



Controverses autour des vaccins

Daniel Floret

Université Claude Bernard Lyon1

Hôpital Femme Mère Enfant Bron

Président du Comité Technique des Vaccinations



Voltaire. XI^o Lettre philosophique: sur l'insertion de la petite vérole- 1734

« On dit doucement, dans l'Europe chrétienne, que les Anglais sont des fous et des enragés: des fous, parce qu'ils donnent la petite vérole à leurs enfants, pour les empêcher de l'avoir; des enragés, parce qu'ils communiquent de gaieté de cœur à ces enfants une maladie certaine et affreuse, dans la vue de prévenir un mal incertain. Les Anglais, de leur côté, disent: «Les autres Européens sont des lâches et des dénaturés: ils sont lâches, en ce qu'ils craignent de faire un peu de mal à leurs enfants; dénaturés, en ce qu'ils les exposent à mourir un jour de la petite vérole.»

The Vaccination Monster



Londres 1807

D'après Wolfe RM et al. Br Med J 2002; 325: 430-2



Anti-vaccinationists have
been always with us

Historique des contestations vaccinales

- Nées en Angleterre pour la variole
 - 1808 création de l'Établissement national de la vaccine. But: assurer une vaccination gratuite dans Londres et distribuer de la lymphe aux vaccinateurs. Échec
 - 1840: « poor law board »: oblige les autorités locales à offrir une vaccination gratuite aux pauvres. Échec
 - 1853: « vaccination act » crée l'obligation vaccinale pour les enfants. Échec relatif (CV autour de 68%)

L'engrenage

- « Vaccination act » de 1867 institue un système répressif: les magistrats sont autorisés à infliger des amendes continues sur les contrevenants récidivistes
- Création en 1866 de la **première ligue anti- vaccinale**

Historique des contestations vaccinales

- Succès relatif (grâce à une épidémie...)
- A partir de 1890: guerre de tranchée
 - Opposition massive des ligues anti-vaccinales: développement de modèles hygiénistes alternatifs, attaques sur la dangerosité du vaccin, privation de liberté...
 - Attaques sur le coût du système
 - Mise en place de méthodes d'échappement (faux noms, fausses adresses, soustraction du produit vaccinal...)
 - Véritable appel à la désobéissance civile
- 1898: clause de conscience
- 1907: fin de l'obligation vaccinale

A chacun sa controverse...

- Dans les pays « riches », les oppositions à la vaccination se sont centrées surtout sur les vaccins contre la coqueluche, la rougeole, l'hépatite B
- Dans les pays « pauvres », les réticences concernent surtout les vaccins contre la polio et le tétanos
- Dans les pays « riches », les effets secondaires imputés aux vaccins sont surtout d'ordre neurologique et immunitaire
- Dans les pays « pauvres », on accuse les vaccins d'induire une stérilité, de contaminer avec le VIH/sida... déjà le vaccin contre la variole était accusé de donner la syphilis en Angleterre
- en 2007 la polio: au Pakistan: conspiration chrétienne contre les musulmans; au Nigéria ennemi occidental

Christine Jestin DAS INPES

D'où partent les controverses?

Faits réels: effets adverses de la vaccination antivariolique

- Encéphalite vaccinale: 1/ 300 000, 25% de décès, séquelles neurologiques fréquentes
- Vaccine progressive: extension de la lésion vaccinale. Évolution souvent mortelle.
- Eczéma vaccinal: ensemencement des lésions d'eczéma par le virus vaccinal
- Vaccine généralisée: dissémination par voie sanguine
- Inoculation accidentelle à des proches

CDC 1968

Faits réels

- Paralysies après vaccin polio vivant oral (réversion du virus vaccinal ou terrain immunodéprimé)
 - 1 cas/ 7,8M de doses chez les vaccinés (dans les 30 jours)
 - 1 cas/5,5 M de doses dans l'entourage (dans les 60 jours)
 - Épidémies par retour du virus à la neurovirulence
(*Kew OM et al. Bull WHO 2004; 82: 16-23*)
- Accidents anaphylactiques, rares mais potentiellement mortels

Faits réels: les effets secondaires du vaccin BCG



Le paradoxe

- En 1929-1930, à Lübeck, 72/250 enfants vaccinés par le BCG sont morts de tuberculose. Cause: contamination de laboratoire de la préparation de BCG par une souche virulente de bacille de Koch
- Il n'y a pas eu de controverses mais...
 - C'était un vaccin français
 - Ce sont des enfants allemands qui sont morts

La relation temporelle

- Un ennemi redoutable et inéluctable:
 - On vaccine massivement les nourrissons
 - Au pic d'incidence de la mort subite
 - A l'âge où se révèlent les maladies métaboliques ou des maladies neurologiques d'étiologie inconnue (hypsarythmie, syndrome de Rett...) ou l'autisme
 - On vaccine les adolescents à l'âge où se révèlent les maladies auto immunes
 - L'amélioration des moyens de diagnostic peut faire croire que l'incidence de des maladies augmente
 - Lors d'une vaccination de masse, un événement rare peut être temporellement associé à une vaccination (ex mort subite après vaccination HPV)

Le lien temporel: vaccination contre l'hépatite B

- 1995: mise en place du programme OMS: vaccination des nourrissons, des adolescents et des adultes à risque
- Plus de 75 millions de doses de vaccin vendues en 2 ans en France
- Plusieurs millions d'adultes (de 20 à 40 ans non ciblés par les recommandations) se sont fait vacciner à l'âge où débute la sclérose en plaque
- Notifications à l'Agence du médicament d'épisodes démyélinisants chez des sujets récemment vaccinés

Le lien temporel

- Le vaccin anticoquelucheux
 - A été accusé de: mort subite du nourrisson (*Messiah A et al. BEH 1986; 52: 205-6*), épilepsie grave, encéphalites
 - Certains pays (Angleterre, Suède, Japon...) ont arrêté la vaccination
 - Deux grandes études épidémiologiques (UK et USA) ont innocenté le vaccin de la responsabilité de ces complications graves (*Miller DL et al Br Med J 1981; 282: 1595-9*, *Walker AM et al Pediatrics 1988; 81: 345-9*, *Shields WD et al J Pediatr 1988; 113: 801-5*)
- Autres: HPV/ mort subite...

Point de départ des polémiques: les études scientifiques

- Des études scientifiques de méthodologie discutable sont curieusement acceptées pour publication dans des revues scientifiques de bon niveau
- Publier sur le lien possible entre une maladie grave et une vaccination représente
 - Un gage de notoriété pour l'auteur
 - Une excellente publicité pour la revue

Les études scientifiques à l'origine des controverses: hépatite B

- A partir de la cohorte d'enfants français suivis pour SEP (Kidsep)
 - Absence de risque de rechute après vaccination contre l'hépatite B chez les enfants ayant déjà présenté une poussée de SEP (*Mikaeloff Y et al Brain 2007; 130: 1105-10*)
 - Absence de risque d'apparition ultérieure de SEP chez les enfants vaccinés contre l'hépatite B (*Mikaeloff Y et al Arch Pediatr Adolesc Med 2007*)

La dernière étude

(Mikaeloff Y Neurology 2009; 72: 1260-6)

- Reprise de la cohorte, complétée
- Étude portant dans les 3 ans et > 3 ans après la vaccination
- Critère principal: **la vaccination HBS n'est pas associée à un risque accru de survenue d'un épisode de démyélinisation (OR: 0,74 IC 0,54-1,02)**, quelque soit
 - **La marque de vaccin**
 - Le nombre de doses
 - Le délai entre vaccination et 1^o signe neurologique

Les sous-groupes

- Environ **160 tests « de sensibilité »** réalisés
- Identification (a posteriori) d'un sous groupe d'enfants « compliants à la vaccination »
- Dans ce sous groupe augmentation du risque
 - De poussée de démyélinisation (**OR 1,74 1,03- 2,95**)
 - De SEP confirmée (**OR 2,77 1,23- 6,24**)
 - Chez les enfants
 - **Vaccinés avec Engerix B** (peu interprétable pour les autres)
 - **Plus de 3 ans avant la première manifestation neurologique**

Controverses: Vaccination ROR et autisme

- *Wakefield AJ et al. Ileal lymphoid nodular hyperplasia, non specific colitis, and pervasive developmental disorders in children. Lancet 1998; 351: 637-41: 12* enfants. Début des troubles associé par les parents à la vaccination ROR dans 8 cas
- Publications ultérieures « élucidant » le mécanisme de l'association (*Wakefield AJ. Enterocolitis, autism and measles virus. Mol Psychiatry 2002; 7Suppl2: S44-6*)
- A l'origine d'une controverse et d'une chute de la CV rougeole en UK

Controverses :

la myofasciite à macrophages

- Autre particularité française...
- Départ: syndrome proche du syndrome de fatigue chronique
- Biopsie musculaire (région deltoïdienne): granulomes à corps étranger contenant de l'aluminium (adjuvant de l'immunité utilisé dans la plupart des vaccins tués)
- Interprétation: le syndrome de fatigue chronique est lié à une intoxication/ intolérance à l'aluminium des vaccins (*Gherardi RK et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Lancet 1998; 352: 347-52*)

Interprétation des experts

- Les doses d'aluminium administrées dans le cadre des vaccinations est négligeable par rapport à l'apport alimentaire normal
- Le fait d'avoir un granulome contenant le l'aluminium au lieu d'injection des vaccins est un phénomène normal et connu (il est déconseillé de faire des biopsies musculaires dans le deltoïde, lieu habituel d'injection des vaccins)
- Il n'existe aucune corrélation entre la constatation d'un granulome au point d'injection des vaccins et une maladie systémique

Siegrist CA. Les adjuvants vaccinaux et la myofasciite à macrophages Arch Pediatr 2005; 12: 96-101

Les autorités de santé déclenchent la polémique: le thiomersal

- Ajouté aux vaccins depuis 1930 comme conservateur et antiseptique. Aucun effet adverse rapporté
- En 1999, la FDA s'inquiète des quantités de mercure que reçoivent les nourrissons du fait des vaccins.
Enquête
 - Conclusions:
 - doses sans commune mesure avec les quantités de mercure ingérées par l'alimentation (notamment le poisson)
 - l'éthylmercure est éliminé beaucoup plus rapidement que le méthylmercure de l'alimentation, ce qui rend improbable une accumulation.
 - La FDA demande aux producteurs de vaccins de retirer le thiomersal (inutile) des vaccins monodose
- Résultat: polémique sur la responsabilité du thiomersal dans le déclenchement de l'autisme infantile

Offit PA. Thimerosal and vaccines- A cautionary tale. N Engl J Med 2007; 357: 1278-9)



Qu'est-ce qui entretient les controverses?

Une communication inadaptée sur les EI supposés des vaccins

- La liste des effets adverses listés dans le RCP des vaccins (et de médicaments) est calamiteuse et donne des cauchemars aux prescripteurs comme aux patients
- On trouve la SEP et le Guillain Barré dans la liste des effets secondaires du vaccin hépatite B...
- La communication au début de la campagne pandémique sur un syndrome de Guillain Barré (qui n'en était pas un) et une mort foetale in utero ont probablement contribué à entretenir la méfiance

Vaccin hépatite B: par souci de transparence

- Réseau de 31 centres régionaux de pharmacovigilance centralisés par l'Afssaps (Commission nationale de pharmacovigilance): notification spontanée des cas. Enquête en place depuis 1994 avec méthodologie précise (validation des cas par expert neurologue)
- Depuis 1998: association REVAHB notifie des cas (souvent rétrospectivement), étudiés selon la même méthodologie
- Services de pharmacovigilance des firmes

Communication inadaptée: Hépatite B

- De la mise en place de la vaccination à 2006, ont été notifiés
 - 1364 cas de démyélinisations centrales (1139 SEP)
 - 111 cas de démyélinisation périphérique
- Ces données sont livrées brutes, sans analyse de causalité
- Traduction des médias (et opposants): **la vaccination a causé 1139 cas des SEP en France (Le Monde, 25 septembre 2008)**

Entretien de la polémique: la justice

- La justice est indépendante
- Le lien de causalité pour la justice n'est pas le lien de causalité scientifique

Le labo GSK reconnu responsable d'une sclérose en plaques

INFO LIBÉ

Le laboratoire pharmaceutique a été reconnu responsable de la sclérose en plaques d'une adolescente, survenue après sa vaccination contre l'hépatite B.

105 réactions

FLORENT LATRIVE

Vaccination (ici contre la grippe). (Alix Guigon / AFP)



Libération, 26 juin 2009

Les décisions de condamnations précédentes ont toutes été cassés
Sans aucune publicité de ces décisions...

Les faits qui entretiennent le trouble

- Alors que les condamnations des firmes à indemniser les victimes en population générale ont toutes été cassées pas le Conseil d'état
- L'État indemnise les professionnels de santé ayant déclaré une SEP à la suite d'une vaccination obligatoire
- Le statut juridique des vaccins obligatoires est différent de celui des autres vaccins: **la victime n'a pas à apporter la preuve du lien de causalité.** Le Conseil d'état a considéré que **le fait de présenter les premiers signes de la maladie dans le mois suivant l'administration d'une dose était une suspicion suffisamment forte pour permettre une indemnisation.**
- Ce qui est totalement incompréhensible pour le commun des mortels

De la difficulté scientifique à exclure le risque



AUTEURS	TYPE D'ETUDE <i>Définition Cas étudiés</i>	RESULTATS
Touze et al. (1997) <i>(Rev Neurol 2000 ;156(3) :242-46)</i>	Etude cas-témoins « pilote » * 121 cas/ 121 témoins <i>1^{ères} poussées d'atteintes démyélinisante centrales</i>	< 2 mois : OR = 1,7 [0,8 ; 3,7]
Fourrier et al. (1998) <i>(Br J Clin Pharm 2001 ;51 :489-90)</i>	Comparaison cas observés/cas attendus * <i>1^{ères} poussées d'atteintes démyélinisantes centrales</i>	Excès faible non statistiquement significatif du nbre de cas observés (n=111) /aux cas attendus (n=102.7)
Costagliola (1998) <i>(Non publiée)</i>	Approche capture-recapture * <i>Atteintes démyélinisantes centrales (ADC)</i>	Facteur de sous-notification compris entre 2 et 2,5 compatible avec un excès statistiquement significatif de cas
Zipp et al. (1998) <i>(Nature Med 1999 ;5(9) :964-65)</i>	Cohorte de 134 698 sujets <i>Atteintes démyélinisantes centrales</i>	1 an : RR = 1,0 [0,3 ; 3,0] 2 ans : RR = 1,0 [0,4 ; 2,4] 3 ans : RR = 0,9 [0,4 ; 2,1]
Touze et al. (1998) <i>(Neuroepidem 2002 ;21 :180-86)</i>	402 cas/ 722 témoins * <i>1^{ères} poussées d'atteintes démyélinisantes centrales</i>	0-2 mois : OR = 1,8 [0,7 ; 4,6] 2-12 mois : OR = 0,9 [0,4 ; 2,0]
Abenhaïm et al. (1998) <i>(Non publiée)</i>	520 cas/ 2 505 témoins * <i>ADC et Scléroses en plaques</i>	> 2 mois : OR = 1,4 [0,8 ; 2,4] ≤ 12 mois : OR = 1,6 [0,6 ; 3,9]
Ascherio et al. (2000) <i>(N Engl J Med 2001 ;344(5) :327-32)</i>	192 cas/ 645 témoins <i>Scléroses en plaques</i>	OR = 0,9 [0,5 ; 1,6] < 2 ans : OR = 0,7 [0,3 ; 1,8]
Confavreux et al. (2000) <i>(N Engl J Med 2001 ;344(5) :319-26)</i>	643 patients Etude cas cross-over <i>Risque de poussée de sclérose en plaques</i>	RR = 0,71 [0,4 ; 1,26]
Sadovnick et al. (2000) <i>(The Lancet 2000 ;355 :549-50)</i>	Cohorte d'enfants <i>Scléroses en plaques</i>	9 cas/ 288 657 enfants versus 5 cas/ 289 651 enfants après la campagne
De Stefano et al. (2003) <i>(Arch Neurol 2003 ;60 :504-9)</i>	440 cas/ 950 témoins <i>Scléroses en plaques</i>	OR = 0,9 [0,6 ; 1,5] <1 an : 0,8 [0,4 ; 1,8] 1-5 ans : 1,6 [0,8 ; 3,0] >5 ans : 0,6 [0,2 ; 1,4]
Hernan et al. (2004) <i>(Neurology 2004 ;63 :838-42)</i>	163 cas/ 1 604 témoins <i>Scléroses en plaques</i>	OR = 3,1 [1,5 ; 6,3]

De la difficulté scientifique à exclure le risque

- 4 études ne montrent pas d'augmentation du risque
- 4 études montrent une augmentation discrète et non statistiquement significative (ne permet pas de dire si l'augmentation est réelle ou le fait du hasard)
- L'étude de Hernan (*Neurology* 2004) montre une augmentation du risque: OR=3,1(1,5, 6,3)
- On a cru s'en tirer en communiquant sur la balance bénéfice/ risque
- Ce qui est interprété comme une reconnaissance du risque
- Inquiétude entretenue par la tiédeur des autorités de santé qui ne démentent pas

Qui relaie les controverses?

- Les médias sont un relais puissant, surtout lorsqu'ils sont de mauvaise foi:
 - Le sensationnel
 - Le pathétique (femme en fauteuil roulant)
- Les ligues anti vaccinales s'engouffrent dans la brèche, d'autant plus facilement qu'ils peuvent s'appuyer sur des avis « d'experts »
- Internet a montré son fort pouvoir de nuisance à l'occasion de la grippe A, par sa capacité à relayer et amplifier des informations non validées voire grossièrement erronées



Comment en sortir?

Il est difficile de sortir d'une polémique

- Malgré les démentis, les études, les conférences de consensus et autres conférences citoyennes, la polémique concernant la vaccination hépatite B se poursuit depuis plus de 15 ans
- Mais la vaccination redémarre (grâce au remboursement du vaccin hexavalent...)

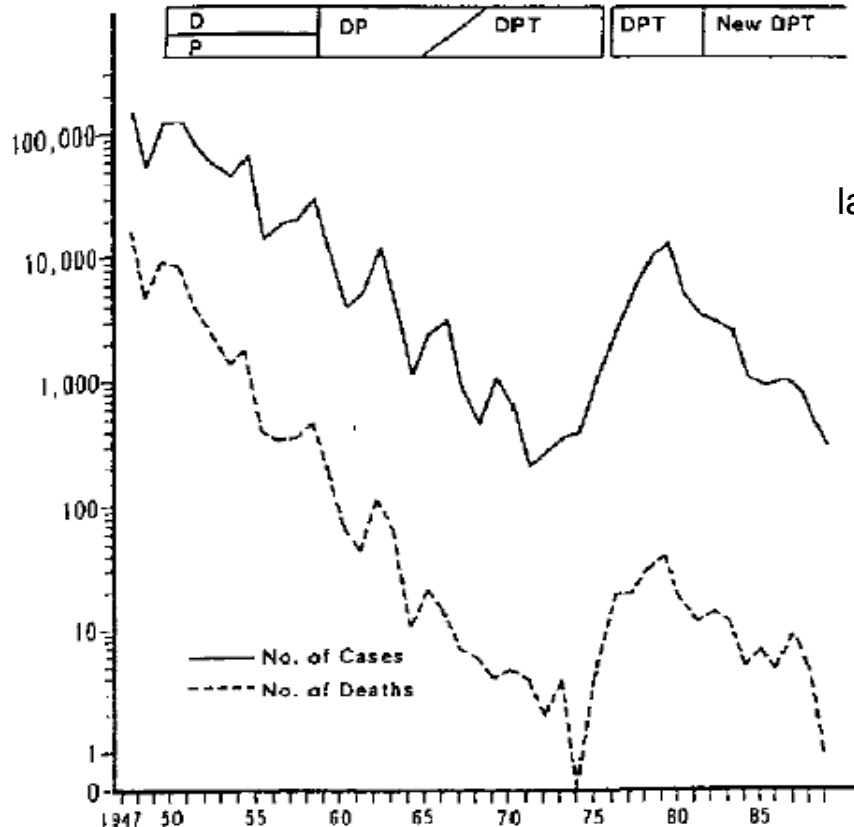
ROR et autisme: suites

- Études réalisées ne démontrant **pas d'association entre vaccination ROR et autisme:**
 - Angleterre: Farrington CP et al Vaccine 2001, Fomborne E et al Pediatrics 2001, Taylor B et al British Medical Journal 2002, Jick H et al Phamacotherapy 2003, Smeeth L et al Lancet 2004
 - Danemark: Madsen KM et al New England Journal of Medecine 2002,
 - Finlande: Makela A et al Pediatrics 2002
 - Japon: Takahashi H et al Japanese Journal of Infectious Diseases 2003, Honda H Journal of Child Psychology and Psychiatry 2005
 - Canada: Chen W et al Psychological Medecine 2004, Fombonne E Pediatrics 2006
 - Etats-Unis: Richler J et al Journal of autism & Developpement Disorders 2006
- Rétraction des co-auteurs, mise en évidence de conflits d'intérêts non déclarés de l'auteur, poursuites disciplinaires et pénales contre l'auteur, excuses du Lancet et récemment retrait de l'article
- Mais la controverse continue...

Thiomersal: suites

- Études démentant une association possible à **l'autisme infantile**. (*Parker SK & al. Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data. Pediatrics 2004; 114: 793-804*)
- Exposition du fœtus au thiomersal reçu par la mère: 1 (seule) étude (rassurante) chez les enfants dont la mère a reçu des Ig antiRh **au 3^e trimestre** (*Thompson WW & al. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 and 10 years. N Engl J Med 2007 ; 357 : 1281-92*)
- Mais la polémique continue...

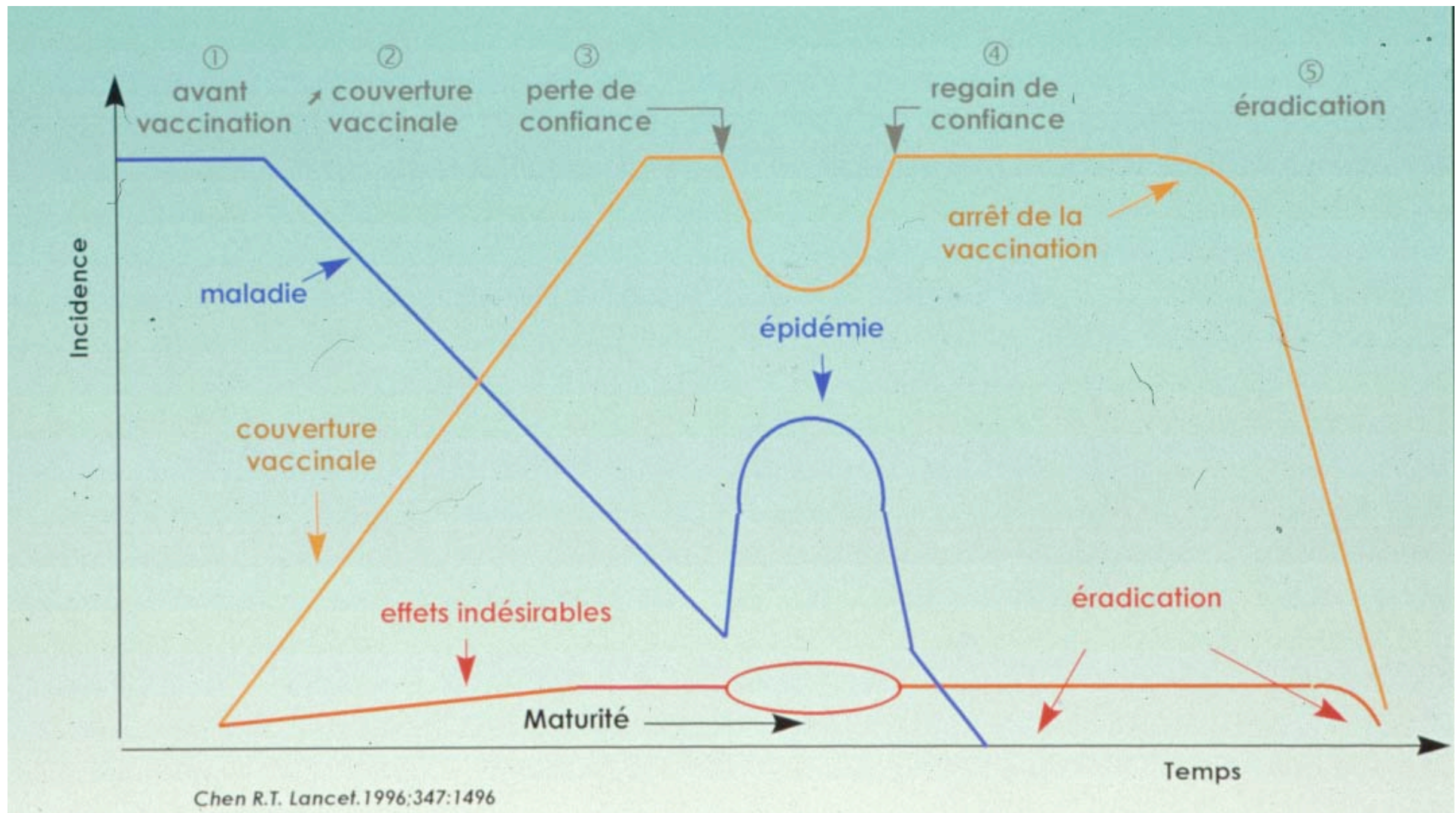
Vaccination anticoquelucheuse: les controverses sur la tolérance au Japon et les conséquences



De même, la Suède n'a redémarré la vaccination qu'avec le vaccin acellulaire (L'Angleterre par contre l'a fait avant, en raisons des décès par coqueluche)

FIGURE 21-4 ■ Number of reported pertussis cases and deaths, by year, in Japan from 1947 to 1990. "New DPT" refers to the Biken- and Takeda-type acellular vaccines (see text). (From Kimura M. Japanese clinical experiences with acellular pertussis vaccines. *Dev Biol Stand* 73:5-9, 1991, with permission.)

La chute temporaire de la couverture vaccinale est peut être un mal nécessaire!



Comment faire mieux?

- La pertinence de communiquer et le moment de communiquer sur la notification d'effets adverses d'un vaccin doivent être mûrement réfléchis
- Toute communication sur les EI notifiés devrait s'accompagner d'une **analyse d'imputabilité**
- Lutter contre la désinformation, **notamment sur le Net. Assurer une veille et une réponse systématique, y compris sur le net, avec des arguments factuels**
- Gérer les « experts autoproclamés » savoir communiquer sur leur légitimité
- Faire savoir à la presse qu'on ne peut mettre en balance l'opinion d'un expert reconnu et celui de « monsieur Tout le monde »

Anticiper les associations fortuites

- Étude de cohorte (NCKP): plus de 200 000 adolescentes et autant de jeunes femmes)
- Si la population avait été vaccinée contre HPV (CV à 80%) on aurait observé
 - Une consultation en urgence pour **asthme ou allergie** dans les 24 heures chez **3/ 100 000 adolescentes**
 - Une révélation de **diabète** dans la semaine suivant la vaccination chez **2/ 100 000 adolescentes**
 - Un risque d'hospitalisation pour affection auto-immune en relation temporelle avec la vaccination **4 fois plus élevée chez l'adulte jeune** que chez l'adolescente

Siegrist CA & al. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults. A cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 979- 84

Anticiper les associations fortuites vaccination grippe A(H1N1)

Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines

Steven Black, Juhani Eskola, Claire-Anne Siegrist, Neal Halsey, Nani MacDonald, Barbara Law, Elizabeth Miller, Nick Andrews, Julia Stowe, Daniel Salmon, Kirsten Vannice, Hector Szurietta, Aysha Akhtar, Mike Gold, Gabriel Oselka, Patrick Zuber, Dina Pfeifer, Claudia Vellozzi

Lancet 2009; 374: 2115-22

	Number of coincident events since a vaccine dose			Baseline rate used for estimate
	Within 1 day	Within 7 days	Within 6 weeks	
Guillain-Barré syndrome (per 10 million vaccinated people)	0.51	3.58	21.50	1.87 per 100 000 person-years (all ages; UK Health Protection Agency data)
Optic neuritis (per 10 million female vaccinees)	2.05	14.40	86.30	7.5 per 100 000 person-years in US females (table 2) ²⁴
Spontaneous abortions (per 1 million vaccinated pregnant women)	397	2780	16 684	Based on data from the UK (12% of pregnancies) ²⁴
Sudden death within 1 h of onset of any symptoms (per 10 million vaccinated people)	0.14	0.98	5.75	Based upon UK background rate of 0.5 per 100 000 person-years (table 2) ²⁴

Table 6: Predicted numbers of coincident, temporally associated events after a single dose of a hypothetical vaccine, based upon background incidence rates

A partir des bases de données sur les incidences de maladies ou événements aux États-unis ou au Royaume uni

En conclusion

- La communication en santé publique est un art difficile
- Des polémiques sur les vaccins sont inéluctables mais
 - On doit apprendre à y mieux faire face, notamment en se servant des mêmes armes que nos adversaires
 - Certaines peuvent et doivent être anticipées
 - Il faut éviter d'en déclencher en créant la confusion au nom de la transparence