

Vaccin contre le papillomavirus : l'Europe accusée

Des médecins danois ont déposé plainte contre l'Agence européenne des médicaments qui aurait biaisé une expertise du vaccin contre le cancer du col de l'utérus

COPENHAGUE - envoyé spécial

Cette fois, ce ne sont pas des associations de malades qui se plaignent, mais des institutions médicales au-dessus de tout soupçon de croisade anti-vaccins. Lundi 5 décembre, les services de la médiatrice européenne ont déclaré recevables les aspects majeurs d'une plainte déposée contre l'Agence européenne des médicaments (EMA) par le Nordic Cochrane Centre, ainsi que d'autres institutions, médecins ou chercheurs.

Les plaignants accusent l'agence européenne d'« incurie » dans le traitement d'une alerte de médecins danois suspectant des effets indésirables – rares mais sérieux – consécutifs à la vaccination contre le papillomavirus (HPV), virus à l'origine de cancers du col de l'utérus. La plainte, détaillée sur plus de cinquante pages, jette une lumière crue sur les procédures de l'agence chargée des autorisations de mise sur le marché des médicaments dans l'Union européenne (UE).

L'affaire commence à l'été 2015. Louise Brinth, médecin à l'hôpital

Frederiksberg de Copenhague, signale aux autorités sanitaires danoises plusieurs dizaines de cas de jeunes filles ayant été vaccinées contre le HPV et ayant présenté, dans les mois suivants, des troubles peu spécifiques, rassemblés sous diverses appellations : « syndrome de fatigue chronique », « syndrome douloureux régional complexe », « syndrome de tachycardie orthostatique posturale »...

Epuisement tenace, vertiges, douleurs musculaires ou articulaires persistantes, nausées et migraines, troubles de l'attention et de la mémoire : les effets peuvent être très invalidants. En 2013, au Japon, une alerte semblable a con-

duit les autorités locales à retirer leur recommandation aux vaccins anti-HPV. Le Danemark saisit la Commission européenne. Celle-ci demande à l'EMA d'examiner la possibilité d'un lien avec les vaccins anti-HPV, notamment Gardasil et Cervarix. Quelques mois plus tard, en novembre 2015, l'agence européenne rend publique une opinion de quarante pages, écartant tout lien de causalité...

« Nous ne disons pas que ce lien de causalité est certain ou que le

rapport bénéfice/risque de ces vaccins est défavorable, dit Peter Gotzsche, l'un des plaignants, professeur de médecine et directeur de la branche scandinave du réseau Cochrane, groupe international de médecins et chercheurs indépendants dont les analyses de la littérature biomédicale font autorité. Ce que nous contestons, c'est la manière dont l'EMA a traité cette alerte. » Avec Ralph Edwards – du centre de surveillance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à Uppsala (Suède) –, Tom Jefferson (Centre for Evidence-Based Medicine de l'université d'Oxford) et Karsten Juhl Jorgensen (Nordic Cochrane Centre), le médecin danois obtient en 2015 un rapport intermédiaire confidentiel de 256 pages de l'EMA. Une fuite instructive.

Des experts « très critiques »

« Ce rapport confidentiel raconte une tout autre histoire que l'opinion rendue publique, qui dédouane les vaccins en donnant une impression d'unanimité des experts, explique M. Gotzsche. Dans le rapport confidentiel, on voit au contraire que certains d'entre eux se montrent très critiques vis-à-vis de certains arguments. » Par exemple, l'EMA estime que la fréquence des troubles observés dans la population est conforme aux niveaux at-

tendus. Bref, que les vaccins anti-HPV ne les ont pas fait grimper. « Cet argument est répété près d'une dizaine de fois dans l'opinion officielle de l'EMA alors que, dans le rapport confidentiel, des experts expriment de sérieux doutes sur sa solidité », souligne M. Gotzsche.

Interrogée, l'EMA assure qu'un consensus a été en définitive atteint et que « le premier rapport contenait un certain nombre d'hypothèses et de questions à traiter, qui ont été discutées et résolues dans le rapport final ».

Le rapport préliminaire recèle pourtant d'autres surprises. Au contraire du texte rendu public, il précise en préambule les conditions de confidentialité auxquelles sont soumis les experts de l'EMA. « Vous êtes tenu à une obligation de confidentialité à vie, précise l'avertissement. [Celle-ci] in-

clut, par exemple, le fait qu'il y ait eu une réunion, que vous y ayez participé, son ordre du jour, ses participants, tous les éléments de discussions, son issue, les produits et les entreprises concernés. » Toute documentation relative à l'expertise « doit être stockée dans un endroit sûr ou détruite ». De telles conditions sont elles-mêmes confidentielles. « Avant de mettre la main sur ce rapport, nous ignorions le niveau de secret auquel sont astreints ceux qui participent aux travaux de l'EMA », confie M. Gotzsche.

Les plaignants s'interrogent en outre sur les raisons pour lesquelles l'agence a écarté certains experts des délibérations pour cause de conflits d'intérêts, tandis que le président de l'un des groupes scientifiques de l'EMA, Andrew Pollard (université d'Oxford) a été maintenu. Or ce dernier a, notamment, mené quatre études financées par GlaxoSmithKline (GSK) ou Sanofi, entre 2010 et 2014. De plus, selon nos informations, sa

déclaration d'intérêts à l'EMA omet de mentionner certains soutiens financiers de fabricants des fameux vaccins à son institution. L'intéressé n'a pas répondu aux sollicitations du Monde.

La méthodologie est aussi interrogée. « Dans toute la documentation à laquelle nous avons eu accès, nous n'avons vu aucune trace d'une analyse indépendante des données par les experts de l'EMA, explique Tom Jefferson, coauteur de la plainte. L'EMA a posé une série de questions aux fabricants, qui ont interrogé eux-mêmes leurs propres bases de données. Mais l'EMA n'a pas vérifié ces données, elle n'a pas conduit les analyses par elle-même ! C'est comme si vous demandiez au chat de surveiller le lait... » Cette question est cruciale. « Les entreprises pharmaceutiques

Les conditions de confidentialité auxquelles sont soumis les experts de l'EMA interrogent

sont tenues d'enregistrer dans leurs bases de données les signalements d'effets secondaires de leurs médicaments, décrypte Anne Chailleu, présidente du Formindep, l'association qui milite, en France, pour une formation médicale indépendante. Mais un même trouble est parfois indexé de plusieurs façons, aussi la manière d'interroger une base de données est importante ; en fonction des mots-clés recherchés, les résultats peuvent être très différents. »

« C'est grotesque »

En témoigne un échange de lettres entre le Conseil national de santé danois et Sanofi Pasteur MSD, ré-

vélé en octobre 2015 par le quotidien *Berlingske*. « En 2014, les autorités sanitaires danoises avaient demandé à Sanofi Pasteur MSD [qui commercialise le Gardasil] d'interroger leur base de données pour rechercher des cas de syndrome de tachycardie orthostatique posturale, et la société avait cherché de telle manière que le nombre de cas sortis soit très bas, écrivent les plaignants. Le Conseil national de santé l'a découvert parce que seuls trois des vingt-six cas enregistrés au Danemark apparaissaient. »

Ce précédent, ainsi que la persistance de l'EMA à se fier aux analyses conduites par les fabricants, ulcère les plaignants. « C'est grotesque, tempête M. Gotzsche. Tout le monde sait que les firmes ont tout intérêt à minimiser ce qu'il y a dans leurs registres. » De son côté, l'EMA répond que d'autres sources de données ont été consultées, comme la littérature scientifique ou la base EudraVigilance, qu'elle maintient, et qui rassemble les

« Nous n'avons vu aucune trace d'une analyse indépendante des données par les experts de l'EMA »

TOM JEFFERSON
coauteur de la plainte

effets indésirables suspectés. L'EMA a aussi demandé aux entreprises de consulter leur base de données d'études cliniques. « Là encore, l'EMA a demandé aux industriels de conduire eux-mêmes l'analyse, explique M. Jefferson. En outre, certaines études n'ont pas été prises en compte, sans que les raisons de cette sélection soient clairement expliquées. »

« Inconduite scientifique »

Ce n'est pas tout : les études cliniques en question comparent des

groupes recevant le vaccin et des groupes recevant un placebo. « Or dans toutes les études cliniques sur ces vaccins, à l'exception d'une seule de petite taille, les placebos présumés ne sont pas des placebos puisqu'ils contiennent l'adjuvant à base d'aluminium, neurotoxique à hautes doses, ou parce que ces placebos sont d'autres vaccins, écrivent les plaignants. L'EMA n'a pas considéré ce problème fondamental dans son rapport (...). Nous considérons cela comme une inconduite scientifique. »

L'agence européenne répond qu'elle se conforme ainsi à la réglementation et que des décennies de recherche épidémiologique écartent tout risque lié à l'aluminium vaccinal. Un fait cependant contesté par plusieurs médecins et chercheurs. Le professeur Romain Gherardi (Centre expert en pathologie neuromusculaire de l'hôpital Henri-Mondor à Créteil) a formulé ces dernières années l'hypothèse que l'aluminium vaccinal

soit à l'origine d'effets indésirables rares, proches de ceux observés au Danemark ou au Japon.

Des chercheurs du Centre de surveillance de l'OMS à Uppsala – dont certains associés à la plainte contre l'EMA – viennent à ce sujet de publier, à partir de leur propre base de données, une étude dans *Drug Safety*. Sans pouvoir établir de causalité ni remettre en cause l'utilité des vaccins anti-HPV, leur analyse « révèle des signalements supplémentaires d'effets indésirables sérieux suivant la vaccination contre le HPV, dont les symptômes recouvrent ceux des cas récemment signalés ». ■

STÉPHANE FOUCART

En France, une concertation citoyenne déconcertante

L'indépendance et la transparence du comité chargé de rétablir la confiance à l'égard des vaccins font débat

Remis le 30 novembre, le rapport de conclusions du Comité d'orientation de concertation citoyenne de la vaccination suscite déjà des questions. Le but de cette vaste concertation, demandée par la ministre de la santé, Marisol Touraine, en janvier, est de rétablir la confiance à l'égard des vaccins, très érodée en France, où le taux de couverture vaccinale est l'un des plus faibles d'Europe.

Ce débat public a été confié à un comité indépendant de seize personnes représentant la société civile, des professionnels de santé, des chercheurs en sciences humaines et sociales et présidé par le professeur Alain Fischer, spécialiste en immunologie pédiatrique, avec pour vice-présidente Claude Rambaud, coprésidente du Collectif interassociatif sur la santé (CISS).

L'indépendance et la transparence de ce comité font débat. Les déclarations publiques d'intérêts de trois des seize membres du comité d'orientation mentionnent des liens d'intérêt avec des laboratoires développant des vaccins, comme l'a indiqué l'Agence de presse médicale, le 2 décembre. Par ailleurs, la déclaration d'intérêts du professeur Thierry May, chef du service de maladies infec-

Des membres du comité ont des liens d'intérêt avec des laboratoires développant des vaccins

tieuses et tropicales au CHU de Nancy, membre de ce comité, ne mentionne pas des dizaines de conventions et avantages avec des laboratoires pharmaceutiques, dont MSD et Sanofi, qui figurent pourtant sur le site Transparence.gouv, mis en place par le ministère de la santé pour rendre accessible les liens d'intérêt.

En outre, Claire-Anne Siegrist, professeur de vaccinologie et de pédiatrie à l'université de Genève, elle aussi membre du comité, entretient des liens avec DBV Technologies, qui étudie un vaccin épicutané sous forme de patch de rappel contre la coqueluche. Claire-Anne Siegrist siège également au conseil de la biotech française depuis 2013. « Le comité a jugé que les compétences mondialement reconnues du professeur Siegrist en matière de re-

cherche académique apportent un éclairage indispensable aux propositions du rapport », répond au Monde le professeur Fischer.

« Ce comité d'orientation n'est pas un comité d'experts et ne répond pas aux exigences de la charte de l'expertise », poursuit Alain Fischer. Une déontologue s'est exprimée sur « les conditions d'inclusion-exclusion des membres ». Le critère principal : « ne pas percevoir d'émoluments à titre personnel, issus notamment de l'industrie pharmaceutique ».

« Fiasco déontologique »

« Ces liens d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique sont pour certains à un degré suffisant pour les écarter de l'expertise sanitaire publique », pointe pourtant l'association pour une information médicale indépendante Formindep. Cette question des liens d'intérêt a aussi été dénoncée par l'association Entraide aux malades de la myofasciite à macrophages (E3M), très active dans le combat pour des vaccins sans aluminium.

Autre critique adressée au comité : le professeur Fischer n'a pas mentionné le prix Sanofi-Institut Pasteur reçu pour ses recherches sur les déficits immunitaires, d'un montant de 100 000 euros. « Cette récom-

pense n'est en rien une collaboration avec le laboratoire Sanofi et n'entre pas dans le cadre de la déclaration d'intérêts, se défend-il. Elle n'est pas dissimulée. »

Pour Formindep, en revanche, « le fait de ne pas avoir déclaré tous les liens dans les déclarations d'intérêts peut être de nature à jeter le doute sur la transparence ». L'association évoque un « fiasco déontologique ». « Promouvoir une réelle pédagogie de la transparence », est l'un des axes majeurs affichés par le comité.

Le professeur Fischer rappelle que la transparence a été respectée dans le cadre de ce « comité indépendant et pluridisciplinaire qui a mis en ligne l'ensemble des documents ». « Ne jetons pas l'opprobre sur un travail qui a recueilli tous les points de vue », avertit un médecin de santé publique.

« Tout lien d'intérêt n'est pas un conflit d'intérêts », rappellent les services de Marisol Touraine

Un dernier point sème le trouble. De son propre chef, le comité a proposé que le futur comité technique des vaccinations de la Haute Autorité de santé étende le vaccin contre le papillomavirus (HPV) aux garçons. Cette proposition n'a pourtant été évoquée ni par le jury des professionnels de

santé ni par celui des citoyens.

Ce vaccin est actuellement recommandé, en France, pour les jeunes filles de manière à lutter contre le cancer du col de l'utérus, mais le taux de vaccination ne cesse de baisser et se situe à 14 %. Daniel Floret, ancien président du comité technique des vaccinations, estimait même,

lors d'une audition cet été, qu'une telle option aurait « un bénéfice individuel direct très faible » pour les garçons.

Que va faire la ministre de la santé ? En guise de réponse à nos questions, les services de Marisol Touraine rappellent simplement : « Tout lien d'intérêt n'est pas un

conflit d'intérêts. » « Les déclarations publiques d'intérêts sont remplies par les personnes elles-mêmes, sous leur responsabilité. Ce système diffère du dispositif transparence santé, dispositif bien plus large. » La ministre promet des mesures... prochainement. ■

PASCAL SANTI