

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

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

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

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

Gérard LESEUL, député **Sonia de LA PROVÔTÉ, sénatrice** **Florence LASSARADE, sénatrice**

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

➤ Un système adapté aux urgences mais source d'incompréhension

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

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

Cet aspect conditionnel a été source de nombreuses critiques, certains citoyens ayant le sentiment de « faire partie d'une expérimentation ». Pourtant, l'octroi d'une AMM conditionnelle n'est pas

un procédé nouveau et il est particulièrement légitime dans un contexte de besoin médical non couvert, comme c'était le cas en 2020. En outre, le choix du régime d'AMM conditionnelle permet de laisser la porte ouverte à de nouveaux vaccins.

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

➤ La pharmacovigilance détecte en continu les effets indésirables

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

Tout d'abord à l'échelon des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) qui ont examiné les déclarations d'événements indésirables dans un volume tout aussi inédit et qui ont fait remonter une centaine de signaux à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Ils réalisent à la fois un examen individuel des cas

¹ Rapport Assemblée nationale n° XXX (XVe législature) – Sénat n° 659 (2021-2022) ; Pour consulter le rapport : www.senat.fr/opecest et www.assemblee-nationale.fr/commissions/opecest-index.asp

cliniques mais également une analyse d'ensemble des événements indésirables déclarés à la suite d'une vaccination contre la Covid-19. L'efficacité de ce dispositif, quasi-unique en Europe, a été soulignée ; la France est l'un des pays qui contribuent le plus aux bases de données internationales. **Le réseau mérite d'être conforté alors que les financements n'ont pas été à la hauteur du surplus d'activité et que des réformes structurantes menacent son fonctionnement.**

Ce système reposant sur la déclaration des événements constatés, **il importe que la procédure de déclaration soit accessible à tous, professionnels de santé comme personnes directement concernées, et rendue plus facile.** En effet, les professionnels de santé n'ont majoritairement pas la culture de la déclaration et ont très peu de temps à consacrer à des tâches qu'ils considèrent administratives. Cependant, **la déclaration doit rester suffisamment informative**, avec une « présentation du cas clinique » détaillée, pour que les Centres qui les analysent puissent établir l'existence ou l'absence d'un lien avec la vaccination.

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

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

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

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

➤ **Une balance difficile à déterminer**

Cette balance n'est pas le résultat rigoureux et objectif d'une formule mathématique mais le produit d'une appréciation collégiale prenant en compte de multiples paramètres et les incertitudes qui y sont liées ; elle est au cœur des discussions d'experts qui conduisent à formuler les recommandations vaccinales. À cet égard, elle doit être régulièrement actualisée, au vu des connaissances apportées par la pharmacovigilance et la pharmaco-épidémiologie (sur

la sécurité et l'efficacité des vaccins) mais également parce qu'elle dépend du contexte épidémique (circulation actuelle et prévue du virus et évolution de la maladie). Cette dépendance au contexte épidémique rend son appréciation difficile alors que les mesures prises par les autorités doivent être cohérentes avec la situation sanitaire et que les citoyens doivent percevoir cette cohérence – les rapporteurs saluent le récent avis de la Haute Autorité de santé, qui, en ce sens, anticipe différents scénarios de reprise épidémique à l'automne prochain. De plus, si elle est appréciée à l'échelle populationnelle, elle doit être évaluée différemment pour les différents sous-groupes de la population (selon l'âge, la présence de comorbidités, etc.), qui sont concernés par des bénéfices et des risques différents.

➤ **Une balance difficile à appréhender**

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

L'adhésion à la vaccination dépend de nombreux facteurs

➤ **La crainte des effets indésirables**

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

➤ **L'évolution de la pandémie**

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

personnes non à risque de forme grave de la Covid-19.

➤ L'information sur les vaccins

Le rôle de l'information dans l'adhésion est important et le fait que peu de médias majeurs aient questionné ouvertement l'intérêt et la sécurité de la vaccination a vraisemblablement contribué au succès de la campagne. Les réseaux sociaux, qui ont permis à des « entrepreneurs de la défiance » de véhiculer des messages décourageant la vaccination, auraient finalement eu une influence limitée.

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

➤ La politique de communication

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

➤ Le traitement d'une situation d'urgence

La portée limitée des données cliniques obtenues par les industriels et la prise en compte, en conséquence, d'études observationnelles ou dites de vie réelle, jugées moins robustes que des études cliniques, pour établir certaines recommandations vaccinales ont ainsi été mal perçues. C'est le cas du recours aux AMM conditionnelles, procédure qui n'est pourtant pas inédite et qui présente un certain nombre d'avantages dans le contexte de la pandémie de Covid-19, comme la possibilité d'une mise sur le marché bien plus rapide. C'est aussi le cas de

l'extension des recommandations vaccinales à des populations (enfants, femmes enceintes) qui ne figuraient pas dans les essais cliniques initiaux. Si l'on sait que les études observationnelles offrent un niveau de preuve moindre, elles ont concerné en l'espèce une partie très significative de la population générale.

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

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

➤ L'incitation par les passes

Dans le cas présent, il était important d'emporter l'adhésion de la population pour rapidement réduire la morbi-mortalité associée à la Covid-19, directement en vaccinant les personnes à risque de forme grave, et indirectement en réduisant la circulation du virus, les vaccins permettant bien de limiter cette circulation, sans toutefois bloquer la transmission à l'échelle individuelle.

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

➤ La nécessaire transparence

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

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

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

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

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

L'information ayant trait aux effets indésirables, pourtant disponible sur le site internet de l'ANSM, mais aussi aux différents schémas vaccinaux – les doctrines ayant évolué à plusieurs reprises, par exemple, au sujet des délais préconisés – **aurait dû être fournie de manière active aux professionnels de santé. C'est la vocation des « DGS urgent », mais ceux-ci n'apportent pas la clarté requise.**

Une confiance à restaurer

➤ **Apprendre à gérer la nouveauté**

L'adoption d'un discours de vérité par les autorités, en accord avec les avis émis par les agences sanitaires, était nécessaire pour éviter que tout interstice entre les recommandations nationales et l'état des perspectives scientifiques soit investi par les désinformateurs. Dans un contexte où à la fois l'agent pathogène et le vaccin sont relativement nouveaux, cela implique également

de ne pas trop s'avancer sur les connaissances à moyen et long terme – en témoigne la déception suscitée par l'efficacité finalement modeste du vaccin sur la transmission du virus.

➤ **Faire de la transparence une priorité**

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

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

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

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

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