

« Dis-moi qui sont tes amis... »

Marc Girard, 76 route de Paris, 78760 Jouars-Pontchartrain (agosgirard@free.fr)

Ayant acquis une formation intensive contre la recherche tendancieuse grâce aux milliers d'heures passées à rédiger des expertises médicales^{1,2} ordonnées dans le cadre de l'enquête pénale qui a récemment débouché sur la mise en examen des fabricants aux chefs d'homicide et de tromperie aggravée³, je n'ai pu m'empêcher de lire l'article de Mikaeloff et coll⁴ sans un fort degré de suspicion. Et il est juste de remarquer que parmi les médias et les « experts » – tout particulièrement ceux qui oublient régulièrement de faire état de leurs liens d'intérêt avec les fabricants de ce vaccin⁵ – les plus enclins à vanter cette étude particulièrement problématique sont également ceux qui ont été le plus impliqués dans cette promotion que les magistrats français tendent maintenant qualifier de « tromperie aggravée » : *dis-moi qui sont tes amis*, dit un vieux proverbe français, *et je te dirai qui tu es...*

Alors qu'en pharmaco-épidémiologie, le principe du cas/témoins est normalement utilisé comme une méthode peu onéreuse pour obtenir rapidement des données fiables en cas d'alerte sanitaire, le premier point de surprise tient au délai formidable qu'il a fallu cette fois pour en disposer : elles auraient dû être disponibles depuis au moins 15 ans, dans l'intervalle entre la modification de la notice internationale d'Engerix B reconnaissant le risque de sclérose en plaques (SEP) post-vaccinale, en 1993, et le lancement irresponsable d'une campagne de vaccination pédiatrique en septembre 1994. En 2004 encore, lors d'une réunion privée, le Directeur Général de l'AFSSAPS m'a confié que la cohorte KIDMUS pouvait signifier une effrayante menace de santé publique et qu'en conséquence, la mise en route d'une étude cas/témoins apparaissait comme une véritable urgence : ce nonobstant, il a encore fallu pas moins de trois années supplémentaires, alors que dans l'entretemps, les investigateurs ont opposé un refus obstiné à toute demande d'information venant de confrères français, dans une ambiance évoquant plus le complot que quoi que ce soit d'une recherche pédiatrique raisonnable sur un problème de santé publique aussi crucial qu'urgent...
Détail : dans l'entretemps, les autorités françaises n'ont même pas pris la précaution élémentaire de suspendre toute incitation à vacciner les enfants, par rapport à une maladie aussi « terrible » que l'hépatite B – qui guérit spontanément dans 98 à 99% des cas et dont j'ai récemment forcé un « expert » à admettre qu'on ne devait pas en dénombrer plus de 60 cas par an dans cette catégorie d'âge, chez des migrants pour l'essentiel⁵.

Mes soupçons à l'égard de ces délais injustifiés sont encore exacerbés par le plan expérimental de l'étude : celle-ci s'est trouvée encore ralentie par l'exigence de recruter pas moins de 10 témoins par cas, lorsque la doxa en pareille matière est qu'il n'y a aucun intérêt à en avoir plus de trois ou quatre. Certes, l'étude de Hernan et coll⁶ (qui, de façon très évocatrice, apparaît comme le principal repoussoir des auteurs) a elle aussi inclus le même nombre de témoins : mais comme cela m'a été confirmé lorsque j'ai directement interrogé les auteurs sur ce point (communication personnelle), l'équipe américaine – à la différence des Français – a travaillé sur une base de données informatique, de telle sorte que la sélection de plus de 4 témoins par cas ne s'est soldée par aucune pénalité en

terme de coût ou de délai. Par conséquent, alors qu'on n'aperçoit aucune justification méthodologique à la perte de temps et d'argent inhérente à l'étude de Mikaeloff et coll⁴, il n'est que de considérer son exploitation médiatique⁵ pour reconstituer la ruse au moins *a posteriori* : présenter cette étude comme *la* réfutation définitive de celle publiée par Hernan et coll⁶ tout en clamant que la première était aussi « importante » que la seconde – et en faisant un foin terrible sur cette question quantitative dépourvue de la moindre signification statistique...

Cette inflation puérile du nombre de contrôles apparaît d'autant plus suspecte que, dans le même temps, le nombre de cas, lui, a fait l'objet d'une réduction aussi drastique qu'inexpliquée. Lorsque l'étude fut annoncée, tout le monde (moi inclus) comprit que les cas seraient les 472 enfants de la cohorte KIDMUS – soit dit en passant : un effectif effroyable, dans un pays de 60 millions d'habitants, par rapport à une maladie comme la SEP qui n'est en aucun cas une pathologie pédiatrique. Or, il serait à tout le moins intéressant de comprendre pourquoi Mikaeloff et coll n'ont retenu qu'à peu près un tiers de cet effectif : pas plus tard que le 28/08/07 (alors que l'article était déjà accepté pour publication), dans une réponse à un député l'interrogeant sur le rapport bénéfice/risque de la vaccination contre l'hépatite B chez le petit enfant⁷, la Ministre de la Santé se prévalait d'une cohorte de « 467 enfants » – insistant, comme par hasard, sur le fait que chaque cas serait apparié à pas moins de **douze** témoins (selon un argument plus susceptible d'impressionner le Parlementaire moyen que quelque professionnel que ce soit doté d'un minimum de culture épidémiologique ou statistique...) Hormis l'astuce promotionnelle, on peine toujours à saisir la moindre rationalité scientifique dans le choix de décimer la population des cas tout en explosant celle des témoins.

Un autre indice fort de suspicion tient à l'article parallèle de la même équipe⁸, dûment évoqué, lui aussi, par la Ministre de la santé, et qui relève de la stratégie éprouvée des autorités françaises telle que mise en place au tout début de l'histoire, en 1994 : déplacer le véritable problème (est-ce qu'il existe un risque, pour quelque personne que ce soit, de développer une SEP après vaccination contre l'hépatite B ?) – lequel concernait 60 millions de citoyens français dans la perspective d'une vaccination « universelle » – à une problématique sans rapport évident (est-ce qu'il existe un risque, chez des sujets *déjà* affectés d'une SEP, de faire une nouvelle poussée après vaccination) – qui concernait à ce moment à peu près 25 000 personnes. De la même façon, alors que n'importe quel médecin français raisonnable s'interrogeait sur le risque de *déclencher* des SEP en vaccinant quelque 10 millions de sujets pédiatriques, Mikaeloff et coll – avec l'appui manifeste de leur Ministre – sont manifestement tout fiers de nous annoncer que parmi les... *33 enfants* souffrant préalablement d'une SEP, ils n'ont trouvé aucune preuve que la vaccination exposait à une rechute⁸ : nous sommes vraiment contents pour eux...

Pour pervers qu'il apparaisse ainsi, ce déplacement se traduit également par un argument direct contre la plus récente des investigations de Mikaeloff et coll⁴. En fait, l'essentiel de la communication organisée par l'Agence française depuis 1994 a concerné la supposée contre-indication au vaccin contre l'hépatite B dans l'infime sous-population des gens préalablement affectés d'une SEP. Or, si l'on considère le Tableau 1, on voit que la probabilité d'avoir des antécédents de SEP était 2,6 fois supérieure chez les cas que chez les témoins : en d'autres termes et compte tenu des mises en garde susmentionnées de l'Agence française, on en conclut que la probabilité d'être vacciné a été significativement *plus faible* chez les cas que chez les témoins – un biais intéressant dans une étude comme celle-ci...

Bien que mes remarques précédentes soient à elles seules suffisantes pour effriter la crédibilité d'une telle étude, il existe en plus une objection méthodologique concernant la vérification de l'exposition. En fait, la campagne française de vaccination s'est déroulée dans une ambiance d'improvisation et d'atroce anarchie : ce sont même cette improvisation et cette anarchie qui ont fourni prétexte au Ministre de la santé d'alors, B. Kouchner, pour suspendre la campagne de vaccination dans les écoles, en octobre 1998. Par conséquent, le carnet de vaccination était bien *le dernier élément auquel on aurait dû penser pour vérifier l'exposition* au vaccin : bien qu'il existe des doutes importants quant à l'efficacité de ce vaccin sur le long terme, la sérologie aurait dû être le seul moyen de comparer l'exposition au vaccin entre les cas et les témoins, et c'est un véritable scandale de publier une étude ayant fait l'économie d'une telle vérification. Par conséquent, la vérification de l'exposition a été particulièrement déficiente dans cette étude, ce qui justifie d'en traiter les résultats avec la plus extrême précaution.

Le journal *Arch Pediatr Adolesc Med* ne peut s'en tirer sans un minimum de critique. Bien que ce ne soit pas très politiquement correct de le dire, il est clair que les journaux médicaux ont la plus grande part de responsabilité dans ce qu'il est désormais convenu de déplorer comme « biais de publication » : c'est bien leur processus de sélection qui, dans son insuffisance, permet la publication d'investigations d'une ravageante pauvreté⁹, de revues incroyablement partiales dans leurs références¹⁰⁻¹², voire d'études¹³ explicitement suspectées de fraude par l'autorité sanitaire¹⁴. Comme il vient d'être documenté, il y avait déjà de bonnes raisons pour entretenir un minimum de suspicion par rapport à l'étude de Mikaeloff et coll⁴ : outre la décision éminemment problématique de publier – et *en libre accès* – cette investigation qui ne l'est pas moins, était-il, en plus, nécessaire, de l'accompagner d'un éditorial triomphant¹⁵ fondé sur le fallacieux prétexte de « la Science » ? Totalemment injustifié dans un journal scientifique, ce type de battage publicitaire n'est pas sans rappeler le précédent du *New England Journal of Medicine*, assortissant du même type d'éditorial¹⁶ la publication des études d'Ascherio et coll¹⁷ et de Confavreux et coll¹⁸ – toutes deux favorables au vaccin et malgré leurs évidentes faiblesses : en attendant, le même journal s'est abstenu de célébrer la publication de l'article de Hernan et coll⁶ – de loin *le meilleur* papier sur le sujet – tout en restant regrettamment discret sur les raisons qui ont pu le conduire à refuser d'accueillir dans ses colonnes cette investigation pourtant remarquable. C'est un biais fort regrettable de considérer que toute donnée favorable aux vaccins soit « scientifique » par essence¹⁹, comme on peut s'en apercevoir en comparant les promotions respectives du vaccin contre l'hépatite B et de celui contre l'HPV : que, à 15-20 ans d'intervalle, les deux soient chacun vantés comme « le premier » vaccin contre un cancer tient plus de la « tromperie aggravée » que de la « Science » et j'ai maintenant de bonnes raisons pour espérer que cela sera publié dans les *Archives* avec un zèle épistémologique équivalent à celui déployé pour célébrer l'étude de Mikaeloff et coll⁴...

Pour conclure, l'étude de Mikaeloff et coll⁴ n'a pas répondu à la question qui a pourtant justifié sa programmation et sa réalisation, et qui s'était trouvée parfaitement résumée en 2004, par Tardieu²⁰ – l'un des cosignataires – : pourquoi, sur une période où la principale modification d'environnement s'est trouvée être la vaccination contre l'hépatite B, les années 1990 ont-elles témoigné d'une explosion de SEP pédiatriques – pathologie pourtant extrêmement rare dans ce groupe d'âge et dont l'épidémiologie, notoirement, est normalement très stable. Pour être plus précis : pourquoi, à la suite de la vaccination contre l'hépatite B, la cohorte KIDMUS a-t-elle objectivé une multiplication par 25 des SEP pédiatriques par comparaison avec les recensements précédents² ? Question étrangement similaire à celle-ci, plus générale : pourquoi, par comparaison avec le dernier

recensement avant la campagne de vaccination, les estimations désormais le plus couramment acceptées quant à la fréquence des SEP font-elles état d'une augmentation d'environ 25 000 (avant vaccination) à 80 000-90 000 (aujourd'hui)² ? Ce, sans parler de cet autre mystère : quelles qu'en soient les causes, pourquoi une situation sanitaire aussi alarmante n'a-t-elle pas justifié des autorités françaises une investigation plus appropriée que celle de Mikaeloff et coll⁴ qui, malgré une explosion aussi spectaculaire qu'inexpliquée dans la population de nos enfants, se contentent de fredonner : *Tout va très bien, Madame la Marquise...*²¹

Bibliographie

1. Reuters Medical News. Reports criticizes French Hepatitis Vaccination Campaign. Medscape, Nov 2002
2. Girard M. When evidence-based medicine (EBM) fuels confusion: multiple sclerosis after hepatitis B vaccine as a case in point. *Medical Veritas* 2007; 4:1436-51
3. Anon. Manslaughter charges are laid in two French drug cases. *Scrip* 2008; (3334):5
4. Mikaeloff Y, Caridade G, Rossier M *et al.* Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161:1176-82
5. France 5. fr, C dans l'air. Le « procès » des vaccins dangereux, 8 Feb, 2008, http://www.france5.fr/c-dans-l-air/index-fr.php?page=resume&id_article=249&date=2008-02-08 (partial transcription of a French TV program, latest access 24 Feb. 2008)
6. Hernan M, Jick S, Olek M, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. A prospective study. *Neurology* 2004; 63:838-42.
7. Santé (vaccinations, hépatite B, pertinence). Question 3556, 28 Aug. 2007. Assemblée nationale, 16 Oct. 2007 : 6386
8. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Tardieu M, Suissa S. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain* 2007; 130 (Pt 4):1105-10
9. Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis [letter]. *Lancet* 2000; 355(9203):549-50
10. Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet* 2003; 362(9396):1659-66
11. Pollard AJ. Hepatitis B vaccination. *BMJ*: *BMJ* 2007; 335(7627):950
12. Girard M. Being or not being an idiot. <http://www.bmj.com/cgi/eletters/335/7627/950#180438> (latest access 24 Feb. 2008)
13. Zipp F, Weil JG, Einhaupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat Med* 1999; 5(9):964-5

14. Commission Nationale de Pharmacovigilance. Vaccination anti hépatite B – Mise à jour des données et des études de pharmacovigilance. Communiqué de février 2000
15. Rivara FP, Christakis DA. The march of Science. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(12):1214-1215
16. Gellin BG, Schaffner W. The risk of vaccination - The importance of "negative" studies. *N Engl J Med* 2001; 344(5):372-3
17. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA *et al*. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344(5):327-32
18. 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(5):319-26.
19. Girard M. Misconceptions about misconceptions.
<http://bmj.bmjournals.com/cgi/eletters/329/7463/411#72515>
20. Cognat Ch. Une étude inquiétante. *Le Progrès*, 15 Nov. 2004
21. Ventura R et al. *Tout va très bien Madame la Marquise* : an English translation.
<http://www.youtube.com/watch?v=rdLUV0hhYZY> (latest access 24 Feb. 2008)