

Vaccin contre l'hépatite B : l'urgence d'une ré-évaluation

Marc GIRARD

1 bd de la République
78000-Versailles

Résumé : Basée exclusivement sur des données publiées ou disponibles dans le domaine public, la présente mise à jour est destinée aux nombreux prescripteurs et professionnels de santé qui ne parviennent plus à se positionner face à l'injonction qui leur est faite de promouvoir le vaccin contre l'hépatite B au nom de la Santé publique, alors que s'accumulent des informations alarmantes. On rappelle en préalable que l'évaluation de quelque thérapeutique que ce soit passe nécessairement par une appréciation de son *rapport* bénéfice/risque : de l'aveu même des responsables, cependant, l'épidémiologie de l'hépatite B *n'est pas* connue en France et il est facilement documentable qu'aucune analyse même élémentaire des risques encourus n'a été effectuée – notamment eu égard au *changement d'échelle* pourtant vertigineux dans l'exposition (situation typiquement connue comme exposant à des dangers considérables, tant qualitatifs que quantitatifs). Méthodologiquement difficile à contester, une investigation américaine de financement indépendant vient de paraître, qui montre un triplement du risque de sclérose en plaques après vaccination. Loin de constituer une surprise, cette investigation ne fait que couronner un corpus de données inhabituellement convergentes, qui suggèrent toutes que les vaccins contre l'hépatite B se distinguent par la *fréquence*, la *variété* et la *gravité* de leurs effets indésirables.

MOTS CLES : *bénéfice/risque ; hépatite B ; prévention ; prudence (principe de) ; sclérose en plaques ; vaccination*

Malgré l'inquiétude manifeste qui en transparaît, le titre de cet article témoigne quand même d'une certaine indulgence. En effet, lorsque la campagne vaccinale contre l'hépatite B a été lancée par M. Douste-Blazy en septembre 1994, n'importe quel spécialiste du médicament ou de santé publique aurait pu opposer au Ministre une triade d'objections simplement fondées sur le bon sens : quel bénéfice, quel risque (surtout compte tenu du changement d'échelle consistant à passer d'une petite sous-population supposée exposée à la population générale, incluant enfants et nourrissons), quel coût (à un moment où les finances de la Sécurité sociale n'étaient déjà pas au mieux) ? L'expérience a montré que dans l'hystérie prophylactique qui s'est alors emparée de notre pays, il n'y avait pas de place pour le moindre rectificatif de professionnel, fût-ce dans les journaux médicaux : à partir du moment où, depuis 1981, la revue *Prescrire* avait octroyé sa « pilule d'or » au vaccin contre l'hépatite B, cela aurait été franchir les bornes du sacrilège que de s'interroger sur le rapport bénéfice/risque cette prophylaxie... Le titre que nous avons choisi a donc ceci d'indulgent que, dans le souci du futur, il affecte d'oublier qu'en France,

malheureusement, l'heure en est simplement à *l'évaluation* – puisque, comme nous allons le montrer plus bas, toutes les investigations qui auraient normalement dû *précéder* une campagne de cette ampleur ont été purement et simplement ignorées.

Mais à l'heure où une étude [1] documente un risque neurologique compatible avec *des dizaines de milliers* de victimes iatrogènes dans notre pays, que cette étude – loin d'être un coup de tonnerre dans un ciel serein – ne fait que confirmer un corpus tout à fait inhabituel de données extrêmement alarmantes mais étonnamment ignorées, et que sa parution indûment retardée durant des mois (comme nous l'ont directement confirmé les auteurs) – loin d'illustrer la vitalité du débat scientifique – objective au contraire les forces préoccupantes qui, au plus haut niveau, peuvent peser sur la formation et la diffusion de l'information médicale et pharmaceutique, il est urgent de procéder à une synthèse qui fournisse rapidement à nos confrères l'information minimale dont ils ont besoin pour leur pratique et dont nombre d'entre eux nous ont confirmé qu'ils ne parvenaient pas à la trouver.

1. Préliminaire méthodologique : données molles et conflits d'intérêt

Par opposition aux données « dures » de la physique, de la chimie (et, bien souvent, de la biologie), les données de la recherche clinique sont notoirement « molles » [2], c.-à-d. qu'elles sont fort peu factuelles et que leur interprétation ne va pas de soi.

Tant que ne s'est pas interposé un expert afin de les interpréter, les données de la recherche clinique sont inexploitable, on pourrait presque dire : inexistantes. Exemple.

Il a été largement dit et exploité que les trois études cas/témoins mises en place par les autorités sanitaires françaises (dont deux seulement ont été publiées [3, 4]) pour évaluer le risque neurologique de la vaccination contre l'hépatite B n'avaient pas débouché sur un résultat statistiquement significatif. Le fait brut est peu contestable, *mais quelle est son interprétation ?* Il est non moins connu que la majorité du corps médical (et du public) a été amenée à considérer que cette absence de significativité statistique suggérait une absence de risque. **Or, cette interprétation est incongrue : la non significativité de ces études est le résultat attendu d'un manque spectaculaire de puissance statistique.** Et la seule conclusion ferme que l'on puisse tirer de ce manque récurrent de significativité se résume donc à une question : pourquoi, sur une durée qui s'élève désormais à quelque *dix ans* depuis la première alerte, l'administration française ne s'est-elle pas donné les moyens d'une étude de puissance statistique raisonnable ?

Qui dit recherche clinique dit donc « données molles », et donc nécessité d'un expert requis comme Grand Herméneute. D'où, par voie de conséquence : **potentiel de conflits d'intérêt** (surtout dans le milieu du médicament où la réglementation en cours conférant un monopole de fabrication, développement, distribution aux firmes pharmaceutiques, il est difficile de revendiquer la moindre compétence sérieuse sans justifier la densité de ses relations professionnelles avec ces firmes). Exemple encore.

Lors de la « conférence internationale de consensus » qui s'est tenue à Paris en septembre 2003 et sur laquelle nous reviendrons, il est devenu de plus en plus

difficile d'ignorer qu'à la différence de l'enquête nationale de pharmacovigilance entreprise en France depuis juin 1994, d'autres enquêtes, fondées sur des notifications du même type mais d'origine américaine, avaient abouti à des conclusions fort inquiétantes sur la tolérance des vaccins contre l'hépatite B. La parade est venue de la bouche même du responsable de l'enquête française :

Ce recueil passif peut favoriser le recueil de rapports relevant d'associations temporelles fortuites ou d'affection dont le diagnostic reste à confirmer. Il ne peut généralement pas suffire à mettre en évidence une relation causale.

Autre responsable de premier plan dans la surveillance mise en place par l'Agence et s'attachant explicitement à réfuter ces mêmes données américaines, Bégaud a été encore plus cru dans le cadre de cette même conférence :

Cette analyse d'incidence de notifications à partir de données de pharmacovigilance ne peut conduire qu'à la génération d'hypothèses (...). Du fait de la sous-notification des effets qui n'est sans doute pas constante, ni entre les différents vaccins, ni selon les années, une analyse étiologique n'est pas envisageable. Par ailleurs comme cela est le cas avec les données de notification spontanée, aucune prise en compte des facteurs de confusion n'a été faite, les comparaisons (...) ne permettent en aucun cas de conclure de façon définitive.

Ces rappels de bon sens ne font que confirmer ce que sait tout spécialiste de pharmacovigilance, à savoir qu'une enquête fondée sur des notifications spontanées ne peut suffire « à mettre en évidence une relation causale », ni conduire à « une analyse étiologique » et qu'elle ne permet de conclure « en aucun cas ». Le seul problème, c'est qu'une investigation aussi notoirement sommaire a résumé à elle seule l'intégralité de la surveillance mise en place par l'Agence du médicament jusqu'à 1997 : dans l'entre temps (et même si les chiffres ne sont pas connus avec précision) *au moins 20 millions de Français* auront été vaccinés, dont un grand nombre de nourrissons et d'enfants.

De cette brève reconstitution chronologique, il découle clairement que *si* les études mises en place par l'administration française – avec un retard aussi considérable – avaient débouché sur la démonstration d'un lien de causalité entre, notamment, vaccination et SEP, cette démonstration eût réalisé **les conditions d'un scandale sans précédent** puisque il eût été établi de la sorte que, plusieurs mois après une alerte suffisamment aiguë pour justifier une enquête nationale (01/06/94), l'administration aurait incité des millions de gens en parfaite santé à se faire vacciner, tout en négligeant la mise en place d'une surveillance épidémiologique *appropriée*. On en déduit, par conséquent – et c'était l'objet de la démonstration – que dans les évaluations épidémiologiques qui découlaient tant de sa responsabilité d'autorité de tutelle que de son rôle moteur dans la promotion des vaccins contre l'hépatite B, l'administration sanitaire française s'est trouvée confrontée à **un conflit d'intérêts** d'une extrême acuité : reconnaître aussi tardivement une causalité iatrogène, c'eût été admettre *de facto* que l'administration avait manqué à ses *obligations de sécurité* et qu'elle avait *mis en danger* presque la moitié de la population française.

2. Bénéfice de la vaccination contre l'hépatite B

En septembre 1994, au moment où la campagne de vaccination est lancée par la Direction Générale de la Santé (DGS) sous l'impulsion de M. Douste-Blazy, **l'épidémiologie de l'hépatite B en France n'est pas connue**. En témoigne ce passage du *Guide des vaccinations* (1995, p. 107) édité par la DGS elle-même :

La surveillance épidémiologique de l'hépatite B reste en France insuffisante.

Par « surveillance épidémiologique insuffisante », il faut comprendre, en particulier, que l'on ne connaît pas ou mal : 1) la fréquence de cette maladie virale et de ses complications ; 2) les populations à risque et les modes de contamination.

- ❖ Près de dix ans plus tard, dans une interview donnée au *Quotidien du Médecin* le 29/01/03, G. Brucker, directeur général de l'Institut de Veille Sanitaire justifie – entre autres motifs – la mise en place d'un nouveau système de déclaration obligatoire pour les maladies par l'aveu suivant (c'est l'Expert qui souligne) :

Mesurer son incidence [de l'hépatite B] aidera à répondre aux questions que posent les politiques de prise en charge

- ❖ Dans l'entre temps, l'ignorance des autorités françaises quant à l'épidémiologie précise de l'hépatite B aura été confirmée par d'autres sources autorisées, par exemple :
 - M. Kouchner, alors Secrétaire d'Etat à la santé, qui, après avoir regretté, dans un communiqué de juillet 1998, « les dérapages de la campagne vaccinale », admettra, dans sa conférence de presse du 01/10/98 :

Le renforcement des moyens épidémiologiques est nécessaire pour mieux connaître encore la situation [de l'hépatite B] en France
 - Datée de 2000, une enquête sur l'épidémiologie de l'hépatite B dans deux départements français conclut textuellement « ce travail est la première étude épidémiologique des hépatites B en France » [5] : à la connaissance de l'Auteur, semblable revendication (qui confirme comme allant de soi l'absence d'étude antérieure, même à l'échelle pourtant très limitée d'un ou de quelques départements) n'a pas été démentie.
 - Diffusé par les autorités sanitaires en février 2002, le *Plan national hépatites virales C et B* admet encore que les données épidémiologiques sur l'hépatite B sont mal connues dans notre pays.

La situation pour le risque chez les professionnels de santé n'est pas meilleure. Malgré de nombreuses recherches, nous n'avons pu identifier la moindre publication *pertinente pour la France* justifiant le rapport bénéfice/risque de la vaccination contre l'hépatite B dans des catégories professionnelles réputées à risque. Encore en 2003 (soit plus de 10 ans après la modification de l'article L. 10 du CSP), deux représentants de l'Institut de veille sanitaire reconnaissent que « dans les établissements publics, il n'existe pas de recueil centralisé des cas » et révèlent que,

jusqu'en 1997, les données sur les contaminations professionnelles colligées par la CNAM ne faisaient, pour les hépatites, aucune distinction entre les différents types de virus [6]. Ils fournissent par ailleurs dans leur Figure 7 une courbe de l'évolution des hépatites B professionnelles reconnues à AP-HP, laquelle montre une forte décroissance depuis le début des années 1980, qui *se ralentit très nettement* à partir des modifications de l'article L. 10 du CSP, ce qui suggère que l'obligation vaccinale a plutôt relâché les mesures prophylactiques non spécifiques qui s'étaient imposées après l'apparition du SIDA¹.

Il est donc établi que jusqu'à aujourd'hui, l'épidémiologie de l'hépatite B n'a pas été investiguée et que l'administration sanitaire française a défini des « politiques de prise en charge » *avant* de connaître un pré-requis aussi naturel que l'incidence de la maladie visée par lesdites politiques : la remarque vaut tant pour les professionnels de santé (visés par l'article L.10 du CSP) que pour la population (visée par la campagne de sept. 1994).

3. Risque du vaccin contre l'hépatite B : évaluation par les autorités sanitaires françaises

Il est facilement documentable que, tout au long des années, l'argumentation de l'administration sanitaire française sur la sécurité des vaccins contre l'hépatite B a tourné autour des points suivants :

1. il existe un « bruit de fond » lié à la fréquence des pathologies démyélinisantes dans la population normale, et le nombre de cas observés chez les vaccinés n'est pas différent du nombre de cas attendus sur la base de cette fréquence ;
2. les données disponibles sont dans l'ensemble rassurantes et les dernières études parues achèvent d'exonérer le vaccin du soupçon de toxicité neurologique ;
3. si un risque existe, il ne peut être que faible ;
4. si un risque existe, il concerne probablement en majorité des populations présentant une sensibilité particulière ;
5. quel que soit le risque iatrogène de la vaccination, il est de toute façon très inférieur au bénéfice de la vaccination : en d'autres termes, le rapport bénéfice/risque des vaccins contre l'hépatite B est indubitablement favorable ;
6. il n'existe aucune certitude sur le lien de cause à effet ;

¹ Comme confirmé indirectement par une étude multicentrique internationale sur les contaminations par le virus de l'hépatite B en hémodialyse, qui montre que malgré leur politique vaccinale volontariste, la France et l'Italie sont dans le peloton de queue par rapport à des pays comme le Royaume-Uni qui se sont abstenus d'une telle politique (Burdick et coll, *Kidney Int* 2003 ; 63 : 2222-2229).

7. une « conférence internationale de consensus », organisée en septembre 2003, a achevé d'exonérer les vaccins contre l'hépatite B des principaux soupçons d'iatrogénicité.

Il est élémentaire de réfuter point par point cet argumentaire.

- ❖ Il n'existe en France aucun registre des « cas attendus » de scléroses en plaques. Quant au nombre de cas effectivement *survenus*, il nécessiterait, pour être évalué, une estimation **de la sous-notification** qui a été en l'espèce massive et entretenue, et dont les autorités ne nient plus qu'elle n'a *jamaï*s été prise en compte dans les décomptes officiels. L'argument clé qui a tenu les praticiens depuis des années revient donc à poser $a < b$, quand ni a ni b ne sont connus... En tout état de cause, les responsables de cet argument « attendus/observés » ont récemment, et à plusieurs reprises, affirmé publiquement – malheureusement dans des revues étrangères [4, 7] – que le nombre de cas notifiés *dépassait* le nombre attendu.
- ❖ Le caractère « dans l'ensemble rassurant » des données disponibles est un artefact lié :
 - à l'incapacité (ou au refus) des autorités françaises de mettre sur pied les études méthodologiquement adéquates (en plan expérimental comme en puissance statistique) imposées par la gravité de la situation sanitaire ;
 - au biais de citation sélective, consistant à privilégier les études favorables quelles qu'en soit les faiblesses tout en ignorant ou en décrédibilisant de principe toutes celles de nature à démontrer un lien fort entre vaccin et accidents neurologiques : c'est ainsi par exemple qu'après avoir prétendu à juste raison qu'à cause de ses insuffisances graves, l'étude de Zipp et coll [8] devait être « écartée » (communiqué de fév. 2000), l'administration a subrepticement réintégré cette étude dans toutes ses analyses ultérieures, alors que l'étude cas/témoins qu'elle a elle-même mise en place et qui a débouché sur la démonstration d'un risque thyroïdien *statistiquement significatif (ibid)* est désormais systématiquement occultée (les exemples pourraient être multipliés) ;
 - à la perversion des résultats disponibles (« données molles ») *via* une interprétation inadéquate, illustrée par l'unanimité des experts de l'administration (incluant l'ex-directeur de la DGS) à interpréter les trois études cas/témoins françaises dans le sens d'une absence de causalité².
- ❖ Que le risque de SEP post-vaccinale soit « faible » ne veut rien dire ni en général [9], ni *a fortiori* pour une campagne à visée *préventive* visant *des dizaines de millions* de gens *en parfaite santé* : Bégaud, qui était vice-président de la Commission nationale de pharmacovigilance au plus fort de la campagne vaccinale, a publiquement admis que, « dans le meilleur des cas », ce risque était « épidémiologiquement important » [10].

² Dans une interview au *Figaro* (18/12/02), l'ex-directeur de la DGS va jusqu'à considérer comme une alternative manque de puissance ou absence de causalité, ce qui suggère que l'épidémiologiste de renom n'a pas attendu la canicule de 2003 pour encourir le reproche de la Commission parlementaire d'avoir manqué « d'un élémentaire bon sens » (*Le Monde*, 27/02/04).

Sur ce sujet, le manque de crédibilité de l'argument ressort d'une peu contestable contradiction : s'il était exact que le risque neurologique était « faible » et que pour ce qui concerne les risques non neurologiques, « aucun signal de pharmacovigilance [n'a été] suffisamment fort pour mériter d'être pris en compte dans une analyse bénéfice/risque » (rapport Dartigues), on se demande par quel mécanisme la campagne de vaccination aurait pu produire, selon les propos du même rapport Dartigues, « l'une des plus grandes séries d'effets indésirables recueillis par la pharmacovigilance depuis sa naissance en 1974 » (compte tenu, de plus, d'un peu contestable effort de désinformation visant à décourager les prescripteurs de notifier).

- ❖ Aucune raison documentée ne permet d'imputer ces complications neurologiques de la vaccination à une prédisposition latente et même les études diligentées par les fabricants [11] sont en défaveur de cette hypothèse.
- ❖ Comme on l'a montré plus haut, l'administration française s'est lancée dans une politique vaccinale sans la moindre évaluation préalable du rapport bénéfice/risque de la vaccination, que ce soit à l'échelle collective ou individuelle, que ce soit dans la population générale ou dans celles supposées « à risque ».
- ❖ Les autorités passent sous le silence qu'elles ont utilisé, pour leurs évaluations de causalité à l'échelle individuelle, une méthode d'imputabilité mise au point par leurs soins et qui attribue *de principe* une causalité « douteuse » aux complications... **irréversibles** [12] : on ne saurait donc s'attendre à ce qu'une quelconque « certitude » soit établie pour des complications aussi peu réversibles que des SEP.... De plus, sous la poussée des fabricants, on a cherché à faire de l'incertitude une spécificité de l'espèce alors qu'elle est tout à fait générale en pharmacovigilance comme attesté par la méthode d'imputation imposées depuis près de 20 ans par l'administration française qui exclut – également de principe – la « certitude » dans les degrés d'imputabilité [13].
- ❖ Stipulés par l'ANAES elle-même³, les principes d'une conférence de consensus sont simples :
 - exigence de transparence, se traduisant notamment par :
 - l'explicitation des liens d'intérêts des experts consultés
 - un programme clair de travail diffusé normalement *un an* avant la tenue même de la conférence ;
 - principe du contradictoire, qui suppose que des experts représentant effectivement tous les points de vue aient été invités.

Il est facilement documentable (*Libération*, 10/09/03) que les irrégularités ayant présidé à l'organisation de ce « consensus » étaient tellement énormes qu'elles ont suscité les protestations mêmes de non professionnels, peu

³ Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. *Les conférences de consensus. Bases méthodologiques pour leur réalisation en France*, 1999 (disponible sur le site Internet de l'ANAES).

suspectes d'opportuniste puisque émises *préalablement* à la réunion. Un seul exemple suffira à illustrer la justification de ces protestations : alors qu'*aucun* des experts – ni français, ni étranger – apte à documenter la toxicité du vaccin contre l'hépatite B n'a été ni invité, ni même *informé* de cette conférence, on a vu Chen – co-auteur d'une étude dont les insuffisances sont patentes [14] – invité à commenter l'étude *non publiée* d'Hernan et coll (2003) ; dans sa critique « méthodologique », Chen a consacré à cette étude un volume d'objections cinq à dix fois supérieur à celui du seul résumé disponible à l'époque [18], mais est resté muet sur les insuffisances susmentionnées de l'article de Zipp [8], ou sur celles de sa propre investigation [14]...

En fait, tous les témoins – à commencer par l'Auteur – peuvent attester que la machine organisationnelle de cette conférence s'est brutalement emballée à partir de l'été 2003, c'est-à-dire selon un schéma incompatible avec les principes de transparence susmentionnés qui supposent que tout un chacun ait le temps de se positionner par rapport à un programme de travail spécifié suffisamment à l'avance. C'est probablement la presse financière qui fournit l'explication de cette précipitation, puisque sous le titre *Le marché de la prévention de l'hépatite B repart*, La Tribune du 29/09/03 salue la parfaite coordination de cette conférence de consensus – annoncée à grand tapage dans la seconde moitié d'août 2003 (soit *moins d'un mois* avant la conférence elle-même) – avec les arrêts attendus du 23/09/03 de la Cour de cassation cassant deux arrêts de Versailles qui avaient condamné les fabricants.

La rationalité de cet imbroglio apparaît sous la plume d'un hépatologue parmi les plus ardents défenseurs de la campagne vaccinale :

Il est indubitable que les recommandations du jury [de la conférence de consensus] et l'arrêt de la Cour de cassation sont un argument très important en faveur de la vaccination.⁴

Ce n'est pas manquer de respect à la Justice de constater que quand les hospitalo-universitaires en sont réduits à se recommander de l'autorité des magistrats pour justifier des mesures de santé publique, c'est qu'ils sont tombés bien bas...

4. Risque du vaccin contre l'hépatite B : ré-évaluation sur la base des données disponibles

Dans sa rigueur difficilement contestable, l'étude de Hernan et coll [1] qui vient de paraître ne fait que confirmer un corpus de données qualitatives et quantitatives très supérieur au niveau d'alerte normalement requis par les autorités sanitaires pour appliquer des mesures restrictives sévères : rappelons qu'il n'a pas fallu aux experts de l'Agence plus de *trois* cas mondiaux – d'imputabilité extrêmement problématique – pour *retirer du marché* la spécialité anti-parkinsonienne Tasmar® pourtant utilisée

⁴ Calès P. Vaccin anti-hépatite B : vers une résolution de la situation conflictuelle ? Gastroentérol Clin Bio 2003 ; 27 : 865-867

chez des gens gravement malades, à ce titre prêts à affronter un niveau conséquent de risque iatrogène... L'exemple pourrait être renforcé de rappels encore plus évocateurs, comme l'inscription au Tableau des vasoconstricteurs...

4.1. Données qualitatives

4.1.1. « Epidémiologie pour les nuls »

A l'instar de la série justement célèbre d'ouvrages sur l'informatique, une expérience d'épidémiologie élémentaire peut être réalisée par n'importe quel profane pour prendre la mesure du bouleversement sanitaire occasionné par la généralisation de la vaccination contre l'hépatite B.

Voici dix à quinze ans, « à la louche », on dénombrait en France entre 30 000 et 60 000 sclérosés en plaques. Avec un effectif de généralistes proches de 100 000 (données de l'Ordre Nationale des médecins) pour ne rien dire des spécialistes, cela signifiait que certains médecins – à commencer par l'Auteur – pouvaient n'avoir *jamais* rencontré un sclérosé en plaques dans leur vie professionnelle. Or, aujourd'hui, tout un chacun – la moindre femme de ménage, le plus provincial des charpentiers – connaît dans son entourage proche ou moins proche *plusieurs* cas de SEP... Il serait urgent que tous nos confrères méditent sur la portée d'un bouleversement épidémiologique aussi impressionnant.

Autre expérience épidémiologique « pour les nuls ». Depuis le tout début, les responsables sanitaires français ont soutenu que l'essentiel des SEP notifiées après vaccination étaient simplement le « bruit de fond » attendu dans une population exposée comportant un nombre élevé de femmes jeunes (infirmières, aides-soignantes...) Or, la consultation d'un rapport périodique de tolérance de contraceptif oral et qui concernait l'effectif considérable de 70 millions d'années-femmes nous a permis de vérifier que l'on n'y retrouvait *aucune notification* de scléroses en plaques. En pharmacovigilance, quelque chose que l'on n'entend que dans des circonstances bien spécifiques n'est pas un « bruit de fond », mais un **signal** hautement suggestif d'une **alerte**.

4.1.2. Une flambée de SEP pédiatriques

Il est de notoriété publique (et facilement documentable en interrogeant les bases de données) que, jusqu'à un proche passé, la survenue de SEP *chez l'enfant* était un événement exceptionnel. Or, il suffit de se reporter aux communiqués de l'AFSSAPS pour apercevoir que malgré les démentis initiaux, des cas pédiatriques désormais nombreux ont été rapportés, à des âges aussi effroyablement bas que *25 mois*. En parallèle, on ne manque pas d'être frappé par la multiplication de publications récentes sur cette entité *a priori* exceptionnelle de SEP pédiatriques, surtout lorsque l'on remarque que la majorité des articles semblent provenir de pays où une politique volontariste de vaccination chez l'enfant a été adoptée : Canada⁵, Italie⁶ et, bien entendu, France⁷.

⁵ Boiko A, Vorobeychik G, Devonshire V *et al.* Early onset of multiple sclerosis. A longitudinal study. *Neurology* 2002; 59:1006-10

Ainsi, la survenue d'une SEP chez l'enfant étant un événement extraordinairement rare, l'association *réitérée* d'un événement aussi exceptionnel avec la vaccination contre l'hépatite B confère une crédibilité énorme à l'hypothèse d'une neurotoxicité liée à ce vaccin – et à celui-là seulement.

Cette constatation nous conduit à une remarque complémentaire, d'ordre méthodologique. Pour tester les hypothèses générées par une alerte de tolérance suffisante pour imposer une enquête nationale de pharmacovigilance dès avant la mise en route de la campagne vaccinale, le point central était de discriminer les cas ainsi notifiés des cas normalement attendus, c.-à-d. du « bruit de fond ». Pour ce faire, il eût fallu situer les analyses complémentaires là où le bruit de fond était *minimal* – à savoir chez l'enfant et, plus encore, chez le petit enfant où, notoirement, la rareté des cas spontanément attendus donne un poids énorme aux cas observés après vaccination. Au lieu de quoi, les experts de l'Agence se sont systématiquement placés dans la situation où le « bruit de fond » était maximum, à savoir la population des jeunes adultes [5]. Ce parti-pris malheureusement durable a donc été aux antipodes de ce qu'imposait le simple bon sens : *mutatis mutandis*, c'est comme si pour repérer l'origine d'un léger grincement dans la mécanique d'une touche, un facteur de piano commençait par transporter l'instrument sur une piste de décollage d'avions supersoniques – ou à proximité des presses de l'usine Renault – au lieu de s'enfermer dans une pièce aussi insonorisée que possible...

4.1.3. Un triptyque caractéristique

L'expérience, bien sûr, mais également le simple inventaire de la littérature mondiale attestent que toutes choses égales par ailleurs – et notamment par rapport à d'autres vaccins –, la vaccination contre l'hépatite B se caractérise par : 1) **la fréquence**, 2) **la variété**, 3) **la gravité** de ses complications⁸. La place nous manque pour documenter précisément ce point, mais nous renvoyons le lecteur à l'analyse de la littérature et rappelons également que parmi d'autres toxicités, celle sur la thyroïde a été mise en évidence par une étude de l'AFSSAPS curieusement non publiée.

⁶ Ghezzi A, Deplano V, Faroni J *et coll.* Multiple sclerosis in children: clinical features of 149 cases. *Multiple Sclerosis* 1997; 3:43-6.

Ruggieri M, Polizzi A, Pavone L *et coll.* Multiple sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology* 1999; 53:478-84.

⁷ Hamard H, Hamard P, Gohier P, Roussat B, Doummar D, Iba-Zizen MT. Infantile acute optic neuritis [French]. *Bulletin De l'Academie Nationale De Medecine* 2000; 184(7):1511-21.

Mikaeloff Y *et coll.* La sclérose en plaques de l'enfant. *La Lettre Du Neurologue* 2002; 6:201-4.

Roullet E. La sclérose en plaques de l'enfant. *Rev Neurol* 1998; 154:619-22.

Roullet E, Verdier-Taillefer M, Caillat S *et coll.* Multiple sclerosis with early onset: a case-control study. *Neurology* 1995; 45 (suppl 4):A333.

⁸ Auteurs des investigations tirées de la pharmacovigilance américaine et qui ont acculé les experts de l'Agence à leurs aveux désastreux concernant l'enquête nationale de pharmacovigilance, les Américains Mark et David Geier nous ont écrit aussi récemment que le 4 juin 2002 : « Lorsque nous avons commencé d'étudier le vaccin contre l'hépatite B, nous avons été surpris qu'un produit tiré du génie génétique, hautement purifié et ne contenant qu'un seul antigène puisse être associé à une telle variété de réactions ».

4.2. Données quantitatives

4.2.1. Base de données REACTIONS

Malgré ses limitations méthodologiques évidentes, l'analyse de la base REACTIONS permet trois constatations intéressantes :

- ❖ d'expérience de spécialiste, le nombre et la variété des observations publiées sur la tolérance de la vaccination contre l'hépatite B sont inhabituellement élevés ;
- ❖ cette surreprésentation du vaccin contre l'hépatite B est d'autant plus frappante qu'elle se repère dès avant 1995, à un moment où, par rapport à d'autres vaccins (ROR ou polio, par exemple), l'exposition mondiale à celui-ci était quasi confidentielle et alors qu'aucune « médiatisation » ne pouvait être évoquée ;
- ❖ il suffit d'examiner l'origine géographique de ces articles pour apercevoir que cette surreprésentation des complications liées au vaccin contre l'hépatite B n'est pas réductible au territoire français : au contraire de ce qu'on soutenu mult experts et comme spectaculairement confirmé par l'étude d'Hernan [1], la toxicité des vaccins contre l'hépatite B n'est pas un problème franco-français.

4.2.2. Les données des fabricants

A notre connaissance, Pasteur Vaccins est le seul des fabricants de vaccins contre l'hépatite B commercialisés en France à avoir publié un bilan sur les données *françaises* de pharmacovigilance, spécifiquement centré sur les pathologies démyélinisantes centrales [16]. Sans entrer dans une critique méthodologique de cet article⁹, on peut relever un élément essentiel qui semble avoir échappé aux auteurs (cf. leur Tableau 1) : sur la période 1993-1998, alors que, *rapporté au nombre d'unités vendues*, le taux annuel de notifications varie d'un facteur de 1 à 200 (de 0,03 à 6,11 pour 100 000 doses) – ce qui est parfaitement attendu et reflète bien le caractère éminemment fluctuant du processus de notification spontanée –, en revanche le taux annuel de pathologies démyélinisantes centrales ne varie que d'un facteur 1 à 2 environ (de 0,34 à 0,81 pour 100 000 doses). Cette *stabilité* est très significative compte tenu de la difficulté à établir le diagnostic de pathologies aussi polymorphes, et elle est *d'autant plus notable* que, sur la même période, le nombre annuel de doses distribuées a, lui, varié de 1 à 5 (de 1,67 à 8,77 millions de doses). En d'autres termes, le nombre de pathologies démyélinisantes *reste remarquablement lié* au nombre d'unités vendues et c'est ici qu'il convient de rappeler qu'en pharmacovigilance, une liaison aussi nette entre la fréquence d'une pathologie et l'exposition à un médicament (c.-à-d. le nombre d'unités vendues) est généralement considérée **comme un fort argument en faveur de l'origine iatrogène de la pathologie en question.**

⁹ Que, malgré ses faiblesses patentées, cet article ait été publié dans une grande revue médicale française alors qu'on attend toujours la moindre publication synthétique tant soit peu critique, est une illustration complémentaire du biais susmentionné lié à *l'amplification sélective* des données favorables au vaccin : nous sommes là aux antipodes de *l'evidence-based medicine*...

4.2.3. Les données de la CNAM

Les statistiques de la CNAM (Figure 1) objectivent, depuis le lancement de la campagne vaccinale, un *doublément* du nombre de SEP graves et une élévation encore plus considérable des « affections neuro-musculaires » – extrêmement évocatrice dans un contexte où la iatrogénie du vaccin a multiplié les formes *atypiques* de pathologies démyélinisantes centrales et où les spécialistes sont de plus réticents à porter formellement un diagnostic de SEP chez un sujet ayant reçu cette vaccination. L'argument du rapport Dartigues selon lequel cette augmentation serait due à la simple généralisation des traitements par interféron n'est pas recevable : un rapport récent de l'AFSSAPS¹⁰ précise textuellement que les ventes d'immunomodulateurs à l'hôpital (classe incluant l'interféron alpha) ont « connu une période de relative stabilité entre 1995 et 2000 » – stabilité relativement paradoxale pour un médicament à prescription hospitalière initiale censé expliquer l'augmentation des prises en charge ALD sur la même période...

4.2.4. Les notifications de la pharmacovigilance française

Dans de récentes publications [4, 7], les responsables de la pharmacovigilance française ont admis qu'en matière de pathologies démyélinisantes centrales, le nombre de notifications reçues dépassait désormais le nombre de cas attendus moyennant une estimation d'incidence annuelle de 4,3/100000 (qui est bien une estimation *maximale* du nombre de SEP attendues dans la population générale). Compte tenu d'une sous-notification que l'on sait majeure dans notre pays (et qui a été encore aggravée en l'espèce par les dénégations constantes de l'administration quant au risque vaccinal), cette évolution du nombre de cas simplement *notifiés* réalise les conditions d'un drame de santé publique sans précédent dans notre pays : le millier de cas *notifiés* à l'administration sanitaire recouvre nécessairement des milliers de SEP post-vaccinales effectivement *survenues* – et probablement bien davantage compte tenu des pratiques fort contestables de sélection et d'élimination des notifications telles qu'adoptées par les responsables de l'enquête¹¹.

4.2.5. Les trois études françaises cas/témoins

On n'a pas assez remarqué que, malgré l'absence de signification statistique en conséquence attendue d'un manque récurrent de puissance statistique, les trois études cas/témoins mises en place par l'administration sanitaire française ont *systématiquement* objectivé une élévation du risque. Si, sur la base de cette tendance préoccupante, les résultats de la méta-analyse initialement promise par l'Agence (communiqué de fév. 2000) ne faisaient guère de doute, on comprend mal que ce projet ait été finalement abandonné sous des motifs peu convaincants et l'on relève dès lors comme éminemment significatif que l'expert chargé de cette méta-analyse se soit ensuite publiquement opposé aux conclusions apparemment rassurantes d'Ascherio et coll [17] pour affirmer que les données américaines étaient compatibles avec les données françaises et, à ce titre, évocatrices d'une élévation du

¹⁰ Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France 1992-2002. 4^e édition, mai 2004.

¹¹ Par exemple, l'exigence de *deux* poussées documentées pour retenir le diagnostic de SEP eût exigé des mesures tout à fait exceptionnelles de suivi des cas notifiés, dont on ne sache pas qu'elles aient été adoptées par les responsables de l'enquête nationale.

risque neurologique « épidémiologiquement importante dans le meilleur des cas » [10].

4.2.6. L'étude de Hernan et coll [1]

A lui seul, ce corpus de données brièvement récapitulé ci-dessus était d'ores et déjà suffisant pour affirmer **avec certitude** que les vaccins contre l'hépatite B ont un potentiel de neurotoxicité préoccupant. L'étude de Hernan et coll qui vient de paraître parachève la démonstration ; elle est, comme par hasard, la seule à avoir reçu un financement à l'abri des soupçons classiques en pareille matière.

Sur la base de l'abstract disponible depuis plus d'un an [18], cette étude était déjà la seule pour laquelle on ne détectait pas, au premier coup d'œil, des insuffisances grossières¹². La lecture intégrale de l'article confirme cette impression : les auteurs sont parmi les épidémiologistes les plus réputés au monde et la méthodologie qu'ils ont suivie les a déjà conduits à d'innombrables publications qui n'ont fait l'objet d'aucune controverse – à commencer par des investigations montrant l'innocuité de certains autres vaccins (BMJ 2004; 328: 364) –, la base de données utilisée est – de loin – la mieux validée en Europe et celle qui a le mieux montré sa fiabilité en matière de toxicité iatrogène, les fenêtres chronologiques (3 ans) sont – pour une fois – réalistes, la procédure de validation du diagnostic est crédible, celle de validation des antécédents vaccinaux également, etc. Moyennant quoi, le risque relatif de SEP après vaccination contre l'hépatite B est de 3,1, statistiquement significatif (intervalle de confiance à 95% : 1,5-6,3) et cette élévation du risque est bien caractéristique de ce vaccin-*là* puisqu'elle ne s'observe ni après vaccination anti-tétanique, ni après vaccination antigrippale – ce qui confirme les constatations tirées de la base REACTIONS (cf. 4.2.1).

Si l'on s'en tient à un total d'environ 25 millions de vaccinés¹³, le « bruit de fond » des SEP aurait dû conduire à un nombre de cas « attendus » aux alentours de 12 500 à 25 000. Un *triplement* du risque relatif (qui, selon les auteurs – et au contraire de ce qu'ont constamment soutenu sans l'once d'une preuve les experts de l'Agence – *s'accentue* à mesure que se prolonge la fenêtre chronologique) est largement compatible avec **des dizaines de milliers de SEP iatrogènes**.

Pour ne parler que des SEP...

5. Conclusion

Catastrophe sanitaire probablement d'une ampleur sans précédent dans notre pays, « l'affaire » de la vaccination contre l'hépatite B se ramène pour l'essentiel au piège de la « Santé publique » lorsqu'elle est utilisée comme argument commercial sur les praticiens français. Abusés par une estampille « OMS » dont la valeur n'était pourtant pas bien difficile à décrypter pour n'importe quel professionnel au fait des techniques

¹² A la différence des études d'Ascherio et coll ou de deStefano et coll, où les antécédents *neurologiques* ne sont pas distribués également entre les cas et les témoins...

¹³ Il existe des fluctuations significatives selon les diverses estimations de l'exposition, qui varie entre 20 et 30 millions de Français.

de lobbying pharmaceutique¹⁴, nos confrères n'ont pas aperçu les retombées financières considérables du zèle prophylactique développé par les fabricants (ou leurs experts-maison – qui sont malheureusement les mêmes que ceux de l'administration), tandis que leur autorité de tutelle s'est obstinée à ignorer les risques pourtant notoires d'un changement d'échelle vertigineux (vaccination « universelle ») dans la prescription de produits sur lesquels on avait déjà la notion d'une grave alerte de tolérance.

Il est instructif de relever que nos confrères britanniques, fonctionnaires bien mieux formés que nous aux statistiques et à l'épidémiologie, sont restés résolument imperméables aux sirènes de la prévention, comme l'a reconnu avec un dépit non dissimulé un responsable des fabricants¹⁵. Il a suffi d'une demi-page au *British Medical Journal* pour écarter durablement l'autorité des « conférences de consensus » ou des organisations mondiales pas assez regardantes sur leurs sponsors [20], et la douce ironie de nos confrères serait bien utile à méditer :

Voici une semaine, vendredi dernier, la Grande Bretagne s'est réveillée pour prendre en compte le risque d'hépatite B qui la menace pendant le petit déjeuner. A partir de 9 heures, pas moins de 26 bulletins d'information locaux ou nationaux ont signalé que « des experts médicaux de premier plan » plaidaient pour une stratégie d'immunisation universelle des enfants contre le virus. Le message était qu'en maintenant sa politique actuelle de prévention limitée aux groupes à risque, le Département de la Santé manquait à son devoir essentiel de protéger les enfants contre la maladie. L'OMS a recommandé une stratégie de vaccination universelle contre l'hépatite B (...). Deux raisons expliquent cette obsession des médias ce jour-là. D'abord, que SmithKline Beecham, premier fabricant de vaccin contre l'hépatite B, avait convoqué une réunion de consensus pour examiner la question ; ensuite, qu'il avait payé l'entreprise londonienne de relations publiques Shire Hall pour lancer son communiqué. Cette entreprise a fait du beau travail. (...) Qu'il serait sage de faire payer aux contribuables britanniques leur part dans le programme d'immunisation proposé est une question ouverte (...) Shire Hall a certainement offert une démonstration de la façon dont on peut manipuler la machine médiatique.

C'était en 1996¹⁶...

Conflits d'intérêt : le Dr Girard travaille comme consultant indépendant et compte, parmi ses clients, de nombreux industriels dont GlaxoSmithKline et plusieurs firmes du groupe Aventis-Sanofi.

¹⁴ La « voix de l'OMS » en l'espèce a été celle d'un *Viral Prevention Hepatitis Board* accrédité par l'organisation mondiale, mais créé et financé par les fabricants [19].

¹⁵ Sciences et Avenir, janvier 1997, n° 599, p. 27

¹⁶ British Medical Journal 1996 ; 313 : 825

Bibliographie

- [1] Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63: 838-842
- [2] Feinstein AR. Clinical biostatistics. II. Statistics versus science in the design of experiments. *Clin Pharmacol Ther* 1970; 11: 282-292
- [3] Touzé E, Gout O, Verdier-Taillefer MH, Lyon-Caen O, Alperovitch A. Premier épisode de démyélinisation du système nerveux central et vaccination contre l'hépatite B. *Revue Neurologique* 2000; 156: 242-6
- [4] Touzé E, Fourrier A, Rue-Fenouche C et coll. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case control study. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 180-6
- [5] Minello A, Ducloux S, Rassiat E et coll. Epidémiologie de l'hépatite B dans 2 départements voisins. Résultats de 5 années d'enregistrement en Côte d'Or (94-98) et de 3 années dans le Doubs. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24:A153
- [6] Antona D, Lévy-Bruhl D. Epidémiologie de l'hépatite B en France à la fin du XX^e siècle. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2003; 33(Suppl A):34-41
- [7] Fourrier A, Begaud B, Alperovitch A et coll. Hepatitis B vaccine and first episodes of central nervous system demyelinating disorders: a comparison between reported and expected number of cases. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 489-90
- [8] Zipp F, Weil JG, Einhaupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nature Medicine* 1999; 5: 964-5.
- [9] Nakao MA, Axelrod S. Number are better than words. Verbal specifications of frequency have no place in medicine. *JAMA* 1983 ; 74 : 1061-1065
- [10] Bégaud B, Alperovitch A. Vaccinations and multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1793
- [11] Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 319-26
- [12] Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-8
- [13] Girard M. Expertise médicale : questions et ... réponses sur l'imputabilité médicamenteuse. *Le Dalloz* 2001 ; n° 16 : 1251-1252
- [14] DeStefano F, Verstraeten Thn Jackson LA et coll. Vaccination and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003; 60: 504-9
- [15] Calès P. Vaccin anti-hépatite B : vers une résolution de la situation conflictuelle ? *Gastroentérol Clin Bio* 2003 ; 27 : 865-867
- [16] Soubeyrand B, Boisnard F, Bruel M et coll. Pathologies démyélinisantes du système nerveux central rapportés après vaccination hépatite B par Genhevac B.

Bilan de dix années de notifications spontanées (1989-1999). Presse Méd 2000 ; 29 : 775-730

[17] Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA et coll. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. N Engl J Med 2001 ; 344 : 327-332

[18] Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Ascherio A, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2003; 12: S59-S60

[19] ANON: Good news on hepatitis B vaccination in Europe. SCRIP 1997; No 2288: 22

[20] Puliyl J. Plea to restore public funding for vaccine development. Lancet 2004; 363:659