

## FOIE ET VOIES BILIAIRES

# Vaccination anti-hépatite B et effets secondaires graves : ne pas confondre séquence et conséquence

**EDITORIAL**

Paul CALÈS

Service d'Hépatogastroentérologie, CHU, Angers.

**D**ans cet éditorial, le sujet est centré principalement sur les effets secondaires démyélinisants présumés du vaccin anti-virus de l'hépatite B (VHB). C'est un sujet dont l'origine est principalement française. L'affaire de la polémique du vaccin anti-hépatite B est exemplaire à bien des égards. En premier lieu, il s'agit d'un nouveau paradoxe français puisque, si près de la moitié de la population générale est vaccinée, la meilleure population cible est très insuffisamment vaccinée (28 % des nourrissons en 1999). En deuxième lieu, cette affaire vient révéler des carences chez tous les protagonistes, au premier rang desquels le politique. Le lecteur trouvera des informations générales dans une mise au point récente [1] et détaillée sur les études cas-témoins dans une analyse commentée de ce numéro [2].

### Les faits

La vaccination a été introduite en France dès 1981. L'année 1991 a été une période charnière pour le vaccin anti-VHB. L'OMS recommandait de ne pas limiter la vaccination aux seuls groupes à risque car cette stratégie avait montré son impuissance à faire régresser le nombre de cas d'hépatites. En France, la vaccination devint obligatoire chez les personnels de santé. Par ailleurs, les premiers cas de poussée de sclérose en plaques chez des sujets récemment vaccinés furent rapportés [3].

En 1994, la France a lancé une formidable campagne de vaccination, ciblant les nourrissons et les pré-adolescents (pour que les dernières générations ne soient pas oubliées). Le succès de cette campagne dépassa son objectif si bien que la France devint le premier pays du monde pour la couverture vaccinale avec presque la moitié de la population vaccinée.

En 1996, le débat devint médiatique. En effet, une thèse de médecine lyonnaise intitulée « Accidents de la vaccination contre l'hépatite B », qualifiée de peu rigoureuse [4], servit de prétexte aux ligues anti-vaccinales pour déclencher une polémique relayée par un journal acquis à cette cause, « L'impatient ». Une pétition circula, y compris chez quelques médecins, exigeant un moratoire.

Début 1997, une association de victimes du vaccin contre l'hépatite B, « REVAHB », fut créée en France à l'initiative d'un médecin généraliste. En juillet 1997, les premiers résultats d'une étude sur les atteintes démyélinisantes du système nerveux central imputées au vaccin furent communiqués.

L'année 1998 a été très riche en événements. Les résultats de plusieurs études cas-témoins furent portés à la connaissance des

autorités sanitaires. Ce sont surtout les atteintes démyélinisantes (entité que l'on préfère à la sclérose en plaques) qui ont fait l'objet d'études.

Enfin, le Réseau National de Santé Publique, devenu depuis l'Institut National de Veille Sanitaire, a fait une étude de simulation comparant les risques de premières atteintes démyélinisantes centrales et les bénéfices de la vaccination chez une cohorte de 800 000 pré-adolescents suivis pendant 20 ans. Le rapport risques/bénéfices variait d'environ 1/10 à 1/100 selon les hypothèses [5].

A la suite de quoi, le ministre de la santé Bernard Kouchner annonçait, le 1<sup>er</sup> octobre 1998, la suspension de la vaccination effectuée par les médecins scolaires. Cette décision a été qualifiée d'incompréhensible par plusieurs syndicats de médecins ou organismes, dont l'OMS. La polémique médiatique a alors trouvé un puissant prétexte pour vilipender le vaccin. Les ventes de plusieurs vaccins ont, par la suite, considérablement chuté en France, bien qu'il faille reconnaître que, de toute façon, les ventes du vaccin anti-VHB auraient fini par forcément baisser après la campagne massive de vaccination du milieu des années 1990. De nombreux médecins généralistes et pédiatres, désespérés, n'osèrent plus recommander la vaccination pour laquelle une forte suspicion s'était installée dans le public. C'est pourquoi 9 sociétés savantes (dont l'AFEF et la SNFGE) ont tenu une conférence de presse le 15 octobre 1998 [6] dont les conclusions sont énoncées plus loin.

En 2001, on dénombrait 7 études cas-témoins sur les atteintes démyélinisantes ; aucune ne montrait de sur-risque significatif imputable au vaccin [2].

En synthèse, il n'existe donc pas de données épidémiologiques publiées étayant un sur-risque d'atteintes démyélinisantes avec le vaccin anti-VHB. Ceci n'est pas en contradiction avec l'hypothèse selon laquelle le vaccin pourrait démasquer une atteinte latente chez quelques sujets génétiquement prédisposés. Il n'existe, par ailleurs, pas d'argument biologique immunologique pour l'imputabilité du vaccin [7].

### Etre vigilant

Quelques effets secondaires sont indubitablement provoqués par une immunisation. Mais pour beaucoup d'effets secondaires, particulièrement ceux qui sont rares ou retardés au delà de la période immédiatement après l'immunisation, seules des études épidémiologiques bien construites pourraient déterminer quels événements ont véritablement une relation de cause à effet [8].

D'après les données de pharmacovigilance non publiées, la comparaison du nombre des cas observés et des cas attendus,

Tirés à part : P. CALÈS, Service d'Hépatogastroentérologie, CHU, 49033 Angers Cedex 01. E-mail : Paul.Cales@univ-angers.fr

corrigée par l'évaluation du taux de sous-notification (selon la méthode capture-recapture), suggère que le nombre réel de cas est significativement supérieur à celui des cas observés [1, 9].

La précision des méthodes actuelles de surveillance des vaccinations doit être améliorée rapidement. Les études contrôlées doivent comporter plus de sujets et un suivi plus long. Les registres prospectifs de vaccination et la diffusion des banques de données sérieuses doivent être favorisés [10].

En fait, on se trouve à la limite des possibilités d'études explicatives. D'un côté, il faudrait faire une étude cas-témoins prospective randomisée qui paraît impossible à réaliser et mal adaptée à un risque rare. D'un autre côté, l'étude des cas se heurte à la définition des critères d'imputabilité. Ceux-ci ne sont pas publiés mais l'on subodore qu'ils sont encore plus difficiles à déterminer que ceux des hépatites médicamenteuses dont nous connaissons par ailleurs les limites et les difficultés de recueil.

## Et les autres suspicions ?

Le vaccin anti-VHB fait l'objet d'interrogations dans plusieurs domaines de la pathologie :

- des maladies auto-immunes [9, 11] ;
- des affections hématologiques [9].

Les interrogations sur les composés en cause se sont précisées.

— Le mercure. — Les vaccins sont fabriqués avec un antiseptique, le thiomersal, contenant du mercure. Aux Etats-Unis, à la suite d'une communication sur ce risque, la vaccination des nouveau-nés a décliné de 84 % avant juillet 1999 à 43 % en mars 2000. En décembre 1999, un nourrisson de 3 mois, né d'une mère porteuse de l'antigène HBs, est décédé d'une hépatite fulminante. Depuis, le CDC d'Atlanta a précisé qu'il n'y avait plus de thiomersal dans les vaccins et qu'il était urgent de reprendre la vaccination anti-VHB des nouveau-nés [12].

— L'aluminium. — La myofasciite à macrophages a été décrite en France en 1998. La cause en serait le retard à l'élimination de l'aluminium issu du vaccin. Récemment, son association à des désordres proches de la sclérose en plaques a été évoquée [13].

## Analyse des comportements

L'échec actuel de la diffusion de la vaccination anti-hépatite B chez le nourrisson est multifactoriel.

### Aspect scientifique

Les médecins du pays de Claude Bernard n'ont pas tous donné l'exemple d'une analyse rigoureuse. D'un côté, on trouve les partisans d'un vaccin sûr qui se basent sur les études épidémiologiques mais occultent une vision globale et multidisciplinaire de la problématique. De l'autre côté, on trouve des praticiens qui, ayant observé une maladie dans les semaines suivant une vaccination, sont convaincus de l'imputabilité de cette dernière dans une sorte de pensée otage de la défense de leur malade. En fait, ce type de problème est complexe et nécessite une bonne information. Les données de pharmacovigilance également sont insuffisamment connues et développées par manque de moyens : pourquoi le principe de précaution ne s'applique-t-il pas à ce domaine alors que l'hémovigilance englobait des moyens considérables ?

Pourquoi refuser un certain crédit à la méthode d'imputabilité des hépatites médicamenteuses à des affections neurologiques (en particulier les observations comportant des réintroductions), alors que les hépatologues la prônaient il y a 20 ans en raison de la rareté des hépatites médicamenteuses immuno-allergiques ? Des neurologues experts de cette problématique sont convaincus de l'imputabilité du vaccin dans plusieurs observations comportant une ou des réintroduction(s). Cependant, les deux dernières études [14, 15] ont fait basculer l'avis des neurologues français [16] pour innocenter le vaccin, comme en témoigne la conférence de consensus sur la sclérose en plaques de 2001.

## Aspects anthropologiques

### LA DÉRIVE SOCIOLOGIQUE

En dépit de leur succès dans le contrôle et l'élimination des maladies infectieuses graves, les vaccins font l'objet plus souvent de controverses que de compliments [8].

Les perceptions d'un risque sont amplifiées quand le risque résulte d'un acte humain délibéré plutôt que d'un événement naturel fortuit, quand la conséquence est incapacitante et quand le bénéfice attendu est non lisible [17]. Les hypothèses peuvent devenir alors des faits, bien avant que les données essentielles soient disponibles.

Quand une proportion notable de la population reçoit un vaccin, il est inévitable que des maladies surviennent après son administration. Si la cause de la maladie est inconnue, il est compréhensible que des sujets vaccinés, ainsi que quelques médecins, puissent confondre séquence et conséquence [8]. Pourtant, il faut bien distinguer le risque attribué et le risque attribuable. Ainsi, une étude récente a montré que le taux d'effets secondaires attribués au vaccin anti-VHB chez des enfants était de 47,5 % dans les 4 semaines suivant les 3 doses alors que le risque attribuable était de 10,6 % [18].

L'aspect vénal de la judiciarisation est bien connu aux Etats-Unis [19] et risque de produire un effet boomerang en France.

### L'AVIS DES PHILOSOPHES [1]

Au XVIII<sup>e</sup> siècle, le risque de décès de la petite vérole (variole) était de 1 sur 8 alors que celui de l'inoculation de la vaccine était de 1 sur 300. Une polémique s'engagea donc, et les plus célèbres protagonistes furent Voltaire, Rousseau, d'Alembert et Kant. L'avis du philosophe et mathématicien d'Alembert (1760) fut requis par Frédéric II de Prusse : « *Celui qui se fait inoculer est à peu près dans le cas d'un joueur qui risque 1 contre 200 de perdre tout son bien dans la journée, pour l'espérance d'ajouter à ce bien une somme inconnue et même assez petite, au bout d'un nombre d'années fort éloigné et lorsqu'il sera beaucoup moins sensible à la jouissance de cette augmentation de fortune. (...) Pour chaque individu, l'intérêt de sa conservation particulière est le premier de tous ; l'Etat, au contraire, considère tous les citoyens indifféremment et, en sacrifiant une victime sur cinq, il lui importe peu de savoir quelle sera la victime, pourvu que les quatre autres soient conservées. (...) Mais que, en monarchie aussi équitable que sage, il croit qu'on doit laisser aux citoyens liberté pleine et entière de se livrer ou de se refuser à cette opération.* » Ces propos tant philosophiques qu'épidémiologiques sont toujours d'une actualité surprenante.

### ASPECT POLITIQUE

Le chantre du principe de précaution a pris un terrible risque sur le plan de la communication en 1998 : pourquoi avoir transformé un doute scientifique en doute public en le médiati-

sant ? Le principe de précaution appliqué aux seuls effets secondaires présumés et non aux bénéfiques attendus ne serait-il pas une flagornerie politique démagogique et manichéenne ? En 2001, un député a proposé la création d'une commission d'enquête parlementaire sur la campagne de vaccination lancée en 1994, mais cette demande n'a pas été suivie. La France est relativement isolée d'un point de vue scientifique et gouvernemental. De plus, à l'étranger, la subtilité de la suspension de la vaccination uniquement par les médecins scolaires n'est pas perçue mais remplacée par le message déformé stipulant que la vaccination de populations est suspendue ou que la sclérose en plaques est une contre-indication [19].

### LE RÔLE DES MÉDIA

Les journalistes ont eu des rôles divers. Certains ont joué le jeu démagogique de la polémique avec une présentation des faits tronquée et tendancieuse. D'autres ont fait correctement leur métier d'information. Les insuffisances des médias pour l'information médicale ont été récemment évaluées [20].

### LE RÔLE DES INDUSTRIELS

L'industrie pharmaceutique n'est probablement pas le meilleur témoin ou acteur dans cette affaire. La campagne de communication s'avère en effet rétrospectivement perfectible.

### LE RÔLE DE LA JUSTICE

En 2001, la cour d'appel de Versailles a condamné le laboratoire Smithkline Beecham (qui s'est pourvu en cassation) à indemniser deux femmes victimes de sclérose en plaques. Les juges ont reconnu qu'il n'y avait pas de preuves scientifiques : « *Il n'est pas possible d'établir un lien de causalité direct et certain* ». Cependant, la cour a fondé sa décision sur des « *présomptions graves, précises et concordantes* » ; toujours le très médiatique principe de précaution à sens unique. Qu'en sera-t-il lorsque les victimes du VHB auront pris conscience de leur perte de chance (cf. le cas du nourrisson décédé aux États-Unis) ? Faudra-t-il que cet aspect soit envisagé dans la loi sur l'aléa thérapeutique ? On imagine les difficultés.

## Communication

### Communication scientifique

Le dossier des effets secondaires présumés n'est pas clos. La difficulté d'obtenir des informations nuit à la clarté du débat scientifique. Les nombreuses études françaises n'ont fait l'objet à ce jour l'objet que de deux publications sous forme d'article original dans une revue scientifique [5, 21]. Il y a là un autre paradoxe entre la sur-médiatisation et la sous-information scientifique. Rappelons que les données des centres de pharmacovigilance n'ont pas été publiées dans des revues scientifiques.

### Communication médiatique

La communication des scientifiques dans les médias doit être homogène pour ne pas nuire à la perception d'un grand public déjà perplexe et donc méfiant. Les scientifiques doivent être prudents quant à la nature des médias qui les sollicitent. Ainsi peut-on s'étonner que le vice-président de la Commission nationale de Pharmacovigilance ait accordé une interview défavorable au vaccin à un journal détracteur [22].

### Communication individuelle

Le public est mal informé sur les vaccinations [23]. Nous devons faire un effort concerté pour éduquer chacun sur ce que

**Tableau I.** – Les arguments des sociétés savantes pour la communication en faveur de la vaccination anti-VHB du nourrisson, d'après [1] et [6].

*Arguments from Scientific Societies for communication in favour of Hepatitis B vaccination in newborns, according to [1] and [6].*

S'il est exact que le risque de contamination par le VHB est faible chez l'enfant jeune, sa vaccination prend néanmoins toute son importance pour les raisons suivantes :

- Le taux de passage à la chronicité de l'hépatite B est très élevé chez l'enfant.
- C'est pendant la petite enfance que les vaccinations sont le mieux réalisées.
- Le risque neurologique hypothétique n'a jamais été observé chez le nourrisson.
- Le vaccin est très immunogène.
- Il faut y ajouter l'argument de l'équité sociale car les groupes à risque échappent à la vaccination.

**Les données scientifiques sont incontestablement en faveur de la vaccination anti-VHB systématique du nourrisson et du jeune enfant.**

« font » et « ne font pas » les vaccins et sur le fait qu'une séquence chronologique n'est pas une relation de cause à effet.

L'hépatogastroentérologue doit avoir un rôle pédagogique triple, à l'égard des autres médecins, notamment le médecin généraliste et le pédiatre, car il est le mieux placé pour connaître les complications de l'hépatite B et les difficultés de son traitement, à l'égard du patient, et à celui du grand public par des actions de communication directe à l'instar de ce qui a été réalisé dans quelques villes sous la forme de réunions d'information sur les hépatites virales.

### Le message à délivrer

Nous reproduisons, dans le tableau I, l'avis, actualisé, des sociétés savantes [6].

## Conclusions

Le vaccin anti-VHB est un vaccin très efficace, le premier à diminuer l'incidence d'un cancer [24], alors que le traitement de l'hépatite chronique B est d'efficacité très modeste, en particulier chez l'enfant [25]. C'est un fait acquis. Mais la science n'est pas tout. Le public est suspicieux. Une approche anthropologique est nécessaire. La possibilité d'effets secondaires très rares mais graves suggère de ne pas banaliser la vaccination qui reste un geste médical. En l'occurrence, il est officiellement recommandé de rechercher les antécédents personnels et familiaux d'atteintes démyélinisantes de type sclérose en plaques face auxquels l'avantage du vaccin doit être évalué de façon adaptée à chaque cas. La conférence de consensus sur la sclérose en plaques de 2001 n'a pas repris cette recommandation.

Cette affaire est révélatrice de plusieurs comportements instinctifs de la société. Elle nous délivre plusieurs messages simples. Face à la science, et même chez les scientifiques, le cœur a ses raisons que la raison ne connaît point [26]. La communication est un enjeu complexe qui s'accommode mal de l'improvisation. Il faut donc allier rigueur scientifique et humanisme. Plus trivialement, la pharmacovigilance des vaccins doit être améliorée. En France, la vaccination doit être recommandée chez le nourrisson.

La désaffection actuelle du vaccin dans cette population cible nous rappelle qu'en santé publique, il faut améliorer notre culture de la communication et de l'éthique. Actuellement, deux grands

types d'éthique s'opposent : l'éthique utilitariste chez les anglo-saxons et l'éthique kantienne basée sur la raison en Europe continentale avec ses trois principes : bienfaisance, équité et autonomie [27]. Laissons dans ce registre à d'Alembert, contemporain de Kant et s'exprimant sur la vaccine, le soin de conclure :

« L'inoculation mérite d'être encouragée. Voilà, ce me semble le parti que doit prendre le gouvernement sur cet important objet. A l'égard des particuliers, j'ai tâché de leur présenter la question par toutes les faces et, après avoir balancé le pour et le contre, de leur exposer les motifs qui paraissent devoir les déterminer ; c'est à eux à voir maintenant ce qu'ils ont à faire. »

C'est à nous, médecins, d'informer.

## RÉFÉRENCES

1. Calès P. Vaccination anti-hépatite B : modalités pratiques et histoire d'une polémique. *Hepato-Gastro* 2000;7(n° spec) : 34-9.
2. Calès P. Vaccination anti-hépatite B et risque de sclérose en plaques : études cas-témoins. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:927-9.
3. Herroelen L, De Keyser J, Ebinger G. Central-nervous system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 1991;338:1174-5.
4. Siegrist CA. Retour sur un psychodrame collectif. *La Recherche* 2000;329:80-4.
5. Lévy-Bruhl D, Rebière I, Désenclos JC, Drucker J. Comparaison entre les risques de premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës et les bénéfices de la vaccination contre l'hépatite B. *BEH* 1999;9:33-5.
6. [http : //www.go.to/afef](http://www.go.to/afef).
7. Marshall E. A shadow falls on hepatitis B vaccination effort. *Science* 1998;281:630-1.
8. Gellin BG, Schaffner W. The risk of vaccination. The importance of negative studies. *N Eng J Med* 2001;344:372-3.
9. AFSSAPS. Vaccination anti-hépatite B. Mise à jour des connaissances et des études pharmacologiques. Février 2000. [http : //www.agmed.sante.gouv.fr/](http://www.agmed.sante.gouv.fr/).
10. Jefferson T, Heijbel H. Demyelinating disease and hepatitis B vaccination : is there a link ? *Drug Saf* 2001;24:249-54.
11. Fisher MA, Eklund SA, James SA, Lin X. Adverse events associated with hepatitis B vaccine in U.S. children less than six years of age, 1993 and 1994. *Ann Epidemiol* 2001;11:13-21.
12. Impact of the 1999 AAP/USPHS joint statement on thimerosal in vaccines on infant hepatitis B vaccination practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:94-7.
13. Authier FJ, Cherin P, Creange A, Bonnotte B, Ferrer X, Abdelmoumni A, et al. Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain* 2001;124:974-83.
14. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001;344:327-7.
15. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2001;344:319-26.
16. Brassat D. Vaccination contre l'hépatite B et SEP : vers la fin d'une polémique. *Abstract Gastro* 2001;157:6-7.
17. Ball LK, Evans G, Bostrom A. Risky business : challenges in vaccine risk communication. *Pediatrics* 1998;101(3Pt1):453-8.
18. De Serres G, Duval B, Boulianne N, Rochette M, Dionne M, Fradet MD, et al. Importance of attributable risk in monitoring adverse events after immunization : hepatitis B vaccination in children. *Am J Public Health* 2001;91:313-5.
19. Zucker SD. The hepatitis B vaccine : sorting through the B.S. about M.S. *Gastroenterology* 2001;120:1880-2.
20. Moynihan R, Bero L, Ross-Degnan D, Henry D, Lee K, et al. Coverage by the news media of the benefits and risks of medications. *N Engl J Med* 2000;342:1645-50.
21. Touzé E, Gout O, Verdier-Taillefer MH, Lyon-Caen O, Alépérovitch A. Premier épisode de démyélinisation du système nerveux central et vaccination contre l'hépatite B : étude cas-témoins pilote. *Rev Neurol (Paris)* 2000;156:242-6.
22. Etudes à propos du vaccin hépatite B. *Alternative Santé-L'impatient* 2001;277:14-7.
23. Gellin BG, Maibach EW, Marcuse EK. Do parents understand immunizations ? A national telephone survey. *Pediatrics* 2000;106:1097-102.
24. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997;336:1855-9.
25. Roberts EA. Why treat chronic hepatitis B in childhood with interferon  $\alpha$  ? *Gut* 2000;46:591-3.
26. Pascal. Pensées.
27. Kahn A. Et l'homme dans tout ça ? Plaidoyer pour un humanisme moderne. Paris : Nil éditions, 2000.