, aucun lien avec Avastin n'a été formellement identifié s'agissant des décès et les effets systémiques constatés sont un risque d'infection et des désordres intestinaux régressifs. Il est nécessaire de les relativiser.

M. BAPT fait savoir qu'il a écrit à la DGS un courrier s'appuyant sur les éléments que réclame la commission des pharmaciens de CHU et sur les expériences menées par le professeur Chast. Ce dernier a constaté une explosion des injections d'Avastin (131 en 2006, 330 en 2007, 721 en 2008, 1041 en 2009, 1300 en 2010, 1800 en 2011 pour redescendre à partir de juillet 2013 au moment de la publication de l'arrêté. Il rappelle que l'arrêté reposait sur des risques infectieux et des questions de pharmacovigilance, qui n'ont pas été corroborés ni par le professeur Chast ni par l'étude GEFAL.

M. BAPT estime qu'il est nécessaire d'agir en la matière. Il faut notamment obtenir des explications sur le fait que lorsqu'une ASMR V est accordée par la Commission de la Transparence, il donne lieu à une diminution des prix négligeable attribuée par le CEPS. Il cite enfin un exposé réalisé dans le cadre de

l'Association Américaine d'Ophtalmologie, qui indique : « *Il n'existe aucune donnée cohérente pour suggérer une différence de tolérance systémique entre les deux molécules* ».

M. BOULANGER évoque les aspects juridiques et rappelle que l'utilisation hors AMM n'est autorisée qu'en l'absence d'alternative thérapeutique. Or s'agissant du traitement de la DMLA, un changement de situation juridique a été constaté lors de l'entrée sur le marché du Lucentis, qui constituait précisément cette alternative. Il n'était plus possible d'utiliser l'Avastin hors AMM.

D'un point de vue économique, il ne nie pas que la situation actuelle soit fâcheuse et que l'entrée sur le marché de Lucentis a coûté cher. Il précise que le CEPS n'a pas le pouvoir d'imposer un prix. Pour autant, cette situation fâcheuse n'est que temporaire et sera corrigée par la dynamique du marché, et notamment l'arrivée d'Eylea, puis par l'arrivée sur le marché de produits génériques sous quatre à cinq ans, lors de l'arrivée à son terme du brevet d'Avastin. Des laboratoires pourraient alors demander une AMM pour le traitement de la DMLA. Les prix pourraient ainsi diminuer.

Pour conclure, M. BOULANGER redoute que la position prise par la Cour de Justice de l'Union européenne laisse peu de chance au décret relatif au RTU économique d'aboutir.

M. PIGEMENT considère que le débat de ce jour a tenu toutes ses promesses. Ainsi, l'équivalence du rapport bénéfice/risque des deux molécules a été globalement démontrée. Désormais, il est capital de déterminer comment faire passer des messages. Il propose à ce titre de communiquer un texte, qu'il vient de rédiger et dont il donne lecture :

« Le séminaire du Conseil d'administration de l'ANSM du 13 février 2014 a mis en évidence que les données scientifiques montrent l'équivalence du rapport bénéfice/risque des traitements de la DMLA pour Lucentis et Avastin. Aussi rien ne s'oppose sur ce plan à une RTU à caractère économique pour Avastin dans la DMLA qui ne nécessite que la parution d'un décret d'application par le Gouvernement. Deux points méritent d'être pris en compte pour la mise en œuvre de cette RTU :

*- le respect des bonnes pratiques de fabrication pour garantir la protection contre les risques infectieux
- l'information du patient sur les risques éventuels. »*

M. MARANINCHI émet des réserves sur cette démarche et ne souhaite pas que le rapport bénéfice/risque d'un produit soit évalué dans le cadre d'un séminaire du Conseil d'administration. L'Agence a décidé d'apporter un maximum de connaissances aux membres du Conseil d'administration, mais les informations apportées ce jour ne permettent pas de procéder à une évaluation, qui reste la responsabilité de l'Agence.

Mme JEANNET rappelle que les séminaires du Conseil d'administration ont pour vocation de permettre à chaque membre de s'exprimer librement, il ne s'agit pas d'une instance de consultation. Les prises de position des uns et des autres n'engagent que ceux qui les formulent.

M. DEDET explique que le décret d'application est en cours de finalisation et sera transmis sous peu au Conseil d'État.

M. BECHER souhaite connaître le prix de la nouvelle spécialité Eylea (810 euros). Il signale que le laboratoire Roche, qui produit Avastin, n'a pas intérêt à demander une AMM ou une RTU, étant donné qu'il perçoit des *royalties* des ventes de Lucentis. Il souhaite ensuite savoir qui est susceptible de saisir l'ANSM afin de demander une RTU économique dès lors que le décret sera paru. Enfin, il s'interroge quant au rôle de la représentation nationale dans ce débat, représentation qui pourrait prendre des mesures contraignantes vis-à-vis des industriels qui profitent du système et leur imposer d'obtenir une AMM.

Mme JEANNET rappelle que le Parlement a voté la mise en place de RTU économiques.

Mme CHOMA met l'accent sur le fait que la DGS a, dans le cadre de son instruction, réalisé un rappel à la loi, étant donné que des effets indésirables lui avaient été signalés. Elle a tenu son rôle. Par ailleurs, elle indique que la mesure proposée par le gouvernement au sujet des RTU économiques a été faite pour agir sur le prix et que seul le directeur général de l'ANSM peut délivrer des RTU. Elle ajoute que l'Agence ne parvient pas à contraindre les laboratoires à déposer des AMM.

M. MARANINCHI rappelle que l'ANSM a interrogé le laboratoire Roche quant à ses intentions en matière de demande d'AMM. Cet échange de courrier a été rendu public et est disponible sur le site Internet de l'Agence. Par ailleurs, il fait observer que les données montrent que les anti-VEGF sont

efficaces et que leurs effets toxiques sont relativement peu importants, et ce que la molécule soit entière ou tronquée. Il s'agit d'un phénomène pharmacologique nouveau, l'AMM ayant été accordée à une molécule entière.

M. MARANINCHI rappelle ensuite que la France est le pays donnant le plus large accès au public aux traitements de la DMLA. Il souligne en outre que l'Agence fera en sorte que les intérêts économiques, même de minimisation des coûts, n'altèrent pas la sécurité d'utilisation des produits. Les observations réalisées dans les essais cliniques ou au sein d'un grand CHU doivent être applicables dans tous les cabinets médicaux du territoire.

Il précise également que l'instruction d'une RTU est susceptible de faire suite à une auto-saisine de la part de l'Agence, comme d'une saisine du Ministre. L'Agence attend que l'impossibilité juridique soit levée.

M. MARANINCHI, pour conclure, s'engage à rendre publiques toutes les informations scientifiques nouvelles dont il disposera.

Mme JEANNET annonce que le prochain Conseil d'administration se déroulera le 27 mars 2014.

La Présidente clôt la séance à 13 heures 20.

La présidente du Conseil d'administration

Agnès JEANNET

La secrétaire du Conseil d'administration

Béatrice GUENEAU-CASTILLA