

RECOURS EN CARENCE INTRODUIT LE 24 JUIN 2021
AUPRES DE LA COUR DE JUSTICE DE L'UNION EUROPÉENNE
POUR NON-RESPECT DU DROIT COMMUNAUTAIRE ET DEFAUT D'ACTION

Parties requérantes :



Parties défenderesses :

La Commission européenne (CE)

L'Agence européenne des médicaments (EMA)

RESUME

Objet : Recours en carence à la CJUE concernant la demande d'information sur l'absence d'études dans le processus d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle (AMM) des vaccins utilisant la technologie de l'ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 » octroyées par les décisions (2020) 9598 Pfizer et (2021) 94 Moderna.

I. CONCLUSIONS

Conformément à l'article à l'article 168 du TFUE, l'Union doit assurer "*un niveau élevé de protection de la santé humaine*" dans "*la définition et la mise en œuvre*" de toutes les politiques communautaires.

Vu les articles 263, 265 et 266 du TFUE.

Vu le défaut d'action de la Commission européenne et de l'EMA en ce qui concerne le respect à la réglementation en matière de santé et d'autorisation de mise sur le marché.

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

Enjoindre à la Commission européenne d'inclure les essais de cancérogénicité et de génotoxicité en phase préclinique pour les vaccins à technologie ARNm non encore autorisées dans le cadre de la procédure de l'EMA.

Enjoindre à la Commission européenne d'inclure les essais de cancérogénicité et de génotoxicité en phase de pharmacovigilance pour les vaccins à technologie ARNm déjà autorisées dans le cadre de la procédure de l'EMA.

Demander à l'EMA et à la Commission de bien vouloir être communiquées des informations suivantes :

La base réglementaire précise pour laquelle les essais en question n'ont pas été inclus dans les phases d'essais précliniques et de pharmacovigilance.

Le règlement établissant les examens obligatoires requis pour l'autorisation des vaccins de technologie ARNm.

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 ET RECEVABILITE DU PRESENT RECOURS

- 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
- d. Rappel des études précliniques dans l'octroi des médicaments.
 - i. Les études de cancérogénicité et de génotoxicité
 - 1. Cancérogénicité
 - 2. Génotoxicité
- e. Sur la recevabilité du recours.

II- SUR L'ILLEGALITE DE L'OCTROI DE L'AMM CONDITIONNELLE AUX VACCINS DE LA TECHNOLOGIE ARNm EN L'ABSENCE D'ETUDES DE CANCEROGENICITE ET GENOTOXICITE

- a. Sur le champ d'application et les exigences de l'octroi de l'AMM conditionnelle.
- b. Sur l'illégalité de l'octroi de l'AMM conditionnelle aux vaccins de la technologie ARNm en l'absence d'études de cancérogénicité et génotoxicité. Le défaut d'action de la Commission européenne et de l'EMA.
 - i. Analyse de bénéfices indéterminée*
 - ii. Sur le caractère exceptionnel de l'AMM conditionnelle*

I. RAPPEL DES CONDITIONS D'OCTROI DE L'AMM CONDITIONNELLE ET RECEVABILITE DU PRESENT RECOURS

1. 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)
2. 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.
3. 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.
4. 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 ».

5. 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 (USPPI¹). C'est la sixième fois que l'OMS déclare une USPPI depuis l'entrée en vigueur du Règlement sanitaire international (RSI), en 2005.
6. 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.

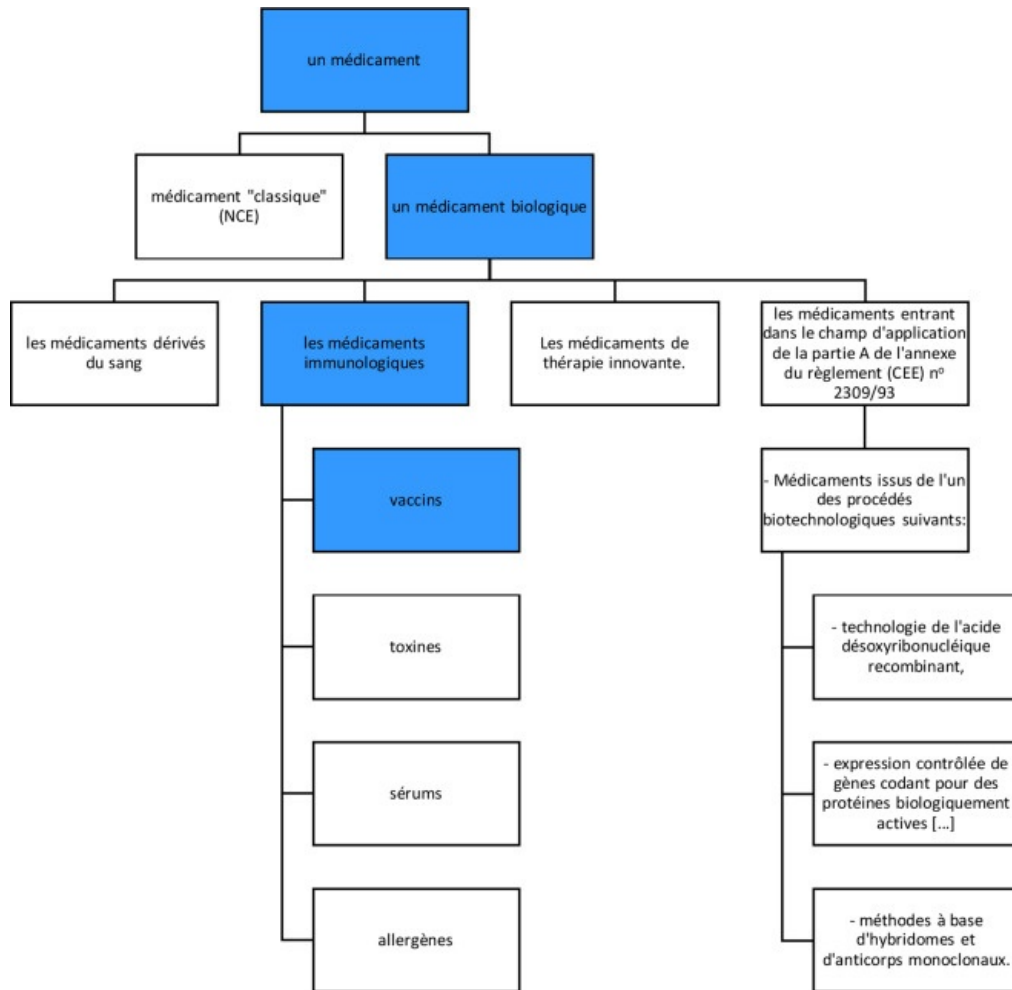
¹ Urgence de santé publique de portée internationale en conformité au règlement sanitaire international qui a force obligatoire pour 196 pays dans le monde.

7. 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)*
8. 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.
9. En raison de ces faits établis, le 21 décembre 2020 (**1^{re} 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)*
10. Le 6 janvier 2021, (**2^{ème} 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)*
11. Le 29 janvier 2021, (**3^{ème} 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)*
12. Le 11 mars 2021, (**4^{ème} 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)*
13. 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
BioNTech et Pfizer	ARNm	2 doses	2,4 milliards*	Autorisé
Moderna	ARNm	2 doses	460 millions	Autorisé
CureVac	ARNm	2 doses	405 millions	Élaboration en cours
AstraZeneca	adénovirus	2 doses	400 millions	Autorisé
Johnson & Johnson/Janssen Pharmaceuticals	adénovirus	1 dose	400 millions	Autorisé
Sanofi-GSK	protéine	2 doses	300 millions	Élaboration en cours

* option pour l'achat de 900 millions de doses

14. Le vaccin Comirnaty (BioNTech et Pfizer) à ARNm Covid-19 est le premier vaccin à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle en Europe le 21 décembre 2020.
 15. Le vaccin de l'américain Moderna (également à ARNm) est le second vaccin à avoir reçu le feu vert de l'EMA le 6 janvier 2021.
 16. Des questions relatives à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité de ces produits émergent.
 17. 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.
 18. Le processus d'autorisation conditionnelle de mise sur le marché des vaccins n'exclut pas les tests précliniques, en particulier pour les nouvelles technologies.
 19. Le principe de précaution et la pharmacovigilance restent impératifs et marquent toujours un état d'urgence.
 20. En ce qui concerne le processus d'autorisation conditionnelle des vaccins utilisant la technologie de l'ARNm, les études de cancérogénicité et de génotoxicité font défaut.
 21. 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.**
22. 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.



23. 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* »².

24. Le vaccin est un produit qui n'était initialement pas un médicament, mais bénéficiait de mesures d'encadrement assez strictes³. 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 pathogène⁴.

² Article 1^{er}, 2001/83/CE

³ Loi du 25 avril 1895 / Relative à la préparation, à la vente et à la distribution des sérums thérapeutiques et autres produits analogues.

⁴ 2001/83/CE

25. 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.
26. 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 synthèse⁵.
27. 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* »⁶.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Contrairement aux vaccins classiques, la technologie ARNm nécessiterait beaucoup plus de tests précliniques pour être mise sur le marché. Ils n'ont pas d'historique de tests aussi bien que ceux présentés par leurs congénères.
33. Or, une autorisation conditionnelle pour un vaccin établit des conditions pour son approbation, conformément au règlement européen, plus l'innovation de la technologie appliquée est majeure, plus l'exigence pour l'utilisation de ce médicament chez les humains doit être renforcée.

⁵ Anne-Claire N. Le vaccin, un médicament devenu l'arme absolue promise contre la COVID-19 : une réglementation adaptée ? Médecine & Droit. ELSEVIER. Mai. 2021

⁶ 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.

34. 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

35. 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 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.
36. 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)⁷ conclu dans le cadre de l'Organisation mondiale du commerce (OMC)⁸
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Trois principes spécifiques doivent guider le recours au principe de précaution⁹ :
- 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.

⁷ Voir. RUIZ-FABRI, Hélène. La prise en compte du principe de précaution par l'OMC. Revue juridique de l'environnement. 2000. pp. 55-66.

⁸ Communication de la Commission sur le recours au principe de précaution (COM(2000) 1 final du 2 février 2000)

⁹ *Idem.*

41. 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 suivants¹⁰ :
- 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.
42. 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 courir¹¹.
43. Cette vision dichotomique – d'une part les bénéfices, 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 public¹².
44. En 2015, Zeitoun¹³ et Carpenter¹⁴ 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 offriront 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* ».
45. Or, l'application du principe de précaution s'est révélée délicate et nuancée, mais celle-ci ne cautionne pas le risque sans contrepartie.

¹⁰ *Idem.*

¹¹ ZEITOUN & CARPENTER. Chronique. Principe de précaution et innovation médicamenteuse. Sciences. Le Monde. 27/03/15

¹² *Idem.*

¹³ **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.

¹⁴ **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.

46. 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.
47. L'utilisation systématique des AMM conditionnelles dans le contexte actuel implique impérativement l'observation proportionnelle des risques et des bénéfices. 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

48. 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.
49. Le système de la pharmacovigilance et sa réglementation ont en permanence évolués.
50. 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.
51. 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 de la chaîne du médicament correspond à une approche plus proactive et ciblée de la surveillance du risque.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.

57. En rappelant le contexte actuel,

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

59. 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.

d. Rappel des études précliniques dans l'octroi des médicaments.

60. La directive 65/65/CE du 26 janvier 1965 marque le début de l'harmonisation communautaire dans le domaine du médicament. Près de vingt ans plus tard, elle a été complétée par la directive 2001/83/CE instituant le code communautaire du médicament à usage humain, puis par le règlement 2309/93 établissant les procédures communautaires et instituant l'agence européenne du médicament (EMA).

61. L'article 8 de la directive 2001/83/CE instituant le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain énonce que :

Article 8

1. En vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament ne relevant pas d'une procédure instituée par le règlement (CEE) no2309/93, une demande doit être introduite auprès de l'autorité compétente de l'état membre concerné.

2. Une autorisation de mise sur le marché ne peut être délivrée qu'à un demandeur établi dans la Communauté.

3. A la demande doivent être joints les renseignements et les documents suivants, présentés conformément à l'annexe I : (...)

- i) résultat des essais:*
 - physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques,*
 - toxicologiques et pharmacologiques,*
 - cliniques;*

62. Ainsi, dans les conditions classiques d'autorisation de mise sur le marché, tous les essais doivent être prévus pour l'obtention de celle-ci.

i. Les études de cancérogénicité et de génotoxicité

63. Les essais pré-cliniques permettent d'obtenir les éléments d'information dont la connaissance est jugée nécessaire préalablement à la mise en œuvre d'une première administration chez l'homme.

64. Outre des données analytiques et galéniques qui seront regroupées dans le dossier pharmaceutique du dossier d'AMM (autorisation de mise sur le marché), ce sont les prérequis toxicologiques et pharmacologiques qui sont recherchés.
65. Le cadre de ces prérequis a été défini par l'ICH ou *International Conference of Harmonization* qui se tient tous les deux ans pour compléter ou remplacer officiellement les exigences des Etats-Unis, de l'Union Européenne et du Japon.

1. Cancérogénicité¹⁵

66. Les indications de cancérogénicité provenant d'études portant sur l'homme sont classées en 4 degrés d'appréciation : suffisantes, limitées, insuffisantes ou absence de cancérogénicité. Ces catégories renvoient au fait qu'on a établi ou non une relation causale entre l'agent considéré et le cancer chez l'homme, qu'il n'a pas été possible d'établir ou d'écarter cette relation causale ou bien encore que celle-ci comporte des limites. La catégorie des indications insuffisantes de cancérogénicité correspond à deux situations possibles d'indisponibilité des études ou des données.
67. Les quatre degrés d'appréciation sont les suivants :
68. Indications de cancérogénicité suffisantes : une relation positive a été établie entre l'exposition et la survenue de cancers, dans le cadre d'études où les effets du hasard, de biais et de facteurs de confusion ont pu être exclus avec suffisamment de certitude. Une telle déclaration est suivie d'une phase séparée permettant d'identifier le ou les organes ou tissus cibles où un risque accru de cancer a été observée chez l'homme. L'identification d'un organe ou de tissus cibles n'empêche pas que l'agent puisse provoquer le cancer sur d'autres localisations.
69. Indications de cancérogénicité limitées : une association positive a été établie entre l'exposition à l'agent considéré et la survenue de cancers, mais il n'a pas été possible d'exclure avec suffisamment de certitude que le hasard, des biais ou des facteurs de confusion aient pu jouer un rôle.
70. Indications de cancérogénicité insuffisantes : les études sont insuffisantes pour conclure à l'existence ou non d'une relation de cause à effet entre l'exposition à l'agent et le cancer, ou les données sur le cancer chez l'homme sont indisponibles.
71. Indications d'une absence de cancérogénicité : les études sont suffisantes et concordantes et ne font pas ressortir d'association positive entre l'exposition à l'agent et le cancer étudié, quel que soit le niveau d'exposition examiné. Cette indication ne peut s'appliquer qu'aux seules localisations tumorales, modalités d'expositions et durée d'observation considérées dans les études disponibles. L'éventualité de l'existence d'un risque très faible aux niveaux d'exposition étudiés ne peut jamais être exclue.

¹⁵ Le CIRC est une agence de recherche sur le cancer de l'OMS, basée à Lyon. En anglais, on l'appelle International Agency for Research on Cancer (IARC). Ses missions sont de coordonner et de mener des recherches sur les causes du cancer chez l'être humain, sur les mécanismes de la cancérogenèse et d'élaborer des stratégies scientifiques de lutte contre le cancer. Dans ce cadre, il identifie les facteurs environnementaux et professionnels susceptibles d'accroître le risque de cancer chez l'homme en les classifiant.

2. Génotoxicité¹⁶

72. Une substance (produit chimique de synthèse ou agent naturel naturellement génotoxique) ou un rayonnement sont dits génotoxiques quand ils peuvent compromettre l'intégrité physique (cassure chromosomique) ou fonctionnelle du génome.
73. Le chromosome, la cellule et l'organisme disposent de mécanismes de réparation de l'ADN ou d'élimination des cellules mutantes (par apoptose), mais si la réparation est imparfaite, incomplète ou absente, les lésions de l'ADN conduisent à des mutations permanentes et irréversibles (généralement neutres ou délétères).
74. Ces mutations peuvent concerner des gènes individuels (mutation génique), des blocs de gènes (mutation génomique) ou des chromosomes (mutation chromosomique).
75. Selon la gravité de la mutation (ou des mutations), les produits génotoxiques peuvent alors notamment être à l'origine de déficience transmise à la descendance ; et s'ils ont muté des gènes impliqués dans la prolifération et/ou la survie cellulaire, peuvent être la source de tumeurs bénignes et/ou de cancers.
76. Une étude américaine¹⁷ de Christian Tomasetti et Bert Vogelstein réalisée en 2014 parvient à la conclusion que deux cancers sur trois sont dus à des mutations génétiques aléatoires et ne seraient donc pas liés à des causes héréditaires ou environnementales.
77. D'après l'OMS est à l'origine de près de 10 millions de décès en 2020, le cancer est une des principales causes de mortalité dans le monde¹⁸.
78. Or, la légitimité de la transparence et de la précaution concernant les procédures d'autorisation conditionnelle pour les vaccins de technologie ARNm pour le Covid-19 est tout à fait justifiée.
79. Le manquement de la Commission européenne à inclure de tels essais précliniques ou également la pharmacovigilance enfreint l'article 168 du TFUE qui garantit « *Un niveau élevé de protection de la santé humaine est assuré dans la définition et la mise en œuvre de toutes les politiques et actions de l'Union.* » est manifeste.

e. Sur la recevabilité du présent recours.

¹⁶ La génotoxicité est l'une des formes de la cytotoxicité. Le concept de génotoxicité n'est pas synonyme de celui de mutagénicité et encore moins de celui de cancérogénicité (car la plupart des cassures de l'ADN sont réparées), mais un produit génotoxique est souvent mutagène et potentiellement cancérigène. In : O. FARDEL, L. VERNHET, V. NOUVEL, A.-V. JUNG & A. LEGRAND-LORANS (2009), Rapport RECORD ; Utilisation des tests de génotoxicité pour la surveillance de l'exposition des travailleurs dans l'industrie du traitement et recyclage des déchets [archive], 163p, n° 07-0667/1A.

¹⁷ Cristian Tomasetti et Bert Vogelstein, « Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions », *Science*, vol. 347, 2 janvier 2015, p. 78-81 (ISSN 0036-8075 et 1095-9203, PMID 25554788, PMCID 4446723, DOI 10.1126/science.1260825)

¹⁸ Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Observatoire mondial du cancer : « Cancer Today ». Lyon : Centre international de recherche sur le cancer, 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, consulté en février 2021).

80. Conformément à l'article à l'article 168 du TFUE, l'Union doit assurer "un niveau élevé de protection de la santé humaine" dans "la définition et la mise en œuvre" de toutes les politiques communautaires.
81. D'après la Commission européenne le cancer est l'une des principales priorités dans le domaine de la santé.
82. Les orientations politiques⁹ de la présidente von der Leyen mentionnent « un plan européen de lutte contre le cancer destiné à aider les États membres à renforcer la lutte contre le cancer et à améliorer les soins dispensés », afin de réduire les souffrances causées par cette maladie et faire en sorte que l'Europe joue un rôle de premier plan dans la lutte contre le cancer²⁰.
83. Il est défini par l'article 263 TFUE que le juge européen a pour mission de vérifier la compétence de l'institution en cause, le respect des formes substantielles, le respect des dispositions du Traité ou de toute règle de droit relative à son application, ou l'existence d'un détournement de pouvoir.
84. Il est défini par l'article 265 TFUE que toute personne physique ou morale peut saisir la Cour (...) pour faire grief à l'une des institutions, ou à l'un des organes ou organismes de l'Union d'avoir manqué de lui adresser un acte autre qu'une recommandation ou un avis.
85. Les parties requérantes demandent d'enjoindre à la Commission et à l'EMA d'inclure les essais de cancérogénicité et de génotoxicité en phase préclinique pour les vaccins à technologie ARNm non encore autorisées dans le cadre de la procédure de l'EMA.
86. Les parties requérantes demandent d'enjoindre à la Commission et à l'EMA d'inclure les essais de cancérogénicité et de génotoxicité en phase de pharmacovigilance pour les vaccins à technologie ARNm déjà autorisées dans le cadre de la procédure de l'EMA.
87. Les décisions de la CE et de l'avis de l'EMA susvisées pour violation des formes substantielles et pour défaut de motivation car elles ne démontrent pas que le vaccin en question relève du champ d'application ou répond aux exigences des articles 2 et 4 du règlement (CE) No 507/2006 de la Commission du 29 mars 2006.
88. Au regard du principe de précaution²¹ et du principe de transparence²² les parties requérantes demandent de bien vouloir être communiquées des informations et précisions suivantes :
- a. La base réglementaire précise pour laquelle les essais en question n'ont pas été inclus dans les phases d'essais précliniques et de pharmacovigilance.

¹⁹ Von der Leyden. *Political guidelines for the next european commission 2019-2024* in : https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/political-guidelines-next-commission_en_0.pdf

²⁰ Le cancer est la deuxième cause de mortalité dans les pays de l'ue après les maladies cardiovasculaires. Chaque année, un cancer est diagnostiqué chez 2,6 millions de personnes et 1,2 million en meurent.

²¹ Article 191 du TFUE

²² L'article 15, paragraphe 3 du TFUE

b. Le règlement établissant les examens obligatoires requis pour l'autorisation des vaccins de technologie ARNm.

89. Les parties requérantes soutiennent que l'EMA et la Commission européenne devrait prendre des dispositions pour inclure les essais susmentionnés dans le protocole de délivrance des autorisations de mise sur le marché des médicaments, conformément aux garanties prévues dans la Charte européenne des droits fondamentaux et conformément à l'article 265 et 266 TFUE, au motif qu'elle enfreint une règle du droit de l'Union.
90. En l'espèce, les requérants se composent de médecins et de citoyens européens qui sont directement concernés et impactés par ce défaut d'action qui viole les droits fondamentaux de l'Union européenne dans l'assurance d' "*un niveau élevé de protection de la santé humaine*"
91. Par conséquent, la présent recours est recevable.

II - SUR L'ILLEGALITE DE L'OCTROI DE L'AMM CONDITIONNELLE AUX VACCINS DE LA TECHNOLOGIE ARNm EN L'ABSENCE D'ETUDES DE CANCEROGENICITE ET GENOTOXICITE

92. 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 conditionnelle²³ a été régulièrement sollicité pour l'approbation des vaccins de technologie ARNm dans le respect de la réglementation européenne.
93. 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).
94. En revanche, sa saisine pour l'octroi d'autorisation de mise sur le marché des vaccins ARNm ne répond pas aux conditions réglementées. En dénaturant ainsi le mécanisme à ses fins premières (B).

²³ 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 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.

a. **Sur le champ d'application et les exigences de l'AMM conditionnelle**

95. 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

96. 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 (USPPI²⁴).

97. 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).

98. 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.

99. 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.

²⁴ Urgence de santé publique de portée internationale en conformité au règlement sanitaire international qui a force obligatoire pour 196 pays dans le monde.

100. 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.

101. 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**²⁵ ;*

*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*²⁶.

102. 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.

²⁵ 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 ».

²⁶ *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.

103. La pharmacovigilance est un impératif.
104. 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 conditionnelle, accompagnée d'un rapport intermédiaire sur le respect des obligations spécifiques auxquelles elle est soumise.²⁷
105. 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.
106. 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.
107. 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 du AMM conditionnelle aux vaccins ARNm sans l'impératif des examens de cancérogénicité et génotoxicité est dépourvue du principe de la proportionnalité.
108. Or, l'absence de ces essais cliniques dans le protocole d'autorisation de mise sur le marché est illégale vis-à-vis la réglementation européenne.
- b. Sur l'illégalité de l'octroi de l'AMM conditionnelle aux vaccins de la technologie ARNm en l'absence d'études de cancérogénicité et génotoxicité. Le défaut d'action de la Commission européenne et de l'EMA.**
109. Dans le cadre de la pandémie du Covid-19, de nouveaux vaccins ont été créés en un temps record.
110. Deux de ces vaccins reposent sur une nouvelle technologie ARNm utilisée pour la première fois dans le domaine de la vaccination.
111. Il s'agit de nouvelles technologies dirigées contre un nouveau virus.
112. L'urgence élevé ont conduit à l'application de nouveaux processus et de nouvelles règles, notamment en matière d'évaluation de la sécurité. Le déploiement rapide a conduit à la création de nouvelles installations pour la fabrication, la conservation et la livraison.
113. Ces multiples adaptations réglementaires ont conduit Pfizer et Moderna (fabricants) à exiger et à se voir accorder une exemption contre toute action en justice liée à des problèmes de sécurité qui pourraient survenir ultérieurement.
114. L'urgence a cautionné des processus accélérés et moins rigoureux.

²⁷ Règlement (CE) No 507/2006, article 6.

115. Nonobstant le règlement européen dans ses principes exige *“un niveau élevé de protection de la santé humaine”*²⁸.
116. En règle générale, les agences médicales justifient l'absence des examens de cancérogénicité et de génotoxicité sur un document de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2005²⁹.
117. Ce document énonce que *« les études de cancérogénicité ne sont pas requises pour les antigènes vaccinaux »*³⁰. Ce document de l'OMS fait référence à des technologies de vaccination qui ont été évaluées à plusieurs reprises et qui existaient avant la vaccination par ARNm et les nouveaux risques inconnus qui y sont associés.
118. L'objectif de la présente ligne directrice est de définir les conditions dans lesquelles les études de cancérogénicité doivent être menées afin d'éviter l'utilisation inutile d'animaux dans les essais, et de fournir une cohérence dans les évaluations réglementaires des applications au niveau mondial. Il est prévu que ces études soient réalisées d'une manière qui reflète les normes scientifiques actuellement acceptées.
119. Ce même document de 2005 définit les additifs comme étant *« des substances destinées à améliorer la réponse immunitaire pertinente et l'efficacité clinique ultérieure du vaccin »*.
120. Pfizer explique que la vaccination par ARNm se donne de la manière suivante : *« L'ARNm, transmis aux cellules de l'organisme par des nanoparticules lipidiques, qui donnent un ordre aux cellules de produire la protéine spike qui se trouve à la surface du nouveau coronavirus et qui déclenche l'infection. L'ordre donné aux cellules de produire la protéine spike déclenche une réponse immunitaire, notamment la production d'anticorps spécifiques à la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 »*³¹.
121. La présence de telles protéines consiste en une technique totalement nouvelle, et n'est pas compatible avec les directives précédentes adoptées pour l'exclusion des essais de cancérogénicité et de génotoxicité.
122. Pour les produits pharmaceutiques développés pour traiter certaines maladies graves, il n'est pas nécessaire de réaliser des tests de cancérogénicité avant l'autorisation de mise sur le marché, mais ces études doivent être réalisées après l'autorisation.
123. Cela permet d'accélérer la mise à disposition de produits pharmaceutiques pour des maladies potentiellement mortelles ou gravement débilitantes, en particulier lorsqu'il n'existe pas de thérapie alternative satisfaisante.
124. Des études de cancérogénicité doivent être menées de toute urgence.

²⁸ Art.168 du TFUE.

²⁹ EMA. Juillet. 1996 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s-1-need-carcinogenicity-studies-pharmaceuticals-step-5_en.pdf

³⁰ WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines Annex 1. WHO Technical Report Series, No. 927, 2005 https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluation/ANNEX%20Nonclinical_P31-63.pdf?ua=1

³¹ https://www.pfizer.com/news/hot-topics/the_facts_about_pfizer_and_biontech_s_covid_19_vaccine

125. Un autre élément à prendre en compte est que la COVID-19 ne répond pas à la définition de " maladies potentiellement mortelles ou gravement débilitantes " pour une grande partie de la population, comme les personnes déjà immunisées, les jeunes, les personnes d'âge moyen en bonne santé.
126. Contrairement à ce qui avait été annoncé initialement, les rapports de biodistribution de la protéine *spike* indiquent une exposition systémique puisqu'ils montrent une présence dans le foie, les glandes surrénales, le sang, la moelle osseuse et les ovaires pour Pfizer³² ainsi que dans le foie, les glandes surrénales, le cœur, l'œil, les reins, les testicules, le sang, la moelle osseuse et le cerveau pour Moderna³³.
127. Cela était prévisible car les nouvelles nanoparticules lipidiques (NP) ont été conçues initialement en médecine pour une biodistribution de masse.
128. Elles sont utilisées en médecine pour délivrer/transporter des médicaments vers des sites très éloignés pour le traitement du cancer, tous types de traitements. Leur fonction principale est d'atteindre les tissus éloignés.
129. Ainsi, les nanoparticules, l'ARNm intégré et la production subséquente de la protéine *spike* se propagent dans plusieurs organes.
130. Ces résultats de biodistribution diffèrent de ce que l'on savait des vaccins précédents et de la substance restant au site d'injection. Ce seul fait suffit à exiger au minimum des études approfondies immédiates sur la cancérogénicité.
131. Or, il n'est pas prudent pour l'EMA de donner des autorisations conditionnelles sans les essais supra cités lorsque son propre protocole relève une autre méthodologie que celui des vaccins classiques.
132. La reprise du vaccin est suggérée après six mois ou un an de manière répétée pour les populations, ce qui renforce encore la nécessité absolue de ces études³⁴.
133. L'utilisation de technologies nouvelles et de nouveaux mécanismes nécessite davantage de contrôles pour mieux identifier les risques associés et, si nécessaire, mettre en place des mesures pour les atténuer.
134. Le principe de précaution exige que de telles études soient entièrement réalisées, de préférence par des groupes indépendants.
135. Depuis lors, l'EMA n'exige pas d'études de génotoxicité et de cancérogénicité.

i. Analyse de bénéfices indéterminée

³² EMA. Procedure No. EMEA/H/C/005735/0000. Pfizer

³³ EMA. Procedure No. EMEA/H/C/005791/0000. Moderna

³⁴ <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-initiate-study-part-broad-development>

136. D'après des études récentes les vaccins à ARNm pourraient causer, induire ou conduire à un risque accru de cancer.
137. Il a été démontré que la protéine spike interagit avec la protéine p53 qui est impliquée dans de nombreux cancers, jusqu'à 50 % des cancers montrent des études.³⁵³⁶.
138. Il convient de comprendre les conséquences des interactions lorsque la protéine spike est présente seule, comme dans le cas de l'ARNm, par rapport à celle qui est attachée à un virus, comme c'est le cas dans la nature ou avec les vaccins adénoviraux.
139. Il a été constaté que la protéine *spike* pouvait circuler librement dans le sang jusqu'à 29 jours après l'injection³⁷.
140. En plus, une publication préliminaire de l'université Radboud (Pays-Bas), de la faculté de médecine de Hanovre (Allemagne) et de l'université de Bonn (Allemagne) montre que le vaccin Pfizer peut entraîner des modifications de l'immunité innée. L'immunité innée joue un rôle important dans les cancers³⁸.
141. La protéine *spike* est une toxine déjà connue⁴⁰.
142. À cet égard, nous savons qu'après l'injection, les vecteurs portant l'ARNm qui encode la protéine *spike* sont hétérodispersés dans tout le corps, comme le montrent les études de biodistribution susmentionnées que les fabricants ont partagées avec les autorités européennes et japonaises.
143. Cela conduit à la production de la protéine *spike* à des niveaux qui ne seraient jamais observés chez les patients atteints d'une infection naturelle par le virus du Covid-
144. De plus, les effets toxiques de la protéine *spike* peuvent désormais être générés, en traversant la barrière hémato-encéphalique en raison des structures nanolipidiques.

³⁵ Nishant Singh et al. S2 subunit of SARS-nCoV-2 interacts with tumor suppressor protein p53 and BRCA: an in silico study Translational Oncology Elsevier October 2020 <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100814>

³⁶ Liz J. Hernández Borrero, Wafik S. El-Deiry, Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting, Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer, 2021 <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188556>

³⁷ Ogata AF et al. Circulating SARS-CoV-2 Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients Clinical Infectious Diseases May 2021. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab465>

³⁸ Konstantin Fohse F et al. The BNT162b2 mRNA vaccine against SARS-CoV-2 reprograms both adaptive and innate immune responses medRxiv May 2021 doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.03.21256520>

³⁹ Jinushi M OncoImmunology 2012 The role of innate immune signals in antitumor immunity <https://doi.org/10.4161/onci.1.2.18495>

⁴⁰ Voir Tanmay S et al. Is SARS-CoV-2 Spike glycoprotein impairing macrophage function via $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors? Food and Chemical Toxicology 2021 <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112184>

Lei Y et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2 Circulation research March 2021 <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318902>

Buzhdygan TP et al. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood-brain barrier Neurobiology of disease December 2020

<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105131> Rhea EM et al. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood brain barrier in mice Nature Neuroscience December 2020

<https://doi.org/10.1038/s41593-020-00771-8>

145. Toutefois, contrairement à ce que prétendent les fabricants, la protéine *spike* encodée par l'ARNm vaccinal ne reste pas liée aux membranes cellulaires et peut se retrouver dans la circulation sanguine, ce qui expose la personne vaccinée à une exposition encore plus étendue.
146. Des preuves mettent en évidence que l'ARNm pourrait être retranscrit dans l'ADN humain de plusieurs manières différentes, dont certaines sont connues et d'autres resteraient à déterminer⁴¹.
147. Ceci est encore plus essentiel d'un point de vue éthique, étant donné que la vaccination est pratiquée à très grande échelle, dans des populations saines présentant un risque minime de maladie grave ou chez des patients guéris de la Covid-19, qui ont été explicitement exclus des essais de Moderna et de Pfizer et n'en tirent aucun bénéfice.
148. Les personnes vaccinées risquent d'être confrontées dans des mois ou des années à des effets indésirables mortels ou gravement débilissants, en plus des effets indésirables graves déjà connus à court terme de type inflammatoire, circulatoire, nerveux et allergique.

ii. Sur le caractère exceptionnel de l'AMM conditionnelle

149. Le mécanisme de l'AMM conditionnelle est une exception, la prérogative d'une AMM conditionnelle incomplète est donc une exception en urgence majeur.
150. L'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de façon automatique ou en urgence constitue une dénaturation du mécanisme prévu par le règlement européen.
151. Cela porte atteinte au principe de la précaution⁴² en matière de santé et aux règles de pharmacovigilance établies sur le territoire européen.
152. Ce qui était l'exception devient la pratique.
153. 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.

⁴¹ Coussens, L., Werb, Z. Inflammation and cancer. Nature 420, 860–867 (2002).

<https://doi.org/10.1038/nature01322>

Geuking M B et al Recombination of Retrotransposon and Exogenous RNA Virus Results in Nonretroviral cDNA Integration Science Jan 2009

DOI: 10.1126/science.1167375

Belyi V et al. Unexpected inheritance: multiple integrations of ancient bornavirus and ebolavirus/marburgvirus sequences in vertebrate genomes PLOS PATHOG July 2010

DOI: 10.1371/journal.ppat.1001030

Chandramouly G et al. Pol¹ reverse transcribes RNA and promotes RNA-templated DNA repair Science Advances Jun 2021:

DOI: 10.1126/sciadv.abf1771

⁴² Article 191 du TFUE.

154. Une telle institution veille à la qualité, à la **sécurité** et à l'efficacité des médicaments à usage humain.
155. Le rapport bénéfice/risque est négatif dans l'absence des essais de cancérogénicité et de génotoxicité.
156. Il serait hautement nécessaire que ces études soient incluses dans le protocole d'octroi de l'AMM pour les vaccins ARNm.
157. Or, à ce jour, aucune position de l'EMA ou de la Commission sur l'inclusion de ces essais cliniques n'a été présentée, ce qui est en contradiction avec la réglementation en matière de santé et de pharmacovigilance de la communauté européenne.

Par ces motifs :

158. Conformément à l'article à l'article 168 du TFUE, l'Union doit assurer "*un niveau élevé de protection de la santé humaine*" dans "*la définition et la mise en œuvre*" de toutes les politiques communautaires.
159. Vu les articles 263, 265 et 266 du TFUE.
160. Vu le défaut d'action de la Commission européenne et de l'EMA en ce qui concerne le respect à la réglementation en matière de santé et d'autorisation de mise sur le marché.
161. Les parties requérantes concluent à ce qu'il plaise au Tribunal :

Enjoindre à la Commission européenne d'inclure les essais de cancérogénicité et de génotoxicité en phase préclinique pour les vaccins à technologie ARNm non encore autorisées dans le cadre de la procédure de l'EMA.

Enjoindre à la Commission européenne d'inclure les essais de cancérogénicité et de génotoxicité en phase de pharmacovigilance pour les vaccins à technologie ARNm déjà autorisées dans le cadre de la procédure de l'EMA.

Demander à l'EMA et à la Commission de bien vouloir être communiquées des informations suivantes :

La base réglementaire précise pour laquelle les essais en question n'ont pas été inclus dans les phases d'essais précliniques et de pharmacovigilance.

Le règlement établissant les examens obligatoires requis pour l'autorisation des vaccins de technologie ARNm.

Condamner l'EMA et la Commission à l'ensemble des dépens des requérantes.

Fait à Paris le 24 juin 2021

Fabrice DI VIZIO

Avocat à la Cour



BORDEREAU DE PIECES JOINTES

Annexe 1 – Liste de parties requérantes

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