

SCLÉROSE EN PLAQUES ET VACCIN ANTI-HÉPATITE B : MYTHE OU RÉALITÉ ?

Peu après l'instauration de la campagne de généralisation de vaccination contre l'Hépatite B en France, fin 1994, une polémique s'est fait jour à propos de l'innocuité de ce vaccin. Le vaccin déclencherait des scléroses en plaques. Ce débat, à rebondissements et loin d'être clos, mérite des explications détaillées afin d'y voir un peu plus clair.

QUAND LE DOUTE S'INSTALLE

Les premiers cas de pathologie neurologique apparus dans les suites d'une vaccination contre l'hépatite B avaient été anecdotiques et n'avaient pas particulièrement attiré l'attention. Il s'agissait de publications ponctuelles rapportées d'abord par **HERROELEN** (2 cas)¹ en 1991 puis **NADLER** (1 cas)² et **KAPLANSKI** en 1995 (1 cas)³. C'est ultérieurement à la suite de la constatation dans le service de Neurologie du **Pr. LYON-CAEN** de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière de vingt-cinq cas de scléroses en plaques (SEP) apparues dans les deux mois suivant une injection vaccinale, que le doute s'est instauré. Cette série a été rapportée en 1997 sous forme d'un simple « abstract »⁴

L'Agence du Médicament (devenue depuis l'AFSSAPS) a dès lors été contactée à ce propos et une première réunion de la Commission nationale de Pharmacovigilance a eu lieu le 15.12.94⁵, soit donc au tout début de la période de vaccination massive des collégiens des classes de 6^{ème} qui venait d'être mise en place par le Ministère de la Santé. Ce n'est qu'une année plus tard que le **Pr. ALEXANDRE**, directeur de l'évaluation de l'Agence, s'est décidé à adresser à tous les médecins français, un courrier officiel en date du 2.11.95. Il était alors simplement mentionné une « nouvelle précaution d'emploi chez les patients ayant des antécédents de sclérose en plaques », laissant sous-entendre que ce vaccin, comme « toute stimulation immunitaire », pouvait déclencher une poussée de démyélinisation. Ce courrier signalait également que cette « précaution d'emploi » allait être indiquée sur la notice du dictionnaire VIDAL des deux vaccins alors commercialisés en France (Engérix B et GenHévac B). Malgré des demandes réitérées, aucune information plus précise ne pouvait alors être obtenue auprès de l'Agence du Médicament. Ce n'est que le 12.12.96, qu'un communiqué de presse de la Direction Générale de la Santé venait délivrer un message de totale réassurance : la SEP et les affections démyélinisantes post-vaccinales ne seraient pas plus fréquentes après une vaccination anti-hépatite B que dans la population générale du même âge. A signaler que ce message un peu tardif a été diffusé alors que les médias commençaient à mettre ce problème sous les projecteurs de l'actualité⁶.

1 HERROELEN L. DE KEYSER J. EBINGER G. Central-nervous-system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* . 1991 (338) : 1174-1175

2 NADLER JP. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination. *Clin infect Dis* 1993, 17 : 928-929

3 KAPLANSKI G. Central nervous system demyelination after vaccination against hepatitis B and HLA haplotype. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995, 58 : 758-759

4 GOUT O. Central nervous system demyelination after recombinant hepatitis B vaccination: report of 25 cases. *Neurology* 1997, 48 (Suppl.) : A424

5 Agence du Médicament. Examen des effets indésirables neurologiques des vaccins contre l'hépatite B. Rapport de la commission nationale de Pharmacovigilance du 15 décembre 1994

6 GIACOMMETTI E. Hépatite B, soupçons sur le vaccin. *VSD* 1996 ; 1003 : 96-97

LES ÉTUDES SCIENTIFIQUES OU DITES COMME TELLES

Devant la multiplication des observations d'effets indésirables rapportées directement à la Pharmacovigilance et/ou par l'intermédiaire de l'association **REVAHB** (Réseau des victimes du vaccin anti-Hépatite B, créé en février 1997), le Secrétariat d'Etat à la Santé décide le 7.08.97 de mettre en place, sous l'égide de l'Agence du Médicament et l'INSERM, trois enquêtes de pharmacovigilance. Les résultats de ces trois études sont résumés dans le rapport de février 2000 de l'Agence devenue depuis l'**AFSSAPS**⁷.

- l'étude cas-témoins « pilote » de **E.TOUZÉ, O.LYON-CAEN** et collaborateurs⁸ a comparé **121** femmes atteintes de SEP suivies dans le service de Neurologie de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière et 121 témoins. Le risque relatif de survenue d'un premier épisode aigu de démyélinisation (EAD) est légèrement augmenté (1,7) dans la fenêtre de temps des deux mois qui suivent une vaccination.
- L'étude cas-témoins multicentrique française complémentaire de **E.TOUZÉ, A.FOURRIER, B.BÉGAUD** et collaborateurs⁹ compare **236** cas présentant une première atteinte démyélinisante et 355 témoins suivis dans 17 services de Neurologie français. Le risque relatif d'atteinte neurologique dans les deux mois qui suivent une vaccination est là aussi retrouvé légèrement augmenté (1,8). L'odds-ratio (OR) pour la survenue d'une SEP (ayant donc présenté par définition au moins deux épisodes de démyélinisation) dans la même fenêtre de temps, de 2 mois après le vaccin, est encore un peu plus fort (2).
- La troisième étude de **M.STURKENBOOM et L.ABENHAIM**¹⁰, utilise une base de données anglaise de 625 cabinets de médecins généralistes inclus au sein du GPRD (General Practitioner Research Database) sur la période 1990-1997. Elle compare **520** patients atteints de SEP ou d'un épisode aigu de démyélinisation avec 2505 témoins. Le risque dans les douze mois suivant une vaccination de voir survenir une atteinte neurologique paraît encore une fois très légèrement augmenté (1,5). Il est plus net pour un épisode aigu démyélinisant simple (2,2) que pour une poussée de SEP confirmée (1,2).

Même si ces trois études sont dites « négatives » du fait d'une puissance statistique insuffisante et d'un résultat non suffisamment significatif sur le plan statistique, **il est remarquable d'observer qu'à trois reprises, on observe une élévation légère du risque relatif**, donnant donc lieu à une convergence importante à prendre en compte. C'est ce qui a poussé la Pharmacovigilance française (AFSSAPS) à commanditer une étude spécifique confiée à deux de ses équipes :

- Une étude de **A.FOURRIER et B.BÉGAUD**¹¹ a comptabilisé les cas notifiés d'épisodes aigus démyélinisants survenus dans les deux mois suivant une vaccination réalisée sur la période 1994-1996 dans une population de jeunes adultes (20-44 ans). La comparaison a été faite entre **les cas notifiés à la Pharmacovigilance (111)** sur cette période et les cas attendus (102,73), calculés sur la base du chiffre de prévalence de la SEP (estimée en France à 60/100.000 habitants). Cet excès n'est pas statistiquement significatif mais les auteurs estiment comme très probable la sous notification des cas déclarés à cette période 1994-1996 où la

7 AFSSAPS. Vaccination anti-Hépatite B, mise à jour des données et des études de pharmacovigilance février 2000 - [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-de-presse/Vaccination-anti-hepatite-B-MISE-A-JOUR-DES-DONNEES-ET-DES-ETUDES-DE-PHARMACOVIGILANCE/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-de-presse/Vaccination-anti-hepatite-B-MISE-A-JOUR-DES-DONNEES-ET-DES-ETUDES-DE-PHARMACOVIGILANCE/(language)/fre-FR)

8 TOUZE 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 : étude cas-témoins pilote » Rev.Neurol (Paris) 2000 ; 156 : 242-246

9 TOUZE E., FOURRIER A., RUE-FENOUCHE C, RONDE-OUSTAU V., BEGAUD B, ALPEROVITCH A, Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study. Neuroepidemiology 2002 ; 21 : 180-186

10 STURKENBOOM M. ABENHAIM L. Pharmacoepidemiol Drug Safety 1999 ; 8 , Suppl : S 170- S 171

11 FOURRIER A, BEGAUD B, ALPEROVITCH A, VERDIER-TAILLEFER MH, TOUZE E, IMBS JL "Hepatitis B vaccine and first episodes of central nervous system demyelinating disorders : A comparison between reported and expected number of cases "British J. of clinical Pharmacology 2001 ; 51 : 489

médiatisation du problème n'avait pas vu jour. Les auteurs estiment qu'il suffirait que le nombre de cas déclarés ait été multiplié par un facteur 1,1 pour que le seuil statistique soit dépassé.

- Une étude complémentaire dite de « capture-recapture » réalisée parallèlement par **D.COSTAGLIOLA** ⁷ a permis de quantifier ce degré de sous notification des épisodes de démyélinisation signalés jusqu'à fin 1998 à la vaccinovigilance, grâce au recoupement des données de trois sources différentes. Ce travail statistique met en évidence un **facteur de sous notification indiscutable, compris entre 2 et 2,5**.

La combinaison de ces deux modes de calcul met donc clairement en évidence pour cette période un nombre de cas signalés de démyélinisation chez l'adulte jeune significativement supérieur au nombre de cas attendus. Le mode de calcul statistique **des cas déclarés, en tenant compte de la sous notification évidente à cette période, n'est plus de 111 cas mais passe alors à 184 cas d'affections démyélinisantes contre les 102,73 attendus...** Le doute n'est plus de mise, ce que les experts de l'AFSSAPS expriment en termes plus châtiés : *« Les résultats de la comparaison observés/attendus montrent un excès faible non statistiquement significatif du nombre de cas observés par rapport aux cas attendus. Cependant il suffirait d'une multiplication du nombre de cas par un facteur 1,1 pour que l'excès devienne statistiquement significatif. L'estimation du taux de sous notification par l'approche capture-recapture montre que le nombre de cas notifiés doit être multiplié par un facteur d'au moins 1,66 (valeur la plus faible des bornes inférieures des intervalles de confiance). Ainsi la combinaison des deux études suggère un nombre réel de cas significativement supérieur au nombre de cas attendus ».*

De façon très étrange, dans les écrits des années suivantes de l'AFSSAPS, on va scinder cette étude au nombre de cas « *significativement supérieur* » pour en faire deux études distinctes qui ne deviennent plus significatives. C'est ainsi que la commission du 21 septembre 2004 ¹⁹ voulant faire le point sur toutes les études réalisées sur le lien entre vaccination anti-hépatite B et la SEP parle de « *10 études épidémiologiques réalisées concernant ce problème* » mais illustre cela par un tableau où l'on retrouve 11 publications. Ce tour de passe-passe va ainsi permettre quelques années plus tard de créer très artificiellement une étude non significative supplémentaire.

La « rumeur » des SEP post-vaccinales est un problème purement franco-français affirment nos instances officielles. Voyons ce que nous disent les études épidémiologiques réalisées à l'étranger ?

- L'étude « exposés-non exposés » de **F.ZIPP** ¹² étudie une cohorte de 134.698 sujets sélectionnés dans une base de données d'une assurance maladie américaine (HMO) sur la période 1988-1995. Cette étude rétrospective compare 27.229 vaccinés et 107.469 non vaccinés aux USA. L'échantillon de la population infantile est par ailleurs majoritaire (65% de sujets de 14 ans ou moins) et cette étude ne peut donc à priori pas être prise en compte pour le problème spécifique des SEP post-vaccinale de l'adulte. Le risque relatif brut de voir apparaître une maladie démyélinisante dans les 6 mois suivant une vaccination y est de 1,3 par rapport à la population témoin non vaccinée et de 1 si la fenêtre de temps est élargie à un an. Passons sur le fait que l'un des auteurs appartient au laboratoire SKB (producteur du vaccin Engérix) Le rapport de l'année 2000 de l'AFSSAPS ⁷ démonte très bien les défauts méthodologiques de cette étude commanditée par un producteur de vaccins : *« absence de discussion sur la comparabilité des groupes, pas de prise en compte de facteurs de confusion, pas de validation des diagnostics, puissance très limitée, discordances majeures entre l'article publié et le rapport préliminaire... »*
- Une étude canadienne de **AD. SADOVNICK** ¹³ compare le nombre de SEP survenues chez l'adolescent (11 à 17 ans) durant les six années avant et les six années après l'instauration de la campagne de vaccination

12 ZIPP F, WEIL JG, EINHAULP KM. « No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination » Nat Med 1999 ; 5 : 964-965

13 SADOVNICK AD, SCHEIFELE DW., « School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis » Lancet 2000 ; 355 : 549-550

généralisée dans ce pays (octobre 1992). Le nombre de SEP retrouvées avant (9) n'est pas statistiquement différent du nombre de cas retrouvés après (5). L'écueil principal de ce genre d'étude rétrospective est que le nombre de SEP diagnostiquées est forcément sous-estimé, faisant appel à des recherches actives et la validité des données recueillies est très sujette à caution. Par ailleurs le faible nombre de cas de SEP retrouvés (9 et 5) témoigne de la puissance statistique plus que limitée de cette étude. La population étudiée ne peut enfin bien sûr pas alimenter la discussion des SEP survenant chez l'adulte vacciné.

Un numéro de la fameuse revue américaine, *New England Journal of Medicine*, a publié début 2001 deux articles ayant trait à ce même sujet avec un éditorial commentant ces résultats en faveur de l'innocuité de la vaccination contre l'hépatite B. Laissons rapidement de côté l'éditorial¹⁴ qui est avant tout un plaidoyer pro vaccinal idéologique. En débutant par une phrase du romancier Jonathan Swift, on compare le risque post-vaccinal à un mensonge et à un conte. On y apprend plus loin que la compréhension des vaccinations dans le grand public est limitée et que si cela continue, tous les vaccins resteront « au rancart »... Ceci n'amène rien de sérieux au débat.

- L'article de **C.CONFAVREUX** ¹⁵ cherche à étudier le risque de rechute de SEP dans la période post-vaccinale à risque de 2 mois. Cette étude porte sur les rechutes apparues dans une cohorte de 643 patients issues d'une base de données européennes sur la SEP. Sa réponse est non, il n'y a pas de différence significative retrouvée. Le premier reproche que l'on peut faire à cette étude est qu'elle mélange la pratique de huit vaccins différents et que la réponse immunitaire n'est pas forcément la même après un vaccin contre le tétanos et l'hépatite B. Si on se concentre sur le seul vaccin qui nous intéresse ici, le nombre de vaccins contre l'Hépatite B réalisés ne concerne que 39 personnes. Si une rechute apparaît chez seulement 1% des porteurs de SEP, le nombre de cas étudiés ici est largement trop faible pour pouvoir être mis en évidence. Biais méthodologiques : les deux populations étudiées, vaccinées et non vaccinées, ne sont pas comparables à l'inclusion pour deux critères, le nombre de rechutes antérieures et la gravité de l'indice d'invalidité. De toute façon, le problème des rechutes de SEP déclenchées par le vaccin contre l'HB n'est pas du même ordre que celui des épisodes de démyélinisation ou des nouveaux cas de SEP apparaissant chez des sujets antérieurement sains.

Dernier problème, déontologique cette fois, cette étude a reçu des fonds « sans conditions » du laboratoire AVENTIS-PASTEUR-MERIEUX (producteur du GenHévac B). Les auteurs, regroupés au sein d'une association dénommée « VACCIMUS » bénéficient de la logistique d'une société de Lyon, dénommée MAPI. Si on se souvient de certains documents d'une étude interne au laboratoire PASTEUR-MERIEUX et réalisée par cette même société MAPI, on y lisait des assertions de marketing assez évocatrices : il fallait pour inciter les adolescents à se faire vacciner « dramatiser le danger » et « parler de maladie grave » tandis que le vaccin était présenté comme « un passeport pour les premiers baisers »... Ces liens d'intérêt sont quelque peu gênants.

- Le second article de cette revue de **A.ASCHERIO** ¹⁶ est une étude cas-témoins nichée au sein de deux cohortes de femmes infirmières de la « Nurse Health Study » américaine, suivies entre les années 1976 à 1998. A l'issue d'un travail par auto questionnaires, il a été inclus et comparé une population de **192 infirmières** atteintes de SEP avec 645 témoins. Le risque relatif de SEP apparaissant dans les 24 mois suivant une vaccination anti-Hépatite B n'est pas trouvé différent de celui de la population non vaccinée (Odds-ratio de 0,7). Le principal reproche méthodologique, mais de taille, opposable à cette étude est d'avoir choisi une cohorte d'infirmières. Chacun sait que comme dans toute population paramédicale, le vaccin contre l'Hépatite B y a toujours été fortement recommandé. On peut donc en tirer comme conclusion pratique que la population non vaccinée ne l'a pas été du fait de problèmes de santé antérieurs et de contre-indications à ces injections. Si l'état de santé de la population vaccinée diffère de celle de la population non

14 GELLIN BG, SCHAFFNER W. « The risk of vaccination -The importance of negative studies » *N Eng J Med* ; 2001 ; 344 ; 5 : 372-373

15 CONFAVREUX C, SUISSA S, SADDIER P, BOURDES V, VUKUSIC S. « Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis » *N Eng J Med* ; 2001 ; 344 ; 5 : 319-326

16 ASCHIERO A, ZHANG SM, HERNAN MA, OLEK MJ, COPLAN PM, BRODOVICZ K, WALKER AM. « Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis » *N Eng J Med* ; 2001 ; 344 ; 5 : 327-332

vaccinée, un biais notable a ainsi été créé qui surexpose les témoins à tous types de pathologies y compris donc des problèmes neurologiques. Le fait d'étendre par ailleurs la période de surveillance de pathologies neurologiques aux 24 mois qui suivent une injection vaccinale paraît excessif. Bien que le début exact d'une affection telle que la SEP soit difficile à préciser exactement, la plupart des neurologues s'accorde à penser que le risque potentiel de complication post-vaccinale survient dans les quelques mois qui suivent une injection de vaccin. Etendre ainsi à 24 mois cette fenêtre de temps aboutit obligatoirement à un effet de « dilution » du risque qui est ainsi artificiellement minoré. Cette étude a par ailleurs recueilli uniquement l'existence de SEP confirmées et ignore donc un éventuel premier épisode de démyélinisation pouvant représenter le mode d'entrée d'une SEP ultérieure. En dernier lieu, mais ceci est valable pour toute étude étrangère, les vaccins utilisés aux USA peuvent différer de ceux qui sont utilisés dans notre pays (Le GenHévac B était uniquement à usage franco-français). Le schéma vaccinal n'est pas forcément similaire puisque notre Comité Technique des Vaccinations recommandait encore jusqu'en 1995 des rappels systématiques tous les 5 ans et que le schéma en trois injections n'est recommandé que depuis l'été 1999. On peut imaginer que la multiplication de rappels favorise une complication auto-immune. Toute étude nord-américaine n'est donc pas forcément transposable systématiquement à notre pays. Un écueil déontologique vient enfin entacher l'indépendance de cette publication. En effet, cette étude a reçu des fonds du « National Institut of Health » mais aussi du laboratoire MERCK qui est, comme chacun sait, l'associé nord-américain d'AVENTIS-PASTEUR-MERIEUX (producteur du vaccin GenHévac B)

Ces dernières études « négatives » n'apportent donc rien de plus au débat puisqu'elles sont entachées de biais méthodologiques qui en limitent la portée scientifique. L'indépendance de leurs auteurs est de plus sujette à caution comme nous l'avons vu.

- Une autre étude cas-témoins a été publiée en 2003 par **F.DE STEPHANO** ¹⁷ dans le cadre d'une étude pilotée par le **CDC** (Center for Diseases Control) d'Atlanta aux USA. Le groupe malade a inclus **440 adultes** (âgés de 18 à 49 ans) présentant une SEP ou une névrite optique. Le groupe témoin a comporté 950 personnes. Le risque de survenue d'une affection démyélinisante n'a pas été retrouvé significatif dans l'intervalle d'une année suivant une vaccination (Odds-ratio de 0,9), ni dans la fenêtre de temps 1 à 5 ans (1,6) ni au-delà de 5 années (0,6). Le risque de voir survenir une névrite optique est globalement un peu supérieur (1,2) à celui de voir survenir une SEP (0,8) mais cependant non significatif statistiquement. Le principal reproche opposable à cette étude est l'absence d'étude sur un laps de temps court, de quelques mois, après les injections vaccinales puisque les recueils des données françaises de Pharmacovigilance mettent en évidence un délai habituellement inférieur à 2 mois pour voir survenir un épisode démyélinisant. A signaler pour mémoire que l'un des auteurs travaille pour les laboratoires GSK et que les financements de cette étude ne sont pas spécifiés.
- La seule étude étrangère à avoir retrouvé un résultat significatif en faveur du lien vaccination et apparition d'une SEP est celle de **M.HERNAN** ¹⁸ publiée en 2004. Cette étude épidémiologique cas-témoins s'est appuyée sur une base de données informatisée de médecins généralistes Britanniques (le GRPD) durant la période 1993-2000. La cohorte des cas a comporté **163 personnes adultes** présentant une SEP confirmée et a été comparée à 1604 témoins. Il a été recherché l'existence d'au moins une injection de vaccin contre l'hépatite B dans les trois années précédant l'apparition des premiers symptômes de la SEP des cas. Rappelons qu'en Grande-Bretagne, la vaccination contre l'hépatite B est conseillée uniquement dans les populations à risque et qu'une large majorité de personnes adultes n'est donc pas vaccinée. Les résultats ont montré que 11 personnes sur les 163 cas retenus dans l'étude (6,7%) avaient reçu ce vaccin alors que simplement 39 personnes avaient été vaccinées dans la population des 1604 témoins (2,4%). Le calcul de l'odds-ratio pour le risque de voir survenir une SEP débutant dans les trois années suivant une injection vaccinale a donc mis en évidence **un risque significatif de 3,1** (compris entre 1,5 et 6,3). L'étude comparée d'antécédents de deux autres vaccinations (grippe et tétanos), n'a mis en évidence aucune augmentation de

¹⁷ DE STEPHANO F., VERSTRAETEN T., JACKSON LA., OKORO C., BENSON P., BLACK SB., SHINEFIELD HR., MULLOLY JP., LIKOSKY W. CHEN RT. "Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults". Arch of Neurology 2003 ; 60 : 504-509

¹⁸ HERNAN MA., JICK SS., OLEK MJ., JICK H. "Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis" Neurology 2004 ; 63 : 638-642

fréquence de la survenue de SEP. dans les mêmes populations de cas et de témoins, sur le même laps de temps, démontrant bien la spécificité de cette vaccination anti-hépatite B dans la survenue d'un nombre excessif de SEP.

Cette étude est bien argumentée sur le plan du diagnostic et de la date de prise en compte de celui-ci, expliquant l'écart important entre le nombre de cas identifiés dans la base de données (713) et le nombre de cas finalement retenus (163).

- Le principal reproche méthodologique attribué à cette étude est le petit nombre de cas vaccinés (11/163) dans la population atteints de SEP et la population témoin (39/1604), laissant l'analyse très sensible à ce que simplement quelques erreurs de classification (diagnostic ou antécédent de vaccination) puissent modifier rapidement la signification du résultat final. Ceci est rendu très peu probable par l'élimination d'un grand nombre de SEP dont les critères stricts n'avaient pas pu être justement enregistrés dans la base de données durant les trois années précédant l'apparition de la maladie. De plus même si ce chiffre de 11/163 cas retenus par l'étude est petit, la différence n'en est pas moins statistiquement parlante. Elle démontre qu'une cause non liée au hasard est vraisemblablement intervenue pour donner plus de malades dans le groupe des vaccinés que dans la population non vaccinée.

- Le reproche fait également sur la plausibilité biologique du déclenchement d'une SEP dans les trois années suivant une vaccination contre l'hépatite B est par contre injustifié puisque aucune autre étude épidémiologique n'avait jusque là exploré ce laps de temps (mis à part celle de DE STEPHANO ¹⁷ qui avait étudié la fenêtre de temps 1 à 5 ans). On se souviendra également que le mécanisme biologique exact de la SEP étant inconnu, il serait prétentieux de vouloir fixer une limite arbitraire de temps de quelques mois entre un phénomène déclenchant une SEP et l'apparition de cette affection de cause encore inconnue.

Le sérieux de la méthodologie de cette étude a d'ailleurs été reconnu par les responsables de l'AFSSAPS dont la commission nationale de pharmacovigilance¹⁹ a conclu en ces termes « *Cette étude menée au Royaume-Uni et récemment publiée apporte des éléments en faveur de l'existence d'une association entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de sclérose en plaques chez l'adulte. La prise en compte de l'ensemble des données disponibles ne permet pas de conclure à l'existence de cette association. Cependant, un risque faible ne peut pas être exclu chez l'adulte.* »

- En dehors de toutes ces études, il faut enfin rappeler que les effets indésirables post-vaccinaux sont aussi recensés aux USA grâce à un système de signalement spontané à un organisme spécifique, le Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS), équivalent de notre système de Pharmacovigilance. Les complications rapportées par ce biais dans ce pays durant les années 1990 à 2004, ont fait l'objet de plusieurs analyses statistiques. L'une d'entre elles montre ainsi que le risque relatif de voir survenir une SEP chez les personnes ayant reçu un vaccin contre l'hépatite B est 5,2 fois plus élevé que dans une population témoin représentée par des déclarations de personnes n'ayant reçu qu'un seul vaccin antitétanique²⁰.

¹⁹ AFSSAPS - Commission nationale de Pharmacovigilance du 21 septembre 2004 -

[http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-de-presse/Vaccins-contre-l-hepatite-B-resume-des-debats-de-la-Commission-nationale-de-pharmacovigilance-du-21-septembre-2004/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-de-presse/Vaccins-contre-l-hepatite-B-resume-des-debats-de-la-Commission-nationale-de-pharmacovigilance-du-21-septembre-2004/(language)/fre-FR)

²⁰ GEIER D.A, GEIER M.R. A case-control study of serious auto-immune adverse events following hepatitis B immunization. Autoimmunity 2005 ; 38 : 215-281

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES CONCERNANT LES LIENS ENTRE
VACCINATION ANTI-HÉPATITE B ET SCLÉROSE EN PLAQUES CHEZ L'ADULTE**
(Les résultats des deux études statistiquement significatives sont colorés en saumon)

AUTEURS (Année- Pays)	Financement	Pathologie étudiée	Type d'étude	Nombre de sujets	Durée étudiée	RESULTATS
TOUZE (1997-France)	INSERM/ SKB*	EAD**	Cas/témoins	121/121	2 MOIS	OR=1,7(0,5- 6,3)
					2- 6 MOIS	OR=1,5(0,5- 5,3)
TOUZE (1998-France)	INSERM	EAD	Cas/témoins	236/355	2 MOIS	OR**=1,8(0,7- 4,6)
					2-12 MOIS	OR=0,9(0,4:2)
		SEP**			2 MOIS	OR=2(0,8- 5,4)
FOURRIER (1998-France) COSTAGLIOLA (1998-France)	AFSSAPS	EAD	Cas observés/ Cas attendus Capture/ Recapture	Population Française vaccinée 1994/95/96	2 MOIS	111/102,7 Sous- notification = 2 à 2,5
ZIPP (1998-USA)	SKB*	EAD	Exposés/Non exposés	27229/107469 (Enfants 65%)	6 MOIS	OR=1,3(0,4-4,8)
					12 MOIS	OR=1(0,3- 3)
					3 ANS	OR=0,9(0,4- 2,1)
ABENHAIM (1998-GB)	AFSSAPS	EAD et SEP	Cas/témoins	520/2505	2 MOIS	OR=1,4(0,8-2,4)
					12 MOIS	OR=1,6(0,6- 3,9)
					EAD	OR=2,2(0,8- 5,9)
					SEP	OR=1,2(0,7- 2,3)
ASCHERIO (2000-USA)	NIH*/ Merck*	SEP	Cas/témoins "nichée"	192/645	24 MOIS	OR=0,7(0,3- 1,8)
					INDETERMINE	OR=0,9(0,5- 1,6)
DE STEPHANO (2003-USA)	CDC*/GSK*	EAD	Cas/témoins	440/950	12 MOIS	0,8(0,4-1,8)
					1-5 ANS	1,6(0,8- 3)
HERNAN (2004-GB)	NMSS*	SEP	Cas/témoins	163/1604	12 MOIS	OR=1,8(0,5- 6,3)
					3 ANS	OR=3,1(1,5- 6,3)

* SKB = Laboratoire Smith Kline Beecham - Merck = Laboratoire Merck - GSK = Laboratoire Glaxo Smith Kline - NIH = National Institutes of Health - CDC = Centre for Diseases Control - NMSS= National Multiple Sclerosis Society

** EAD = Episode aigu de démyélinisation - SEP = Sclérose en plaques - OR = Odds-ratio

ET LES ENFANTS DANS TOUT CELA ?

Quel est le risque de la population spécifiquement infantile de voir apparaître une affection démyélinisante ou d'une SEP après la réalisation d'une vaccination anti-hépatite B ? Il s'agit là bien sûr d'une question essentielle puisque le programme de vaccination recommandé par le Ministère de la Santé propose dans notre pays de réaliser ce vaccin chez tous les nourrissons dès l'âge de deux mois en utilisant un vaccin hexavalent (INFANRIX HEXA) associé à d'autres vaccins obligatoires.

Le calcul du risque de voir apparaître un effet secondaire grave est de première importance lorsque l'on sait que le bénéfice de réaliser cette vaccination précoce dans notre pays de faible endémie est sujet à caution. Chacun reconnaît en effet que l'hépatite B n'est pas dans nos pays industrialisés une infection de l'enfance mais une maladie de l'adulte jeune contractée par voie sanguine ou sexuelle ²¹. L'objectif de santé publique avoué de vacciner ainsi une population « captive » en associant le vaccin de l'hépatite B à cinq autres vaccins déjà réalisés en routine est de vouloir assurer une protection au plus grand nombre de personnes à l'âge adulte, âge auquel elles seraient susceptibles de contracter cette maladie sexuellement transmissible. Il serait donc déontologiquement inacceptable de faire courir le moindre risque d'effet secondaire à un jeune enfant qui n'a par ailleurs aucun risque de contracter dans l'immédiat l'infection contre laquelle on veut le protéger à très long terme.

Qu'en est-il des données disponibles en France quant au risque de complication démyélinisante ?

- **La Pharmacovigilance nationale** a publié dans l'un de ses derniers rapports ²² les données suivantes. Depuis le début de la commercialisation des vaccins contre l'hépatite B (1980) à la date du 31.12.2006, on estime, d'après le chiffre des doses vaccinales vendues par les laboratoires producteurs, le nombre d'enfant de moins de 15 ans vaccinés à environ 12 millions. Durant cette même période, un total de 100 notifications d'affections démyélinisantes centrales, dont 67 cas de SEP, a été recensé chez l'enfant de moins de 16 ans. L'incidence annuelle des notifications de maladies démyélinisantes serait donc d'après ces données de 0,66/100.000 enfants de moins de 15 ans et de 0,43/100.000 pour la SEP dans la même tranche d'âge. **A signaler que 30% des affections démyélinisantes signalées chez les enfants de moins de 15 ans sont apparus dans le délai d'un mois ou moins après une vaccination, ce qui en accroît donc notablement l'incidence dans cette fenêtre de temps.** Les caractéristiques de ces observations montrent une légère prédominance féminine avec un sex-ratio garçon/fille de 0.42 pour les SEP (67 cas) et 0,55 pour les autres démyélinisations (33 cas). On relève des antécédents familiaux de démyélinisation centrale dans 17 cas sur 100 notifications, résultat comparable à la fréquence attendue (19,8%) ²³.
- Une étude épidémiologique a été publiée fin 2007 par **Y.MIKAELOFF** à propos d'une cohorte neuropédiatrique (« KIDSEP ») ²⁴ d'enfants français, âgés de moins de 16 ans, hospitalisés dans différents services de neuropédiatrie pour une première poussée de démyélinisation survenue sur la période 1994-2003 et dont l'évolution ultérieure a confirmé le diagnostic de SEP. Les auteurs ont comparé 143 enfants suivis pour SEP dans cette cohorte et ont recruté 1122 témoins, soit en moyenne 8 témoins par cas. Les antécédents concernant plusieurs vaccinations ont été recueillis par une copie du carnet de santé. L'analyse des résultats **ne montre pas de risque accru de voir apparaître une première poussée de SEP** après exposition au vaccin contre l'hépatite B. Sur une période de 3 années, l'odds ratio est de 1,03. Le résultat

²¹ **DUSHEIKO G. HOOFNAGLE J.H.** Hépatite B in **BENHAMOU J.P. et BIRCHER J.** Hépatologie Clinique. Flammarion 1993 : 571-592

²² **AFSSAPS** Commission nationale de Pharmacovigilance, réunion du 29 mai 2007 : 5-8
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/8630fb2009e26f9237f217bf0bcb5843.pdf

²³ **EBERS GC, KOOPMAN WJ, HADER W, SADOVNICK AD, KREMENCHUTZKY M** The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 8: familial multiple sclerosis. Brain 2000 ; 123 : 641-649

²⁴ **MIKAELOFF Y, CARIDADE G, ROSSIER M, SUISSA S, TARDIEU M** "Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis" Arch of Paediatrics and Adolescent Med 2007 ;161 : 1176-1182

est similaire pour une exposition de durée différente (6 mois, un an, jusqu'à 6 ans). Il n'y a pas de différence quel que soit le nombre d'injections ou la marque du vaccin utilisé.

Les auteurs reconnaissent cependant que cette étude n'a pas une puissance statistique suffisante pour évaluer un risque pour une période courte de moins de 6 mois, ce qui constitue une carence certaine si l'on pense que le facteur vaccinal déclenche l'apparition d'une complication démyélinisante surtout dans les 2 ou 3 mois qui suivent une injection. L'autre écueil de cette étude, reconnue par les auteurs, est qu'elle ne prend pas en compte les épisodes isolés de démyélinisation qui sont plus fréquents à cet âge que chez l'adulte. D'autres critiques méthodologiques sont à pointer, elles sont actuellement « en chantier » nous en reparlerons. Cette relecture aboutira à démontrer que les résultats de l'incidence de la SEP chez l'enfant sont finalement plus élevés depuis l'introduction de la vaccination.

- Une seconde publication²⁵ de la même équipe, à propos de la même cohorte, a été fortement médiatisée fin 2008 du fait de ses résultats quelque peu alarmants. Cette fois, les auteurs ont étudié les relations avec l'apparition non pas d'une SEP mais d'une affection démyélinisante simple dans une population vaccinée comparée à une population témoin de la même tranche d'âge, de moins de 16 ans. **Les résultats statistiques ne montrent pas d'augmentation globale du risque de démyélinisation sur une période de 3 ans ou plus suivant une vaccination.**

En revanche lorsque l'on étudie une population d'enfants ayant été vaccinés avec un vaccin Engérix B, le risque de démyélinisation se trouve majoré (Odds-ratio de 1,74) dans la période se situant au-delà de 3 ans après l'immunisation. Dans ce même sous-groupe, le risque est encore plus élevé (Odds-ratio de 2,77) de voir apparaître une SEP confirmée (c'est-à-dire comportant au moins deux épisodes de démyélinisation).

Bien évidemment ces résultats inattendus ont entraîné une riposte rapide de toutes les instances officielles qui ont contesté ces résultats, avant même d'attendre l'avis des experts de l'AFSSAPS, en parlant de chiffres torturés ou de biais méthodologiques. La presse²⁶ a bien analysé cette réaction affective et épidermique du lobby pro vaccinal en la qualifiant à juste titre de « stratégie d'échec ». La commission de Pharmacovigilance²⁷ du 30 septembre 2008 a conclu simplement à un « *résultat fortuit* » avec cependant un quart des membres de cette commission qui s'est prononcé contre cet avis qui n'a donc pas fait l'unanimité, fait assez rarissime pour le souligner.

Pour clore ce chapitre de la pertinence de la vaccination contre l'hépatite B de l'enfant, il faut parler aussi de l'efficacité quelques 20 à 30 années plus tard d'une immunisation réalisée dans la prime enfance. Celle-ci paraît douteuse et remise en question par certaines études récentes. C'est ainsi qu'une publication²⁸ réalisée chez des adolescents Taïwanais vaccinés dans leur première enfance et étudiant leur degré de protection contre le virus de l'hépatite B montre deux fois sur trois (63%) la disparition des anticorps post-vaccinaux et presque une fois sur trois (29%) l'absence de mémoire immunitaire démontrée par l'absence de remontée des anticorps après une injection de rappel. Une autre étude récente²⁹ réalisée en Micronésie montre,

²⁵ MIKAELOFF Y, CARIDADE G, SUISSA S, TARDIEU M. "Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood" Neurology 2008

<http://www.neurology.org/cgi/content/abstract/01.wnl.0000335762.42177.07v1>

²⁶ FAVEREAU E. Libération 26.09.2008 « Vaccin contre l'hépatite B, une stratégie d'échec »

<http://societe.blogs.liberation.fr/laplumeetlebigistouri/2008/09/vaccin-contre-l.html>

²⁷ AFSSAPS Commission nationale de Pharmacovigilance du 30 septembre 2008

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/44c88f6d7ce134fc2c4f0a337ce33109.pdf

²⁸ LU CY. et coll. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15-18 years after neonatal immunization. J Infect Dis. 2008 ;197(10):1419-26

²⁹ BIALEK SR. et coll. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. Pediatr Infect Dis J. 2008;27(10):881-5

15 ans après la vaccination initiale, une perte de cette fameuse mémoire immunitaire, que l'on prétendait infinie, dans 52% des cas.

Si ces données se confirment au fil des ans et des études, on ne voit plus très bien l'intérêt de vouloir à tout prix vacciner tous les nourrissons dans les pays industrialisés, là où le risque de contracter l'infection correspondante n'existe qu'à l'âge adulte. Quelle assurance donnera-t-on à ces personnes parvenues à l'âge adulte qui se croyaient protégées par une mémoire immunitaire que l'on affirmait persister toute leur vie durant ? Quel est le bénéfice surtout si le risque post-vaccinal n'est pas nul ? Une synthèse plus complète de toutes les données actuellement disponibles dans la littérature sur ce sujet crucial de la durée de l'immunité post-vaccinale est en ligne sur le site de l'association REVAHB³⁰

QUE NOUS DISENT NOS INSTANCES OFFICIELLES DE SANTÉ ET QUELS RENSEIGNEMENTS PEUT-ON EN TIRER ?

En dehors de toutes ces études qui se sont multipliées depuis une dizaine d'années, on ne saurait passer sous silence les données fournies par les chiffres du régime général d'assurance maladie français (CNAMTS) qui publie chaque année le nombre de personnes nouvellement admises en affection de longue durée (ALD). La SEP est codée sous le terme générique d'ALD 25 et les affections neurologique et musculaires graves sous le terme d'ALD 9. Ces chiffres sont disponibles en ligne sur le site « Ameli » de la CNAMTS.³¹ Si l'on se penche de façon parallèle sur le nombre de vaccinations contre l'hépatite B réalisées en France durant la même période, on peut en avoir une estimation assez fiable en utilisant le chiffre des doses de vaccins comptabilisées chaque année par les producteurs. Si l'on se souvient que le lancement de la campagne vaccinale s'est fait fin 1994, on s'aperçoit que ce nombre de doses vaccinales subit une poussée majeure en 1995 puis retombe progressivement, surtout en 1998, du fait de l'apparition des doutes sur l'innocuité du vaccin et de la médiatisation du problème.

Si l'on étudie d'abord l'évolution des chiffres de SEP admises en ALD, il est remarquable de constater que ce chiffre était très stable jusqu'en 1993, aux alentours de 2500 nouveaux cas par an. A compter de l'année suivante, 1994 et surtout 1996, il est apparu une augmentation progressive du nombre de nouvelles ALD pour SEP, chiffre qui va plafonner à environ 4300 cas à compter de l'année 2001 pour rester stationnaire depuis. **On ne peut donc négliger une augmentation d'environ 70% des effectifs d'une affection sans se poser des questions sur son origine.** Les responsables de la CNAMTS se contentent d'expliquer cette augmentation du nombre de SEP par l'introduction en 1996 de l'interféron bêta, traitement lourd et coûteux de cette affection, ce qui aurait facilité une demande d'ALD pour des personnes atteintes de SEP qui n'en bénéficiaient pas jusque là. Cette explication n'explique probablement pas cette affluence de nouveaux cas. Il serait d'ailleurs facile de vérifier ces dires en quantifiant le nombre exact de traitements par interféron instaurés chaque année puisque ce produit est pris en charge par l'Assurance Maladie et que ses responsables ne devraient alors avoir aucune difficulté à démontrer leur hypothèse. Il est également étonnant que la CNAMTS n'ait pas pensé à interroger un large échantillon d'assurés pris en ALD pour une SEP afin d'estimer la proportion d'entre eux ayant reçu une vaccination contre l'hépatite B en les comparant avec une population témoin d'assurés à priori sains ou tout du moins porteur d'aucune affection de longue durée.

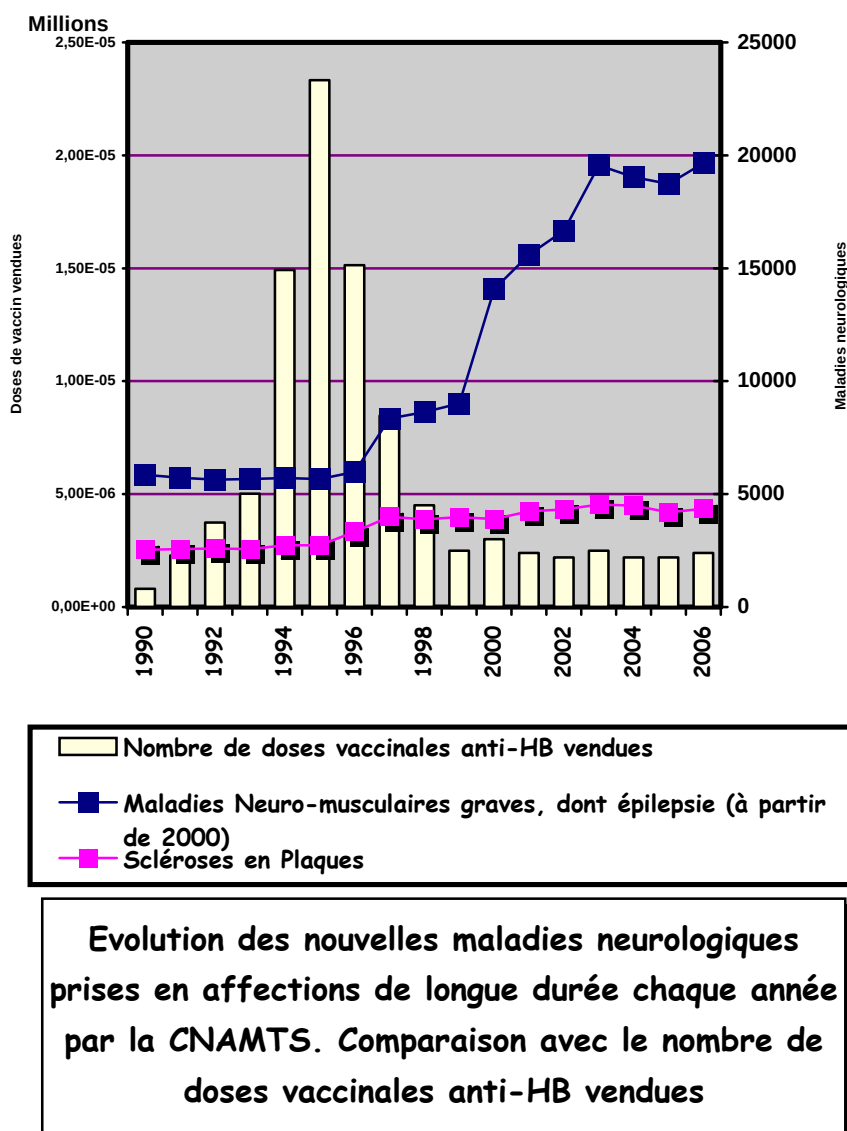
Si l'on prend en compte le nombre des **affections neuromusculaires graves**, cette augmentation est encore plus flagrante à partir de l'année 1996, aboutissant à **un triplement des chiffres**. Ces données sont cependant plus difficiles à interpréter dans la mesure où cette ALD 9 regroupe de nombreuses pathologies différentes dont par exemple les myopathies ou, à partir de décembre 1999, les épilepsies graves. On peut cependant

³⁰ D.LE HOUÉZEC. Vaccins anti-HB, quelle protection, quelle durée ? <http://www.revahb.fr/Nos-publications.html>

³¹ CNAMTS : http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Tableau_evolution_ald.pdf (consulté le 24.08.2008)

imaginer que nombre de maladies neurologiques démyélinisantes qui ne peuvent être étiquetées SEP, des scléroses latérales amyotrophiques ou encore que des pathologies neuromusculaires encore mal connues (myofasciite à macrophages, fibromyalgie, syndrome de fatigue chronique....) soient classées dans cette rubrique « fourre-tout ».

Il serait également intéressant de demander aux responsables de la CNAMTS quelles sont les pathologies qui ont été inscrites en ALD dans une 31^{ème} rubrique, créée en 1995 (juste après le début de la campagne de vaccination généralisée contre l'hépatite B) sous la dénomination « d'affections non ventilées », chapitre supprimé brusquement l'année 2004.



L'autre donnée nationale épidémiologique incontournable à notre disposition est bien sûr représentée par les données fournies par la **Pharmacovigilance nationale (AFSSAPS)**, qui suit ce dossier de très près depuis l'année 1994 et a dû rapidement déclencher une surveillance spécifique devant l'afflux de déclarations d'effets indésirables qui lui étaient remontées. Ce problème de santé publique a pu d'ailleurs être qualifié « de l'une des

plus grande série d'effets indésirables recueillis par la pharmacovigilance depuis sa naissance en 1994 » dans un rapport d'expertise commandité par la Direction Générale de la Santé³².

- Quelles sont les données récentes actualisées fournies par l'AFSSAPS³³ ? Le nombre de personnes vaccinées dans notre pays, estimé par rapport au nombre de doses vaccinales vendues, au 31 décembre 2006, est de l'ordre de 33 millions de personnes dont 12 millions d'enfants de moins de 15 ans. A la même date, le **nombre d'affections démyélinisantes centrales notifiées était de 1396 dont 1174 SEP**.
- En fait, mieux que les chiffres dans leur globalité, il est beaucoup plus intéressant de regarder la **distribution temporelle des cas notifiés d'affections démyélinisantes par rapport à la date de vaccination**. Cette particularité a été notée par l'AFSSAPS et présentée publiquement en 2003³⁴. A cette période, il avait été signalé au 31.12.2002, un total de 1109 atteintes démyélinisantes du système nerveux central dont 895 SEP. Mais en détaillant la date d'apparition de ces pathologies neurologiques, il **est remarquable de constater que pour 40% d'entre elles, elles étaient survenues deux mois ou moins après une injection vaccinale**. Cette fenêtre de temps étroite doit être prise en compte puisque si ces signalements n'étaient que des coïncidences temporelles entre vaccination et SEP, il n'y aurait pas de raison pour que ce laps de temps de deux mois qui suit le vaccin regroupe un tel pourcentage de cas.

DATE D'APPARITION	NON PRECISE	< 2 MOIS	> 2 MOIS	TOTAL
SEP Connue	30	325 (37,6%)	540 (52,4%)	895
Dont 1 ^{ère} Poussée	23	235 (34,9%)	439 (65,1%)	697
Démyélinisation	7	108 (52,2%)	99 (47,8%)	214
TOTAL	37	433 (40,4%)	639 (59,6%)	1109

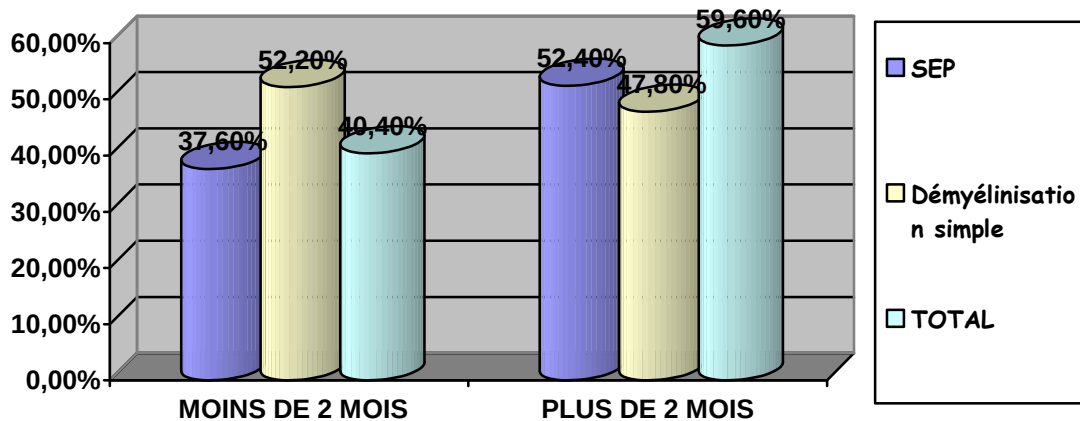
Affections démyélinisantes centrales rapportées à l'AFSSAPS au 31.12.2002 et date d'apparition des symptômes par rapport à la vaccination anti-hépatite B (d'après IMBS JL)³⁴

- A partir de ces constatations, il n'a jamais été publié de courbe de distribution temporelle des effets indésirables rapportés en fonction du délai séparant la date de vaccination de la date de survenue de ces derniers. Pourtant cette courbe devrait être la référence de base de tout commencement d'étude épidémiologique sérieuse. Il n'est nul besoin d'être un statisticien hors pair pour s'apercevoir que le **pourcentage de cas d'affections démyélinisantes rapportées à l'AFSSAPS, que ce soient des SEP classiques (37,6%) ou de simples affections démyélinisantes (52,2%), présente un pic de fréquence durant les deux premiers mois qui suivent une injection vaccinale qui est incompatible avec le pur effet du hasard**.

³² BEGAUD B, DARTIGUES JF, DEGOS F, DENIS F, GAUDELUS J, GOUT O, LANOE JL, LEVY-BRUHL D, PERRONNE C, SETBON M « Mission d'expertise sur la politique de vaccination contre l'hépatite B en France ». 15 février 2001. 21 pages. <http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/vaccins/dartigues.pdf>

³³ AFSSAPS Commission nationale de Pharmacovigilance, réunion du mardi 29 janvier 2008 http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/51b8cbe9f849863e72aa535591913dd1.pdf

³⁴ IMBS JL, DECKER N. « Pharmacologie des vaccins contre l'hépatite B » Bull Acad Nationale Med, 2003, 187 ; 1489- 1500



**Distribution des affections démyélinisantes rapportées à l'AFSSAPS
en fonction de la fenêtre de temps après la vaccination**

- L'essentiel de l'argumentation des « experts Afssapsiens » pour rejeter un lien causal entre vaccination et affections démyélinisantes repose sur le fait que le nombre de cas enregistrés ne serait pas (ou très peu) supérieur au nombre de cas attendus. Ceci est vrai dans la globalité des chiffres mais inexact si l'on se réfère à la fenêtre de temps qui sépare la vaccination du début du symptôme démyélinisation. Prenons pour incidence annuelle des SEP en France la valeur récemment retrouvée d'environ 4 cas pour 100.000 individus³⁵. L'estimation du nombre de personnes vaccinées dans notre pays, en se basant sur le nombre de doses vaccinales vendues à la date du 31.12.2004, était de 30 millions d'individus, tous âges confondus³⁶. Ceci donne donc, pour ces 30 millions de personnes vaccinées, une incidence moyenne par semaine de $4 \times 300 / 52 = 23$ cas. **C'est-à-dire que chaque semaine, dans la population vaccinée à cette période, 23 cas de SEP apparaissent de façon totalement aléatoire.** Cette valeur sera représentée par la droite horizontale en trait continu rouge (appelée distribution aléatoire) dans la figure ci-dessous. C'est le seuil de référence au-dessus duquel il y a une possibilité de lien causal et au-dessous duquel il y a un effet de notoriété qui associe à tort des cas survenus par hasard à la vaccination.

Afin d'illustrer notre démonstration et avant d'avoir obtenu l'accès à la base nationale de données de pharmacovigilance, nous avons « inventé » une distribution fictive des cas « observés » par rapport au délai séparant la vaccination de la date de survenue de l'effet indésirable. Notre distribution « fictive » a été créée de façon à reproduire très précisément les données rapportées par l'AFSSAPS en septembre 2003 ³⁷

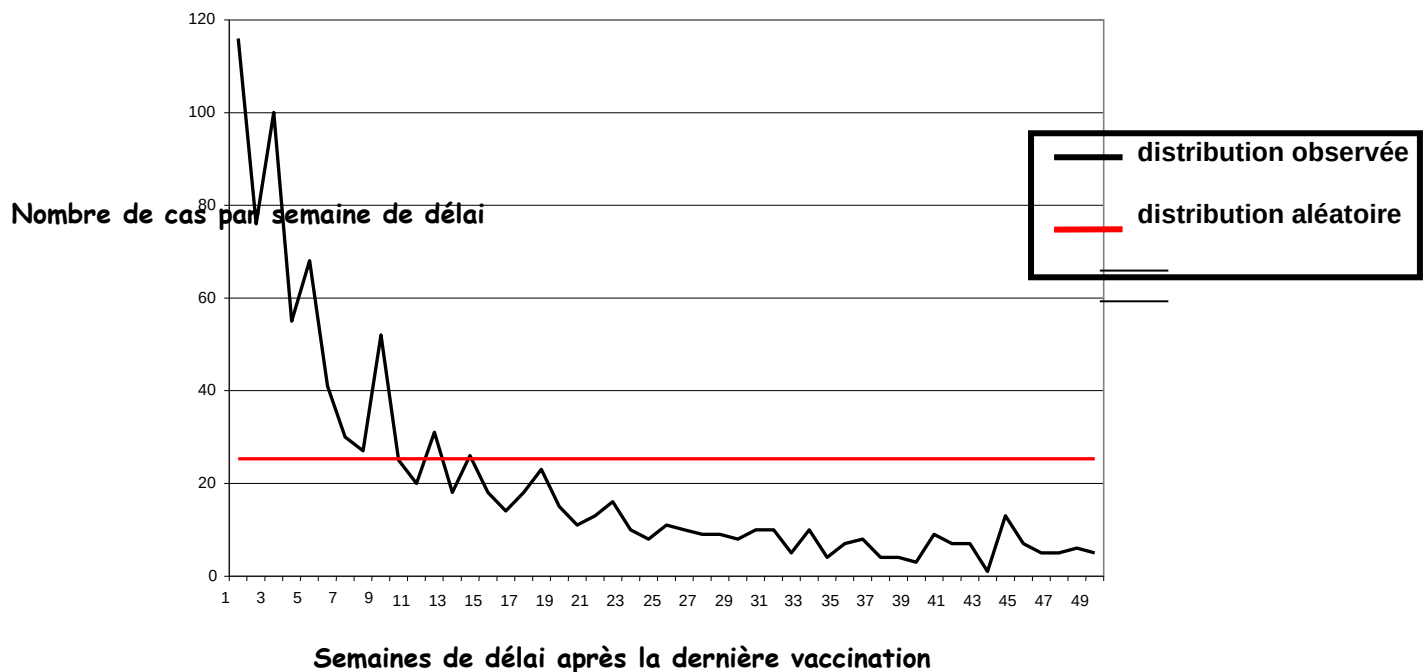
Le nombre de cas supposés advenir par semaine en fonction de ce délai est représenté par la courbe en noir. Cette courbe « inventée » simule ce que pourrait être la distribution réelle si elle avait été ainsi produite à partir des données collectées par l'AFSSAPS. **Le nombre de cas relevés les premières semaines après la vaccination (courbe noire appelée distribution observée) est au moins trois fois supérieur à l'incidence moyenne relevant du seul hasard (ligne rouge appelée distribution aléatoire).** Si l'on retient un palier de 2 mois (soit 8 semaines), la moyenne du nombre de cas observés par période d'un délai de huit semaines indique un nombre de cas observés deux fois et demi supérieur à l'incidence des cas attendus dans la population vaccinée. Ce pic d'incidence ponctuelle ne peut pas du tout être expliqué par un effet de notoriété, sans faire appel à un lien de causalité. Il faudrait sinon supposer que l'incidence annuelle aléatoire

³⁵ MOREAU T. Neurol Res 2000, 22 : 156-159

³⁶ AFSSAPS Commission nationale de pharmacovigilance. Extrait du procès-verbal de la réunion du 27 septembre 2005. Bilan des données de pharmacovigilance des vaccins contre le virus de l'hépatite B depuis leur mise sur le marché jusqu'au 31 décembre 2004 (5 pages)

³⁷ IMBS JL Pharmacovigilance des vaccins contre le VHB : système de recueil et de gestion des données en France. Pages 87-101 dans « Réunion internationale de consensus sur la vaccination contre l'hépatite B » Paris 10-11 Septembre 2003

(ligne rouge) soit environ trois fois ce qu'elle est en réalité. Dans ce cas de figure seulement les cas observés pourraient résulter de la sélection par notoriété de personnes vaccinées qui auraient débuté de toute façon une démyélinisation à ce moment sans lien aucun avec la vaccination.



**Distribution temporelle du nombre de cas d'effets indésirables en fonction du délai
« date de la dernière vaccination HB - date d'apparition de la démyélinisation »**

Par ailleurs, plus un effet indésirable survient tard après une vaccination, plus le lien avec celle-ci risque d'être ignoré, d'où une sous notification encore plus forte des effets indésirables apparaissant plusieurs mois après la vaccination suspectée.

Par conséquent, le regroupement d'observations démyélinisantes sur des délais d'une année après la vaccination « noie » la courte période de temps critique (2 mois) où le signal du lien possible avec la vaccination aurait permis une notification incontestable. La sous notification secondaire et tardive va permettre ensuite, sur une période de plusieurs mois, de rétablir un nombre global de cas survenus quasiment égal au nombre de cas attendus. Cette dilution sur plusieurs mois du nombre de cas signalés permet de « tuer » le signal initial et précoce.

On soulignera à ce propos que, s'il n'y avait pas de sous- notification, le nombre de cas observés devrait tendre au minimum vers le chiffre de l'incidence moyenne calculée pour une survenue aléatoire. Or le nombre de cas collectés plusieurs mois après la vaccination est sensiblement inférieur à ce que prévoit l'incidence moyenne théorique, fournissant ainsi une évaluation indirecte de la sous notification systématique. La moyenne sur l'année devient de ce fait légèrement inférieure à l'incidence moyenne théorique, ce qui permet aux experts pharmacologistes d'écrire chaque année une conclusion similaire, ce qui est formulé clairement dans le texte des recommandations d'une réunion de consensus³⁸ initiée par l'ANAES et l'INSERM fin 2003 « *Les études épidémiologiques publiées et de qualité méthodologique fiable n'ont pas montré d'association convaincante, mais ne permettent pas d'exclure formellement une association de faible*

³⁸ ANAES- INSERM. Réunion de consensus. Vaccination contre le virus de l'hépatite B. Paris, Mercredi 10 et Jeudi 11 septembre 2003

ampleur. Les résultats disponibles des études sont en effet largement contradictoires... ». Le mot « faible » doit bien sûr être ici relativisé. Si l'on se souvient que l'on a vacciné à ce jour un peu plus de 33 millions de personnes dans notre pays, même un risque dit « faible » devient ici important sur une population surexposée à un éventuel facteur de risque.

Comment prendre en charge toutes ces interrogations, ces contradictions, ces doutes lorsque l'on s'est impliqué aussi fortement depuis 15 ans dans une large promotion vaccinale que l'on ne peut plus renier ? Les responsables de la **Direction Générale de la Santé (DGS)** ne peuvent que continuer à promouvoir une machine qui est lancée et qu'ils doivent piloter contre vents et marées. Le discours officiel continue donc d'affirmer que la vaccination de tous les nourrissons est justifiée sur un plan de santé publique. Elle seule permettra d'éradiquer cette infection à moyen terme, sans se préoccuper (pour l'instant) de la durée de l'immunité ainsi conférée. Les accidents post-vaccinaux, s'ils existent vraiment, sont exceptionnels et ne toucheraient pas l'enfant. Les résultats contraires ne peuvent être que « fortuits ». Le fameux rapport bénéfice risque est donc sauf et indiscutable. La promotion vaccinale peut être relancée sans arrière pensée et le remboursement d'un vaccin contre l'hépatite B associé à d'autres vaccins obligatoires va permettre de réactiver le système en y incluant de façon déguisée le vaccin qui fait peur.

Paradoxalement, un double langage est officiellement utilisé et le Ministère de la Santé reconnaît malgré tout la réalité du lien de causalité entre la réalisation d'une vaccination anti-hépatite B et l'apparition d'affections neurologiques ou de maladies auto-immunes. Le « rapport d'expertise DARTIGUES »³² que la DGS avait elle-même commandité a probablement joué un rôle dans ces décisions. Les conclusions de l'époque étaient en effet claires : « ...on ne peut pas exclure que la vaccination puisse être un stimulus non spécifique déclenchant un épisode aigu de démyélinisation au même titre qu'une infection virale ou un autre vaccin ». Ceci a permis à 111 personnes, professionnels de la santé ayant reçu une vaccination obligatoire, de se voir allouer une indemnisation financière par la commission de règlement amiable des accidents vaccinaux. Le courrier qui accompagne ces offres d'indemnisation reconnaît la réalité du problème affectant les victimes : « *Les experts de la commission ont considéré en fonction, d'une part des dernières données de pharmacovigilance et épidémiologiques communiquées par l'AFSSAPS... et d'autre part, au vu des éléments figurant dans votre dossier, qu'il existait un lien de causalité entre la vaccination anti-hépatite B que vous avez subie et votre état de santé* ». Ce type de courrier est signé par le propre directeur de la DGS de l'époque, M. le Pr. Lucien ABENHAÏM qui connaît bien le sujet puisqu'il avait participé à l'une des études épidémiologiques¹⁰ commanditées par l'AFSSAPS. Depuis 2006, c'est l'ONIAM (Office national d'indemnisation des accidents médicaux) qui délivre ces indemnisations après expertise médicale. Ce sont 30 nouveaux dossiers d'effets indésirables post-vaccinaux qui ont depuis reçu une indemnisation au 31.12.2008, chiffre encore peu important par rapport au nombre de dossiers déposés. Rappelons en effet que plus de 3000 témoignages ont pu être recensés auprès de l'association REVAHB depuis sa création.

Cette reconnaissance à minima par les instances officielles du problème des complications post-vaccinale oblige bien évidemment les victimes à recourir à d'autres voies et à se tourner vers le Ministère de la Justice. C'est pourquoi la Justice administrative est régulièrement amenée à se prononcer sur des dossiers réfutés par l'ONIAM. Le dédale juridique enduré par les victimes de cette vaccination les amène parfois même jusqu'à la plus haute juridiction administrative, le Conseil d'Etat. La Cour indique dans ses arrêts que la preuve du dommage, du défaut et du lien de causalité entre le défaut et le dommage, peut résulter de présomptions, pourvu qu'elles soient graves, précises et concordantes. Lorsque c'est le cas, des victimes, atteintes de pathologies variées³⁹, se sont vu accorder le droit à une reconnaissance d'accident de service et une indemnisation leur assurant à minima une survie décente.

³⁹ SEP, névrite optique, syndrome de Guillain-Barré, sclérose latérale amyotrophique, lupus, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, myofasciite à macrophages

Ce que l'on souhaiterait aussi, c'est qu'un traitement équivalent soit appliqué pour toutes les victimes de complications survenues même en dehors de toute obligation vaccinale. Comment pourrait-on effectivement indemniser les uns et ignorer délibérément les autres, ceux qui se sont fait vacciner volontairement, sous les recommandations plus qu'incitatives de la Direction Générale de la Santé en lui faisant totalement confiance ? Le lien de causalité serait-il différent dans ces cas, les souffrances seraient-elles moindres au point d'être méprisées ou tout du moins ignorées ?

Pour conclure, on peut sur ce sujet toujours controversé et dont l'histoire n'est pas terminée, laisser la parole à un scientifique de renom, le Pr. Luc MONTAGNIER⁴⁰ : *« On discute parfois du vaccin de l'hépatite B et de sclérose en plaques. On nous dit que les études montrent qu'il n'y a pas vraiment de fond (...) mais il y a quand même une corrélation temporelle. » Or quand "il y a un phénomène, on ne peut pas tout à fait l'ignorer". Et d'insister : "Il ne faut pas dire que cela n'existe pas. Il faut faire de la recherche, et de la recherche médicale pour trouver le petit nombre de gens qui sont génétiquement disposés à la sclérose en plaques, et éviter qu'ils soient vaccinés."*

⁴⁰ FRANCE 5 - Emission « C à dire » 6 février 2008

http://www.france5.fr/c-a-dire/index-fr.php?page=archives&id_article=249