

RECOURS INTRODUIT LE 03 JUIN 2021  
AUPRES DE LA COUR DE JUSTICE DE L'UNION EUROPÉENNE  
POUR NON-RESPECT DU DROIT COMMUNAUTAIRE

Parties requérantes :

*[citoyens /*

*médecins & personnels de santé /*

*associations]*

(représentant : SELARL DI VIZIO, 203, rue de Vaugirard, 75015 Paris)

Parties défenderesses :

La Commission européenne

L'Agence européenne des médicaments

## **I. CONCLUSIONS**

Les parties requérantes concluent à ce qu'il plaise au Tribunal :

- annuler la décision d'exécution du 31 mai 2021 / EMEA/H/C/005735/II/0030 de la Commission européenne (ci-après la « Commission »), par laquelle la Commission a accordé une autorisation de mise sur le marché conditionnelle au vaccin Comirnaty ; et
- annuler l'avis du CMPH de l'Agence européenne des médicaments (ci-après « l'EMA »), rendu le 28 mai 2021, par laquelle l'EMA a recommandé une autorisation de mise sur le marché conditionnelle au vaccin Comirnaty, fabriqué par BioNTech et Pfizer (ci-après « Comirnaty »);
- condamner l'EMA et la Commission à l'ensemble des dépens des requérantes.

## **II. SOMMAIRE**

- I- RAPPEL DES CONDITIONS D'OCTROI DE L'AMM CONDITIONNELLE
  - a. Rappel du cadre réglementaire européen des vaccins
  - b. Rappel du principe de la précaution dans le cadre européen de la santé
  - c. Rappel de la réglementation de la pharmacovigilance dans l'espace européen
- II- SUR L'ILLEGALITE DE L'EXTENSION DE L'OCTROI DE L'AMM CONDITIONNELLE AUX ENFANTS ET AUX ADOLESCENTS.
  - A. Sur le champ d'application et les exigences de l'octroi de l'AMM conditionnelle
  - B. Sur l'illégalité de l'octroi extensif de l'AMM conditionnelle aux enfants et aux adolescents.
    - i. *Sur le rapport bénéfice/risque négatif*
      - 1. *Analyse de bénéfices*
      - 2. *Les effets secondaires à court-terme*
      - 3. *Les effets secondaires à long-terme*
    - ii. *Sur l'absence d'urgence imminente*
    - iii. *Sur le caractère exceptionnel de l'AMM conditionnelle*
    - iv. *Sur l'infondé de l'avis du Comité des médicaments à l'usage humain CMPH de l'EMA.*

## **III. RAPPEL DES CONDITIONS D'OCTROI DE L'AMM CONDITIONNELLE**

Tout médicament doit faire l'objet avant sa mise sur le marché européen d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) préalable. Cette exigence résulte de l'article 6 de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ainsi que du règlement (CE) 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (EMA)

En pratique, l'AMM ordinaire peut être délivrée selon 4 procédures différentes (centralisée, de reconnaissance mutuelle, décentralisée ou nationale), sachant que, dès lors qu'ils sont harmonisés au niveau européen, les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité qui doivent être pris en compte par les autorités compétentes pour octroyer l'AMM sont identiques, quelle que soit la procédure suivie.

En revanche, dans le cas de certaines catégories de médicaments, toutefois, afin de répondre aux besoins médicaux non satisfaits des patients et dans l'intérêt de la santé publique, il peut être nécessaire d'accorder des autorisations de mise sur le marché conditionnelles (CE) 507/2006, qui reposent sur des

données moins complètes que celles exigées normalement et qui sont soumises à des obligations spécifiques.

Il convient également de préciser que les demandes d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle peuvent faire l'objet d'une procédure d'évaluation accélérée conformément à l'article 14, paragraphe 9, du règlement (CE) no726/2004.

*« Si la demande concerne la mise sur le marché de médicaments à usage humain présentant un intérêt majeur du point de vue de la santé publique et notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique, le demandeur peut solliciter une procédure d'évaluation accélérée. Cette requête est dûment motivée.*

*Si le comité des médicaments à usage humain fait droit à cette requête, le délai prévu à l'article 6, paragraphe 3, premier alinéa, est ramené à cent cinquante jours ».*

Le 30 janvier 2020, Tedros Adhanom Ghebreyesus, directeur général de l'OMS, a déclaré que la flambée de nouveau coronavirus (2019-nCoV) constituait une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI<sup>1</sup>). C'est la sixième fois que l'OMS déclare une USPPI depuis l'entrée en vigueur du Règlement sanitaire international (RSI), en 2005.

Le 31 mars 2020, l'Italie comptait avec 837 décès sur une journée ; le 9 avril 2020, la France comptait 1341 décès sur une journée. La potentialité mortelle du virus est claire par cette première vague de la maladie en Europe.

Le 11 juin 2020, la Banque européenne d'investissement (BEI) et la société d'immunothérapie BioNTech SE ont signé un accord de financement de 100 millions d'euros pour soutenir le programme de vaccin BNT162 de l'entreprise contre la COVID-19. BioNTech est la première entreprise européenne à se lancer dans des essais cliniques, après une première série en Allemagne en avril et une autre aux États-Unis au début du mois de mai. Le financement de la BEI est soutenu à la fois par le dispositif InnovFin d'Horizon 2020 et par le Fonds européen pour les investissements stratégiques. **(Pièce no 1)**

Compte tenu de l'urgence du contexte sanitaire engendré par le SRAS-CoV-2, le mécanisme d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle a été régulièrement sollicité pour l'approbation des vaccins dans le respect de la réglementation européenne sur la base de l'application de l'article 2 et 4 du règlement (CE) No 507/2006.

En raison de ces faits établis, le 21 décembre 2020 (**1<sup>ère</sup> AMM conditionnelle**), la Commission européenne a accordé une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour le vaccin mis au point par BioNTech et Pfizer, faisant de celui-ci le premier vaccin contre la COVID-19 autorisé dans l'UE. Cette autorisation, qui est approuvée par les États membres, fait suite à une recommandation scientifique positive de l'Agence européenne des médicaments, fondée sur une évaluation de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité du vaccin. **(Pièce no 2)**

Le 6 janvier 2021, (**2<sup>ème</sup> AMM conditionnelle**), la Commission européenne a accordé une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour le vaccin contre la COVID-19 de la société Moderna, ce qui en fait le deuxième vaccin autorisé dans l'UE. Cette autorisation, qui est approuvée par les pays de l'UE, fait suite à une recommandation scientifique positive de l'Agence européenne des médicaments, fondée sur une évaluation de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité du vaccin. **(Pièce no 3)**

---

<sup>1</sup> Urgence de santé publique de portée internationale en conformité au règlement sanitaire international qui a force obligatoire pour 196 pays dans le monde.

Le 29 janvier 2021, (**3<sup>ème</sup> AMM conditionnelle**) la Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour le vaccin contre la COVID-19 mis au point par AstraZeneca, faisant de celui-ci le troisième vaccin contre la COVID-19 autorisé dans l'Union européenne. (**Pièce no 4**)

Le 11 mars 2021, (**4<sup>ème</sup> AMM conditionnelle**) la Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour le vaccin contre la COVID-19 mis au point par Janssen Pharmaceutica NV, l'une des sociétés pharmaceutiques Janssen de Johnson & Johnson, faisant de celui-ci le quatrième vaccin contre la COVID-19 autorisé dans l'Union européenne. (**Pièce no 5**)

La Commission européenne à ce jour délivré 4 autorisations de mise sur le marché conditionnelle pour les vaccins mis au point par BioNTech et Pfizer, Moderna, AstraZeneca et Janssen Pharmaceutica SA.

| Entreprise   | Type de vaccin    | Nombre de doses (nécessaires par personne) | Nombre de doses (garanties) | Statut               |
|--|-------------------|--|-----------------------------|----------------------|
| <b>BioNTech et Pfizer</b>                            | <u>ARNm</u>       | 2 doses                                    | 2,4 milliards*              | Autorisé             |
| <b>Moderna</b>                                       | <u>ARNm</u>       | 2 doses                                    | 460 millions                | Autorisé             |
| <b>CureVac</b>                                       | <u>ARNm</u>       | 2 doses                                    | 405 millions                | Élaboration en cours |
| <b>AstraZeneca</b>                                   | <u>adénovirus</u> | 2 doses                                    | 400 millions                | Autorisé             |
| <b>Johnson &amp; Johnson/Janssen Pharmaceuticals</b> | <u>adénovirus</u> | 1 dose                                     | 400 millions                | Autorisé             |
| <b>Sanofi-GSK</b>                                    | <u>protéine</u>   | 2 doses                                    | 300 millions                | Élaboration en cours |

\* option pour l'achat de 900 millions de doses

Parmi les quatre vaccins disponibles dans l'Union européenne, seul celui de Pfizer/BioNTech est autorisé à ce stade pour les 16-18 ans. Pfizer-BioNTech a en outre déposé une demande d'autorisation de son vaccin pour les 12-15 ans en Europe, après l'avoir obtenue en Amérique du Nord.

Le 28 mai 2021, le comité des médicaments humains (CHMP) de l'EMA a recommandé d'accorder une extension d'indication pour le vaccin Pfizer-BioNTech<sup>2</sup> afin que son utilisation soit étendue aux enfants âgés de 12 à 15 ans.

| AMM et extensions d'autorisation Pfizer-BioNTech                        |   |
|---|---|
| 21 décembre 2020  | à partir de 18 ans  |
| ** seul le vaccin Pfizer-BioNTech dispose d'une AMM pour les 16-17 ans. |   |
| 28 mai 2021   | Utilisation soit étendue aux enfants âgés de 12 à 15 ans. |

Des questions relatives à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité de ces produits émergent.

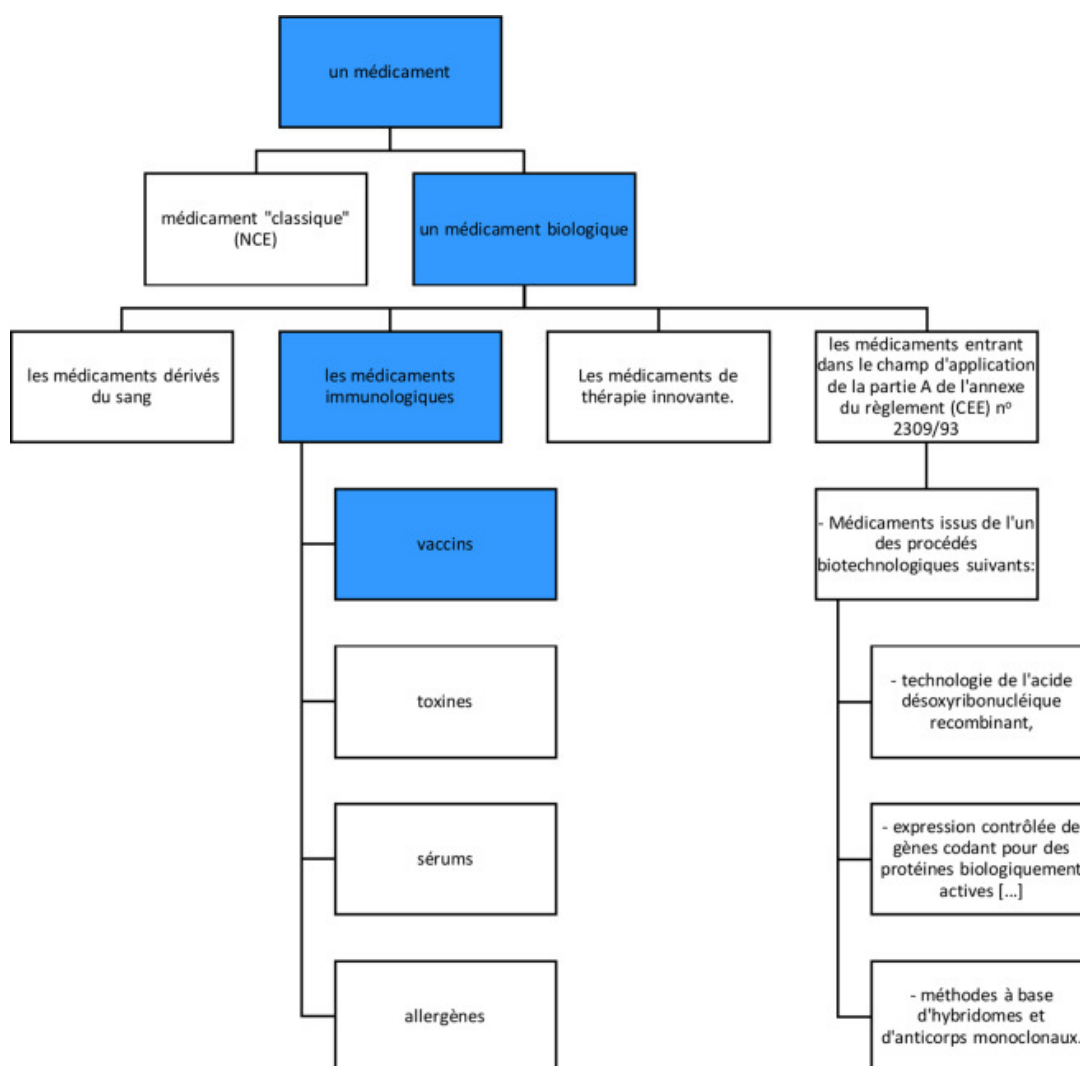
Dans le contexte de la pandémie et de son urgence, la pratique de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle devient la pratique courante.

<sup>2</sup> COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified)

Or, les conditions dans lesquelles il peut être recouru à cet instrument ne semblent pas permettre un tel dévoiement.

a. Rappel du cadre réglementaire européen des vaccins.

Dans le droit de l'Union, le vaccin est un médicament qui appartient à un système de définition « en cascade » (voir la Fig. 1), que l'on retrouve dans la directive 2001/83/CE consolidée, qui correspond au code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.



En effet, le vaccin est un médicament au sens légal du terme. Il est en conformité avec la définition générale du médicament, que cela soit en ce qui concerne la notion de définition par présentation « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines » que la notion de définition par fonction « [...] pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »<sup>3</sup>.

<sup>3</sup> Article 1<sup>er</sup>, 2001/83/CE

Le vaccin est un produit qui n'était initialement pas un médicament, mais bénéficiait de mesures d'encadrement assez strictes<sup>4</sup>. Son incorporation dans le statut du médicament, n'en fait pas pour autant un médicament comme les autres, puisqu'il bénéficie d'un statut à part : médicament, médicament biologique, médicament immunologique. Sa fonction étant d'assurer une immunité active contre un agent pathogène<sup>5</sup>.

Ainsi la source d'un vaccin est une substance biologique, le plus souvent, un virus ou une bactérie, qu'ils soient entiers, vivants atténués ou qu'il s'agisse de fragments (sous-unités protéiques) de ces agents pathogènes, ou même de l'ARNm. En outre, la définition précise clairement l'appartenance des médicaments immunologiques à la catégorie des médicaments biologiques.

Le vaccin est ainsi un médicament biologique et, de plus, un produit immunologique qui provoque une immunité active, il présente donc, a priori, des risques plus élevés que ceux d'un produit de synthèse<sup>6</sup>.

Cela signifie que ce médicament est non chimiquement défini et qu'il présente donc une variabilité intrinsèque. Cette variabilité impose que la substance biologique à l'origine du médicament subisse une détermination et une caractérisation à l'aide d'une « *combinaison d'essais physico-chimico-biologiques* » et nécessite « *la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle* »<sup>7</sup>.

La spécificité et la complexité scientifique du processus de conception, de test et d'application d'un vaccin sont donc notoires. L'évolution législative est ainsi intrinsèquement basée sur la proportionnalité entre les risques et les bénéfices du produit.

En revanche, le législateur européen, d'après l'expérience de la grippe H1N1, permet, par des dispositions particulières, de déposer et d'étudier rapidement un dossier d'AMM pour un vaccin. (**Pièce no 6**).

En ce sens, si nous constatons une nette évolution des dispositifs réglementaires d'exception pour l'approbation des vaccins destinés à faire face à des situations mortelles et urgentes, nous devons nous interroger sur les conséquences à long terme de ces mesures.

Or, l'AMM par principe est la garantie que le médicament possède un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisant et qu'il peut être mis à disposition dans des conditions d'utilisations précises.

Si la législation européenne dans ce domaine prévoit des exceptions procédurales d'autorisation, elle prévoit également des précautions et de la vigilance continue en matière de la santé humaine.

b. Rappel du principe de la précaution dans le cadre européen de la santé

Le principe de précaution est mentionné dans l'article 191 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne. Il vise à garantir un niveau élevé de protection de l'environnement grâce

---

<sup>4</sup> Loi du 25 avril 1895 / Relative à la préparation, à la vente et à la distribution des sérums thérapeutiques et autres produits analogues.

<sup>5</sup> 2001/83/CE

<sup>6</sup> Anne-Claire N. Le vaccin, un médicament devenu l'arme absolue promise contre la COVI-19 : une réglementation adaptée ? Médecine & Droit. ELSEVIER. Mai. 2021

<sup>7</sup> Arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique.

des prises de décision préventives en cas de risque. Toutefois, dans la pratique, le champ d'application du principe est beaucoup plus large et s'étend également à la politique des consommateurs, à la législation de l'Union européenne(UE) concernant les aliments, à la santé humaine, animale et végétale.

La définition du principe doit également avoir un impact positif au niveau international, afin de garantir un niveau approprié de protection de l'environnement et de la santé dans les négociations internationales. En effet, il a été reconnu par différentes conventions internationales, et il figure notamment dans l'accord sur les mesures sanitaires et phytosanitaires (SPS)<sup>8</sup> conclu dans le cadre de l'Organisation mondiale du commerce (OMC)<sup>9</sup>

Les autorités chargées de la gestion du risque peuvent décider d'agir ou de ne pas agir, en fonction du niveau de risque. Si le risque est élevé, plusieurs catégories de mesures peuvent être adoptées. Il peut s'agir d'actes juridiques proportionnés, du financement de programmes de recherche, de mesures d'information du public, etc.

L'application du principe de précaution relève de la décision de l'autorité de l'État. Le médecin n'intervient qu'au titre d'expert dans l'évaluation du risque et des mesures à prendre.

Ainsi, le *principe de précaution* répond, à un risque incertain, soit parce qu'il est impossible de déterminer la nature de la menace, soit parce qu'il est impossible d'établir la probabilité ou la gravité de l'événement. Or la formulation du principe de précaution dans la loi énonce que les mesures de protection qui découlent de son application doivent répondre à une double obligation de proportionnalité et de coût acceptable.

Trois principes spécifiques doivent guider le recours au principe de précaution<sup>10</sup> :

- une évaluation scientifique aussi complète que possible, et la détermination, dans la mesure du possible, du degré d'incertitude scientifique;
- une évaluation du risque et des conséquences potentielles de l'absence d'action;
- la participation de toutes les parties intéressées à l'étude de mesures de précaution, dès que les résultats de l'évaluation scientifique et/ou de l'évaluation du risque sont disponibles.

De plus, les principes généraux de la gestion des risques restent applicables lorsque le principe de précaution est invoqué. Il s'agit des cinq principes suivants<sup>11</sup> :

- la proportionnalité entre les mesures prises et le niveau de protection recherché;
- la non-discrimination dans l'application des mesures;
- la cohérence des mesures avec celles déjà prises dans des situations similaires ou utilisant des approches similaires;
- l'examen des avantages et des charges résultant de l'action ou de l'absence d'action;
- le réexamen des mesures à la lumière de l'évolution scientifique.

Dans le domaine des médicaments, les régulateurs américains ou européens ont rarement invoqué le principe de précaution comme un principe directeur de leurs décisions. Ils se reposent plutôt sur une histoire ancienne de pondération des bénéfices attendus des médicaments par les risques qu'ils font courir<sup>12</sup>.

---

<sup>8</sup> Voir. RUIZ-FABRI, Hélène. La prise en compte du principe de précaution par l'OMC. Revue juridique de l'environnement. 2000. pp. 55-66.

<sup>9</sup> Communication de la Commission sur le recours au principe de précaution (COM(2000) 1 final du 2 février 2000)

<sup>10</sup> *Idem.*

<sup>11</sup> *Idem.*

<sup>12</sup> ZEITOUN & CARPENTER. Chronique. Principe de précaution et innovation médicamenteuse. Sciences. Le Monde. 27/03/15

Cette vision dichotomique – d’une part les bénéfiques, de l’autre les risques – est invariante et indépassable. Mais l’évaluation se fait aussi en tenant compte d’au moins trois autres facteurs : l’incertitude inhérente au développement, le souci de soutenir le progrès et la nécessité de préserver la confiance du public<sup>13</sup>.

En 2015, Zeitoun<sup>14</sup> et Carpenter<sup>15</sup> évoquaient que « *Contrairement au modèle prévalant de pharmacovigilance qui surveille de manière dispersée les seuls effets néfastes des médicaments, les études post-AMM doivent à la fois évaluer les effets bénéfiques et les effets négatifs associés aux traitements* ». (...) « *Le grand écart actuel – qui n’est expliqué par rien d’autre que par l’histoire – entre les exigences lourdes pré-AMM et un certain laxisme post-AMM n’est plus défendable* ». (...) « *Pendant longtemps, beaucoup de études post-autorisation de mise sur le marché demandées par les régulateurs n’ont pas été menées par les industriels* ». (...) « *Les évaluations post-autorisation de mise sur le marché doivent devenir une réalité crédible. Elles offriraient ainsi le meilleur bon de sortie au poussiéreux débat opposant systématiquement l’accès précoce à la sécurité des médicaments* ». (...), « *une raison possible de l’absence du principe de précaution dans la régulation pharmaceutique tient sans doute à la différence en termes d’irréversibilité du dommage entre les effets des médicaments et ceux d’autres technologies* ».

Or, l’application du principe de précaution s’est révélée délicate et nuancée, mais celle-ci ne cautionne pas le risque sans contrepartie.

Dans le contexte des AMM conditionnelles incomplètes, qui est un processus où le risque incertain est essentiel, la perspective du principe de précaution est opportune et fondée.

L’utilisation systématique des AMM conditionnelles dans le contexte actuel implique impérativement l’observation proportionnelle des risques et des bénéfiques. Cet équilibre souhaitable est d’ailleurs soutenu par la réglementation de la pharmacovigilance établie sur le territoire européen.

### c. Rappel de la réglementation de la pharmacovigilance dans l’espace européen

En 2000, la Directive européenne n°2000/38/CE a particulièrement insisté sur la sécurité des patients en introduisant dans le code communautaire relatif au médicament un chapitre complet consacré à la pharmacovigilance.

Le système de la pharmacovigilance et sa réglementation ont en permanence évolués.

Au fur et à mesure de l’accroissement des moyens humains, scientifiques et techniques mis à disposition de la surveillance du risque, se développe une problématique nouvelle, la gestion du risque et la prise de décision en santé publique.

Depuis 2005, en Europe, pour le suivi de la sécurité des médicaments, le concept de « *Risk Management* » vise à mettre en place des plans de gestion du risque (PGR) appliqués à l’ensemble du cycle de vie du médicament, conçu dès les phases du développement et mis en place lors de la commercialisation. Cette gestion globale du risque qui concerne tous les acteurs

---

<sup>13</sup> *Idem*.

<sup>14</sup> Jean-David Zeitoun est médecin, diplômé de Sciences Po Paris et doctorant en santé publique. Il est également consultant pour plusieurs cabinets de conseil et industriels en lien avec le médicament. Il est associé à The Family, une société d’investissement basée à Londres et à Paris, où il est responsable de l’accompagnement des start-up dédiées à la santé.

<sup>15</sup> Daniel Carpenter est professeur de sciences politiques à l’université de Harvard. Il est l’auteur de *Reputation and Power*, ouvrage de référence sur la *Food and Drug Administration* publié en 2010 aux presses de Princeton.



de la chaîne du médicament correspond à une approche plus proactive et ciblée de la surveillance du risque.

Dans le cadre du renforcement de la surveillance des médicaments à usage humain, une directive (2010/84/UE) et un règlement (1235/2010) relatifs à la pharmacovigilance ont été publiés au Journal Officiel de l'Union Européenne le 15 décembre 2010 et sont entrés en vigueur en juillet 2012.

Le renforcement de la coordination entre les Etats Membres par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et la création d'un nouveau comité européen dédié à la pharmacovigilance permettent davantage d'harmonisation des informations de sécurité d'emploi délivrées aux patients européens.

Le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) va conduire à une centralisation du suivi des risques et des mesures prises, quel que soit l'impact du risque au niveau national.

Il était également prévu de renforcer la base de données unique Eudravigilance et de donner plus de visibilité et de lisibilité à l'ensemble du système européen.

Ainsi, la structure réglementaire européenne en matière de santé vise d'une part à promouvoir l'avancement sécurisé de la science sans pour autant induire de risques excessifs pour ses citoyens. Il dégage ainsi une notion de proportionnalité qui doit être appliquée au cas par cas.

En rappelant le contexte actuel, le 28 mai 2021, le comité des médicaments humains (CHMP) de l'EMA a recommandé d'accorder une extension d'indication pour le vaccin Pfizer-BioNTech<sup>16</sup> afin que son utilisation soit étendue aux enfants âgés de 12 à 15 ans.

Le vaccin est déjà approuvé pour une utilisation chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus.

Or, si les vaccins déjà approuvés nécessitent a priori d'une grande vigilance quant à leurs effets à court et à long terme, l'extension de l'application de ces médicaments aux enfants et aux adolescents serait encore moins justifiée dans le cadre d'une AMM conditionnelle incomplète.

#### **IV. SUR L'ILLEGALITE DE L'EXTENSION DE L'OCTROI DE L'AMM CONDITIONNELLE AUX ENFANTS ET AUX ADOLESCENTS.**

Compte tenu de l'urgence du contexte sanitaire engendré par la propagation du SRAS-CoV-2 et de la promotion de la recherche pour le combattre, le mécanisme d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle<sup>17</sup> a été régulièrement sollicité pour l'approbation des vaccins dans le respect de la réglementation européenne.

---

<sup>16</sup> COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified)

<sup>17</sup> La directive 2001/83/CE consolidée prévoit dans son article 22 qu'une AMM peut être délivrée, même en l'absence de toutes les données normalement requises (art.19), qui ne pourront pas être fournies même par la suite. En contrepartie, des obligations spécifiques peuvent s'appliquer (annexe 1) et l'AMM est réévaluée tous les ans. Notons que dans le cas d'une AMM sous circonstances exceptionnelles, il n'y a normalement pas d'autorisation de mise sur le marché standard.

À la différence de l'AMM sous circonstances exceptionnelles, l'AMM conditionnelle est accordée dans la mesure où il est probable que le promoteur fournira des données dans un délai convenu (pour rappel l'autorisation sous circonstances exceptionnelles peut être accordée alors que les données complètes ne peuvent pas être obtenues même après l'autorisation). À noter que ces 2 types d'AMM sont nécessairement délivrées par la voie centralisée.

C'est le règlement (CE) no 507/2006 qui prévoit la possibilité de délivrer des AMM conditionnelles pour certains médicaments : les médicaments destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic médical de maladies invalidantes graves ou de

Les conditions prévues s'entendent à la lumière des articles 2 et 4 du règlement (CE) No 507/2006 relatifs au champ d'application et aux exigences fixées sur ce champ respectivement (A).

En revanche, sa saisine pour l'extension d'octroi au groupe des moins de 18 ans ne répond pas aux conditions réglementées. En dénaturant ainsi le mécanisme à ses fins premières (B).

A. Sur le champ d'application et les exigences de l'octroi de l'AMM conditionnelle

Vu son statut particulier, l'AMM conditionnelle n'est disponible que pour les catégories des médicaments suivantes comme prévu par l'article 2 du règlement (CE) No 507/2006 de la Commission du 29 mars 2006 :

*Article 2 - Champ d'application*

*Le présent règlement s'applique aux médicaments à usage humain qui relèvent de l'article 3, paragraphes 1 et 2, du règlement (CE) no726/2004 et appartiennent à l'une des catégories suivantes :*

*1) médicaments destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic médical de maladies invalidantes graves ou de **maladies potentiellement mortelles**;*

*2) médicaments destinés à être utilisés dans **des situations d'urgence** en réponse à des menaces pour la santé publique dûment reconnues soit par l'Organisation mondiale de la santé soit par la Communauté dans le cadre de la décision no 2119/98/CE;*

*3) médicaments désignés comme médicaments orphelins conformément à l'article 3 du règlement (CE) no141/2000*

En l'espèce, le 30 janvier 2020, le comité d'urgence de l'OMS, avant la fin du délai de dix jours et deux jours seulement après les premiers signalements de transmission interhumaine limitée hors de Chine parvient à un consensus et considère, dans l'avis qu'il transmet au Directeur général, que la flambée constitue une urgence de santé publique internationale (USPPI<sup>18</sup>).

Le Directeur général accepte cet avis et déclare que la flambée de nouveau coronavirus (2019-nCoV) constitue une USPPI. Depuis l'entrée en vigueur du Règlement sanitaire international (RSI) en 2005, c'est la sixième fois que l'OMS déclare une (USPPI).

Dans son rapport de situation du 30 janvier, l'OMS signale un total de 7818 cas confirmés dans le monde, pour la plupart en Chine, 82 cas étant signalés dans 18 autres pays. L'évaluation du risque par l'OMS le situe à très élevé pour la Chine et a élevé au niveau mondial.

Le 31 mars 2020, l'Italie comptait avec 837 décès sur une journée ; le 9 avril 2020, la France comptait 1341 décès sur une journée. La potentialité mortelle du virus est claire par cette première vague de la maladie en Europe.

---

maladies potentiellement mortelles ; les médicaments destinés à être utilisés dans des situations d'urgence en réponse à des menaces pour la santé publique dûment reconnues soit par l'OMS soit par l'UE ; les médicaments orphelins.

<sup>18</sup> Urgence de santé publique de portée internationale en conformité au règlement sanitaire international qui a force obligatoire pour 196 pays dans le monde.

Bien que les dispositions de l'article 2 relatives au champ d'application du règlement ne doivent pas toutes être remplies pour son application, la situation signalée par l'OMS était urgente et déclinait une maladie potentiellement mortelle.

Cependant, se situer en situation d'urgence dans le cas d'une maladie potentiellement mortelle ne suffit pas, il faut remplir d'autres critères pour prétendre à l'obtention d'une AMM conditionnelle.

En effet, dans son article 4, le règlement prévoit que l'AMM conditionnelle peut être accordée « **bien que des données cliniques complètes concernant la sécurité et l'efficacité du médicament n'aient pas été fournies** », toutes les exigences ci-après sont satisfaites :

#### *Article 4 – Exigences*

*1. Une autorisation de mise sur le marché conditionnelle peut être accordée lorsque le comité constate que, bien que des données cliniques complètes concernant la sécurité et l'efficacité du médicament n'aient pas été fournies, toutes les exigences ci-après sont satisfaites :*

*a) le rapport bénéfice/risque du médicament, tel que défini à l'article 1er, point 28bis), de la directive 2001/83/CE, est positif ;*

*b) il est probable que le demandeur pourra fournir par la suite les données cliniques détaillées ;*

*c) le médicament répond à des besoins médicaux non satisfaits<sup>19</sup> ;*

*d) les bénéfices pour la santé publique découlant de la disponibilité immédiate du médicament concerné sur le marché l'emportent sur le risque inhérent au fait que des données supplémentaires sont encore requises.*

*Dans les situations d'urgence visées à l'article 2, paragraphe 2, une autorisation de mise sur le marché conditionnelle peut être accordée, moyennant le respect des exigences énoncées aux points a) à d) du présent paragraphe, également lorsque les données précliniques ou pharmaceutiques sont incomplètes<sup>20</sup>.*

Néanmoins, une fois qu'une AMM conditionnelle a été octroyée, les firmes concernées doivent fournir, dans certains délais, des données complémentaires, et notamment celles provenant d'études en cours ou de nouvelles études, afin de confirmer que les bénéfices continuent d'emporter sur les risques.

La pharmacovigilance est un impératif.

Après sa période de validité d'un an, l'AMM conditionnelle peut être renouvelée annuellement. La demande de renouvellement est soumise à l'EMA au moins six mois avant l'expiration de l'AMM

---

<sup>19</sup> Il faut entendre par « besoins médicaux non satisfaits » une affection pour laquelle il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement autorisée dans la Communauté ou, même si une telle méthode existe, pour laquelle le médicament concerné apportera un avantage thérapeutique « majeur aux malades ».

<sup>20</sup> *In fine*, si ni l'AMM sous circonstance exceptionnelle, ni l'AMM conditionnelle n'étaient accessibles, le Code communautaire prévoit dans son article 5, paragraphe 2 que : « Les États membres peuvent autoriser temporairement la distribution d'un médicament non autorisé en réponse à la propagation suspectée ou confirmée d'agents pathogènes, de toxines, d'agents chimiques ou de radiations nucléaires, qui sont susceptibles de causer des dommages ». C'est le choix qu'a effectué l'Agence du médicament du Royaume-Uni en autorisant le vaccin de Pfizer/BioNTech sous le statut de « *Temporary Authorisation* ». in : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). 23 Reg. 174A inserted (17.10.2020) by The Human Medicines (Coronavirus and Influenza) (Amendment) Regulations 2020 (S.I. 2020/1125), regs. 1(3), 6.

conditionnelle, accompagnée d'un rapport intermédiaire sur le respect des obligations spécifiques auxquelles elle est soumise.<sup>21</sup>

Or, la possibilité de prendre des mesures d'urgence et des autorisations conditionnelles consistent à répondre à un besoin immédiat, analysé au cas par cas.

Il ne constitue pas un précédent pour tout type de médicament relatif au COVID-19, et doit tenir compte de l'évolution de la situation d'urgence du public cible, ainsi qu'un contexte général et une réévaluation constante des risques.

En plus, compte tenu de l'évolution de la pandémie, de la parution constante de nouvelles données et de nouvelles études scientifiques sur le comportement du SRAS-CoV-2, la normalisation de l'extension du AMM conditionnelle des adultes aux enfants et adolescents est illégale.

B. Sur l'illégalité dans l'octroi extensif de l'AMM conditionnelle aux enfants et aux adolescents.

Étant donné qu'il a été constaté jusqu'à présent que la gravité du virus SRAS-CoV-2 diffère de façon variable selon les groupes d'âge et en fonction de l'existence de comorbidités, l'extension d'une autorisation conditionnelle incomplète aux enfants et aux adolescents ne présente ni un rapport bénéfice/risque positif ni une nécessité urgente.

Alors qu'elle viole encore le principe de précaution et tous les mécanismes de surveillance de la santé vis à vis le bien-être des générations futures.

L'AMM conditionnelle est accordée sur la base de données moins complètes que ce qui est exigé pour une AMM classique, elle ne peut être envisagée que si le bénéfice pour les patients d'une disponibilité immédiate du médicament l'emporte clairement sur le risque lié au fait que toutes les données ne sont pas encore disponibles.

L'octroi d'un AMM conditionnelle extensif aux enfants et aux adolescents viole les exigences fixées par le règlement (CE) No 507/2006 de la Commission du 29 mars 2006.

*i. Sur le rapport bénéfice/risque négatif*

La Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain prévoit dans son premier article point 28 bis que :

*Article 1er*

*Aux fins de la présente directive, on entend par : (...) 28) risque pour la santé publique : tout risque lié à la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.*

En conséquence, tout risque lié à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité doit être moins nocif que le bénéfice apporté par un médicament sous autorisation conditionnelle.

*1. Analyse de bénéfices*

---

<sup>21</sup> Règlement (CE) No 507/2006, article 6.

Le bénéfice sur le risque est une exigence pour l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle.

L'utilisation d'un médicament par une frange d'âge donnée doit alors tenir compte des risques réelles pour obtenir son autorisation conditionnelle.

Un rapport publié en janvier 2021 par l'Agence Européenne du contrôle et des maladies indique que moins de 5% des cas Covid-19 signalés dans l'Union Européenne concernent des personnes de moins de 18 ans<sup>22</sup>.

Contrairement aux adultes, la plupart des adolescents atteints de COVID-19 présentent des symptômes légers et un risque de décès très faible<sup>23</sup>.

D'après l'étude Ped-Covid coordonnée par l'hôpital Necker et l'Institut Pasteur auprès de 775 enfants âgés de 0 à 18 ans, testés positifs dans sept hôpitaux parisiens et de la proche couronne entre le 1er mars et le 1er juin 2020, 69.4% de ces jeunes patients ne présentaient aucun symptôme<sup>24</sup>.

Les premiers rapports en provenance de Chine déclaraient que la forme grave de la maladie COVID-19 était rare chez les enfants<sup>25</sup>.

En l'espèce, les formes les plus graves de la maladie ont été constatées en France chez des personnes âgées de plus de 65 ans, affichant 92 % des décès.<sup>26</sup> En deçà de 44 ans, on constate que les maladies graves ne touchent que 1 % de la population.

Si la COVID-19 comporte des risques différents en fonction de la population concernée, ces risques sont, de façon générale, très rares chez les enfants et les adolescents.

Entre le 1<sup>er</sup> mars 2020 et le 1<sup>er</sup> mai 2021, 11 morts ont été attribués à la COVID-19 parmi les enfants et les adolescents en France entre 0 et 19 ans.<sup>27</sup>

Ces statistiques sont cohérentes avec celles publiées au Royaume-Uni avec 31morts, en Italie avec 18 morts et en Allemagne avec 13 morts<sup>28</sup>.

Cela montre un taux de 0,1 % de morts attribués à la COVID-19 depuis la pandémie— un **risque qui est très faible**.

En l'espèce, il n'existe aucun lien de causalité entre la vaccination et la prévention de la forme grave de la maladie chez les personnes de moins de dix-huit ans.

---

<sup>22</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 in children and the role of school settings in transmission -first update. Stockholm; 2020. Erratum 12 January 2021: Technical Report.

<sup>23</sup> Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2021;5(5):e12-e3. In: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00066-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00066-3)

<sup>24</sup> Coordonnée par l'hôpital Necker « Prior infection by seasonal coronaviruses does not prevent SARS-CoV-2 infection and associated Multisystem Inflammatory Syndrome in children. » doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.29.20142596>

<sup>25</sup> Y Dong, X Mo, Y Hu, et al. *Epidemiology of COVID-19 among children in China Pediatrics*, 145 (2020), Article e20200702.

<sup>26</sup> <https://fr.statista.com/statistiques/1104103/victimes-coronavirus-age-france/>

<sup>27</sup> Sunil S Bhopal, Jayshree Bagaria, Bayanne Olabi, Raj Bhopal, *Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality, The Lancet Child & Adolescent Health*, Volume 5, Issue 5, May 2021, pages e12-e13.

<sup>28</sup> *Idem*.

Un rapport publié en Juin 2021<sup>29</sup> par l'Agence Européenne du contrôle et des maladies « Considérations provisoires de santé publique pour la vaccination des adolescents par le COVID-19 dans l'UE/EEE »<sup>30</sup> expose comme points clés que :

- Les bénéfices individuels directs de la vaccination par COVID-19 chez les adolescents devraient être restreints par rapport aux groupes plus âgés.
- Le bénéfice de la vaccination des adolescents pour la population en général sera proportionnel à la transmission du SRAS-CoV-2 dans et à partir de ce groupe d'âge.
- Etant donné que le rapport bénéfice/risque individuel de la vaccination des adolescents est censé être inférieur à celui des groupes plus âgés, **il convient d'examiner attentivement la situation épidémiologique et l'utilisation du vaccin dans les groupes plus âgés avant de cibler ce groupe d'âge.**

Dans le même rapport, des limitations importantes sont signalées concernant des informations importantes pour des conclusions plus précises :

- Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'efficacité du vaccin contre la transmission du SRAS-CoV-2 chez les adolescents et les jeunes adultes.
- Les données sur la sécurité après commercialisation des vaccins COVID-19 chez les adolescents et les jeunes adultes sont actuellement très rares.
- Les informations sur la circulation des nouvelles variantes chez les adolescents et leurs implications sont limitées.
- Les études sur le risque d'hospitalisation chez les adolescents pourraient être biaisées en ce qui concerne les taux d'admission et les admissions en soins intensifs en l'absence de données communautaires représentatives de l'infection dans cette tranche d'âge.

Or, en dépit d'une conclusion qui conduit les décideurs à être enclins à vacciner la population adolescente, l'argument principal repose sur la protection du groupe de population plus âgé, et minimise les avantages directs d'une vaccination pour le groupe d'âge ciblé<sup>31</sup>.

Ainsi, pourquoi l'attribution d'un vaccin sous autorisation conditionnelle serait-elle bénéfique aux moins de dix-huit ans ?

L'analyse bénéfice/risque d'une autorisation conditionnelle incomplète pour un certain groupe d'âge doit être liée aux avantages réels et directs pour cette population. Une éventuelle notion de compromis ou de sacrifice n'est pas évoquée par le règlement.

L'argument d'un bénéfice le plus fréquent repose sur l'hypothèse selon laquelle la vaccination de ce groupe d'âge protégerait les groupes d'âge plus vulnérables. Les études ne vont pas pour autant dans ce sens, voire même dans le sens opposé.

### *1.1. La vaccination et les enjeux d'infection chez les enfants et les adolescents*

---

<sup>29</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. « Interim public health considerations for COVID-19 vaccination of adolescents in the EU/EEA. 1st June 2021: Technical Report.

<sup>30</sup> Ce rapport technique fournit une série de considérations intérimaires de santé publique pour aider les autorités de santé publique de l'UE/EEE à prendre des décisions sur l'administration des vaccins COVID-19 aux adolescents (12 à 18 ans).

<sup>31</sup>

Selon le FDA américain, actuellement, les données scientifiques ne sont pas suffisantes pour déterminer si le vaccin Pfizer-BioNTech peut empêcher la transmission du virus d'une personne à l'autre.<sup>32</sup>

Par ailleurs, à l'heure actuelle, les données ne sont pas disponibles pour déterminer la période pendant laquelle le vaccin assure une protection.<sup>33</sup>

C'est aussi ce qu'ils indiquent pour le vaccin produit par Janssen Biotech, Inc.<sup>34</sup>

Le CEO de BioNTech indique l'importance de protéger les personnes dans l'entourage des enfants, en revanche, aucune donnée qui prouvent que le vaccin est capable de l'assurer.<sup>35</sup>

Dans une étude récente publiée en mars 2021, une surveillance prospective a permis d'identifier de très faibles taux d'infection par le SRAS-CoV-2 dans les écoles primaires pendant le semestre d'été en Angleterre, lorsque les écoles ont rouvert leurs portes uniquement pour certains groupes d'âge<sup>36</sup>.

Seuls trois des 40 501 écouvillons prélevés chez 11 966 participants dans 131 écoles ont confirmé une infection par le SRAS-CoV-2. Au moment du recrutement, la séropositivité au SRAS-CoV-2 était de 11-2 % chez les élèves et de 15-1 % chez le reste du personnel, ce qui est similaire à la séroprévalence de la communauté locale.

Aucune association significative entre la positivité des anticorps et la fréquentation de l'école pendant le *lockdown*.

Le degré de contact du personnel avec les étudiants (régulier, occasionnel ou nul) n'était pas non plus associé à la séropositivité. Il n'y a eu que cinq séroconversions parmi le personnel et les étudiants pendant le semestre d'été. Les taux d'infection par le SRAS-CoV-2 et de séroconversion chez le personnel et les élèves sont restés égaux ou

---

<sup>32</sup> U.S. FDA, Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Frequently Asked Questions, available at <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/pfizer-biontech-covid-19-vaccine-frequently-asked-questions>.

*“At this time, there are limited data to address whether the vaccine can prevent transmission of the virus from person to person. In addition, at this time data are not available to determine how long the vaccine will provide protection.”*

<sup>33</sup> Idem.

<sup>34</sup> Voir U.S. FDA, Emergency Use Authorization (EUA) for an Unapproved Product Review Memorandum, February 4, 2021, available at: <https://www.fda.gov/media/146338/download>

*“Data are limited to assess the effect of the vaccine against transmission of SARS-CoV-2 from individuals who are infected despite vaccination.”*

See also Janssen Ad26.COVS Vaccine for the Prevention of COVID-19, Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, FDA Briefing Document, February 26, 2021, available at <https://www.fda.gov/media/146217/download>

*“The primary analysis of 39,321 participants using a data cutoff date of January 22, 2021 demonstrated vaccine efficacy (VE) of 66.9% (adjusted 95% CI 59.0%, 73.4%) for the prevention of moderate to severe/critical COVID-19 occurring at least 14 days vaccination, and 66.1% (adjusted 95% CI 55.0%, 74.8%) for the prevention of cases occurring at least 28 days after vaccination. Although these results may suggest potential efficacy against asymptomatic infection after Day 29, this observation should be interpreted with caution as follow-up time is limited, and only a small percentage of participants had available N-serology data to contribute to this endpoint. This analysis was also done at an interim time point not pre-specified by the SAP.”*

<sup>35</sup> Voir Pfizer-BioNTech Announce Positive Topline Results of Pivotal COVID-19 Vaccine Study in Adolescents, available at: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-biontech-announce-positive-topline-results-pivotal>

*“Across the globe, we are longing for a normal life. This is especially true for our children. The initial results we have seen in the adolescent studies suggest that children are particularly well protected by vaccination, which is very encouraging given the trends we have seen in recent weeks regarding the spread of the B.1.1.7 UK variant. It is very important to enable them to get back to everyday school life and to meet friends and family while protecting them and their loved ones,”* said Ugur Sahin, CEO and Co-founder of BioNTech.

<sup>36</sup> *The Lancet, Child & adolescent health. SARS-CoV-2 infection and transmission in primary schools in England in June–December, 2020 (sKIDS): an active, prospective surveillance study.* Articles| volume 5, issue 6, p417-427, June 01, 2021

inférieurs à 5 % même après la réouverture complète des écoles primaires au cours du trimestre d'automne<sup>37</sup>.

Or, vacciner le groupe des moins de dix-huit ans sous la prérogative de protéger le groupe d'âge vulnérable de l'infection par le Covid-19 ne répond pas aux exigences préétablies du règlement relatif à l'autorisation conditionnelle.

Ce groupe est à faible risque et a une immunité plus réactive.

D'après une autre étude, celle-ci italienne, récemment publiée, de nouvelles données sont mises en lumière, indiquant que les élèves sont largement protégés de l'infection par le SRAS-CoV-2, quel que soit leur cycle scolaire<sup>38</sup>.

À l'inverse, l'infection semble plus répandue parmi les enseignants et les membres du personnel non enseignant des écoles que dans la population générale. Il convient de noter que si les enseignants partagent les salles de classe pendant plusieurs heures avec les élèves, les membres du personnel non enseignant comprennent le personnel administratif et les concierges qui interagissent rarement avec les élèves.

L'analyse ne trouve pas d'association en Italie entre les dates d'ouverture des écoles et l'augmentation du Rt<sup>39</sup> du SRAS-CoV-2. Réciproquement, la fermeture des écoles n'a pas affecté le taux de diminution du Rt. Par ailleurs, l'incidence du SRAS-CoV-2 chez les élèves est inférieure à celle de la population générale.

De plus, l'incidence chez les enseignants est comparable à celle enregistrée dans la population générale du même âge.

Enfin, la recherche des contacts au SRAS-CoV-2 dans les écoles a donné lieu à une très faible fréquence d'infections secondaires trouvées par test, et à une faible fréquence de clusters malgré un nombre élevé de tests chaque semaine.

L'analyse fournit des preuves que l'ouverture des écoles ne doit pas être considérée comme un facteur pertinent influençant la propagation des épidémies de COVID-19 et que les fermetures d'écoles n'ont pas amélioré la baisse déjà constatée du nombre de reproductions de COVID-19, au moins dans deux régions italiennes très peuplées<sup>40</sup>.

Dans un étude menée par l'Institut Pasteur<sup>41</sup> dans des écoles de l'Oise, sur 510 enfants de six écoles primaires : les cas déclarés dans ces écoles avant les vacances n'ont pas donné lieu à des cas secondaires, que ce soit parmi les autres écoliers ou parmi les enseignants. En revanche, les parents étaient plus infectés chez les enfants positifs. L'étude conclut que les parents ont été la source de l'infection et pas l'inverse.

---

<sup>37</sup> *Idem.*

<sup>38</sup> The Lancet Regional Health – Europe.

<sup>39</sup> Le taux de transmission régional Rt.

<sup>40</sup> Sara GANDINI, Maurizio RAINISIO, Maria Luisa IANNUZZO, Federica BELLERBA, Francesco CECCONI, Luca SCORRANO. A cross-sectional and prospective cohort study of the role of schools in the SARS-CoV-2 second wave in Italy. March 26, 2021 In: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100092>

<sup>41</sup> Arnaud Fontanet, MD, DrPH<sup>1,2</sup>, Rebecca Grant<sup>1</sup>, Laura Tondeur, MSc<sup>1</sup>, Yoann Madec, PhD<sup>1</sup>, Ludivine Grzelak<sup>3,4,5</sup>, Isabelle Cailleau, MSc<sup>6</sup>, Marie-Noëlle Ungeheuer, MD, PhD<sup>7</sup>, Charlotte Renaudat, MD<sup>7</sup>, Sandrine Fernandes Pellerin, PhD<sup>8</sup>, Lucie Kuhmel, MD<sup>9</sup>, Isabelle Staropoli<sup>3</sup>, François Anna<sup>10</sup>, Pierre Charneau<sup>10,11</sup>, Caroline Demeret<sup>12</sup>, Timothée Bruel, PhD<sup>3</sup>, Olivier Schwartz, PhD<sup>3,4,5,13</sup>, Bruno Hoen, MD, PhD. SARS-CoV-2 infection in primary schools in northern France: A retrospective cohort study in an area of high transmission, *Eurosurveillance*, 15 avril 2021



D'autres études vont également dans ce sens, en atteste le professeur Robert Cohen, pédiatre : « les enfants ne sont pas des super-contamineurs, bien au contraire, ils sont de tout petits contamineurs »<sup>42</sup>.

D'après l'Association Française de pédiatrie ambulatoire :

*« Contrairement aux situations observées avec de nombreux virus respiratoires, les enfants sont moins souvent porteurs du Sars-Cov-2 que l'adulte et les données disponibles sur la contagiosité des enfants entre eux et vers les adultes sont rassurantes, en particulier en ce qui concerne les jeunes enfants. Sous réserve de l'application de mesures barrières, le retour en collectivité ne semble pas représenter un risque significatif pour des adultes contacts. Le rôle des enfants dans la dynamique de l'épidémie chez l'adulte paraît modeste et concernerait plutôt les adolescents de plus de 15 ans. **Le risque d'infection pour les adultes relève surtout du contact entre adultes eux-mêmes** (enseignants, personnels et parents groupés en sortie d'école). »<sup>43</sup>*

et continue :

*« Dans la littérature internationale et sur une cohorte de patients hospitalisés en France comportant plus de 200 enfants, aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié pour les quelques formes graves décrites chez l'enfant, du fait de la rareté de ces formes. Les populations qui pourront être classées comme « à risque, » le seront par prudence et par extrapolation aux autres virus respiratoires connus. »<sup>44</sup>*

Or, en analysant le rapport bénéfice/risque exigé par l'AMM conditionnelle, nous notons que le SRAS-CoV-2 touche rarement les enfants et les adolescents et que les formes graves et mortelles sont rares, presque inexistantes.

Une éventuelle vaccination ne montre pas encore une corrélation fort probable à la diminution du nombre de transmissions ou de contamination comme le montrent les études mentionnées ci-dessus.

Selon ces études, les enfants sont plus résistants, transmettent moins le virus entre eux et ne sont pas plus infectés que les adultes.

L'efficacité que le vaccin est censé avoir n'est pas encore établie pour cette tranche d'âge. Selon Pfizer, le vaccin montre un taux d'efficacité de 100 %, supérieur aux taux de 95% chez les adultes.

En revanche, cette étude chez les 12-15 ans n'indique pas si les participants avaient une infection antérieure ou si les résultats ont été obtenus de manière fortuite.<sup>45</sup>

Les études nous montrent que les avantages indirects en matière de transmissibilité ne sont en aucun cas concluants et les avantages directs jusqu'à ce point sont inexistantes.

---

<sup>42</sup> GONLEZAMAR, Laure. Devons-nous vacciner nos enfants contre le Covid-19 ?. France Soir. 02 Juin 2021.

<sup>43</sup> AFPA. 11 mai 2021. In : <https://afpa.org/11-mai-retour-progressif-collectivites/>

<sup>44</sup> *Idem.*

<sup>45</sup> See Pfizer-BioNTech Announce Positive Topline Results of Pivotal COVID-19 Vaccine Study in Adolescents, available at: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-biontech-announce-positive-topline-results-pivotal>

## 2. Les effets secondaires à court-terme

A partir des données de pharmacovigilance françaises validées par l'ANSM du 27 décembre 2020 au 20 mai 2021 et transmises aux deux CRPV rapporteurs (Bordeaux et Marseille), un total de 20 987 cas d'effets indésirables ont été analysés chez Pfizer dont 5245 cas graves, dont 580 décès.<sup>46</sup>

En ce qui concerne le Comirnaty (BioNTech et Pfizer), la répartition des effets indésirables graves est la suivante :

Dans le cadre du rapport de signaux potentiels ou événements sont sous surveillance pour le vaccin Pfizer BioNTech :

- Zona
- Troubles du rythme cardiaque
- Thrombopénie / thrombopénie immunologique / hématomes spontanés
- Déséquilibre diabétique dans des contextes de réactogénicité
- Echecs vaccinaux
- Syndromes de Guillain-Barré
- Syndrome d'activation des macrophages
- Myocardite/Myopericardite
- Réactivation à Virus Epstein-Barr
- Méningoencéphalite zostérienne
- Aplasie Médullaire idiopathique
- Hémophilie acquise

Il convient de noter que 13 % de tous les effets indésirables touchent des personnes âgées de 16 à 49 ans. (*Pièce no 7*)

L'hypertension artérielle est un signe confirmé. Les données recueillies sur la période n'apportent pas d'élément nouveau concernant le signal relatif à cet effet. Ces cas d'hypertension artérielle continuent de faire l'objet d'une surveillance spécifique et sont partagés au niveau européen

Le 1<sup>er</sup> juin, le ministère israélien de la Santé a déclaré qu'il avait constaté qu'un nombre de cas d'inflammation cardiaque observés principalement chez des hommes jeunes ayant reçu le vaccin contre le COVID-19 de Pfizer en Israël était probablement lié à leur vaccination. En Israël, 275 cas de myocardite ont été signalés entre décembre 2020 et mai 2021.

L'étude a révélé "qu'il existe un lien probable entre la réception de la deuxième dose (du vaccin Pfizer) et l'apparition d'une myocardite chez les hommes âgés de 16 à 30 ans", a-t-il indiqué dans un communiqué.

Selon les résultats, ce lien a été observé davantage chez les hommes âgés de 16 à 19 ans que dans les autres groupes d'âge<sup>47</sup>.

Aux USA, pays qui a vacciné 50% de sa population adulte, le VAERS, système de surveillance sous la responsabilité des CDC – Centers Disease of Control – Sur les vingt

---

<sup>46</sup> ANSM. Suivi des cas d'effets indésirables des vaccins COVID-19. Données du 14/05/2021 au 20/05/2021.

<sup>47</sup> Agence Reuters. Jeffrey Heller; version française Camille Raynaud. Le 2 juin 2021.

dernières années (jusqu'à début mai 2021), le VAERS a enregistré 4182 décès, tous vaccins confondus. Du 14 décembre 2020 au 3 mai 2021, il comptabilise très exactement 4178 morts liés aux vaccins Covid<sup>48</sup>.

Ces faits doivent nous alerter sur la vaccination des enfants et des adolescents. Un risque imminent d'effets secondaires est réel.

### 3. Les effets secondaires à long-terme

Dans le cadre de l'étude menée par Pfizer, les effets secondaires restent inconnus sous le long-terme.

Pfizer/BioNTech est basé sur un ARNm (modifié par des nucléosides) et formulé à l'aide de nanoparticules lipidiques, qui code pour la protéine S (*spike*) de la souche SRAS-CoV-2 isolée au début de la pandémie à Wuhan, en Chine.

La protéine *spike* est la principale structure moléculaire utilisée par le virus pour infecter les cellules hôtes, et son domaine de liaison aux récepteurs (RBD) est une cible principale des anticorps neutralisants après une infection naturelle ou une vaccination. Si le vaccin BNT162b2 apporte de larges réponses humorales (anticorps) et cellulaires qui protègent contre le COVID-19, de nombreuses questions restent en suspens, notamment vis-à-vis de l'apparition de nouveaux variants.

Il était supposé que les protéines *spike* ne se retrouveraient pas dans la circulation, mais cette hypothèse est remise en question par des études récentes.

OGATA et al. 2021 ont signalé la détection de la protéine *spike* dans le plasma de 3 des 13 jeunes travailleurs de la santé après la vaccination avec le vaccin Moderna mRNA-1273 vaccination avec le vaccin mRNA-1273 de Moderna<sup>49</sup>.

Chez l'un des travailleurs, la protéine *spike* a circulé pendant 29 jours. Les données sont limitées et justifient une étude plus approfondie des vaccins Moderna et Pfizer BioNTech COVID-19.

Il ressort d'autres recherches<sup>50</sup> que la protéine *spike*, produite en réponse à la vaccination, peut se lier et interagir avec diverses cellules de l'organisme par l'intermédiaire de leurs récepteurs ACE2, ce qui pourrait entraîner des lésions de divers tissus et organes. Ce risque, aussi théorique soit-il, doit être étudié avant la vaccination des enfants et des adolescents<sup>51</sup>.

Compte tenu des inquiétudes suscitées par la protéine *spike*, il est important de bien comprendre :

- quelles cellules sont effectivement impliquées dans la production de la protéine *spike*, étant donné que l'étude soumise par Pfizer aux autorités japonaises montre le dépôt des nanoparticules du vaccin dans divers tissus et organes ;

---

<sup>48</sup> GONLEZAMAR, Laure. Devons-nous vacciner nos enfants contre le Covid-19 ?. France Soir. 02 Juin 2021.

<sup>49</sup> Ogata et al. *Circulating SARS-CoV-2 Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. Clinical Infectious Diseases. IDSA.* 20 mai 2021. In : <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab465/6279075>

<sup>50</sup> SURESH et SUZUKI. SARS-CoV-2 Spike Protein and Lung Vascular Cells 11 Décembre 2020. In : <https://doi.org/10.3390/jor1010004>

<sup>51</sup> SUZUKI et GYCHKA. SARS-CoV-2 Spike Protein Elicits Cell Signaling in Human Host Cells: Implications for Possible Consequences of COVID-19 Vaccines. In : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7827936/>

- si la protéine *spike* accède au système circulatoire et, si oui, pendant combien de temps ;
- si la protéine *spike* traverse la barrière hémato-encéphalique ;
- si la protéine *spike* interfère dans la production de sperme ou l'ovulation ;
- si la protéine *spike* traverse le placenta et a un impact sur le développement du bébé, ou ;
- si la protéine *spike* est excrétée dans le lait des mères qui allaitent.

Les mêmes informations doivent être fournies pour la sous-unité S1 de la protéine *spike*, qui est la partie qui se lie aux récepteurs ACE2 ; et qui a également été détectée dans le plasma des personnes ayant été vaccinées contre l'ARNm-1273<sup>52</sup>.

En outre, les études de toxicité menées avec le vaccin Pfizer BioNTech ne permettent pas d'évaluer la sécurité de la protéine *spike*.

Bien que Pfizer BioNTech ait mené des études de toxicité, y compris une étude de toxicité pour la reproduction, ils ont utilisé des rats comme modèle animal.

Or, bien que les rats possèdent des récepteurs ACE2, ces récepteurs ont une très faible affinité de liaison pour la protéine *spike*.

En fait, sur les 14 espèces de mammifères évaluées, les récepteurs ACE2 des rats et des souris présentaient les plus faibles affinités de liaison avec la protéine *spike*<sup>53</sup>, tandis que les récepteurs ACE2 des humains et des singes rhésus présentaient les plus fortes affinités.

Ainsi, si les études de toxicité actuelles ont fourni des informations utiles sur les composants du vaccin, elles ne permettent guère de comprendre la sécurité de la protéine *spike* pour laquelle ils codent.

L'absence de recherche consolidée sur les effets secondaires à long terme de ce vaccin chez les enfants et les adolescents met en cause la sécurité et la qualité de ce médicament.

Ce qui est considéré une prise de risque justifié dans le public adulte touché par de formes graves de la maladie, n'est pas de tout justifié pour le public visé.

Les bénéfices étant inexistantes et le risque incertain des effets secondaires à long terme réels, le rapport bénéfice/risque de la vaccination des enfants et des adolescents dans le cadre d'une AMM conditionnelle incomplète est donc négatif.

## ii. Sur l'absence d'urgence imminente

En ce qui concerne l'analyse de l'urgence, il est vrai que la pandémie dans son aspect global est toujours considérée comme une situation urgente par l'OMS et par la Commission européenne, cependant, après la mise sur le marché européen des quatre vaccins autorisés conditionnellement, les pays qui avancent dans la vaccination de leur population adulte voient leurs taux de transmissibilité et de mortalité réduits<sup>54</sup>.

<sup>52</sup> Ogata et al. *Circulating SARS-CoV-2 Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients*. *Clinical Infectious Diseases*. IDSA. 20 mai 2021. In : <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab465/6279075>

<sup>53</sup> ZHAO et al. *Broad and Differential Animal Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor Usage by SARS-CoV-2*. Août 2020. In : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32661139/>

<sup>54</sup> OMS. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 41, published 25 May 2021

Cela ne justifierait pas l'urgence d'une extension d'autorisation conditionnelle pour le public de moins de dix-huit ans.

Le 25 mai 2021, l'académie française de médecine a publié un communiqué sous le titre : « "Obligation "n'est pas un gros mot quand il s'agit de vacciner contre la Covid-19 ».

Elle énonce que :

*« L'extension de la vaccination contre le SARS-CoV-2 aux adolescents et aux enfants devra être envisagée dès que les protocoles vaccinaux seront homologués dans ces tranches d'âge. Nécessaire pour l'acquisition d'une immunité collective, cet élargissement rencontrera un autre obstacle à surmonter : la réticence de parents qui ne manqueront pas d'objecter que la Covid-19 est généralement bénigne dans le jeune âge. »*

Ainsi, en évoquant l'immunité collective et l'obligation de vaccination, l'Académie recommande de rendre la vaccination contre le SARS-CoV-2 exigible : pour les étudiants avant la rentrée universitaire 2021.

Une telle déclaration est en total décalage avec les peu nombreuses études disponibles, et impose une urgence à haut risque à une population qui ne présente aucun bénéfice dans sa vaccination.

En ce qui concerne cette tranche d'âge, le Covid-19 ne peut être considérée comme une maladie potentiellement mortelle, car les taux de mortalité dans ce groupe ne justifieraient pas une autorisation conditionnelle dans ce champ d'application.

En l'occurrence, aucun des champs d'application du règlement (CE) 507/2006 ne se prêterait à une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour le groupe des moins de 18 ans. Ni la mortalité, ni l'urgence.

Il aurait fallu que l'EMA et la Commission européenne prennent ces considérations en compte avant d'accorder une extension de l'AMM conditionnelle pour vacciner ce groupe d'âge alors que nous ignorons complètement jusqu'à présent les risques à long-termes.

### *iii. Sur le caractère exceptionnel de l'AMM conditionnelle*

Le mécanisme de l'AMM conditionnelle est une exception, la prérogative d'une AMM conditionnelle incomplète est donc une exception en urgence majeur.

L'extension de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de façon automatique pour les enfants et les adolescents constitue une dénaturation du mécanisme prévu par le règlement européen.

Cela porte atteinte au principe de la précaution<sup>55</sup> en matière de santé et aux règles de pharmacovigilance établies sur le territoire européen.

Ce qui était l'exception devient la pratique.

Il est bien entendu sur l'évolution réglementaire en matière de la santé en Europe que la volonté du législateur n'est pas de généraliser les exceptions dans un mécanisme conçu au cas par cas.

---

<sup>55</sup> Article 191 du TFUE.

Une telle institution veille à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des médicaments à usage humain.

Le rapport bénéfice/risque dans cette tranche d'âge est négatif, il n'y a pas d'urgence et les risques de maladie grave sont rares.

Il serait hautement souhaitable que des études supplémentaires sur les quatre vaccins qui ont déjà été approuvés pour les plus de 18 ans soient présentées à l'EMA pour évaluation, et que ce n'est qu'ensuite que la vaccination des moins de 18 ans pourra être envisagée.

Sans une étude des effets secondaires à long terme, un risque éventuel est évidemment plus grand qu'un bénéfice pour une population à faible risque de développer des formes graves.

*iv. Sur l'infondé de l'avis du Comité des médicaments à l'usage humain CMPH de l'EMA.*

L'article 55 du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement et du Conseil du 30 avril 2004 confie à l'Agence européenne des médicaments la responsabilité de coordonner les ressources scientifiques existantes mises à sa disposition par les États membres pour l'évaluation, la surveillance et la pharmacovigilance des médicaments.

Le comité des médicaments à usage humain (comité), qui fait partie de l'Agence, est chargé de préparer l'avis de l'Agence sur toute question relative à l'évaluation des médicaments à usage humain, en s'appuyant sur l'évaluation scientifique et les ressources dont disposent les organismes nationaux d'autorisation de mise sur le marché.

Les articles 7, 8 et 9 du règlement de procédure énoncent les avis scientifiques, les avis et recommandations scientifiques et la procédure d'adoption d'urgence des avis émises par le comité<sup>56</sup>.

Cependant, en vertu de la législation européenne, l'EMA n'a pas le pouvoir d'autoriser la commercialisation dans les différents pays de l'UE. La Commission européenne est l'organe d'autorisation pour tous les produits autorisés de manière centralisée. Elle prend une décision juridiquement contraignante sur la base de la recommandation de l'EMA. Cette décision est rendue dans les 67 jours suivant la réception de la recommandation de l'EMA.

Une fois accordée par la Commission européenne, l'autorisation de mise sur le marché centralisée est valable dans tous les États membres de l'UE ainsi que dans les pays de l'Espace économique européen (EEE), à savoir l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège.

Les décisions de la Commission sont publiées dans le registre communautaire des médicaments à usage humain.

**Ainsi, le 28 mai 2021, l'agence européenne des médicaments (EMA) a recommandé l'étendu de l'autorisation du vaccin Comirnaty aux adolescents âgés de 12 à 15 ans.**

L'utilisation du vaccin Comirnaty chez les enfants de 12 à 15 ans sera la même que chez les personnes de 16 ans et plus. Il est administré sous forme de deux injections dans les muscles de la partie supérieure du bras, à trois semaines d'intervalle.

Les effets de Comirnaty chez les enfants ont été étudiés chez 2 260 enfants âgés de 12 à 15 ans.

---

<sup>56</sup> EMEA/45110/2007 – Committee for Medicinal Product for Human Use Rules of Procedure Revised 17 December 2020.

L'essai a montré que la réponse immunitaire à Comirnaty dans ce groupe était comparable à celle du groupe des 16-25 ans (mesurée par le taux d'anticorps contre le SRAS-CoV-2).

L'efficacité de Comirnaty a été calculée chez près de **2 000 enfants âgés de 12 à 15 ans** qui ne présentaient aucun signe d'infection antérieure. Ceux-ci ont reçu soit le vaccin, soit un placebo (une injection factice), sans savoir lequel des deux leur était administré. Sur les 1 005 enfants ayant reçu le vaccin, aucun n'a développé le COVID-19, contre 16 enfants sur les 978 ayant reçu l'injection factice. Cela signifie que, dans cette étude, le vaccin était efficace à 100% pour prévenir le COVID-19 (bien que le taux réel puisse se situer entre 75% et 100%).

**Les effets secondaires les plus fréquents chez les enfants âgés de 12 à 15 ans sont similaires à ceux observés chez les personnes âgées de 16 ans et plus.** Ils comprennent la douleur au point d'injection, la fatigue, les maux de tête, les douleurs musculaires et articulaires, les frissons et la fièvre. Selon l'avis du comité ces effets sont généralement légers ou modérés et s'améliorent dans les quelques jours suivant la vaccination.

En raison du nombre limité d'enfants inclus dans l'étude, l'essai n'aurait pas pu détecter les effets indésirables rares. Il a également été noté que des cas très rares de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de la membrane autour du cœur) survenus après la vaccination avec Comirnaty, survenus principalement chez des personnes de moins de 30 ans, sont en cours d'étude. Actuellement, rien n'indique que ces cas soient dus au vaccin et l'EMA suit de près cette question.

Malgré cette **incertitude**, l'EMA a considéré que les bénéfices de Comirnaty chez les enfants âgés de 12 à 15 ans l'emportent sur les risques, en particulier chez les enfants présentant des conditions qui augmentent le risque de covid 19 grave.

La sécurité et l'efficacité du vaccin chez les enfants et les adultes continueront d'être surveillées de près au fur et à mesure de son utilisation dans les campagnes de vaccination dans les États membres, grâce au système de pharmacovigilance de l'Union Européenne et aux études en cours et supplémentaires menées en Europe.

La recommandation en question n'est pas fondée, puisqu'elle rappelle l'incertitude des risques sans justifier des bénéfices directs.

Le 31 mai 2021<sup>57</sup>, par une décision d'exécution, la Commission européenne a approuvé l'utilisation du vaccin anti-Covid-19 de BioNTech/Pfizer pour les enfants âgés de 12 à 15 ans suivant en cela la recommandation infondée de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Pour tout ce qui précède, les motivations d'une telle recommandation dans le contexte de l'octroi de l'AMM conditionnelle est illégale.

## V. CONCLUSION

Le règlement (CE) No 507/2006 relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnel de médicaments à usage humain relevant du règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil est un instrument d'exception qui comprend un champ d'application et des exigences spécifiques pour son octroi.

---

<sup>57</sup> EMEA/H/C/005735/II/0030

Suite à l'analyse exposée ci-dessus, la demande d'extension d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle incomplète des vaccins immunisants du SRAS-CoV-2 pour le public de moins de dix-huit ans ne répond ni au champ d'application, ni aux exigences prévues par le règlement (CE) No 507/2006 dans ses articles 2 et 4.

Par ces motifs, l'octroi des extensions d'AMM conditionnelles recommandées par le *comité des médicaments à l'usage humain CMPH de l'EMA* sous l'égide de la décision d'exécution la Commission européenne du 31 mai 2021 dans le cadre de leur appréciation sont injustifiées.

Dans la mesure où ces décisions enfreignent une règle du droit de l'Union, conformément à l'article 263 TFUE, la nullité s'impose.

A cet égard les parties requérantes demandent à titre principal l'annulation de la décision d'exécution du 31 mai 2021 EMEA/H/C/005735/II/0030 de la Commission européenne pour violation des formes substantielles et pour défaut de motivation dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle.

Et à titre subsidiaire annuler l'avis du CMPH de l'Agence européenne des médicaments (ci-après « l'EMA »), rendu le 28 mai 2021, par laquelle l'EMA a recommandé une autorisation de mise sur le marché conditionnelle au vaccin Comirnaty, fabriqué par BioNTech et Pfizer

Ainsi que condamner l'EMA et de la Commission à l'ensemble des dépens des requérantes.

Fait à Paris le 03 juin 2021

Fabrice DI VIZIO

Avocat à la Cour





## BORDEREAU DE PIÈCES JOINTES

---

Pièces no 1 - Commission européenne - Communiqué de presse du 11 juin 2020

Pièces no 2 - Commission européenne - Communiqué de presse du 21 décembre 2020

Pièces no 3 - Commission européenne - Communiqué de presse du 6 janvier 2021

Pièces no 4 - Commission européenne - Communiqué de presse du 29 janvier 2021

Pièces no 5 - Commission européenne - Communiqué de presse du 11 mars 2021

Pièces no 6 – Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Communiqué sur le Processus d'autorisation de mise sur le marché des vaccins prépandémiques et pandémiques. Octobre 2009

Pièces no 7 – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Suivi des cas d'effets indésirables des vaccins COVID-19 du 14/05/2021 au 20/05/2021