

**Direction Scientifique
Et de la Stratégie Européenne
Secrétariat du Conseil scientifique**

**Conseil scientifique
Séance du 7 juin 2017**

Compte-rendu de la séance du 8 mars 2017

Membres du Conseil :

Mme Annick ALPEROVITCH, Présidente du Conseil scientifique
M. Robert BAROUKI
M. Éric BELLISSANT
Mme Christiane DRUML
M. Éric EZAN
Mme Christine KUBIAK
Mme Maria Emilia MONTEIRO
Mme Victoria ROLLASON
M. Jean-Paul VERNANT

Représentants des Directions de l'ANSM :

- M. Dominique MARTIN, Directeur général
- M. Mahmoud ZUREIK, Directeur Scientifique et de la Stratégie Européenne - DSSE
- M. Jean-Claude GHISLAIN, DSSE – Directeur adjoint
- Mme Marie-Lise MIGUERES, DSSE
- Mme Caroline SEMAILLE, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépatogastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares et des vaccins - INFHEP
- Mme Françoise MANCEL, Direction de l'Evaluation
- M. Marc MARTIN, Pôle Hématologie, Immunologie, Néphrologie
- Mme Rosemary DRAY-SPIRA, DSSE

Mme Anne-Charlotte SAILLY, Direction de la Surveillance

Mme Estelle FOUILLET, direction INFHEP

Mme Frédérique D'HERBE, direction INFHEP

M. Pierre N'GUYEN, direction INFHEP

Invitées :

Mme Guillemette CREPEAUX, Inserm U955 E10

Mme Baharia MOGRABI, IRCAN Nice

Contrôle général économique et financier :

Mme Dominique ABERLET, Contrôleur budgétaire

Conseil d'administration de l'ANSM :

Mme Catherine de SALINS, Présidente du Conseil d'administration

Secrétariat :

Mme Aema ALLAG, DSSE - Secrétariat du Conseil scientifique

Mme Mallka BOUSSAID, DSSE - Secrétariat du Conseil scientifique

Mme Claire SCHILLING, DSSE - Secrétariat du Conseil scientifique

M. Mathieu POULESQUEN, Rédacteur Codexa

Absents ou excusés :

M. Alexis ELBAZ

Mme Carine GIOVANNANGELI

M. Franck LETHIMONNIER

Mme Greet MUSCH

M. Josep TORRENT-FARNELL

M. Marc VASSE

Mme Nadia YOUNES

l'ANSM et non de celles du milieu universitaire. La question n'est évidemment pas simple à trancher, mais il s'agit de ne pas instaurer une sorte de compétition contre-productive entre l'autorité régulatrice et le monde académique. C'est la raison pour laquelle, comme l'a précisé Monsieur Zureik à plusieurs reprises, il est indispensable de clarifier les priorités comme le cadre des études conduites dans le cadre de la pharmaco-épidémiologie, et d'en mesurer les impacts au regard des missions et du contexte au sein duquel évolue l'ANSM. C'est, selon Mme Maria Emilia MONTEIRO, le meilleur moyen de démontrer l'efficacité et la pertinence des travaux conduits par l'Agence.

M. Éric BELLISSANT note pour sa part que les études de pharmaco-épidémiologie requièrent d'agrégier des compétences tout à fait particulières et surtout variées. Elles ne sont donc pas à la portée de tous, et ce même si les bases de données précitées seront bientôt accessibles au plus grand nombre. Il n'éprouve donc pas de craintes particulières sur le sujet. La question du financement de la pharmaco-épidémiologie est, elle aussi, déterminante, d'autant qu'il ne sera vraisemblablement jamais pris en charge par l'industrie. En effet, la pharmaco-épidémiologie dépasse assez largement le strict cadre de la commercialisation d'un médicament. Il importe donc de garantir la pérennité de la pharmaco-épidémiologie, que ce soit au sein de l'Agence ou dans le milieu académique. M. Éric BELLISSANT pointe également l'enjeu de l'enseignement à travers les études de pharmaco-épidémiologie, absolument déterminant. Les plateformes de Rennes et de Bordeaux évoquées plus haut ont d'ailleurs été déployées pour répondre à l'enjeu de garantir une forme d'équilibre entre l'ANSM et lesdites plateformes. Le système mis en place s'avère à ce titre plutôt satisfaisant, pour le moment.

La séance est suspendue de 13 heures 30 à 14 heures 10.

5. Présentation de rapport d'étude scientifique (Avis)

Projet « BNAA-Vacc » étude portant sur la biopersistence et neuromigration des adjuvants aluminiques des vaccins : facteurs de risques génétiques et neurotoxicité expérimentale

Annick ALPEROVITCH indique que Mme Guillemette CREPEAUX et Mme Baharia MOGRABI, partenaires du projet « BNAA-Vacc » présenteront les conclusions du rapport final et les derniers travaux de l'étude en l'absence de Romain Gherardi, coordonnateur du projet. Au préalable, Caroline Semaille, directrice de la direction INFEPH fera l'historique du sujet sur les adjuvants aluminiques dans les vaccins. Robert Barouki, nommé rapporteur, présentera la synthèse des rapports d'expertise établis par les trois experts externes.

Mme Caroline SEMAILLE expose l'historique du projet d'étude « BNAA-Vacc » étude portant sur la biopersistence et neuromigration des adjuvants aluminiques des vaccins. Le projet dont il est question comprend un premier volet consacré aux facteurs de risques génétiques et un second dédié à la neurotoxicité expérimentale. Pour mémoire, l'ANSM a passé commande d'une étude en 2013 dans le cadre de la procédure des projets d'études HAP. L'étude en question porte sur les risques dus à la présence d'aluminium dans certains adjuvants vaccinaux. Dans le détail, le projet « BNAA-Vacc » dirigé par le Professeur Romain Gherardi a été financé à hauteur de 150 000 euros sur une durée totale de 30 mois. Le rapport final a été remis au mois de septembre 2016 et l'étude a donné lieu à trois publications.

Mme Caroline SEMAILLE rappelle le principe des antigènes vaccinaux qui sont adsorbés sur des précipités d'hydroxyde ou de phosphate d'Al, ces adjuvants étant utilisés depuis 80 ans. Le rôle de l'adjuvant couplé à l'antigène est de favoriser la réponse immunitaire, l'adjuvant servant de signal supplémentaire pour activer le système immunitaire. En France, on compte 26 vaccins (environ 13 millions de doses administrées par an) sans adjuvant dont principalement le vaccin grippal, et 30 vaccins avec adjuvant (environ 10 millions de doses par an) qui concernent les vaccins combinés.



Concernant la sécurité d'emploi, celle-ci est mise en cause en 1998 par l'équipe scientifique dirigée par RK Gherardi, il observe une série de 18 patients présentant des myalgies, asthénies intenses et arthralgies.

A la suite de ce signal, des investigations ont été lancées dont une étude épidémiologique exploratoire de la MFM réalisée sur la période 2002-2003 par le CHU de Bordeaux, département de pharmacologie, financée par l'Afssaps en collaboration avec l'InVS et le Germmad. Les cas avec lésions de MFM présentaient le plus souvent une asthénie.


Le CCSV mondial conclut à un lien de causalité très probable entre l'administration du vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium et la présence de la lésion histologique de MFM. Toutefois l'OMS conclut en 2003 que la persistance de macrophages contenant de l'Aluminium au point de vaccination n'est pas associée à une maladie ou à des symptômes cliniques particuliers.

L'équipe de RK Gherardi publie de nouvelles publications (2001, 2009, 2011) suggérant que la MFM est également associée à des troubles neurologiques. Etudes expérimentales (2008 - 2010) présentées par RK Gherardi sur un modèle rongeur pour caractériser la distribution tissulaire de l'aluminium vaccinal administré par voie IM et évaluer le potentiel toxique. L'étude a voulu montrer l'hypothèse du mécanisme de type « cheval de Troie » dépendant du gène MCP-1 sous tendant la translocation cérébrale de particules injectées par voie IM via les macrophages.

Mme Caroline SEMAILLE indique que depuis 2012 l'ANSM et la DGS ont eu plusieurs rencontres avec les associations de patients dont E3M (entraide aux malades atteints de Myofascite à macrophages). Par ailleurs, de nombreux rapports ont été publiés notamment par l'Académie de médecine, « les adjoints vaccinaux, quelle actualité en 2012 ? » qui conclut qu'aucune preuve de toxicité neurologique imputable à l'AI de l'alimentation ou des vaccins n'a pu encore être fournie à ce jour. Le HCSP a également publié en 2013 « Aluminium et vaccin, rapport » portant sur une analyse critique de la littérature sur l'aluminium dans les vaccins et MFM et une analyse B/R de l'aluminium dans les vaccins. Le lien entre la vaccination et la présence dans les muscles de granulomes contenant de l'Aluminium a été reconnu mais aucune étude dans la littérature n'a permis d'affirmer le lien de causalité entre les signes cliniques rapportés et la présence de granulomes contenant de l'aluminium. Ce rapport fait observer que les récents travaux chez la souris dans des conditions expérimentales non transposables à l'homme et à la vaccination, apporte des éléments éclairant le mode de transport de l'Aluminium dans divers organes dont le cerveau sans apporter d'éléments démontrant sa nocivité ni de lien entre une éventuelle présence cérébrale et les manifestations cliniques de la MFM. Enfin, l'Académie nationale de pharmacie a publié en mars 2016 un rapport intitulé « les adjoints aluminiums : le point en 2016 ». Ce rapport conclut que même si certaines manifestations cliniques sévères ont pu être associées à des injections vaccinales, aucun lien de causalité n'a pu être établi à ce jour avec les adjoints, d'autant que ces manifestations paraissent limitées dans le temps et dans l'espace.

Mme Guillemette CREPEAUX et Mme Baharia MOGRABI rejoignent la séance.

Mme Guillemette CREPEAUX se propose de présenter le résultat des trois études expérimentales financées par l'ANSM, et qui ont trait à la blopsistance & neurotoxicité des adjoints vaccinaux à base d'oxyhydroxyde d'aluminium.

La première de ces études est intitulée Eidi et al, 2015 et elle a été publiée dans BMC Médecine. Elle a notamment permis de mettre à contribution un nouvel outil très performant, à savoir un complexe entre l'adjoint aluminique et des nanodiamants fluorescents. Ceux-ci permettent de repérer les particules injectées dans les différents tissus des animaux tests. Pour information, les nanodiamants sont fonctionnalisés avec des groupements polyglycérol. Le complexe aluminium-nanodiamant représente en outre un marqueur permanent de l'adjoint aluminique et permet d'étudier la translocation des particules dans l'organisme des

souris injectées. La partie de l'étude *in vivo* a été réalisée sur des souris de type C57 âgées de deux mois. Elles se sont vu injecter une dose de 400 µg d'aluminium par kilogramme par voie intramusculaire, qui correspond à l'équivalent murin contenu dans quatre doses de vaccin Engerix. Les résultats obtenus ont permis de confirmer ceux obtenus précédemment dans le cadre de l'étude Khan et al de 2013. Celle-ci démontrait une translocation physique des adjuvants entre le muscle injecté et d'autres tissus, dont le cerveau, 21 jours après l'injection du complexe.

Le même outil a de nouveau été mis à contribution dans le cadre de l'étude Crépeaux et al, de 2015 et publiée dans JIB. À la différence des premiers travaux qui viennent d'être évoqués, des souris de type CD1 ont été retenues dans cette nouvelle étude longitudinale de long terme. Elles aussi se sont vues administrer une dose de 400 µg d'aluminium par kilogramme par voie intramusculaire. Les résultats observés neuf mois après l'injection démontrent très clairement que les particules injectées dans le muscle sont biopersistantes à très long terme, puisqu'elles sont encore détectables dans les tissus, le muscle injecté, la rate et les ganglions lymphatiques comme inguinaux. La présence de particules tend malgré tout à décroître dans le temps au niveau du muscle injecté, tandis qu'elle a tendance à croître au niveau de la rate ainsi que des ganglions lymphatiques et inguinaux. En revanche, aucune trace de particules n'a été relevée au niveau du cerveau au terme de la période de neuf mois, ce qui conduit Mme Guillemette CREPEAUX à faire mention d'une translocation retardée. Face à ce constat étonnant, les porteurs de l'étude ont décidé d'injecter une dose de 200 µg d'aluminium par kilogramme à un autre groupe de souris de type CD1, par voie sous-cutanée, avant d'étudier les résultats de l'injection à J45. À cette échéance, Mme Guillemette CREPEAUX a observé la présence de particules injectées dans le cerveau des animaux sélectionnés dans ce dernier groupe de souris. À l'inverse, à J45, les animaux qui s'étaient vus administrer une dose de 400 µg d'aluminium par kilogramme par voie intramusculaire ne présentaient pas de traces de particules au niveau du cerveau. Les résultats observés ont conduit Mme Guillemette CREPEAUX à envisager la possibilité d'un « effet dose ».

L'étude Crépeaux et al de 2017 publiée dans Toxicology a justement permis de tester cet « effet dose », puisque trois doses de 200 µg, 400 µg et 800 µg d'aluminium par kilogramme ont été administrées par voie intramusculaire à trois groupes de souris de type CD1 sur une même période, avec l'adjuvant Alhydrogel. Une batterie de huit tests comportementaux différents a été mise en place, en plus d'un dosage de l'aluminium dans le cerveau des souris et une étude d'IHC microglie. Au terme des 180 jours du processus expérimental, Mme Guillemette CREPEAUX a constaté une modification du niveau d'activité comme d'anxiété chez l'animal. Ce phénomène est toutefois uniquement circonscrit aux animaux ayant perçu la dose de 200 µg d'aluminium par kilogramme. De la même manière, l'étude démontre une accumulation cérébrale d'aluminium significative par rapport aux animaux témoins, mais uniquement en ce qui concerne les souris ayant perçu la dose de 200 µg d'aluminium par kilogramme. Par ailleurs, la densité de cellules microgliale augmente uniquement pour les animaux de ce même groupe. L'hypothèse retenue, mais qui reste encore à démontrer, semble indiquer que la taille des particules est un élément déterminant. Les particules observées pour les doses de 200 µg d'aluminium par kilogramme sont justement de petites tailles, de l'ordre de 1 750 nanomètres. À titre de comparaison, les doses de 400 µg d'aluminium par kilogramme sont composées à la fois de petites particules (1 500 nanomètres) et de très grosses particules (35 000 nanomètres). Enfin, les doses de 800 µg d'aluminium par kilogramme sont composées à la fois de grosses particules (4 800 nanomètres) et de très grosses particules (35 000 nanomètres). D'après ses observations, Mme Guillemette CREPEAUX avance que les particules plus petites favoriseraient l'internalisation de l'adjuvant par les macrophages et donc la translocation des particules injectées vers les tissus. La question qu'il convient de se poser à l'issue de ces travaux est donc la suivante : « la dose fait-elle le poison ? ». Mme Guillemette CREPEAUX pense que c'est effectivement le cas, bien que les doses les plus importantes ne génèrent pas nécessairement les effets les plus conséquents. Cette interprétation remet très certainement en question « l'établissement des valeurs de référence basées sur des doses minimales sans effet ». En effet, la diminution de la dose a mis en évidence des effets plus importants.

M. Éric EZAN ne peut s'empêcher de faire remarquer qu'en utilisant un complexe d'adjuvant aluminique et de nanodiamants fluorescents, Madame Crépeaux modifie complètement les propriétés pharmacocinétiques de l'aluminium.

Mme Guillemette CREPEAUX est bien consciente de ce point. Elle a donc vérifié que le complexe injecté présentait des propriétés physicochimiques très proches de l'aluminium vaccinal. Surtout, elle ne disposait pas d'autres moyens de détecter l'aluminium dans l'organisme des souris injectées.

Au contraire, M. Éric EZAN rétorque qu'il existe d'autres moyens de détecter la présence d'aluminium dans les tissus. Il maintient donc fermement ses observations et avance que le complexe injecté aux souris ne présente pas les mêmes propriétés pharmacocinétiques que celles de l'aluminium vaccinal. De plus, les résultats des différentes études présentées démontrent un effet taille et complexité évident.

Mme Guillemette CREPEAUX objecte que la taille des particules du complexe d'adjuvant aluminique et de nanodiamants fluorescents est identique et que les propriétés physico-chimiques sont les mêmes que celle de l'adjuvant présent dans les vaccins.

Mme Baharia MOGRABI présente à son tour la preuve de concept associant un défaut autophagique avec la pathologie de la myofascite à macrophages. Elle revient tout d'abord brièvement sur l'essor du processus autophagique dans les études scientifiques, puis sur la définition de l'autophagie en elle-même. Très concrètement, l'autophagie est associée à pathologies très fréquentes. À l'origine de ces maladies, il y a bien souvent un défaut du gène autophagique (polymorphisme) couplé à un stress environnemental. Pour rappel, l'autophagie est en réalité un processus d'autodigestion, qui se vérifie dans l'ensemble des cellules du corps humain pendant la durée de son existence. Sans autophagie, la survie est donc tout simplement impossible. Les études expérimentales menées ces dix dernières années ont en outre démontré que les bactéries comme les virus perturbaient le processus autophagique, tandis que les médicaments efficaces le régénéraient.

Dans le cadre du projet d'étude BNAA-Vacc, Mme Baharia MOGRABI a émis l'hypothèse suivant laquelle : « les adjuvants aluminiques se comporteraient comme des bactéries, et seraient pris en charge de la même manière dans le cadre du processus autophagique ». Cette démonstration repose sur l'observation, qui tend à démontrer que les nanoparticules incriminées sont effectivement dégradées par l'autophagie. Ce phénomène explique en partie le fort pouvoir d'immunogénicité des vaccins. Toutefois, seul 1 % à 3 % de la population vaccinée développe des pathologies post-vaccinations, car cet échantillon est vraisemblablement incapable d'éliminer la toxicité aluminium. Les équipes de Mme Baharia MOGRABI ont donc supposé que cette population présentait des caractéristiques génétiques particulières. Leur hypothèse est que le polymorphisme pouvait diminuer l'autophagie et la prise en charge des nanoparticules en augmentant leur toxicité. En tout état de cause, les individus concernés naissent sains et sont porteurs de polymorphisme. Donc, s'ils n'étaient ni vaccinés ni exposés à d'autres agents facteurs de stress, ils éviteraient de développer des pathologies. Cependant, si les vaccins sont responsables du développement de la pathologie, ils ne sont pas pathogènes pour autant. En effet, ils n'entraîneront aucune pathologie chez les personnes non prédisposées au polymorphisme. En définitive, la combinaison du vaccin et du polymorphisme est responsable du développement de la pathologie. Face à ce constat, Mme Baharia MOGRABI propose d'adapter le protocole de vaccination pour les individus porteurs de polymorphisme. C'est là que réside l'enjeu de l'étude de Mme Baharia MOGRABI, que cette dernière s'attache ensuite à détailler. En guise de conclusion, les polymorphismes et les gènes autophagiques étant détectés chez le patient intolérant aux adjuvants, Mme Baharia MOGRABI suppose que les polymorphismes peuvent prédisposer à la myofascite à macrophages, suite à une exposition répétée. Dans la droite lignée de cette preuve de concept, Mme Baharia MOGRABI espère à présent approfondir le rôle de l'autophagie dans la toxicité des particules aluminiques et étudier l'effet des polymorphismes sur l'expression des gènes autophagiques ainsi que l'activité du processus autophagique.

L'étude sera naturellement répliquée au niveau clinique au sein d'une cohorte complémentaire.

M. Robert BAROUKI comprend que l'autophagie jouerait un rôle dans l'activation de la présentation de l'antigène. Le défaut d'autophagie devrait pourtant aussi provoquer une moindre efficacité de la vaccination. M. Robert BAROUKI attend donc des précisions sur ce point. Concrètement, il demande si les patients étudiés dans le cadre du projet de Madame Mograbi affichent « une moindre efficacité vaccinale ».

Mme Baharia MOGRABI explique qu'elle n'a pas tenu compte de ce critère. Cependant, elle assure demeurer modérée dans ses conclusions en affirmant seulement que les patients dont il est ici question présentent une fréquence de polymorphisme plus élevée. C'est un fait.

À ce propos, M. Robert BAROUKI signale que certains des rapporteurs de l'étude regrettaien l'absence de recherche d'autres polymorphismes, qui étaient pourtant prévus dans le projet de recherche initial.

Mme Baharia MOGRABI reconnaît que son étude n'était pas uniquement limitée à 104 polymorphismes. Néanmoins, SEQUANOM choisit lui-même les polymorphismes en fonction de leur taille lors du lancement de sa plateforme. C'est l'une des raisons pour laquelle l'étude présentée en séance mérite d'être complétée.

M. Robert BAROUKI ne peut s'empêcher de relever « un effet massif » dans certains des polymorphismes observés.

Mme Baharia MOGRABI ne se dit absolument pas surprise de retrouver chez le patient le polymorphisme associé à la pathologie dont souffre ledit patient.

Mme Annick ALPEROVITCH remarque à son tour le caractère tout à fait exceptionnel de la distribution entre les patients et les contrôles, qui ressort de l'étude de Madame Mograbi.

M. Mahmoud ZUREIK demande à Madame Mograbi si elle connaît un exemple de maladie à susceptibilité génétique, qui confirmerait le taux de distribution de 100 % observé dans le projet d'étude.

En guise de réponse, Mme Baharia MOGRABI explique que, dans son étude, le stress environnemental est à l'origine de l'apparition de la pathologie chez les personnes génétiquement « à risque ». Dans ce cas, la pathologie ne provient donc pas de la distribution.

Sur un tout autre sujet, M. Robert BAROUKI indique que les rapporteurs dont il a lu les conclusions ont commenté le choix des souris effectué dans les différentes études présentées par Madame Crépeaux. Certains d'entre eux auraient privilégié davantage de cohérence en se concentrant uniquement sur un même type de souris, car le fond génétique d'une espèce peut déterminer des cinétiques extrêmement différentes. Le nombre de cinq souris par groupe se révèle quant à lui peut-être insuffisant pour valider complètement le processus expérimental.

Mme Guillemette CREPEAUX reconnaît que le type de souris n'est pas le même dans les trois études qu'elle a présentées. A posteriori, ce choix a permis de démontrer que la cinétique n'est pas la seule responsable des résultats observés. Les porteurs du projet d'étude ont en outre fait le choix de diminuer les groupes de souris par deux dans le cadre de leur processus expérimental, de manière à ne pas sacrifier un trop grand nombre d'animaux.

M. Robert BAROUKI entend le point, mais les études comportementales exigent malheureusement bien souvent de recourir à un grand nombre d'animaux.

Mme Frédérique D'HERBE souhaite quant à elle comprendre les raisons pour lesquelles les porteurs du projet d'étude ont fait le choix d'injecter uniquement des souris femelles. Il aurait

sans doute été opportun de sélectionner également des souris mâles, afin d'étudier un éventuel effet sexe.

Mme Guillemette CREPEAUX souscrit entièrement à cette dernière remarque. Simplement, l'équipe de recherche s'est heurtée à des contraintes techniques et pratiques qui l'ont obligée à procéder à certains choix. La myofasciite à macrophages touchant davantage de patientes, il a finalement été décidé à ne retenir qu'un groupe de souris femelles.

Mme Annick ALPEROVITCH explique que les résultats relatifs à la susceptibilité génétique obtenus par Madame Mograbi attestent bien évidemment la curiosité des membres du Conseil scientifique. En effet, ils donnent le sentiment qu'il est possible de discriminer parfaitement les cas et les contrôles en se fondant sur un polymorphisme. Cette situation est pour le moins peu courante. Par ailleurs, Mme Annick ALPEROVITCH attend davantage de précisions quant à la sélection de la population de contrôle, dans le cadre du projet d'étude de Madame Mograbi.

Mme Baharia MOGRABI précise que les 211 personnes de la population de contrôle ont été sélectionnées dans des cohortes cliniques atteintes par la pathologie. Il s'agit de patients français. En revanche, Mme Baharia MOGRABI ne peut pas affirmer que ces patients sont ou non porteurs d'une autre pathologie que la myofasciite à macrophages.

Mme Annick ALPEROVITCH note donc que Madame Mograbi « manque d'éléments de description sur sa cohorte de comparaison ».

Mme Guillemette CREPEAUX et Mme Baharia MOGRABI ont également été interrogées sur des questions techniques par les évaluateurs des directions de l'évaluation et des médicaments anti-infectieux et des vaccins, présents lors de cette séance.

Mme Guillemette CREPEAUX et Mme Baharia MOGRABI quittent la séance.

M. Robert BAROUKI, rapporteur pour le projet BNAA-vacc, souligne que deux des trois experts ayant revu et analysé les rapports d'études, se sont exprimés de manière plutôt favorable. Le troisième a quant à lui émis des réserves sur l'étude expérimentale, tout en reconnaissant l'intérêt de l'étude génétique. M. Robert BAROUKI estime que le projet d'étude dont il est question s'appuie sur une véritable hypothèse de travail scientifique. Simplement, les équipes concernées avancent uniquement « par petites touches », notamment dans le cas des trois études expérimentales. Des doutes persistants subsistent en outre au sujet du choix et de la composition de la population témoin de l'étude génétique. Par conséquent, M. Robert BAROUKI suggère de demander une nouvelle rédaction du rapport d'étude, qui ferait la lumière sur la question de la population témoin qui, en l'état, interroge nécessairement les membres du Conseil. En synthèse, le projet d'étude propose des pistes de réflexion intéressantes, mais qui méritent d'être davantage étayées et détaillées.

Mme Annick ALPEROVITCH s'étonne pour sa part de constater que les résultats de l'étude relatifs à la susceptibilité génétique ne sont pas jugés comme extraordinaires, alors qu'en réalité ils le sont. Or, la présence de polymorphisme chez les cas et pas chez les contrôles n'est ni discutée ni commentée. C'est effectivement très surprenant, voire inquiétant.

Très concrètement, M. Robert BAROUKI rappelle que le Conseil scientifique est tenu de remettre un avis sur les études qui viennent de lui être présentées, cet avis pouvant inclure éventuellement une demande d'informations complémentaires sur certains volets de ces travaux.

M. Dominique MARTIN attend du Conseil qu'il se prononce en son âme et conscience. Les études dont il est question font écho à un certain nombre de problématiques actuelles, en lien

X

avec l'activité de l'Agence. Pour sa part, M. Dominique MARTIN a le sentiment qu'il est sans doute temps pour l'ANSM « de passer la main » et de déporter le poids des recherches entreprises vers des organismes de recherche institutionnels plus puissants, qui auront les moyens de supporter un champ de recherche élargi. En d'autres termes, M. Dominique MARTIN appelle la puissance publique à prendre ses responsabilités en la matière. En effet, les investigations restant à mener s'annoncent relativement conséquentes, moyennant une approche complémentaire à la fois expérimentale et génétique. En tout état de cause, l'Agence n'est certainement pas en mesure de financer l'ensemble de ce projet.

M. Éric EZAN croit, en ce qui le concerne, que l'ANSM a déjà largement rempli son rôle dans ce dossier. Elle a effectivement contribué à financer une étude, qui a permis aux équipes de recherche concernées d'obtenir un brevet. Désormais, les porteurs du projet sont libres de s'adresser à des instituts de recherche voire à des industriels, s'ils croient en leur brevet et qu'ils entendent le valoriser.

Dans ce cas, Mme Annick ALPEROVITCH propose de rédiger un avis, qui reconnaît le travail de recherche expérimental et génétique engagé, tout en insistant sur la nécessité d'approfondir certains volets du projet d'étude. En tout état de cause, les études supportées par l'Agence ont permis de faire avancer la recherche sur le sujet des adjuvants aluminiques des vaccins. Mme Annick ALPEROVITCH s'engage donc à rédiger un avis de cette teneur dans les plus brefs délais, avec l'aide de Monsieur Barouki. Elle le transmettra ensuite aux membres du Conseil, qui seront libres de l'amender s'ils l'estiment nécessaire (voir Avis n°2017-02).

4. Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU)

Mme Françoise MANCEL rappelle tout d'abord ce qu'est une ATU. Elle s'assimile en réalité à une procédure exceptionnelle, typiquement française et dérogatoire, qui a été instaurée en 1994. Très concrètement, il s'agit d'une dérogation permettant, pour des besoins thérapeutiques non couverts, l'accès à des médicaments ne disposant pas d'AMM en France. La délivrance des ATU est bien évidemment contrôlée par l'ANSM. L'essai clinique et les ATU constituent les deux seules dérogations à l'AMM, et restent soumises à des autorisations de l'Agence. Pour autant, les ATU ne sont en rien des essais cliniques. Mme Françoise MANCEL commente ensuite brièvement le schéma de mise à disposition d'un médicament en France, qui est repris dans le support de présentation dont disposent les membres du Conseil. Elle distingue au passage l'ATU de la RTU ou recommandation temporaire d'utilisation. Pour information, une ATU ne peut être délivrée qu'en amont d'une AMM. L'AMM constitue donc une frontière étanche entre le régime des ATU et celui des RTU. Certains médicaments justifient une RTU dans le cas d'une utilisation hors AMM. Mme Françoise MANCEL se propose ensuite de lister les différents médicaments faisant l'objet d'une ATU, qui se répartissent comme suit :

- les médicaments sans AMM en France, mais autorisés à l'étranger. Ce sont souvent de vieux produits et des formes pédiatriques ;
- les médicaments sans AMM en France toujours en phase de développement ou dont l'AMM est en cours d'évaluation ;
- les médicaments sans AMM en France parfois désignés en tant que médicaments orphelins.

Les spécialités faisant l'objet d'une suspension voire d'un retrait d'AMM ou dont la commercialisation a été arrêtée peuvent aussi parfois prétendre à une ATU. Dans ce cas, leur utilisation doit nécessairement répondre à un besoin thérapeutique individuel pour un patient. Pour être tout à fait exhaustive, Mme Françoise MANCEL ajoute qu'il existe deux types d'ATU, à savoir les ATU de cohorte et les ATU nominatives. Elles partagent quatre critères communs, à savoir :

- un caractère exceptionnel ;