Entraide aux Malades de Myofasciite à Macrophages

LE DOSSIER NOIR DU DTPolio®

Continuons à exiger la vérité

« [Les familles] ***doivent également avoir le choix de faire procéder aux vaccinations obligatoires par des vaccins sans sel d'aluminium, d'autant plus que cela était le cas jusqu'en 2008*** **»**

Marisol Touraine 20 avril 2012

« *L'obligation de subir nous donne le droit de savoir* »

Jean Rostand

Mars 2016

Association E3M - agréée comme association représentative des usagers par le Ministère de la Santé
www.asso-e3m.fr - contact@asso-e3m.fr - Tél : 06 15 82 03 47 siège social : Le Barrail 33410 Monprimblanc

Table des matières

Préambule et Synthèse 3

A. Le contexte légal et sanitaire en 2008 5
1. Obligation vaccinale pour les enfants : ce que dit la loi 5
2. Obligation vaccinale pour certaines professions : ce que dit la loi 5
3. Pour appliquer la loi jusqu'en 2008 : DTPolio et Revaxis 5

B. Juin 2008 : la suspension du DTPolio® par le fabricant 6
1. L'annonce de la suspension pour « hausse d'effets indésirables » 6
2. La suspicion sur la réalité des effets indésirables a été immédiate 6
3. La découverte de la falsification des données 7

C. La stratégie ayant abouti à la suspension du DTPolio® 10

D. Le rôle de l'Agence du médicament et du Ministère de la santé 13
1. L'AFSSAPS ne pouvait ignorer l'incohérence des données fournies par Sanofi 13
2. Le Ministère de la Santé : complice ou opportuniste ? 14

E. Les engagements des autorités de santé pour pallier à l'absence du DTPolio® 16
1. Une suspension à durée limitée - L'étude Sanofi Pasteur 16
2. En attendant les résultats de l'étude Sanofi Pasteur : un « kit DTVax + Imovax polio » pour les nourrissons, et le Revaxis pour vacciner les enfants de plus de 6 ans et les adultes 17

F. Des engagements qui mettent en péril la santé de la population 17
1. Le kit « DTVax + Imovax Polio » est non conforme aux recommandations de l'AFSSAPS 17
2. Etude Sanofi Pasteur (Revaxis *vs* DTPolio®) : les résultats sont connus, mais dissimulés. 18
3. Le Revaxis : un vaccin non protecteur, ce qu'ignorent les utilisateurs 18
   - Trois études montrent une grave inefficacité du Revaxis® : 18
   - Les autorités sanitaires ont connaissance de cette inefficacité : 19
   - Six questions importantes découlent de ces constats 19

Conclusion 20

ANNEXES 21

Annexe 1 - Documents Sanofi 20 mai 2008 - les preuves de la falsification 22

Annexe 1 bis - Documents Sanofi 19 juin 2008 - Tableau des effets indésirables 23

Annexe 1 ter - Tableau AFSSAPS sur les effets indésirables 28

Annexe 2 - La disparition du DTPolio® répond à une logique industrielle et financière 30

Annexe 3 - Des vaccins DTPolio® vendus jusqu'en 2014 malgré l'alerte officielle 32

Annexe 4 - L'étonnante courbe des ventes du Revaxis 33

Annexe 5 - Tout savoir sur la faible efficacité du Revaxis 34

Annexe 6 - Le témoignage de Karen 51

Préambule et Synthèse

2016 sera l'année du débat sur la vaccination, a annoncé Marisol Touraine, Ministre de la santé. L'une des questions centrales de ce débat concernera le maintien ou non de l'obligation vaccinale.

Celle-ci est actuellement en vigueur pour certaines professions (dans le domaine de la santé notamment), mais aussi pour les enfants entrant en collectivités qui doivent être vaccinés contre la diphtérie, le tétanos et la polio.

Nous savons d'ores et déjà que la situation actuelle ne perdurera pas. Les propos du Haut Conseil de Santé publique sont très explicites : « ***Le maintien ou non de l'obligation vaccinale en population générale relève d'un choix sociétal méritant un débat que les autorités se doivent d'organiser ; si ce principe est maintenu, la liste des vaccins obligatoires doit être révisée*** ».

La vaccination obligatoire pour les enfants contre les seules diphtérie, tétanos et polio ne sera donc plus en vigueur dans quelques mois.

Doit-on pour autant cesser de parler du « fameux DTPolio », ce vaccin dont la disparition est une des causes de la perte de confiance des français dans la vaccination, à l'origine de ce débat annoncé par la Ministre de la santé ?

- ☞ Non, car **la présence d'aluminium dans de nombreux vaccins, que ceux-ci soient obligatoires, exigés à l'entrée des collectivités ou fortement recommandés, reste un problème de santé publique majeur.** Nous devons continuer à agir *pour des vaccins sans aluminium*, car nous connaissons l'impact des effets indésirables de cet adjuvant. Il nous faut notamment promouvoir l'utilisation du phosphate de calcium comme adjuvant alternatif aux sels d'aluminium, mais aussi exiger le retour de vaccins sans adjuvant, tels que le DTPolio®.

- ☞ Non, car **la lumière n'a jamais été faite sur les conditions de la disparition du DTPolio®**, un vaccin essentiel à la santé publique. Il n'est pour nous pas question de laisser classer cette affaire et de « passer à autre chose », pour trois raisons :
  - → En l'absence du DTPolio®, la population a été vaccinée avec des vaccins contenant de l'aluminium. Et certaines personnes ont vu leur vie brisée par les effets indésirables de cet adjuvant. Cela doit être reconnu, et les victimes doivent être indemnisées pour qu'elles aient enfin les moyens de vivre dignement ;
  - → Le droit a été bafoué. Des données ont été falsifiées par le fabricant, Sanofi Pasteur. La justice est saisie, mais nous attendons aussi qu'une enquête soit menée, à l'initiative du gouvernement ou des parlementaires ;
  - → L'Histoire de la suspension du DTPolio® est exemplaire. Son analyse peut contribuer à ce que l'organisation de notre santé publique soit revue, et que le Bien Commun soit au centre des décisions à venir.

Cette nouvelle édition du « dossier noir du DTPolio® » revient sur les conditions de la suspension de ce vaccin, qui était le seul à correspondre à l'exigence d'obligation vaccinale de l'Etat pour les nourrissons et les enfants entrant en collectivités. **La nouvelle présentation des faits vise à donner plus de clarté à la démonstration.**

Nous apportons aussi de nouvelles informations. L'Agence du médicament et le ministère de la santé n'ont cessé de répéter que le DTPolio® pouvait être remplacé par un kit « DTVax + Imovax polio » pour les nourrissons et les enfants de moins de 6 ans, et par le Revaxis pour les enfants de plus de 6 ans et les

adultes. Ces affirmations ont notamment été émises lors des débats à l'Assemblée Nationale sur la loi de santé, en 2015. **Or ces vaccins de substitution présentent de graves lacunes** :

→ **le kit « DTVax + Imovax polio » contient non seulement de l'aluminium mais aussi du thiomersal**, composé notamment de mercure. En juillet 2000, l'AFSSAPS (relayant l'OMS) a demandé aux laboratoires de « retirer au cours des prochains mois le thiomersal des vaccins concernés »... A juste titre lorsque l'on connait la forte neurotoxicité du mercure ;

→ **Le Revaxis ne protège pas correctement la population.** Un quart des personnes ayant reçu ce vaccin aurait une « protection non assurée » contre la diphtérie. Un tiers de ces mêmes personnes auraient une protection faible contre le tétanos. **Une situation que les français ignorent mais que les autorités de santé connaissent.** Celles-ci nous parlent régulièrement des risques d'épidémie de diphtérie, par exemple. Que se passera-t-il alors pour les personnes non ou peu immunisées ?

Ceci est inacceptable, car les mêmes études à l'origine de la découverte de la faible efficacité du Revaxis démontrent aussi la grande efficacité du DTPolio®…

Résumons-nous :

- **Un vaccin conforme à l'obligation vaccinale est utilisé depuis 42 ans, à la satisfaction générale. Il est peu cher et efficace, et ne contient pas d'aluminium ;**
- **Le fabricant n'hésite pas à falsifier des données pour le retirer du marché et mettre à sa place des vaccins plus chers, moins efficaces et contenant des neurotoxiques ;**
- **Les autorités sanitaires s'inclinent ; ou sont complices, la question se pose légitimement.**

Qui est responsable de la désaffection des français vis-à-vis de la vaccination :

- **Ceux qui lancent les alertes sur les risques liés à la présence d'aluminium ou de mercure dans les vaccins, sur les dysfonctionnements de notre système de santé ?**
- **Ou ceux qui se comportent d'une manière profondément indigne et criminelle ?**

A. Le contexte légal et sanitaire en 2008

1. Obligation vaccinale pour les enfants : ce que dit la loi

En France, tout enfant doit être vacciné avant d'entrer en collectivité contre trois maladies : la diphtérie (D), le tétanos (T), et la polio (P), sauf contre-indication médicale reconnue (article L3111 du code de la santé publique).

La justification doit être fournie lors de l'admission dans toute école, garderie, colonie de vacances ou autre collectivité d'enfants.

Vaccins obligatoires et rappels recommandés ou obligatoires			
Vaccin		**Rappels**	
		Obligatoire	**Recommandé**
Diphtérie et Tétanos	1ère injection : à 2 mois 2ème injection : à 4 mois	à 11 mois	• à 6 ans, • entre 11 et 13 ans, • à 25 ans, • à 45 ans, • à 65 ans, • puis tous les 10 ans.
Poliomyélite	1ère injection : à 2 mois 2ème injection : à 4 mois	- à 11 mois - à 6 ans - Entre 11 et 13 ans	• à 25 ans, • à 45 ans, • à 65 ans, • puis tous les 10 ans.

2. Obligation vaccinale pour certaines professions : ce que dit la loi

Une personne qui, dans un établissement ou organisme public ou privé de prévention de soins ou hébergeant des personnes âgées, exerce une activité professionnelle l'exposant à des risques de contamination doit être immunisée contre l'hépatite B, **la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite** et la grippe (Article L3111-4 du code de santé publique).

Tout élève ou étudiant d'un établissement préparant à l'exercice des professions médicales et des autres professions de santé dont la liste est déterminée par arrêté du ministre chargé de la santé, qui est soumis à l'obligation d'effectuer une part de ses études dans un établissement ou organisme public ou privé de prévention ou de soins, doit être immunisé contre les maladies mentionnées à l'alinéa précédent.

3. Pour appliquer la loi jusqu'en 2008 : DTPolio et Revaxis

Jusqu'en juin 2008, il existait deux vaccins répondant à cette obligation vaccinale :

→ Le DTPolio® (DTPolio Mérieux, sans aluminium), pour tout public (primovaccination et rappel) ;

→ Le Revaxis® (avec aluminium), pour les adultes et les enfants de plus de 6 ans ; il n'est pas autorisé en primovaccination, du fait de sa faible charge en anatoxine diphtérique.

Ces deux vaccins étaient fabriqués et distribués par Sanofi Pasteur, le DTPolio® depuis 1966, et le Revaxis® depuis 2000.

Le DTPolio® ne contenait pas d'adjuvant aluminique. Il correspondait ainsi particulièrement au besoin des enfants présentant un risque familial de réactions aux sels d'aluminium.

Il répondait aussi à une attente croissante de la population en faveur de vaccins sans aluminium.

B. Juin 2008 : la suspension du DTPolio® par le fabricant

1. L'annonce de la suspension pour « hausse d'effets indésirables »

Le 12/06/2008, Sanofi Pasteur MSD a décidé de suspendre « temporairement » la distribution de ce DTPolio®. Cette suspension faisait suite à une *« augmentation du nombre de signalements de manifestations allergiques observées jusqu'à 24 heures suivant la vaccination depuis le début de l'année 2008 par rapport aux années précédentes. L'évolution a été favorable dans l'ensemble des cas signalés. »* (Communiqué de presse Afssaps[1]).

Cette suspension, assortie d'un rappel auprès des revendeurs, s'est ensuite transformée en « arrêt de commercialisation ».

Cette disparition du DTPolio Mérieux a eu les conséquences suivantes :

- Nourrissons, enfants et adultes se sont vus privés de la possibilité de se faire immuniser avec un vaccin sans aluminium. Ceci est particulièrement grave lorsque l'on sait que toute personne ayant dans sa famille des personnes atteintes de pathologies auto-immunes devrait être particulièrement prudente dans ses choix de vaccination, et privilégier des vaccins sans aluminium.

- Pour les enfants de plus de 6 ans et les adultes, les médecins ont alors dû opter pour le Revaxis (il contient de l'aluminium, et coûte 53 % plus cher), ou d'autres vaccins (tous avec aluminium) comportant des valences supplémentaires et non obligatoires.

- Les nourrissons et les enfants de moins de 6 ans n'ont plus eu accès à des vaccins correspondant à l'obligation vaccinale. Ils ont alors été vaccinés avec des vaccins comportant des valences non-obligatoires, notamment l'hépatite B. Ainsi, avant 2008, 20 à 30 % des nourrissons avaient reçu la 1ère dose de vaccin contre l'hépatite B. En 2010 : ils étaient 80 %[2].

2. La suspicion sur la réalité des effets indésirables a été immédiate

Dès l'annonce de cette suspension, l'association E3M a émis des doutes sur la réalité de cette hausse d'effets indésirables. En effet, le DT Polio® avait subi une 1ère rupture de stock en 2001, puis une seconde en 2004. Des ruptures de stock douteuses, comme nous le verrons plus loin.

Le DT Polio® a été utilisé pendant 42 ans. Il était vendu à un million de doses chaque année, sans que des effets indésirables significatifs n'aient été mentionnés. Une brusque survenue d'effets indésirables en début d'année 2008 a donc suffi à le faire disparaitre, alors qu'un nombre 4 fois plus importants d'effets indésirables sur d'autres vaccins (comme le Gardasil par exemple) n'entraîne pas l'arrêt de leur commercialisation.

De plus, l'association E3M a remarqué que les composants du DT Polio® sont utilisés dans d'autres vaccins de Sanofi Pasteur avec des dosages au moins équivalents, sans entraîner de problème particulier. Si l'alerte était réelle sur le DT Polio®, pourquoi ces vaccins n'ont-ils pas eux aussi été suspendus ?

L'association E3M a donc aussitôt demandé à l'AFSSAPS le détail des effets indésirables et les éléments précis qui l'avaient poussé à prendre cette décision de suspension. Ce n'est qu'en 2011 (avril puis juillet) que l'AFSSAPS transmettra ces 3 documents à E3M :

---

[1] http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Vaccin-DTPolio-R-Diphterie-Tetanos-Poliomyelite-de-Sanofi-Pasteur-MSD-suspension-temporaire-de-distribution-par-mesure-de-precaution/%28language%29/fre-FR

[2] Voir détail page 16

→ Le premier document émane de Sanofi, il est daté du 20 mai 2008. Très synthétique, il mentionne le nombre d'effets indésirables pour les années 2003 à 2008, et le nombre d'effets indésirables pour chacun des 6 lots de vaccins utilisés en 2008. Le nombre d'effets indésirables aurait été multiplié par 3 dans les 4 premiers mois de 2008. C'est la base sur laquelle Sanofi a suspendu la distribution du DTPolio Mérieux, avec l'accord de l'AFSSAPS (cf. annexe 1).

→ Le deuxième document émane du département global de pharmacovigilance de Sanofi. La date de ce rapport : 19 juin 2008, donc ultérieure à la décision de suspension. Il s'agit d'un tableau détaillé des effets indésirables (EI), référencés, avec le n° de lot concerné, le délai d'apparition de l'EI, sa description, son degré de gravité, sa durée, le traitement reçu, la localisation des patients. Il s'agit donc d'un document visant à analyser précisément les effets indésirables (cf. annexe 1bis).

→ Le troisième document est un tableau réalisé par l'Agence du Médicament. Il reprend les informations du rapport de Sanofi du 19 juin 2008, et le complète avec les dates de vaccination, des précisions médicales comme les antécédents allergiques ou les co-médications, et une analyse de la gravité de l'Effet Indésirable. L'Afssaps rajoute aussi 3 cas supplémentaires, provenant de 3 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) (cf. annexe 1ter).

3. La découverte de la falsification des données

Nous avons alors mené une étude approfondie de ces données. L'enquête médico-administrative n'est pas la spécialité d'E3M, mais nous avons néanmoins clairement identifié des incohérences majeures (par exemple, des variations du nombre d'effets indésirables par lots de vaccins, selon les documents).

Nous l'avons signalé à l'Agence du médicament, à la Direction Générale de la Santé, au Ministère de la santé. Cela n'a en rien modifié la décision de suspension du DT Polio®.

Mais en juillet 2013, en étudiant de nouveau les documents de Sanofi Pasteur datés du 20 mai 2008, nous avons découvert la supercherie.

Une hausse d'effets indésirables en 2008 …

Un vaccin, comme tout médicament, a des effets indésirables. Ils peuvent être assez nombreux, ce qui est le cas du Gardasil avec 38 pour 100 000 doses de vaccin selon le rapport de l'ANSM de 2011[3]. Ils peuvent être plus rares, ce qui est le cas du DTPolio®, avec un ratio moyen d'effets indésirables (EI) de 3,26 pour 100 000 doses de 2003 à 2007, comme le montre ce tableau issu des données Sanofi en annexe 1 :

Année	Nombre d'EI	Nombre de doses vendues	Nombre d'EI pour 100 000 doses
2003	33	1 095 452	3,01
2005	10	404 181	2,47
2006	32	874 894	3,65
2007	35	995 993	3,51
Total (calcul E3M)	110	3 370 520	**3,26**

NB : rupture de stock en 2004, le DTP n'a été recommercialisé qu'au mois de juillet 2005

Pour 2008, Sanofi annonce donc une hausse importante d'effets indésirables. Le taux d'effets indésirables aurait été multiplié par 3, justifiant la suspension de la commercialisation du DTPolio® :

[3] http://ansm.sante.fr/content/download/37340/490672/version/3/file/RapportvaccinGardasil_version-finale.pdf

Année	Nombre d'EI	Nombre de doses vendues	Nombre d'EI pour 100 000 doses
2008	(14 mai) 23	(30 avril) 213 224	10,7

Nous avons réalisé (en juillet 2013) que ces vaccins vendus en 2008 faisaient partie d'un ensemble de 6 lots de vaccins, commercialisés aussi en 2007 :

	Sur la durée d'utilisation des 6 lots - Chiffres Sanofi	Sur les 4 premiers mois de 2008 - Chiffres Sanofi	En 2007 - Déduction E3M
Nbre de doses vendues	766 081	213 224	552 857

<u>… précédée par une baisse d'effets indésirables en 2007</u>

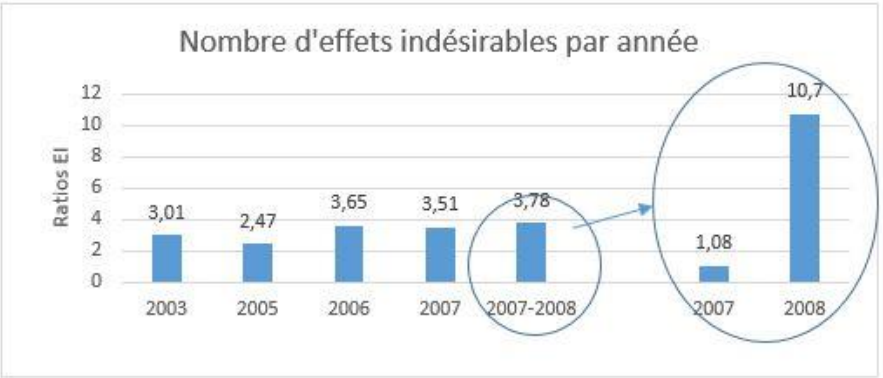
Les documents Sanofi indiquent 23 effets indésirables sur 2008, mais aussi 29 effets indésirables sur la durée d'utilisation des 6 lots (voir tableau 2 de l'annexe 1), ce qui permet d'attribuer 6 effets indésirables « hors période des 4 premiers mois de 2008 », donc essentiellement sur 2007 :

Un rapide calcul permet de faire ce double constat :

→ le ratio d'effets indésirables sur 2007 se réduit à 1,08, soit 3 fois moins que le ratio moyen habituel du DTPolio®

→ le ratio d'effets indésirables sur la durée d'utilisation des 6 lots est de 3,78, soit le ratio habituel du DTPolio®

	Sur la durée d'utilisation des 6 lots - Chiffres Sanofi	Sur les 4 premiers mois de 2008 - Chiffres Sanofi	En 2007 - Déduction E3M
Nbre de doses vendues	766 081	213 224	552 857
Nbre d'EI	29	23	6
Ratio EI pour 100 000 doses	3,78	10,7	1,08



Ratio EI = x effets indésirables pour 100 000 doses

Une répartition des Effets Indésirables non cohérente

Le ratio d'effets indésirables passe donc de 1 à 10 de 2007 à 2008 sur la globalité des 6 lots de vaccins. Cette variation n'est pas plausible. En effet, la répartition des effets indésirables doit correspondre peu ou prou à la répartition des doses, car **la survenue des effets indésirables est par principe aléatoire.**

Si un seul lot de vaccin était concerné par la hausse d'effets indésirables, ce pourrait être différent. En effet, il pourrait y avoir un accident de fabrication, ou une rupture de la chaîne du froid par exemple, ce qui concentrerait les effets indésirables sur une période donnée.

Si l'effet indésirable est lié au principe même du vaccin, comme l'affirme le fabricant, la répartition des effets indésirables est alors par principe aléatoire. Les mêmes lots étant utilisés tout au long de la période, le ratio d'effets indésirables devrait être pratiquement le même tout au long de la période :

	En 2007	En 2008
Répartition des doses vendues	72%	28%
Répartition normale des effets indésirables	72%	28%

Or, nous obtenons une répartition très différente, comme nous l'avons vu :

	En 2007	En 2008
Répartition des doses vendues	72%	28%
Répartition officielle des effets indésirables	21%	79%

Nous avons questionné un statisticien[4] sur cette répartition des effets indésirables. Sa réponse est sans appel : « **La probabilité d'obtenir un écart au moins aussi grand entre les valeurs observées est de 1,16/100000**[5] . Elle est évidemment très, très significative et devrait faire rechercher une cause non aléatoire pouvant expliquer de tels écarts **».**

Imaginons néanmoins que l'impossible survienne, et qu'une hausse importante d'Effets Indésirables apparaisse mystérieusement et concerne tous les lots début 2008, elle devrait au moins être précédée d'une période d'Effets Indésirables normale, et non d'une période où les Effets Indésirables ont été divisés par 3 !

La seule explication plausible à cette ventilation illogique des effets indésirables survenus sur les 6 lots de vaccins est, selon nous, un transfert administratif d'une grande partie des effets indésirables de 2007 sur 2008.

Nous publions régulièrement cette analyse, elle n'a jamais été contredite par qui que ce soit.

Nous résumons donc ainsi nos observations :

- **L'existence d'une hausse d'effets indésirables du DTPolio® ne résiste pas à une analyse sérieuse ;**
- **Le DTPolio® était utilisé depuis 1966 sans aucune alerte de pharmacovigilance ;**

[4] B. Guennebaud a été chercheur au CNRS, a enseigné la statistique et travaillé sur la modélisation mathématique des maladies contagieuses.

[5] http://questionvaccins.canalblog.com/archives/2014/02/09/29163341.html

- **Le contrôle qualité conduit par le fabricant n'a identifié aucun problème pouvant expliquer la hausse d'effets indésirables ;**
- **Tous les composants du DTPolio Mérieux sont utilisés dans d'autres vaccins, dont la commercialisation n'a pas été suspendue ;**
- **Les effets indésirables du DTPolio® sont limités (10 fois moins nombreux par exemple que ceux du Gardasil), et de plus « l'évolution a été favorable dans l'ensemble des cas signalés ».**

Ces éléments auraient du amener les autorités de santé à diligenter une enquête, dans la mesure où la disparition de ce vaccin signifiait de fait l'impossibilité de vacciner les nourrissons avec le seul vaccin correspondant à l'obligation vaccinale. De plus, ce vaccin était sans adjuvant. En son absence, de nombreuses personnes ont donc reçu des vaccins contanant de l'aluminium. Karen B. et Stanley A (parmi beaucoup d'autres) ont vu ainsi leur vie détruite.

Cette enquête n'ayant pas été menée, l'association E3M a décidé début 2014 de déposer une plainte contre X pour faux, usage de faux, escroquerie, atteinte à l'intégrité de la personne, mise en danger de la personne/risques causés à autrui.

C. La stratégie ayant abouti à la suspension du DTPolio®

Résumé

Pourquoi faire disparaitre le DTPolio sans aluminium ?

→ La vaccination devient l'un des axes prioritaires de développement de l'industrie pharmaceutique. La production doit donc être rationalisée par la disparition de la majorité des petits vaccins ou des vaccins « atypiques ». voir annexe 2

Quelles difficultés se sont présentées ?

→ Le DTP répondait à une obligation vaccinale et à une demande du corps médical (vaccin historique).

Quel moyen a été choisi ?

→ Décrédibiliser le DTPolio sans aluminium.

Les étapes ?

→ Ruptures de stock en 2000. Forte réaction des médecins et des pouvoirs publics pour faire revenir le DTPolio®.

→ « Difficultés d'approvisionnement » en 2004, pour « manque d'efficacité ». Echec, le DTPolio® sans aluminium se révèle être plus efficace que le Revaxis en primo-vaccination, et aussi efficace en rappel.

→ « Suspension » en 2008, pour « hausse d'effets indésirables ». Opération réussie.

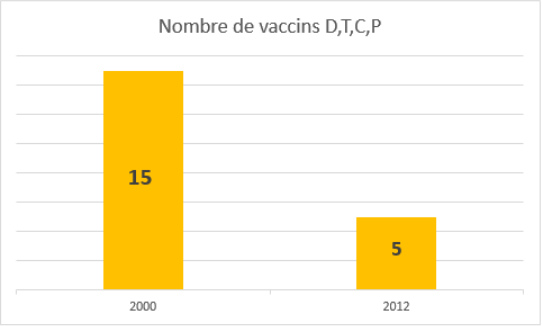
Jusqu'en 1986, la sécurité vaccinale était assurée car la santé publique était la préoccupation première des fabricants de vaccins. Ainsi, **l'Institut Pasteur décidait de retirer l'aluminium de tous ses produits au vu des alertes sur les effets indésirables induits par cet adjuvant. Il le remplaçait par le phosphate de calcium, un composant naturel de l'organisme** (1974 – 1986).

Mais en 1986, l'Institut Mérieux, deux ans après avoir racheté l'Institut Pasteur, adoptait un choix opposé à celui-ci. Il décidait (pour simplifier et « rationnaliser » sa production), de remettre l'aluminium dans ses vaccins[6].

Cette politique de « rationalisation » sera poursuivie par Aventis (achat de Pasteur-Mérieux en 1999), puis Sanofi (fusion avec Aventis en janvier 2004). Cela se traduira par :

→ La mise au point d'un DTPolio avec aluminium (Revaxis) (Autorisation de Mise sur le Marché - AMM - en janvier 2000), et d'un vaccin hexavalent contenant l'Hépatite B, avec aluminium (Hexavac, avec AMM en octobre 2000),

→ Et simultanément par le retrait des petits vaccins, qu'ils soient avec ou sans aluminium. Ainsi, le nombre de vaccins « historiques » mis au point contre les maladies « historiques » (D, T, P, coq), avec de multiples combinaisons (DT, TP, DTCoq, etc.) est passé de 15 en 2000, à 5 en 2012.



Parmi ces 10 vaccins disparus, 2 DTPolio sans adjuvant : le DTP Pasteur et le DTPolio®. Dans la mesure où ils correspondaient à l'obligation vaccinale, le fabricant a dû trouver des arguments pour faire accepter leur retrait. Celui-ci se fera en plusieurs étapes :

→ Une **brusque « rupture de stock » survient en mars 2000. Il concerne étrangement les deux DTPolio sans adjuvant.** Dans le même temps, les autres vaccins (comme le Tetravac) contenant les mêmes composants que les DTPolio sans adjuvant ne sont pas en rupture de stock. De fortes réactions proviennent du corps médical et des pouvoirs publics[7]. Cette « rupture de stock » ne durera que 3 mois.

→ **03.2001 : arrêt de commercialisation du DTP Pasteur**. Il ne reste officiellement plus qu'un DTP sans aluminium: le DTPolio®.

→ 06.2004 : « difficulté d'approvisionnement » du DTPolio Mérieux assimilée à une rupture de stock.

Le CSHPF (Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, aujourd'hui HCSP – Haut Conseil de Santé Publique) demandera au laboratoire dès le 14 mai 2004 de « *tout mettre en œuvre pour régler le problème lié à la production du vaccin DTP ayant amené à la situation de pénurie actuelle* »[8].

---

[6] « *Avec l'arrivée de Mérieux, si vous voulez, les choses sont devenues beaucoup plus professionnelles.* (…) *C'était des industriels, c'est là où dans un souci de rationalisation l'Institut Mérieux a dit « écoutez, on laisse tomber le phosphate de calcium, tout le monde fait de l'hydroxyde d'aluminium*. (…) *Dans une industrie, c'est toujours plus compliqué d'avoir différents produits qu'il faut mélanger, pas mélanger, éviter de mélanger, etc. C'est plus simple d'avoir une ligne unique*. » Propos de Marc Girard, directeur scientifique de Pasteur Vaccins - fruit de la fusion Pasteur / Mérieux, dans le documentaire de France 5 « Aluminium, notre poison quotidien » (France 5 – 24/01/2012)

[7] http://www.leparisien.fr/societe/penurie-de-vaccins-dt-polio-en-france-10-06-2000-2001430764.php

[8] Avis du 14 mai 2004 - http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapports3?clef=33

La HAS (Haute Autorité de Santé) note en juin 2004 le Revaxis avec sévérité en ASMR 5 (Amélioration du Service Médical Rendu inexistante), ce qu'elle explicite clairement ainsi : « *Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport à la stratégie vaccinale habituelle recommandée dans la prévention de la diphtérie, du tétanos et de la poliomyélite mentionnée dans le calendrier vaccinal* »[9]. Cela signifie que le DTPolio® reste la référence pour la vaccination D+T+P.

Le fabricant met alors en cause l'efficacité des vaccins sans aluminium. Selon le directeur médical d'Aventis Pasteur MSD, la valence diphtérie du DTPolio® ne passerait plus les tests d'efficacité[10].

En juillet 2005, l'association E3M annonce le dépôt d'un référé visant à faire revenir ce DTPolio® sans aluminium. Ce même mois de juillet 2005, Sanofi annonce la fin de la « rupture de stock ».

→ 02.2006 : **Sanofi dépose un dossier de modification de l'AMM** du DTP Pasteur et du DTPolio Mérieux. Cette modification concerne notamment **la liste des Effets Indésirables,** qui **est grandement augmentée**. Cette augmentation concerne les 2 DTP, bien que le DTP Pasteur ne soit plus commercialisé depuis 2001. **Cette modification de l'AMM est validée par l'ANSM le 9 juin 2008.**

→ **<u>Le 12 juin 2008</u> : le DTPolio® est suspendu pour une « brusque hausse d'effets indésirables ».**

<u>Commentaires E3M</u>

La succession d'évènements décrits ci-dessus démontre qu'à 3 reprises des arguments différents (et non valides) ont été utilisés pour arrêter la commercialisation des DTP. Ces arrêts de commercialisation (provisoires ou définitifs) sont tous postérieurs à la mise sur le marché du Revaxis, DTP avec aluminium.

Le dernier argument aura porté : les effets indésirables font toujours peur aux autorités de tutelle et au corps médical.

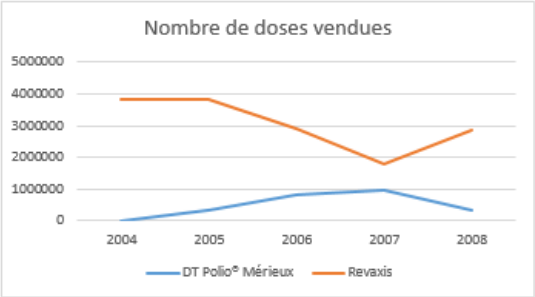
Les ventes de Revaxis se sont mises à diminuer fortement après le retour du DTPolio® en 2005 (fin de la « rupture de stock »), pour remonter après la suspension de juin 2008. Les données issues du *Guide des vaccinations* (édition 2012)[11] le démontrent clairement :

Nombre de doses vendues	2004	2005	2006	2007	2008
DT Polio® Mérieux	3 000	351 576	833 939	959 990	316 491
Revaxis	3 825 948	3 817 782	2 890 231	1 769 157	2 835 809

[9] Avis du 2 juin 2004 - www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031586.pdf

[10] **<u>Interview du Dr Benoît Soubeyrand, directeur médical France chez Aventis Pasteur MSD</u>** (Le Moniteur des pharmacies n° 2543 – 3 juillet 2004) :
« *Le retour du DT Polio n'est toujours pas annoncé. Le vaccin, comme vous avez pu le constater, est en rupture totale de stock depuis l'automne dernier. Et pour cause, la valence diphtérie ne passe plus les tests d'efficacité. « Les exigences en matière de réglementation ont évolué et supposent une amélioration des procédés de fabrication car la diphtérie ne répond plus aux contrôles d'activité. La particularité du DT Polio tient à son absence d'adjuvants qui ont justement été développés pour renforcer l'immunogénicité des vaccins »*, informe Benoît Soubeyrand.
Source : http://pharmacie-sterling.com/pages/medicaments/vaccinpenurie.html

[11] http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Suivi_et_evaluation_des_programmes_de_vaccination.pdf



Ces variations ne sont bien sûr pas neutres sur le plan financier. En 2008, le prix de vente du DTPolio® était de 6,70 €. Sa suspension a obligé les médecins à pratiquer des vaccinations obligatoires avec des vaccins aluminiques, allant du Revaxis (10,23 €) à l'Infanrix Hexa (DTPolio + Coqueluche + hépatite B + haemophilus influenzae - 40,76 €).

Le surcoût pour la sécurité sociale est important : entre 3 et 30 Millions d'Euros par an.

D. Le rôle de l'Agence du médicament et du Ministère de la santé

1. L'AFSSAPS ne pouvait ignorer l'incohérence des données fournies par Sanofi

Pour démontrer l'inexistence de la hausse d'effets indésirables, nous nous sommes basés sur le document Sanofi daté du 20 mai 2008, et présenté en annexe 1. C'est en effet celui-ci qui a été présenté par Sanofi à l'AFSSAPS pour justifier la mesure « d'alerte sanitaire ».

Nous allons utiliser maintenant deux autres documents, présentés respectivement en annexe 1bis et 1ter :

→ **Le rapport du département global de pharmacovigilance de Sanofi Pasteur**, intitulé « *Vaccin DTPolio® : Augmentation du nombre de rapports de réactions allergiques en France en 2008* », est daté du 19 juin 2008. Il s'agit d'un tableau détaillé des effets indésirables, référencés, avec le n° de lot concerné, le délai d'apparition de l'effet indésirable, sa description, son degré de gravité, sa durée, le traitement reçu, le département concerné.

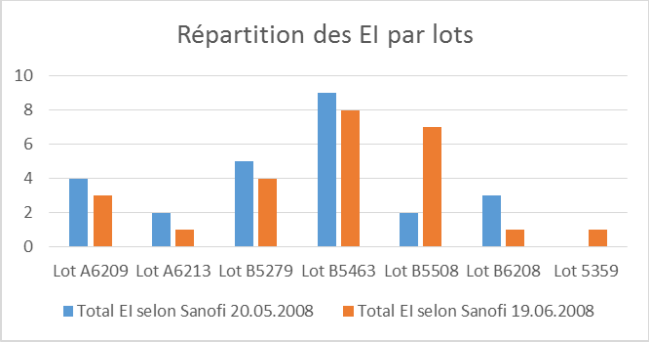
→ **Le tableau réalisé par l'Afssaps** intitulé « *Annexe 3 : Cas de réactions allergiques rapportés après vaccination par DTPolio durant le 1er semestre 2008* », reprend les informations du tableau Sanofi du 19 juin 2008, et le complète avec les dates de vaccination, des précisions médicales comme les antécédents allergiques ou les co-médications, et une analyse de la gravité de l'effet indésirable. L'Afssaps rajoute aussi 3 cas d'effets indésirables supplémentaires, provenant de 3 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).

Ces deux documents, établis postérieurement à la suspension du 12 juin 2008, sont censés venir compléter et éclairer le premier document fourni par Sanofi le 20 mai 2008.

Or, il existe entre ces 3 documents des différences notables, qui ne pouvaient échapper à la vigilance de l'AFSSAPS :

→ Le document Sanofi du 20 mai 2008 mentionne 29 effets indésirables sur la durée des 6 lots, soit sur 766 081 doses. Par contre, le document Sanofi du 19 juin 2008 mentionne 29 effets indésirables sur 2008, soit sur 213 224 doses…

→ La répartition des effets indésirables en fonction des lots de vaccins est très différente entre les deux documents de Sanofi. Cela est particulièrement visible avec le lot B 5508, qui passe de 2 effets indésirables à 7…



→ Alors que Sanofi Pasteur annonce 22 effets indésirables graves, l'AFSSAPS n'en retrouve que 10… Aucun des cas mentionnés n'a reçu d'adrénaline, ce qui les classe dans le degré de gravité le plus faible, comme nous l'indiquons en annexe 2.

Enfin nous notons que, sur les 29 cas d'effets indésirables, 24 ont été rapportés par les professionnels de santé à la seule entreprise, 5 ayant été rapportés à la fois aux CRPV (Centres Régionaux de PharmacoVigilance) et à Sanofi. Or **les professionnels de santé ont une « obligation légale de déclarer dans les plus brefs délais tout effet indésirable grave ou inattendu médicamenteux au réseau national des CRPV**[12] ».

L'ensemble de ces éléments ont été fournis à l'AFSSAPS (puis à l'ANSM).

La seule réponse (orale) que nous ayons obtenue : « l'Agence n'a pas les moyens de contrôler les affirmations du fabricant »…

2. Le Ministère de la Santé : complice ou opportuniste ?

Cette question, nous sommes obligés de nous la poser.

En effet, non seulement l'AFSSAPS/ANSM, informée par nos soins, n'a pas réagi, mais le Ministère de la santé n'a pas diligenté d'enquête, ce qui est profondément choquant.

Nous devons donc apporter un autre regard: au-delà de la disparition des « petits vaccins », **il pourrait s'agir pour l'ensemble des acteurs (fabricants, « experts », autorités sanitaires) d'imposer une vaccination pour les nourrissons incluant la vaccination contre la coqueluche et l'hépatite B, alors que seule la vaccination contre diphtérie, tétanos et poliomyélite est obligatoire...**

Pour certains, il s'agit peut-être d'œuvrer « pour le bien de l'humanité », fut-ce en inoculant subrepticement à la population des vaccins qu'elle n'a pas choisis. Ceci pose une question déontologique

[12] http://www.inpes.sante.fr/70000/dp/08/dp080418.pdf

majeure, ainsi qu'une question de légalité… Opération réussie, puisque près de 80% des nourrissons sont maintenant vaccinés contre l'Hépatite B (cf. graphique page suivante).

Pour d'autres, l'appât du gain est peut-être le plus fort, le vaccin DTPolio® étant d'un prix modique comparé aux vaccins « alternatifs » qui ont pris le relai (par exemple, le DTPolio® coûte 6.70 €, l'Infanrix® Hexa 40.76 €[13]), sachant que près de 1 million de doses de DTPolio® étaient vendues chaque année.

La chronologie des faits en 2007, 2008 et 2009 est très troublante et renforce notre questionnement sur le positionnement du ministère de la santé.

→ **2007 : le calendrier vaccinal met l'accent sur la vaccination contre l'hépatite B**

Les autorités sanitaires élaborent chaque année un calendrier vaccinal, qui fixe les objectifs à atteindre, en se basant sur les recommandations des « experts du Comité Technique des Vaccinations (CTV)» (qui, nous le rappelons, sont nombreux à avoir des liens d'intérêts importants avec les laboratoires pharmaceutiques).

La vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite est obligatoire en France pour les enfants en collectivités. La vaccination contre l'hépatite B ne l'est pas.

Dans le calendrier vaccinal 2007, les « experts du CTV » expriment vivement leur volonté que la vaccination contre l'hépatite B soit acquise dès le plus jeune âge : « *Les derniers résultats des études épidémiologiques françaises établissent avec force la bonne tolérance du vaccin contre l'hépatite B chez l'enfant.* ***Cela doit inciter à relancer avec énergie cette vaccination qui est recommandée pour l'ensemble des nourrissons, des enfants et des préadolescents. »***[14]

→ **Mars 2008 : le Ministre de la Santé autorise le remboursement du vaccin Infanrix® Hexa[15].**

Ce vaccin hexavalent protège contre Diphtérie, Tétanos et Polio, mais aussi contre Hépatite B, Coqueluche, et Haemophilus influenzae. Ce vaccin, fabriqué par GSK (GlaxoSmithKline), est le seul hexavalent sur le marché. En effet, l'Hexavac de Sanofi a été retiré de la pharmacopée pour des raisons obscures (il a été soupçonné d'être à l'origine de décès).

→ **Juin 2008 : Sanofi Pasteur décide, « en accord avec l'Afssaps », de suspendre le DTPolio®**

Double conséquence :

→ **La vaccination de la population générale repose maintenant principalement sur des vaccins avec aluminium ;**

→ **La vaccination des nourrissons, alors que l'obligation légale ne concerne que 3 valences, est assurée par des vaccins avec 4, 5 ou 6 valences[16]. Les familles sont le plus souvent incitées à « choisir » l'hexavalent, comme l'indique cette note de l'Institut de Veille Sanitaire[17] :** « *Une nette progression était observée à dater de la cohorte d'enfants nés en 2008 suite au remboursement du vaccin hexavalent en mars 2008, la couverture vaccinale « 1 dose » à 6 mois*

[13] Prix 2008

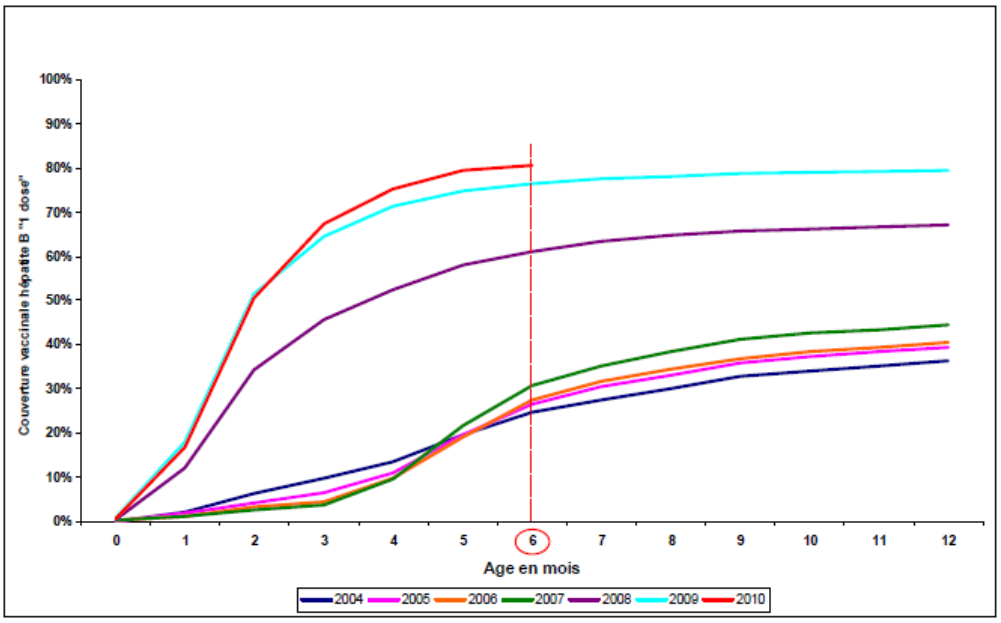
[14] *http://www.invs.sante.fr/beh/2007/31_32/beh_31_32_2007.pdf*

[15] Source : InVS - https://pro-secure.mesvaccins.net/textes/rapport_mesure_couverture_vaccinale_France.pdf

[16] Car la soi-disant « alternative » représentée, selon l'Agence du Médicament, par le kit « DTVax + Imovax Polio », est un leurre. Voir pages suivantes.

[17] http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/%28id%29/PMB_11117

passant de 61,2 % chez les enfants nés en 2008 et à 76,5 % chez ceux nés en 2009 ». Ce changement autour de 2008 est clairement visible sur ces courbes :



Couverture vaccinale vaccin hépatite B « 1 dose » cumulée selon l'âge et la cohorte de naissance, France, 2004-2010 (source : Cnam-TS-EGB, InVS)

E. Les engagements des autorités de santé pour pallier à l'absence du DTPolio®

1. Une suspension à durée limitée - L'étude Sanofi Pasteur

L'association E3M a régulièrement interpellé l'AFSSAPS / ANSM pour que soit levée la suspension de la commercialisation du DTPolio®.

Dès le 24 juillet 2008, **l'Agence du médicament écrivait à E3M qu'elle liait le retour sur le marché du DTPolio® aux résultats de l'étude d'efficacité comparative Revaxis® - DTPolio® menée par Sanofi Pasteur :** « *Se pose, néanmoins, la question d'une protection suffisamment efficace contre la diphtérie chez l'enfant relative à une dose réduite d'anatoxine diphtérique contenue dans le Revaxis®.* ***Les résultats d'une étude d'immunogénicité comparative DTPolio®/Revaxis® menée par le laboratoire chez l'enfant de 6 ans seront disponibles en fin d'année 2008. (…) la durée prévisible de cette suspension de la distribution de DTPolio® est dépendante des conclusions de cette étude*** ».

A plusieurs reprises, E3M recevait des réponses similaires en provenance de l'AFSSAPS. La dernière en date est du 19 juillet 2011 : « ***Le groupe a considéré nécessaire de revoir le dossier du DTP en disposant rapidement des données préliminaires issues d'une étude comparant l'efficacité et la tolérance du DTPolio® vs Revaxis®*** *administrés en rappel chez des enfants âgés de 6 ans et en s'appuyant sur une nouvelle expertise des cas de réactions allergiques ayant conduit à la suspension temporaire d'utilisation du DTPolio®* ».

Les extraits de ces courriers sont présentés en page 46.

2. En attendant les résultats de l'étude Sanofi Pasteur : un « kit DTVax + Imovax polio » pour les nourrissons, et le Revaxis pour vacciner les enfants de plus de 6 ans et les adultes

Pour pallier à l'absence du DTPolio®, l'AFSSAPS / ANSM déclare le 12 juin 2008 :

> *Le vaccin Revaxis® (diphtérie - dose réduite en anatoxine diphtérique, tétanos et poliomyélite) constitue, durant cette période, une solution alternative dans le cadre de la vaccination de rappel des enfants de 6 ans qui est préconisé dans le calendrier vaccinal. (…)*
>
> *Pour les rares situations dans lesquelles DTPolio® était utilisé en primo-vaccination en raison d'une contre-indication à la vaccination coquelucheuse, Sanofi Pasteur MSD met à disposition des prescripteurs sur demande auprès de son Service d'Information Médicale (numéro vert : 0800 57 90 66), les deux vaccins DTVax®, vaccin diphtérique et tétanique adsorbé et ImovaxPolio®, vaccin poliomyélitique inactivé, qui peuvent être injectés simultanément en 2 sites séparés.*

Nous rappelons que l'expression « *les rares situations dans lesquelles le DTPolio était utilisé en primovaccination* » ne correspond pas à la réalité. De nombreux médecins l'utilisaient en primo-vaccination, d'autant qu'il était sans aluminium.

Cette double possibilité a été réaffirmée le 9 avril 2015, lors de la discussion de la loi de santé à l'Assemblée Nationale.

Jean-Louis Touraine, rapporteur de cette loi de santé, a ainsi répondu à Jean-Louis Roumegas, député : « *il existe des alternatives pour les primo-vaccinations chez les nourrissons et les jeunes enfants, avec deux vaccins qui peuvent être injectés simultanément en deux sites distincts : un vaccin DT et un vaccin antipolio, qui couvrent la totalité des vaccins obligatoires. Pour les rappels, un vaccin trivalent, Revaxis, permet d'administrer les seuls vaccins obligatoires. Votre souhait est donc en grande partie satisfait.* »

La Ministre de la santé a renchéri : « *L'alternative existe, même si c'est en quantités sans doute limitées, mais il est quasiment impossible actuellement de voir comment on pourrait aller au-delà* »

F. Des engagements qui mettent en péril la santé de la population

1. Le kit « DTVax + Imovax Polio » est non conforme aux recommandations de l'AFSSAPS

L'alternative représentée par l'injection aux nourrissons du kit « DTVax + Imovax polio » est d'une part très théorique, et d'autre part inacceptable car en contradiction avec les règles sanitaires énoncées par l'AFSSAPS/ANSM elle-même.

Théorique, car les conditions d'accès à ce kit sont très limitées et confidentielles :

→ La commercialisation du DTVax est arrêtée depuis le 19.06.1999, il n'est pas disponible par le circuit de distribution habituel, il a disparu du Vidal et de la base de données publiques des médicaments ;

→ Le fabricant (Sanofi) s'est engagé à fournir ce vaccin aux médecins qui font la démarche de lui téléphoner en motivant leur demande.

Inacceptable, **car le DTVax** (ou son similaire destiné aux personnes nord-américaines) **contient non seulement de l'aluminium, mais aussi du Thiomersal, un composé contenant du mercure. Or l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments (EMEA) a demandé en juillet 1999 aux industriels de travailler au retrait du thiomersal utilisé comme conservateur dans les vaccins. Quant à l'Afssaps, elle a**

demandé en juillet 2000 aux laboratoires de « retirer au cours des prochains mois le thiomersal des vaccins concernés »...

2. Etude Sanofi Pasteur (Revaxis *vs* DTPolio®) : les résultats sont connus, mais dissimulés.

Depuis juin 2013, l'ANSM détient les résultats de l'étude Sanofi Pasteur.

Une note confidentielle synthétique a été adressée par Sanofi Pasteur MSD aux « Autorités Nationales ».

Elle indique : « *L'objectif principal de l'étude consistait à décrire la persistance d'anticorps chez les enfants de 11 à 13 ans qui avaient reçu soit un Revaxis soit un DTPolio® à l'âge de 6 ans* » et conclue que les résultats « *sont comparables entre les deux groupes* ».

Le 29 janvier 2015, Laurence Cohen, sénatrice du Val de Marne, Vice-Présidente de la Commission des Affaires Sociales du Sénat, membre du Conseil d'Administration de l'ANSM, questionne l'ANSM sur le résultat de cette étude Sanofi Pasteur et les décisions envisagées par l'Agence. Car le retour du DTPolio est censé être lié aux résultats de cette étude ! A ce jour, elle n'a pas obtenu de réponse…

L'ANSM a certainement quelques raisons pour ne pas vouloir diffuser les résultats détaillés de l'étude, comme nous allons maintenant le démontrer.

3. Le Revaxis : un vaccin non protecteur, ce qu'ignorent les utilisateurs

Trois études montrent une grave inefficacité du Revaxis® :

→ **La première étude[18] est celle réalisée par le fabricant lui-même,** Sanofi Pasteur, à la demande de l'Agence du Médicament (AFSSAPS puis ANSM). Menée en deux phases, 2007 puis 2012, elle visait à comparer Revaxis® et DTPolio® en terme d'efficacité, comme nous l'avons rappelé précédemment. Contrairement aux affirmations contenues dans la note synthétique adressée par Sanofi Pasteur à l'Agence du Médicament, il existe un réel problème d'efficacité avec le Revaxis : **37% des enfants vaccinés avec le Revaxis® ont, 5 ans après l'injection, une protection non assurée contre la diphtérie.**

→ **La seconde étude a été menée par la CNMSE** (Coordination Nationale Médicale Santé Environnement) en 2014/2015 auprès d'une population adulte, en bonne santé. Elle visait à démontrer l'intérêt de pratiquer les vaccinations de manière individualisée, en tenant compte du taux des anticorps post-vaccinaux résiduels chez chaque individu.

De manière imprévue (car ce n'était pas l'objet de l'étude), **il a été découvert sur un échantillon de 12 adultes vaccinés avec un Revaxis® que 17% d'entre eux n'étaient plus protégés contre le tétanos, et 33 % contre la polio (pas de données sur la diphtérie).**

→ Afin de vérifier ces résultats, **une troisième étude a été menée en 2015 par l'Association E3M auprès de 50 de ses adhérents.** 20 avaient reçu en dernier lieu un rappel DTP sous forme de Revaxis®, et 15 sous forme d'un DTPolio® sans adjuvant (donc sans aluminium). Les résultats confirment le manque d'efficacité du Revaxis® :

- **Contre la diphtérie : 28% des personnes ayant reçu un Revaxis® ont une protection « non assurée », et seulement 16% ont une immunité à long terme ;**

[18] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21441781 et http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26087294

- **Contre le tétanos : 36% des personnes ayant reçu un Revaxis® ont une protection faible ;**

Une adhérente d'E3M a souhaité vérifier l'immunité de sa fille vaccinée 5 ans plus tôt avec un Revaxis®. Elle n'était plus immunisée contre le tétanos, sans que l'on sache depuis quand. Une vaccination antitétanique a été réalisée de toute urgence.

Les autorités sanitaires ont connaissance de cette inefficacité :

→ En 2004, du fait de la faible teneur du Revaxis® en anatoxine diphtérique, **les autorités sanitaires n'ont autorisé l'utilisation du Revaxis® en rappel DTP pour les enfants de plus de 6 ans qu'à titre exceptionnel,** dans un contexte de rupture d'approvisionnement du DTPolio®.

→ Cette même année, **le Haut Conseil de Santé Publique** (HCSP – ex CSHPF) **a demandé des données complémentaires :** comparaison des taux d'anticorps résiduels entre Revaxis® et DTPolio® 1 mois puis 5 ans après leur administration, « **que le laboratoire devra s'engager à fournir dans les 24 mois** ».

→ Plusieurs courriers de l'ANSM à l'association E3M montrent que l'Agence du Médicament attendait le résultat des études menées par Sanofi Pasteur, comme nous l'avons vu précédemment : « ***Se pose, néanmoins, la question d'une protection suffisamment efficace contre la diphtérie chez l'enfant relative à une dose réduite d'anatoxine diphtérique contenue dans le Revaxis®****. Les résultats d'une étude d'immunogénicité comparative DTPolio®/Revaxis® menée par le laboratoire chez l'enfant de 6 ans seront disponibles en fin d'année 2008. (…) la durée prévisible de cette suspension de la distribution de DTPolio® est dépendante des conclusions de cette étude* » (Anne Castot, Afssaps – 24.07.2008). « ***Le groupe a considéré nécessaire de revoir le dossier du DTP en disposant rapidement des données préliminaires issues d'une étude comparant l'efficacité et la tolérance du DTPolio® vs Revaxis®*** *(…)* » (Pr Lechat, Afssaps – 19.07.2011) (voir l'ensemble des extraits en annexe 7).

→ Ces données complémentaires ont été transmises par Sanofi Pasteur à l'ANSM en 2013. Elles ont ensuite été publiées en juillet 2015.

Six questions importantes découlent de ces constats

→ Alors que le HCSP a demandé des données complémentaires sur l'efficacité du Revaxis® en 2004, à fournir dans les 2 ans, **pourquoi ces données n'ont-elles été transmises qu'en 2013 ? Cela signifie-t-il que Sanofi Pasteur ne détenait aucune donnée sur la protection apportée par le Revaxis® sur le moyen et long terme? Ou qu'il ne souhaitait pas les communiquer ?**

→ **Pourquoi aucune mesure n'a-t-elle été prise depuis 2013 ?**

→ Dans l'étude menée par Sanofi Pasteur à la demande de l'Agence du Médicament, **37% des enfants vaccinés avec le Revaxis® ont une protection non assurée contre la diphtérie 5 ans après l'injection. Depuis combien de temps ces enfants sont-ils mal protégés ?**

→ **Ce manque d'efficacité du Revaxis® chez l'enfant induit la question de son efficacité chez l'adulte. Les autorités sanitaires ont donc dû mener des études à ce sujet. Les résultats sont-ils similaires à ceux obtenus dans l'étude menée par l'association E3M ?**

→ Le calendrier vaccinal a été modifié en 2013 :

- Le rappel de la vaccination contre D, T et P ne se fait dorénavant chez les adultes que tous les 20 ans. **Un rappel plus fréquent sera-t-il nécessaire pour que la population soit correctement protégée ?**
- Il est prévu que le rappel vaccinal des enfants de 6 ans, réalisé depuis 2008 avec un Revaxis®, soit dorénavant fait avec un vaccin tétravalent (D+T+Polio+Coqueluche). Ce changement a-t-il été décrété pour tenir compte du manque d'efficacité du Revaxis® ? Quoiqu'il en soit, cela suscite cette nouvelle question : **certains enfants ayant une contre-indication pour la vaccination contre la coqueluche, comment se fera ce rappel ?**

Toutes les données et documents concernant la faible efficacité du REVAXIS sont en Annexe 5

Conclusion

- **Un vaccin conforme à l'obligation vaccinale est utilisé depuis 42 ans, à la satisfaction générale. Il est peu cher et efficace, et ne contient pas d'aluminium ;**
- **Le fabricant n'hésite pas à falsifier des données pour le retirer du marché et mettre à sa place des vaccins plus chers, moins efficaces et contenant des neurotoxiques ;**
- **Les autorités sanitaires s'inclinent ; ou sont complices, la question se pose légitimement.**

Qui est responsable de la désaffection des français vis-à-vis de la vaccination :

- **Ceux qui lancent les alertes sur les risques liés à la présence d'aluminium ou de mercure dans les vaccins, sur les dysfonctionnements de notre système de santé ?**
- **Ou ceux qui se comportent d'une manière profondément indigne et criminelle ?**

ANNEXES

Annexe 1 - Documents Sanofi 20 mai 2008 - les preuves de la falsification

Annexe 4

DT POLIO :
réactions allergiques

20 Mai 2008

sanofi pasteur

Tableau 1 : les Effets Indésirables sur plusieurs années

DT Polio Réactions allergiques systémiques

- Du 01 Janvier 2008 au 14 Mai 2008 23 cas de réactions allergiques systémiques nous ont été rapportés.
- Il s'agit d'un pic par rapport au nombre de cas similaires rapportés les autres années:

Année	Nombre de cas	ventes	Nbre cas/ 100.000 doses
2003	33	1 095 452	3.01
2004	12	33 880	35.4*
2005	10	404 181	2.47
2006	32	874 894	3.65
2007	35	995 993	3.51
2008	23 (14 Mai)	213 224 (30 Avril)	10.7

* 2004: rupture de stock

3

sanofi pasteur

Tableau 2 : les Effets Indésirables par lot de vaccins

DT Polio Réactions allergiques systémiques

- Répartition géographique
  - Seulement 2 professionnels ont rapporté plus d'un cas
  - Les autres cas viennent de différents départements
- 6 lots différents sont concernés
  - Le n° de lot n'a pas été rapporté dans 4 cas.
  - Les cas ont été rapportés pour tous les lots commercialisés en France sur la période
- Nombre de réactions allergiques rapportées pour chacun des 6 lots depuis leur mise sur le marché (données calculées au 14/05/08)
  - Lot A6213: 2 cas (81 713 doses expédiées soit 2.4 cas / 100.000 doses)
  - Lot B5279: 5 cas (139 084 doses expédiées soit 3.6 cas /100.000 doses)
  - Lot B5463: 9 cas (143 290 doses expédiées soit 6.3 cas / 100.000doses)
  - Lot A6208: 3 cas (129 509 doses expédiées soit 2.3 cas / 100.000 doses)
  - Lot B5508: 2 cas (131 800 doses expédiées soit 1.5 cas / 100.000 doses)
  - Lot A6209: 4 cas (140 685 doses expédiées soit 2.8 cas / 100.000 doses)

4

sanofi pasteur

Annexe 1 bis - Documents Sanofi 19 juin 2008 - Tableau des effets indésirables

DEPARTEMENT GLOBAL DE PHARMACOVIGILANCE

Vaccin DTPolio®: Augmentation du nombre de rapport de réactions allergiques en France 2008

Produit:	Vaccin DTPolio®
Code Interne produit:	028
Date du rapport:	19 Juin 2008
Version:	1.0

Auteurs:

CONFIDENTIALITY NOTICE

This report and all exhibits or attached documents may contain confidential information intended solely for the use of addressee. This report and all exhibits or attached documents are the property of sanofi pasteur.

If the recipient of this report and all its exhibits or attached documents is not the intended recipient, such recipient is hereby notified that any reading, dissemination, distribution, copying or other use of this report and all exhibits or attached documents is strictly prohibited.

SANOFI PASTEUR

Les cas graves sont en gras.

Case ID	Batch number	Time to onset	AE verbatim description	Outcome	Treatment received	Comment	Geographic area (ZIP code) / source
E2008-00364	**A6213**	**15 minutes**	**Severe generalized urticaria** **Coded Urticaria**	**Recovered after 30 minutes**	**Betamethasone given at the physician's office**	**No history of allergy** **Previous vaccination well tolerated (no detail)**	**73** **Health professional**
E2008-00836	A6209	15 minutes	Generalized urticaria coded Urticaria	Recovered after 3 hours	Betamethasone and desloratadine given at the physician's office	Concomitant use of "Elma patch" also suspected. Previous vaccination with 3 doses of Pentacoq and one dose of Pentavac (no information on tolerance)	33 Health Professional
E2008-01146	**B5279**	**30 minutes**	**Quincke's oedema coded angioedema**	**Recovered after two days**	**Corticosteroids /hospitalized**	**History of eczema, allergy to peanut, shrimp and cat.** **Previous vaccination well tolerated (no detail)**	**13** **Health professional**
E2008-01235	**B5279**	**30 minutes**	**Quincke's oedema** **Coded angioedema**	**Recovered after 36 hours**	**Methylprednisolone, dexchlorpheniramine and desloratadine /hospitalized**		**33** **CRPV**
E2008-01414	**B5279**	**45 minutes**	**Quincke's oedema with respiratory symptoms coded hypersensitivity**	**Recovered after unspecified time**	**Betaméthasone and dexchlorpheniramine injections / given at the emergency room**	**Previous vaccination well tolerated (no detail)**	**75** **Health professional**
E2008-01547	**B5463**	**20 minutes**	**Face edema with Lip swelling coded face oedema**	**Recovered after 30 minutes**	**Treatment with antihistaminics and corticosteroids**	**Asthma, eczema, allergy to cypress, birch and house dust mites. Food allergy to tomatoes. Previous vaccination well tolerated (no detail)**	**06** **Health professional**

Case ID	Batch number	Time to onset	AE verbatim description	Outcome	Treatment received	Comment	Geographic area (ZIP code) / source
E2008-01665	Not reported	15 minutes	Giant urticaria Coded angioedema	Improvement was noticed after treatment. Not recovered at the time of the report	IV dexchlorpheniramine (Polaramin)	No history of allergy Previous vaccination well tolerated (no detail)	26 Health professional
E2008-02145	B5279	12 hours	Generalized Urticaria Coded urticaria	Recovered after an unspecified time	Corticosteroids and desloratadine (Aerius)	No history of allergy	75 Health professional
E2008-02534	**A6209**	**20 minutes**	**Generalized urticaria + face oedema + slight dyspnea**	**Recovered after an unspecified time**	**Dexchlorpheniramine, prednisolone and hydroxyzine / hospitalized**	**Multiple allergies. Asthma crisis during his early childhood.**	**75** **CRPV**
E2008-02608	**B5463**	**10 minutes**	**Generalized urticaria with oedema coded Urticaria**	**Recovered in less than one day**	**Dexchlorpheniramine and glucocorticosteroids in the emergency unit.**	**No history of allergy** **Previous vaccination well tolerated (no detail)**	**92** **Health professional**
E2008-01471	B5463	30 minutes	Generalized urticaria with mucous membrane affected coded angiodema	Recovered after unspecified time	Desloratadine	No history of allergy	75 Health Professional
E2008-02887	**Not reported**	**15 minutes**	**Generalized urticaria associated with cough and laryngeal impairment.**	**Recovered within 24 hours**	**Betamethasone and desloratadine given at physician's office**		**31** **Health professional**
E2008-02930	**B5463**	**30 minutes**	**Giant urticaria associated with ocular and palpebral oedema coded angioedema**	**Not recovered at the time of the report**	**Not reported**	**No history of allergy** **Previous vaccination well tolerated (Pentavac)** **In a school environment**	**16** **Health professional**

Case ID	Batch number	Time to onset	AE verbatim description	Outcome	Treatment received	Comment	Geographic area (ZIP code) / source
E2008-02828	B5463	24 hours	Generalized urticaria coded urticaria	Not recovered at the time of the report	Dexchlorpheniramine (Polaramine)at emergency room		34 Health professional
E2008-03089	**B5463**	**30 minutes**	**Quincke's oedema, asthma crisis coded angioedema.**	**Recovered in 12 hours from oedema and asthma, in 48 hours from urticaria**	**Salbutamol (Ventoline) and prednisolone (Solupred)**	**History of bronchiolitis** **Atopic eczema until 2 years old**	**42** **Health professional**
E2008-03170	**Not reported**	**10 minutes**	**Urticaria** **Laryngeal edema**	**Recovered after unspecified time**	**Salbutamol , betamethasone at the physician's office and then methylprednisolone (Solu-Medrol) and dexchlorpheniramin e (Polaramine)./ Hospitalized**	**Application of Elma patch** **Previous vaccination well tolerated (3 doses of Pentavac and one dose of Infanrix)**	**06** **CRPV**
E2008-03402	**B5463**	**20 minutes**	**Quincke's oedema with respiratory disorders**	**Recovered after an unspecified time**	**Treatment not reported in emergency room**	**Reported as life threatening**	**06** **CRPV**
E2008-03576	**B5463**	**Within one hour**	**Generalized urticaria**	**Not reported**	**Prednisolone (Solupred) as a treatment.**	**The physician did not observe the patient and recommended the treatment by phone**	**30** **Health Professional**
E2008-03780	**B5463**	**2 hours**	**Generalized urticaria**	**Recovered after two days**	**Prednisolone (Solupred) tt in the emergency room**	**Co administered with GenHevac**	**94** **Health Professional**
E2008-03835	A6208	6 hours	Urticaria coded urticaria	Recovered after an unspecified time	Antistaminic for two days	No history of allergy Previous vaccination well tolerated (no detail)	59 Health professional

Case ID	Batch number	Time to onset	AE verbatim description	Outcome	Treatment received	Comment	Geographic area (ZIP code) / source
E2008-03836	Not reported	Few hours	Giant urticaria coded angioedema	Not reported	Corticoid / Hospitalized	No history of allergy Previous vaccination well tolerated (no detail)	59 Health professional
E2008-03883	B5508	2 hours	Generalized urticaria with difficulty of breathing and palpebral oedema	Recovered after 6 hours	Cetirizine (Zyrtec) and Betamethasone, Dexchlorpheniramine	Previous vaccination well tolerated (no detail)	14 Health Professional
E2008-04224	B5508	30 minutes	Generalized urticaria	Recovered the same day	Prednisolone (Solupred) and Desloratadin (Aerius	No history of allergy	14 Health Professional
E2008-04844	B5508	15 minutes	Urtciaria generalized , face oedema, difficulties of breathing	Quick improvement after treatment	Corticoids and antihistamines	No history of allergy Previous vaccination well tolerated (no detail)	39 Health Professional
E2008-04702	B5508	30 minutes	Quincke's oedema Asthma crisis	Recovered after an unspecified time	Corticoids + salbutamol		75 CRPV
E2008-04692	B5508	30 minutes	Urticaria generalized	Recovered after 45 minutes	Corticoids + antihistamines	Family medical history of egg allergy	78 Health professional
E2008-04677	B5508	2 hours	Urticaria generalized	Recovering at the time of the report	Corticoids IV and antihistamines	Medical history of egg allergy	41 Health Professional
E2008-04438	B5508	2 hours	Urticaria generalized	Recovered after 1 day	Corticoids		17 Health Professional

Case ID	Batch number	Time to onset	AE verbatim description	Outcome	Treatment received	Comment	Geographic area (ZIP code) / source
E2008-04480	A5359	1.5 hours	Urticaria generalized	Recovered quickly after treatment	Antihistamines	Reported in May 2008 but vaccinated on 31 May 2007	69 Health Professional

Annexe 1 ter - Tableau AFSSAPS sur les effets indésirables

Annexe 3 – Cas de réactions allergiques rapportés après vaccination par DTPolio durant le 1er semestre 2008

Ref			EI	Lot	Date vaccin	Délai	Tr.resp/Tr.cardio.	Corticothérapie	ATCD Allergique	Gravité	Comédication	Evolution
E2008-00364	6	f	urticaire généralisé	A6213	17 janvier 2008	15mn	néant	oui	néant	ng	néant	favorable
E2008-00836	6	m	Urticaire généralisé	A6209	25 janvier 2008	15mn	néant	oui	néant	ng	oui	favorable
E2008-02145	6	f	Urticaire généralisé	B5279	01 mars 2008	12h	néant	oui	néant	ng	néant	favorable
E2008-02534 PS20080179	6	m	Urticaire généralisé Œdème face	A6209	07 février 2008	20mn	dyspnée	oui	oui	Hospital.	néant	Favorable
E2008-02608	6	m	Urticaire généralisé	B5463	19 mars 2008	10mn	néant	oui	néant	Urgences	néant	favorable
E2008-02887	6	m	Urticaire généralisé	nr	Mars 2008	15mn	toux	oui	néant	ng	néant	favorable
E2008-03170 NC20080071	6	m	Urticaire généralisé Œdème laryngé	nr	13 février 2008	10mn	Gêne resp.	oui	néant	ng	Néant	favorable
E2008-03576	6	m	Urticaire généralisé	B5463	16 avril 2008	1h	néant	oui	nr	ng	néant	favorable
E2008-03835	6	m	Urticaire généralisé	A6208	14-18 avril 2008	6h	néant	Non(antiH)	néant	ng	néant	Favorable
E2008-03883	6	m	Urticaire généralisé Œdème palpébral	B5508	22 avril 2008	2h	Gêne resp.	oui	néant	ng	néant	Favorable
E2008-04224	6	m	Urticaire généralisé	B5508	24 avril 2008	30mn	néant	oui	néant	ng	néant	Favorable
E2008-04480	6	m	Urticaire généralisé	A5359	31 mai 2007	90mn	Gêne resp.	Non (antiH)	néant	ng	néant	Favorable
E2008-04677	6	m	Urticaire généralisé	B5508	21 mai 2008	15mn	néant	Non (antiH)	néant	urgences	néant	Favorable
E2008-04692	7	f	Urticaire généralisé	B5508	nr	30mn	néant	oui	oui	ng	néant	Favorable
E2008-04844	6	f	Urticaire généralisé Œdème face	B5508	21 mai 2008	15mn	Gêne resp.	oui	néant	ng	néant	favorable

URTICAIRE GENERALISE (n=15)

Ref			EI	Lot	Date vaccin	Délai	Tr.resp/Tr.cardio.	Corticothérapie	ATCD Allergique	Gravité	Comédication	Evolution
E2008-01146	6	m	Urticaire géant Œdème face	B5279	09 février 2008	30mn	néant	oui	oui	Hospital.	néant	favorable
E2008-01471	6	f	Urticaire géant	B5463	Février 2008	30mn	néant	oui	néant	ng	néant	favorable
E2008-01665	6	m	Urticaire géant	nr	25 février 2008	15mn	néant	antiH	néant	ng	néant	Non rétabli
E2008-02930	6	f	Urticaire géant	B5463	31 mars 2008	30mn	néant	nr	néant	ng	néant	Non rétabli
E2008-03836	6	m	Urticaire géant	nr	Mars 2008	X h	néant	oui	néant	ng	néant	Nr
E2008-04438	6	nr	Urticaire géant	B5508	24 avril 2008	2h	néant	oui	néant	ng	néant	favorable

URTICAIRE GEANT (n=6)

Ref			EI	Lot	Date vaccin	Délai	Tr.resp/Tr.cardio.	Corticothérapie	ATCD Allergique	Gravité	Comédication	Evolution
E2008-01235	8	f	Œdème de quincke	B5279	18 janvier 2008	30mn	Gêne resp .	oui	oui	Hospital.	néant	favorable
E2008-03089	6	f	Œdème de Quincke	B5463	7 mars 2008	30mn	Les 2	oui	oui	g	néant	favorable
E2008-03402 NC20080121	6	m	Œdème de Quincke Œdème laryngé	B5463 Pb conserv.	19 mars 2008	20mn	Gêne resp.	nr	néant	urgences	néant	favorable
E2008-04702 PV20080115	6	f	Œdème de Quincke	B5508	2 avril 2008	30mn	Crise d'asthme	oui	néant	ng	néant	favorable

OEDEME DE QUINCKE (n=4)

Annexe 3 – Cas de réactions allergiques rapportés après vaccination par DTPolio durant le 1er semestre 2008

Ref			EI	Lot	Date vaccin	Délai	Tr.resp/Tr.cardio.	Corticothérapie	ATCD Allergique	Gravité	Comédication	Evolution
E2008-02828	6	m	Urticaire	B5463	26 mars 2008	24h	Néant	Non (antiH)	ibuprofène	urgences	néant	Non rétabli
E2008-01547	5	m	Œdème face Fièvre vomissements	B5463	22 février 2008	20mn	néant	oui	oui	ng	néant	favorable
E2008-01414	6	m	Rash généralisé Œdème face et bras Fièvre	B5279	18 février 2008	45mn	Gêne resp.	oui	néant	Hospital.	néant	favorable

DIVERS (n=3)

Ref			EI	Lot	Date vaccin	Délai	Tr.resp/Tr.cardio.	Corticothérapie	ATCD Allergique	Gravité	Comédication	Evolution
NC20080071	6	m	Urticaire généralisé Œdème laryngé	nr	13 février 2008	10mn	Gêne resp.	oui	néant	g	néant	favorable
NC20080121	6	m	Œdème de Quincke Urticaire généralisé	B5463 Pb conserv.	19 mars 2008	20mn	Gêne resp.	nr	néant	g	néant	favorable
NC20080157	6	m	urticaire	nr	12 avril 2008	15mn	néant	oui	oui	ng	néant	Favorable
PS20080179	6	m	Urticaire généralisé Œdème face	A6209	7 février 2008	20mn	néant	oui	oui	g	néant	Favorable
PV20080055	7	m	Urticaire fièvre	A6209	17 janvier 2008	3j	néant	oui	néant	g	priorix	favorable
PV20080115	6	f	Œdème de quincke urticaire	B5508	2 avril 2008	30mn	Crise d'asthme	oui	néant	g	néant	favorable
SE20080170	6	m	urticaire	nr	nr	5mn	dyspnée	oui	néant	ng	néant	favorable

CRPV (n=7)

Légendes : ng= non grave, g= grave, nr= non renseigné

ATTENTION : Les lignes de couleur identique correspondent à des doublons (même cas rapporté au réseau des CRPV et au laboratoire)

Annexe 2 - La disparition du DTPolio® répond à une logique industrielle et financière

Comme l'expliquait Marc Girard lors de l'abandon du phosphate de calcium suite au rachat de la branche production de l'Institut Pasteur par l'Institut Mérieux : « *Dans une industrie, c'est toujours plus compliqué d'avoir différents produits qu'il faut mélanger, pas mélanger, éviter de mélanger, etc. C'est plus simple d'avoir une ligne unique »*[19].

Cette logique industrielle se poursuit d'autant plus que la vaccination devient en terme marketing une « opportunité » pour l'industrie.

Le rapport de la Cour des Comptes (02.2013)[20] apporte quelques éléments d'appréciation intéressants :

> « L'Europe concentre 90 % de la production mondiale de vaccins. Jusqu'à la fin des années 1980, les vaccins représentaient une activité marginale pour l'industrie pharmaceutique ; (…) la recherche a produit des vaccins nouveaux, à prix unitaire élevé, comme le Prévenar® ou le Gardasil®. Les grandes compagnies pharmaceutiques qui n'étaient pas présentes sur le secteur firent les acquisitions nécessaires pour le devenir, et le marché est aujourd'hui concentré autour de quelques acteurs majeurs : GlaxoSmithKline, Merck, Novartis, Sanofi Pasteur, Pfizer.
>
> Le vaccin ne représente qu'une très faible part du marché pharmaceutique mais il est caractérisé par une **forte croissance** (14 % par an depuis 2002) sous l'effet d'une **recherche dynamique qui lui permet de compter une centaine de produits en développement.**
>
> **Il est aussi un segment particulièrement rentable.** Cette rentabilité résulte de plusieurs de ses caractéristiques spécifiques : les vaccins ne peuvent faire l'objet de génériques du fait du coût et de la complexité de leur processus de production et l'amortissement des frais de recherche peut se poursuivre beaucoup plus longtemps que pour les autres médicaments ; **les vaccins ne s'adressent pas à la part d'une population atteinte d'une pathologie spécifique mais à l'ensemble de celle-ci**. (…) Le choix d'une stratégie ciblée sur certaines catégories par opposition à une action en population générale (hépatite B) et celui d'effectuer un rattrapage sur les générations antérieures (hépatite B, rougeole, HPV) ont de telles **conséquences en matière de potentiel de chiffre d'affaires qu'ils constituent des enjeux majeurs pour une industrie très concentrée et puissante ».**

La lecture de documents émanant du LEEM (regroupement des principales entreprises pharmaceutiques) confirme l'importance du « secteur vaccins »[21] :

> « Face à L'émergence de risques sanitaires majeurs comme ce fut le cas en 2009-2010 avec la pandémie grippale H1N1, l'industrie du vaccin a démontré qu'elle était un partenaire expert, fiable et responsable. Il est clair que ce sont les gouvernements, les scientifiques, et les organisations internationales qui sont en charge de définir comment et quand répondre à une menace sanitaire majeure. **Le rôle fondamental de l'industrie est de développer, de produire et de fournir des outils adaptés (en l'espèce des vaccins) sûrs et efficaces en un temps minimum et permettre ainsi de répondre de la façon la plus appropriée possible aux besoins de santé définis par les autorités nationales et internationales**.

---

[19] Propos de Marc Girard, directeur scientifique de Pasteur Vaccins - fruit de la fusion Pasteur / Mérieux, dans le documentaire de France 5 « Aluminium, notre poison quotidien » (France 5 – 24/01/2012)

[20] http://www.ccomptes.fr/Publications/Publications/La-politique-vaccinale-de-la-France

[21] http://www.leem.org/sites/default/files/VACCINATION.pdf

Les grands acteurs de l'industrie pharmaceutique «classique» ne s'y sont pas trompés puisqu'ils ont fait du **vaccin un axe majeur de leur développement**. Le secteur reste toutefois marqué par la double nature du vaccin, à la fois médicament et outil de santé publique, **très sensible** à l'environnement sociopolitique et **à l'acceptabilité des politiques vaccinales par les professionnels de santé et par la société dans son ensemble.**

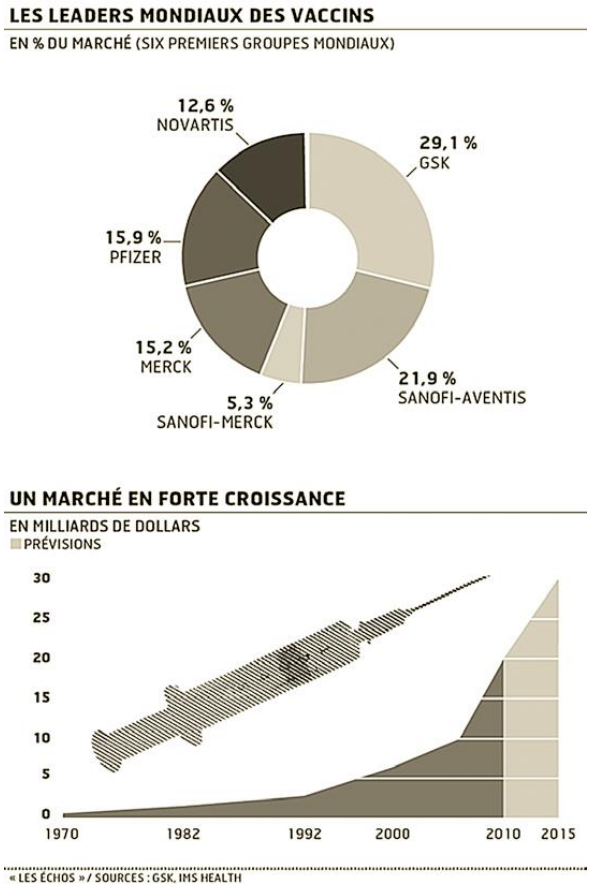
La découverte et le développement de nouveaux vaccins se poursuivent à un rythme élevé puisqu'on compte aujourd'hui **environ 150 vaccins en développement dans le monde** ».

La « note stratégique de l'Institut Choiseul », réalisée avec le soutien de Sanofi Pasteur, et diffusée sur le blog/forum du Sénat[22], en mars 2012, le confirme :

« Le vaccin est aujourd'hui une activité stratégique et porteuse d'avenir, un relais de croissance pour l'industrie de la santé au moment où le développement des génériques pèse sur les ventes et les marges.

Le marché mondial des vaccins devrait atteindre 34 milliards de dollars en 2012. Avec un taux de croissance annuel évalué à 14%, au cours des cinq prochaines années, les vaccins seront le segment de marché des médicaments à plus forte croissance, dépassant même l'oncologie[23]». Le marché atteindra 56,7 milliards en 2017 ».

Les Échos ont publié cette infographie très parlante sur les leaders mondiaux des vaccins en 2010 et l'évolution de ce marché à l'horizon 2015[24] :



[22] http://blogs.senat.fr/maladies-emergentes/files/Institut-Choiseul-vaccins.pdf

[23] "Vaccines Review and Outlook 2010", Canon Data Products Group.

[24] Emprunt à Virginie Belle, dans « Faut-il faire vacciner son enfant » - Ed Max Milo (2012)

Annexe 3 - Des vaccins DTPolio® vendus jusqu'en 2014 malgré l'alerte officielle

Des vaccins DTPolio vendus jusqu'en 2014, malgré la suspension de 2008 avec rappel de lots

	2009	2010	2011	2012	2013	2014
DTPolio Mérieux	1 204	278	82	44	20	14
DTP Pasteur	48	42	12	5	1	2
Total	**1 252**	**320**	**94**	**49**	**21**	**16**

Source : Base Medicam CNAM

Le vaccin DTP Pasteur est en réalité (bien qu'ayant un nom et un numéro d'AMM différent) le même vaccin que le DTPolio Mérieux commercialisé sous le nom de DTPolio®.

Ces vaccins ont continué à être vendus après 2008, comme l'indiquent les statistiques de l'assurance maladie.

Bien qu'elles aillent en décroissant, ces ventes soulèvent trois séries de questions :

→ Comment est-il possible que des ventes se poursuivent ? D'où proviennent ces vaccins ? A qui sont-ils vendus ?

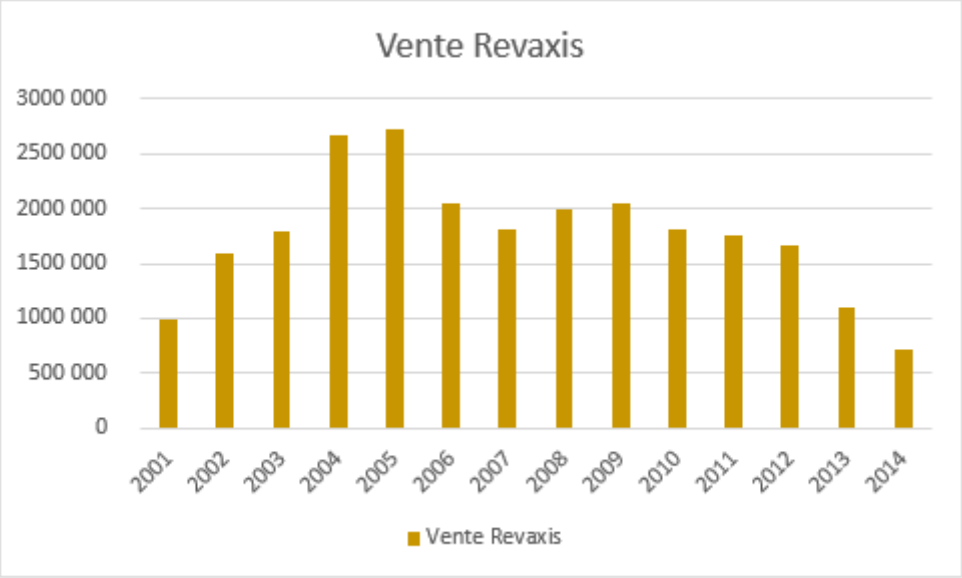
→ Les durées de validité d'un vaccin sont de l'ordre de 2 ans. Comment est-il possible que des pharmacies continuent à vendre des produits de santé dont la date de péremption est largement dépassée ?

→ Les alertes sanitaires avec rappel de lots sont faites pour protéger la population. N'y a-t-il pas un système informatique national qui surveille l'application des alertes sanitaires ?

Annexe 4 - L'étonnante courbe des ventes du Revaxis

Année	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Vente Revaxis	982 616	1 598 652	1 787 065	2 661 619	2 730 132	2 056 271	1 807 806	2 002 755	2 043 774	1 808 148	1 755 264	1 665 755	1 093 590	718 590

Source : Base Medicam CNAM



Quelques commentaires sur cette courbe des ventes du Revaxis :

- 2004 et 2005, le Revaxis profite bien de la « rupture de stock du DTPolio® » (en fait tentative de retrait) ;
- 2006 et 2007, le DTPolio® est de retour, les ventes du Revaxis diminuent nettement ;
- 2008 et 2009, les ventes repartent pour le Revaxis, suite à la suspension du DTPolio® ;
- Curieusement, à partir de 2010, les ventes baissent, et très fortement à partir de 2013. Serait-ce en rapport avec la confirmation de sa faible efficacité ?

Annexe 5 - Tout savoir sur la faible efficacité du Revaxis

Sommaire

1 – Préambule : les dosages d'anticorps post-vaccinaux

2 - L'étude de Sanofi Pasteur (2007) révèle un problème d'efficacité du Revaxis® chez les enfants

3 - L'étude de la CNMSE (2014) sème le doute sur l'efficacité du Revaxis chez les adultes

4 - L'étude de l'Association E3M (2015) confirme l'inefficacité du Revaxis®

5 - Les autorités sanitaires méfiantes sur le Revaxis® depuis 2004

6 - Les courriers de l'Agence du Médicament à E3M (extraits)

7 - Note confidentielle de Sanofi Pasteur MSD aux « autorités publiques »

8 - Courrier de Laurence Cohen, sénatrice et membre du CA de l'ANSM, au DG de l'ANSM

1 – Préambule : les dosages d'anticorps post-vaccinaux

Les vaccins DTP sont censés assurer une protection, chez les adultes, d'une durée de 20 ans.

Un sujet est considéré comme protégé contre la diphtérie et le tétanos lorsque son taux d'anticorps est ≥ 0,1 UI (Elisa) par ml, et contre la poliomyélite lorsque son titre (inverse de dilution en séroneutralisation) est ≥ 5. (Source ANSM : Résumé des Caractéristiques du Produit du Revaxis®).

Tétanos

Le but est de maintenir des concentrations d'anticorps suffisamment élevées pendant toute la vie.

Selon l'OMS (2006) [25]: La quantité minimum d'antitoxine circulante qui, dans la plupart des cas, garantit une immunité contre le tétanos, varie selon la technique de dosage. Dans les tests de neutralisation in vivo de la toxine tétanique chez la souris, on estime que les concentrations dépassant 0,01 UI/ml sont habituellement protectrices. En fait les tests immunologiques in vitro sont désormais couramment utilisés car plus simples, rapides et moins couteux. Avec la technique ELISA, test de référence qui reste le plus utilisé, on admet que sur un dosage de sérum, le taux protecteur est de 0,1 UI/ml. Les dosages ELISA sous-estiment en effet nettement les taux observés par le test de neutralisation pour les taux plus faibles. Par contre une concordance apparait nettement à partir de taux de 0,1 UI/ml qui est donc retenu par sécurité.

La HAS en 2009 confirme ce taux protecteur d'anticorps antitétaniques sériques d'une valeur seuil de 0,1 UI/ml défini par l'OMS[26]

Pour les laboratoires Cerba, le seuil est identique avec un taux d'anticorps mesuré par la méthode ELISA qui doit être supérieur à 0,1 UI/ml pour être prédictif d'une séroprotection, selon les recommandations de l'OMS

Toutefois, des cas de tétanos ont été documentés chez des personnes ayant des concentrations d'antitoxine supérieures à ces seuils. Une «concentration d'anticorps protectrice» ne peut donc être considérée comme une garantie d'immunité absolue. Cependant les tétanos rapportés restent l'exception lorsque l'on atteint un taux d'anticorps antitoxine tétanique supérieur à 0,1 ou 0,2 UI/ml.

Diphtérie

Pour l'OMS 1993 [27]: le taux théoriquement protecteur des anticorps dosés in vivo par les tests de neutralisation est là aussi de 0,01 UI/ml. Le test enzymatique ELISA est en fait là aussi, le test utilisé en pratique car rapide, économique et fiable. Il existe une corrélation avec les tests de neutralisation chez l'animal lorsque le taux d'anticorps est supérieur à 0,1 UI/ml

[25] http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43687/1/9789241595551_eng.pdf

[26] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/mise_en_evidence_de_limmunoprotection_antitetanique_en_contexte_durgence-note_de_cadrage.pdf

[27] http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44094/1/9789241597869_eng.pdf

Par prudence on recommande donc d'obtenir un taux au moins égal à 0,1 UI/ml pour une protection plus certaine. Ceci dit également, comme pour le tétanos, des cas de diphtérie ont été décrits avec des taux > 1 UI/ml dans des communautés fermées...

Pour le HCSP[28] : les niveaux de protection sont :

<0,01 UI/ml : sujets non protégés ;

0,01-0,1 UI/ml : sujets ayant une protection insuffisante ;

≥ 0,1 UI/ml : sujets bien protégés.

Polio

Deux types de dosages des taux d'anticorps neutralisants (pour chacun des trois types T1, T2 et T3) sont effectués :

Laboratoire Biomnis : seuil de positivité à 0,5 KUI/L
Laboratoire Cerba : un titre ≥ à 40 est considéré comme protecteur.

2 - L'étude de Sanofi Pasteur (2007) révèle un problème d'efficacité du Revaxis® chez les enfants

L'étude "*REVAXIS® Versus DT Polio® as a Second Booster in 6 Year-Old Children*" a été réalisée par Sanofi Pasteur MSD à la demande de l'Agence du Médicament (AFSSAPS), avec l'aide du Dr Vincent Gajdos (Pédiatre, hôpital Antoine Béclère, Paris), de 02.2007 à 01.2008, auprès d'enfants de 6 ans en bonne santé.

L'objectif de cette étude était de savoir, dans la mesure où le Revaxis® était autorisé de manière temporaire pour les rappels DTP des enfants de 6 ans et plus depuis la "rupture de stock de 2004" du DTPolio®, si cette autorisation pouvait devenir permanente. Le doute était notamment lié au faible taux d'anatoxine diphtérique contenu dans le Revaxis®.

3 critères d'évaluation étaient indiqués par l'Afssaps : le taux de séro-protection, l'immunogénicité (taux d'anticorps), et l'innocuité du produit, à analyser un mois après la vaccination.

Les résultats officiels

- concernant les 2 premiers critères, "Revaxis® n'est pas inférieur au DT Polio®".

Un mois après la vaccination, les taux de séroprotection contre les antigènes des deux vaccins étaient similaires dans les groupes Revaxis® et DTPolio®. Cependant, les GMT (titres moyens géométriques des dosages d'anticorps) pour la diphtérie et le tétanos étaient plus élevés après administration du DTPolio® qu'après le Revaxis®, « reflétant les doses plus élevées des anatoxines diphtériques et tétaniques dans DTPolio® comparativement à Revaxis® ». « Ces différences de GMT sont peu susceptibles d'être cliniquement pertinentes ».

- concernant le critère d'innocuité, pas d'effets indésirables sérieux pendant la durée de l'étude pour les 2 vaccins. Les réactions au site d'injection dans les 7 premiers jours (rougeurs, douleurs, grosseurs) ont été moins importantes avec le Revaxis®. Il en est donc déduit une "meilleure tolérance du Revaxis®".

Conclusion finale de l'étude : **la balance bénéfice/risque est favorable au Revaxis®.**

Commentaires E3M

Cette étude a été menée de 02.2007 à 01.2008. Cela suscite deux questions :

→ Quel rôle a joué cette étude (« **la balance bénéfice/risque est favorable au Revaxis® pour les enfants de plus de 6 ans** ») dans la décision de « suspension » du DTPolio® en juin 2008 ?

[28] http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_du_HCSP_Conduite_a_tenir_lors_de_l_apparition_d_un_cas_de_diphterie.pdf

→ Comment se fait-il qu'elle ne soit publiée que le 01.05.2011?

Les résultats ne sont pas aussi favorables au Revaxis que le prétendent les auteurs.

Le titrage moyen d'anticorps (GMT), 1 mois après le rappel effectué à l'âge de 6 ans, est nettement plus bas pour le Revaxis® que pour le DTPolio® (surtout contre la diphtérie) :

GMT	Anticorps antidiphtérique	Anticorps antitétanique
REVAXIS® (dTP)	3,7 UI/ml	9,4 UI/ml
DTPolio® (DTP)	23,3 UI/ml	13,9 UI/ml

Tableau E3M réalisé à partir des données de l'étude Gajdos 2011

L'auteur de l'étude prévoit, à partir de la comparaison des taux d'anticorps préexistants avant le rappel de 6 ans et ceux observés 1 mois après, que ces taux seront suffisants pour assurer une protection efficace jusqu'au rappel vaccinal ultérieur, soit 4 à 6 ans plus tard. Cette « prévision » n'est justifiée que par les données théoriques de deux études mathématiques estimant la durée à long terme des anticorps post-vaccinaux (Cheuvart B. Vaccine 2004, Gottlieb S. Am J. Epidemiology 1967).

L'auteur écrit cependant que ce taux persistant d'anticorps pourrait n'être que de 0,01 UI/ml mais que ce taux est considéré comme suffisant pour réduire le risque d'infection et de complications.

Ces résultats insatisfaisants ont probablement justifié la mise en œuvre d'une « seconde étude Gajdos ».

Cette seconde étude (« *Antibody Persistence to REVAXIS® or DT Polio and Immune Response to TETRAVAC-ACELLULAIRE* ») **a été menée par Sanofi Pasteur MSD, avec l'aide du Dr Vincent Gajdos (Pédiatre, hôpital Antoine Béclère, Paris), de février à décembre 2012.**

Elle visait d'une part à comparer les anticorps 5 ans après l'injection d'un rappel par un Revaxis® ou un DTPolio®, et d'autre part à connaitre la réponse immunitaire 1 mois après l'injection d'un vaccin Tetravac acellulaire en rappel entre 11 et 13 ans.

Les résultats officiels :

« La présente étude a confirmé l'immunité à long terme conférée par Revaxis® lorsqu'il est administré en une dose de rappel à 6 ans. Les proportions observées de participants avec un niveau d'anticorps résiduels ≥0.01 UI / mL contre la diphtérie et le tétanos, et ≥8 contre les types de poliovirus 1-3 étaient comparables entre les enfants qui avaient été vaccinés auparavant avec Revaxis® et ceux qui avaient reçu DTPolio®. »

Comparaison des taux d'anticorps entre Revaxis® (Td-IPV) et DTPolio® sans adjuvant (DT-IPV)

Table 2
Serological status prior to vaccination with DTaP-IPV against diphtheria, tetanus and poliovirus types 1–3 according to the booster vaccine received at 6 years of age[a].

	Td-IPV (n = 128)	DT-IPV (n = 144)
Anti-diphtheria (SN)		
$n \geq 0.01$ IU/mL	126	143
% (95% CI)	98.4 (94.5, 99.8)	99.3 (96.2, 100.0)
$n \geq 0.1$ IU/mL	81	124
% (95% CI)	63.3 (54.3, 71.6)	86.1 (79.4, 91.3)
GMC (95% CI), IU/mL	0.24 (0.18, 0.33)	0.62 (0.48, 0.81)
Anti-tetanus (ELISA)		
$n \geq 0.01$ IU/mL	128	143
% (95% CI)	100.0 (97.2, 100.0)	100.0 (97.5, 100.0)
$n \geq 0.1$ IU/mL	123	135
% (95% CI)	96.1 (91.1, 98.7)	94.4 (89.3, 97.6)
GMC (95% CI), IU/mL	0.73 (0.61, 0.88)	0.91 (0.76, 1.09)
Anti-poliovirus type 1 (SN)		
$n \geq 8$ (1/dilution)	126	144
% (95% CI)	98.4 (94.5, 99.8)	100.0 (97.5, 100)
GMT (95% CI), (1/dilution)	233 (186, 291)	259 (216, 311)
Anti-poliovirus type 2 (SN)		
$n \geq 8$ (1/dilution)	128	144
% (95% CI)	100.0 (97.2, 100.0)	100.0 (97.5, 100.0)
GMT (95% CI), (1/dilution)	405 (338, 484)	276 (231, 331)
Anti-poliovirus type 3 (SN)		
$n \geq 8$ (1/dilution)	127	139
% (95% CI)	99.2 (95.7, 100.0)	96.5 (92.1, 98.9)
GMT (95% CI), (1/dilution)	314 (255, 388)	134 (108, 166)

Abbreviations: CI; confidence interval; ELISA; enzyme-linked immunosorbent assay; GMC; geometric mean concentration; GMT; geometric mean titre; SN; seroneutralization.

[a] Antibody persistence full analysis set, n = 272.

Comparaison des taux d'anticorps entre Revaxis® (Td-IPV) et DTPolio® (DT-IPV)

Les auteurs de l'étude concluent ainsi :

> Chez les enfants âgés de 11-13 ans qui avaient été préalablement vaccinés à 6 ans avec Revaxis® ou DTPolio®, le niveau moyen d'anticorps résiduel post-vaccinaux était inférieur avec le Revaxis®,
>
> Cependant, la proportion observée de sujets avec un niveau d'anticorps ≥0.01 UI / mL contre la diphtérie et le tétanos, et ≥8 contre les types de poliomyélite 1-3 étaient comparables,
>
> les résultats d'immunogénicité de cette étude confortent la possibilité de l'utilisation du Revaxis® comme un deuxième rappel DTP à 6 ans.

Commentaires E3M

	Diphtérie		
	Nombre d'enfants non protégés (< 0,01)	Nombre d'enfants incomplètement protégés (0,01< x < 0,1)	Concentration moyenne d'anticorps antidiphtériques
REVAXIS® (dTP)	1,6% (2/128)	35,2% (45/128)	0,24
DTPolio® (DTP)	0,7% (1/144)	13,2% (19/144)	0,62

Tableau E3M réalisé à partir des données de la seconde étude Gajdos

L'OMS recommande de maintenir des concentrations d'anticorps élevées pendant toute la vie, avec notamment des taux d'anticorps anti-diphtériques égaux ou supérieurs à 0,1 UI/ml.

Le DTPolio® est clairement plus efficace que le Revaxis®, surtout pour les anticorps antidiphtériques, ce qui n'est pas étonnant puisque le taux d'anatoxine diphtérique y est 15 fois plus important (2 UI pour le Revaxis® contre 30 UI pour le DTPolio®).

Conclusion d'E3M sur ces deux études Gajdos

Contrairement aux conclusions de la première étude Gadjos, qui prévoyait que la protection vaccinale serait efficace 4 à 6 ans plus tard, et contrairement aux conclusions synthétiques de la seconde étude Gajdos, **il s'avère que près de 2 % des enfants vaccinés avec le Revaxis® ne sont pas protégés contre la diphtérie, et 35% sont incomplètement protégés.**

Cette étude montre de meilleurs résultats en faveur du DTPolio®(sans adjuvant), notamment en termes de protection contre la diphtérie.

3 - L'étude de la CNMSE (2014) sème le doute sur l'efficacité du Revaxis chez les adultes

Une étude a été menée en 2014 par la CNMSE (Coordination Nationale des Médecins en Santé Environnementale) pour vérifier l'intérêt que pourrait présenter une individualisation de l'acte vaccinal en tenant compte du taux résiduel d'anticorps post-vaccinaux. Les résultats ont été rendus publics en juin 2015.

Au cours de cette étude, les dosages d'anticorps (tétanos, polio, hépatite B et hépatite A) ont été effectués sur une population de 140 professionnels de santé.

Consultée pour donner son avis sur les résultats de l'étude, l'association E3M a découvert sur 12 dossiers complets (carnet vaccination ou de santé à jour + analyse de sang avec dosage anticorps) que seulement 25% des personnes vaccinées avec le Revaxis® étaient correctement immunisées contre tétanos + polio (la diphtérie n'était pas incluse dans l'étude).

Nbre d'adultes	Ancienneté du vaccin	Immunité tétanos en UI/ml			Immunité Polio en U/ml			Bonne Immunité Tétanos + Polio	
		Insuffisant < 0,1	Limite 0,1 - 0,5	Oui > 0,5	Insuffisant < 8	Limite 8 - 12	Oui > 12	Oui	
5	0 à 5 ans	1 (20%)	3	1	2 (40%)	1	2	1	20%
7	6 à 10 ans	1 (14%)	2	4	2 (29%)	/	5	2	29%
Total : 12	**0 à 10 ans**	**2 (17%)**	**5**	**5**	**4 (33%)**	**1**	**7**	**3**	**25%**

Tableau 1 - immunité contre tétanos et polio suite à Revaxis®

Compte-tenu de la faiblesse de l'échantillon (12 personnes), E3M a décidé de mener une étude complémentaire auprès de ses adhérents.

4 - L'étude de l'Association E3M (2015) confirme l'inefficacité du Revaxis®

L'étude menée auprès des adhérents E3M en 2015 consistait à mettre en regard le niveau de protection (contre diphtérie, tétanos et polio) et le délai écoulé depuis la dernière vaccination (Revaxis® ou DTPolio®). 129 adhérents d'E3M (adultes) ont participé à cette étude, ainsi qu'une enfant de 11 ans (récemment vaccinée avec un Revaxis® - fille d'une adhérente).

51 dossiers ont été considérés comme exploitables, c'est-à-dire apportant la preuve d'un historique médical cohérent et proche du schéma vaccinal officiel, et d'un dosage d'anticorps soit récent, soit effectué à notre demande, grâce à la compréhension des médecins traitants.

Sur ces 51 dossiers :

20 avaient reçu (comme dernier vaccin DTP) un Revaxis®, et 15 un DTPolio® sans adjuvant (donc sans aluminium).

37 dossiers comportent l'analyse des anticorps antidiphtériques, celle-ci n'étant pas remboursée par la sécurité sociale, contrairement aux dosages pour le tétanos et la polio.

Les résultats confirment le manque d'efficacité du Revaxis® :

Contre la diphtérie : 28% des personnes ne sont plus protégées et seulement 16% ont une immunité à long terme ;

Contre le tétanos : seulement 60% des personnes vaccinées avec le Revaxis® ont une bonne immunité ;

Une enfant ayant reçu un Revaxis® à l'âge de 6 ans n'est plus immunisée contre le tétanos 5 ans plus tard. Une vaccination antitétanique a été réalisée de toute urgence.

A contrario, le DTPolio® sans adjuvant (donc sans aluminium) confirme son efficacité (87% sur le tétanos et 50% pour la diphtérie sur le long terme, y compris 30 ans après la vaccination).

Les tableaux détaillés ci-dessous montrent les résultats obtenus.

La ligne horizontale supérieure indique le délai (en années) entre la date de vaccination et la date du dosage d'anticorps

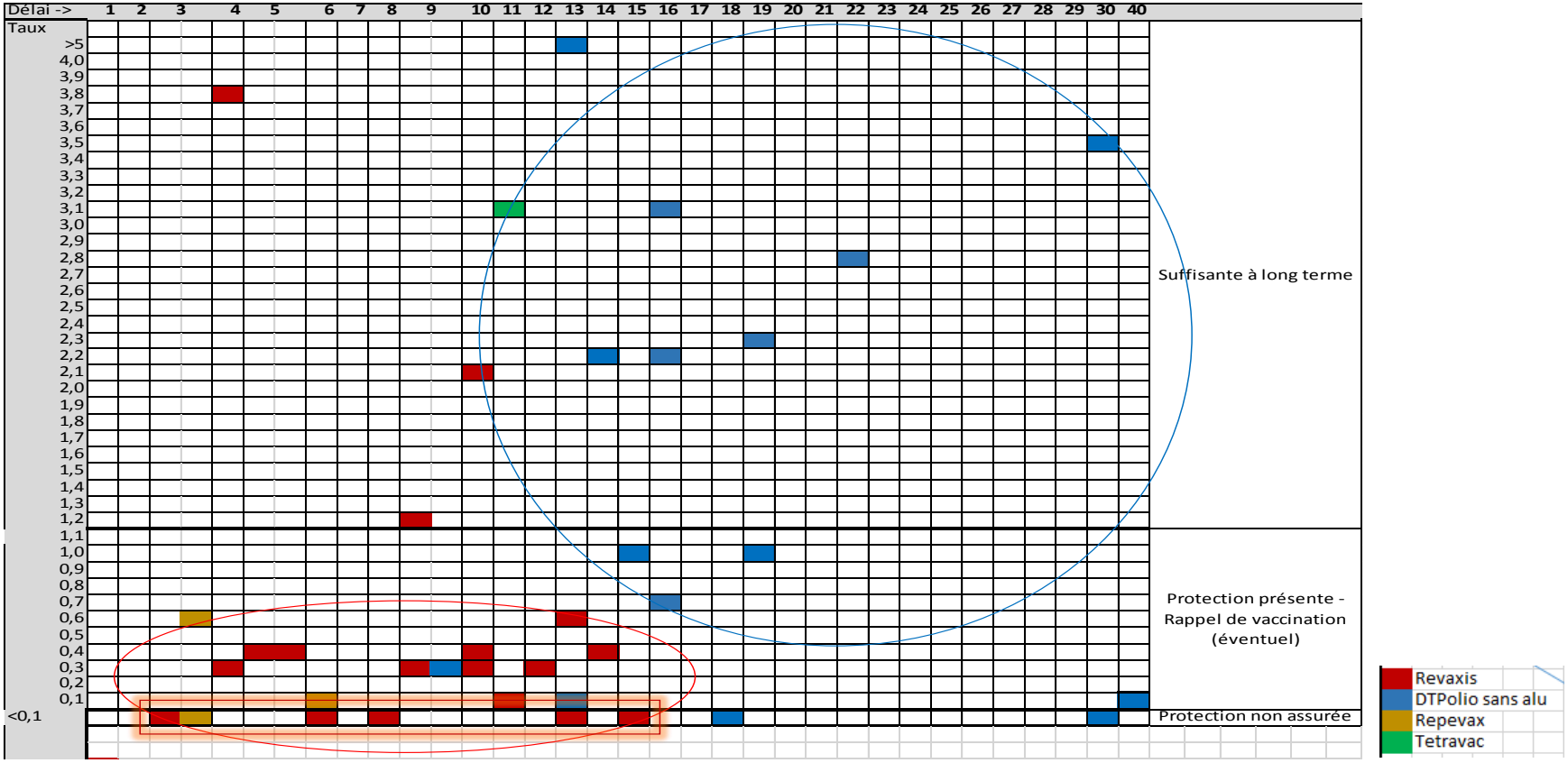
La ligne verticale à gauche représente le taux d'anticorps

Chaque case colorée représente une personne

Chaque couleur représente un vaccin, selon le code suivant :

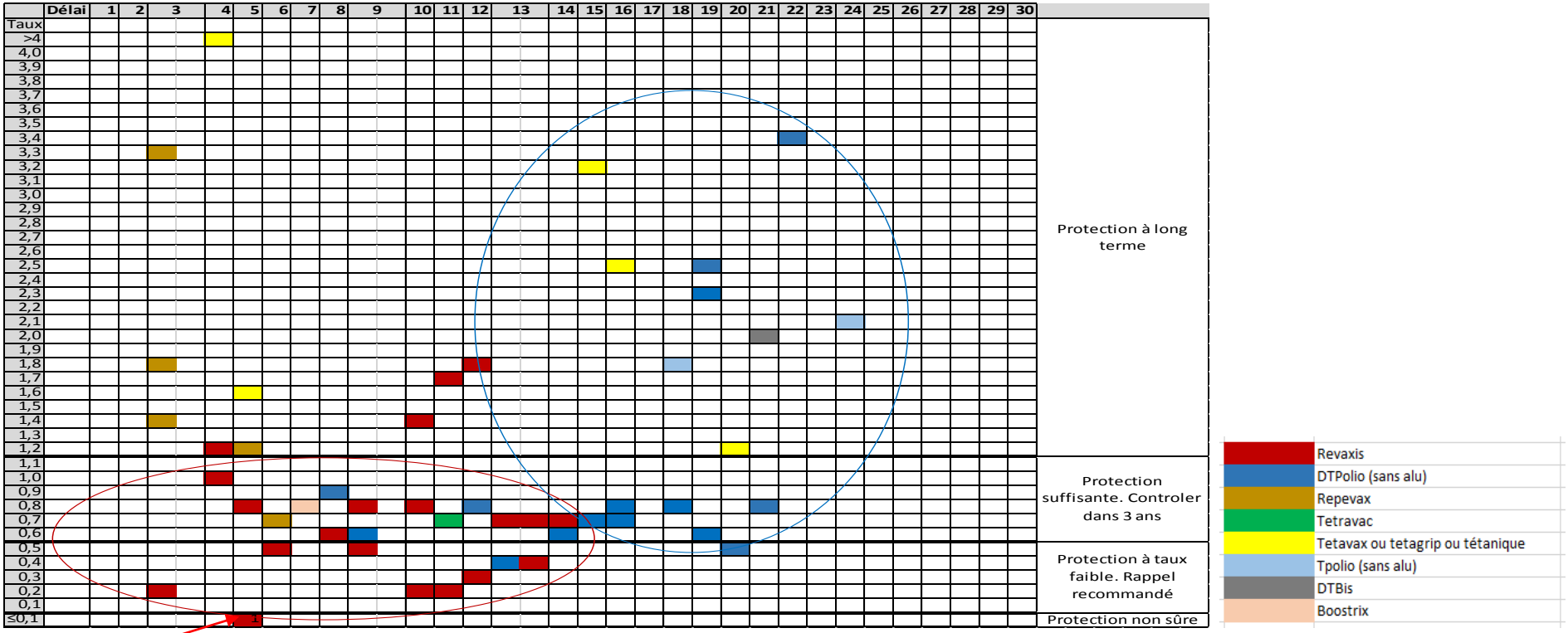
Revaxis®	Tetavax ou tetagrip ou tétanique
DTPolio® (sans alu)	Tpolio (sans alu)
Repevax	DTBis
Tetravac	Boostrix

Immunité contre la diphtérie - Nombre de dossiers : 37



	Nbre de pers	Ancienneté du vaccin	Protection contre la diphtérie					
			Non assurée		Présente - rappel éventuel		Long terme	
REVAXIS®	12	0 à 10 ans	3	25%	6	50%	3	25%
	6	11 à 15 ans	2	33%	4	67%	0	0%
	Total : 18	***0 à 20 ans***	***5***	***28%***	***10***	***56%***	***3***	***16%***
DTPolio® sans alu	1	0 à 10 ans			1	100%		0%
	4	11 à 15 ans			2	50%	2	50%
	6	16 à 20 ans	1	17%	2	33%	3	50%
	Total : 11	***0 à 20 ans***	***1***	***10%***	***5***	***45%***	***5***	***45%***
	4	≥ à 20 ans	1	25%	1	25%	2	50%

Immunité contre le tétanos - Nombre de dossiers : 50



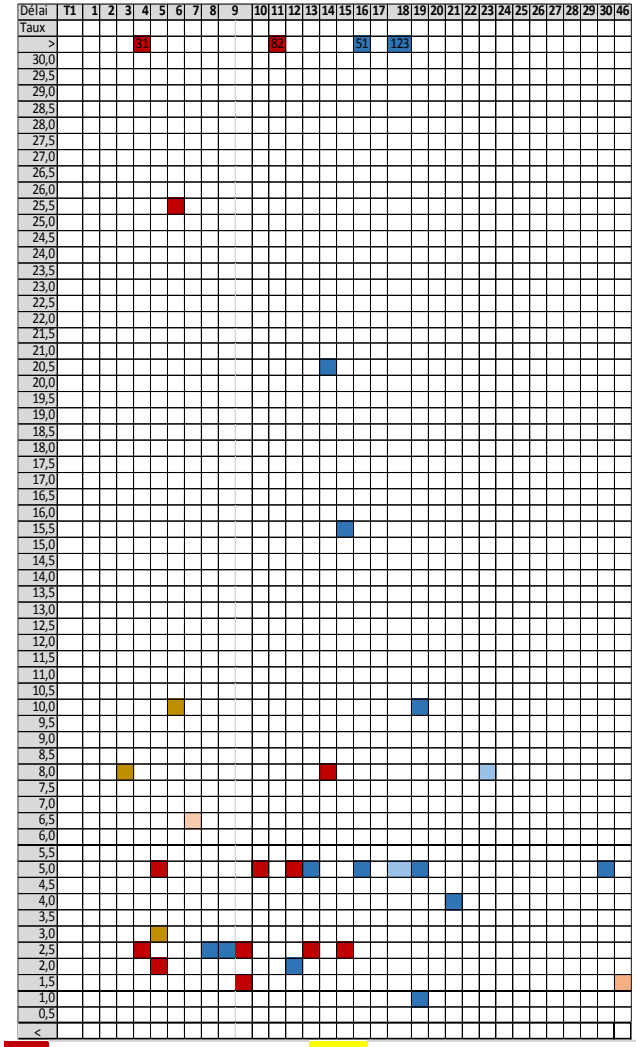
(1) Cas de l'enfant de 11 ans, qui a reçu un Revaxis® à 6 ans. Le schéma vaccinal prévoit un rappel entre 11 et 13 ans. Le dosage effectué à 11 ans montre qu'il n'est plus protégé. Depuis quand ??? Elle a dû recevoir un vaccin antitétanique en urgence.

	Ancienneté du vaccin	Nbre de pers	Protection contre le tétanos							
			Non sûre		Faible		Suffisante		A long terme	
REVAXIS®	0 à 10 ans	12	1	8%	4	33%	5	42%	2	17%
	11 à 15 ans	8			3	37,5%	3	37,5%	2	25%
	0 à 20 ans	***Total : 20***	***1***	***5%***	***7***	***35%***	***8***	***40%***	***4***	***20%***
DTPolio® sans alu	0 à 10 ans	2					2	100%		
	11 à 15 ans	4			1	25%	3	75%		
	16 à 20 ans	7			1	14%	4	57%	2	29%
	0 à 20 ans	***Total : 13***			***2***	***15%***	***9***	***70%***	***2***	***15%***
	≥ à 20 ans	2					1	50%	1	50%
Antitétanique seul	0 à 20 ans	5							5	100%

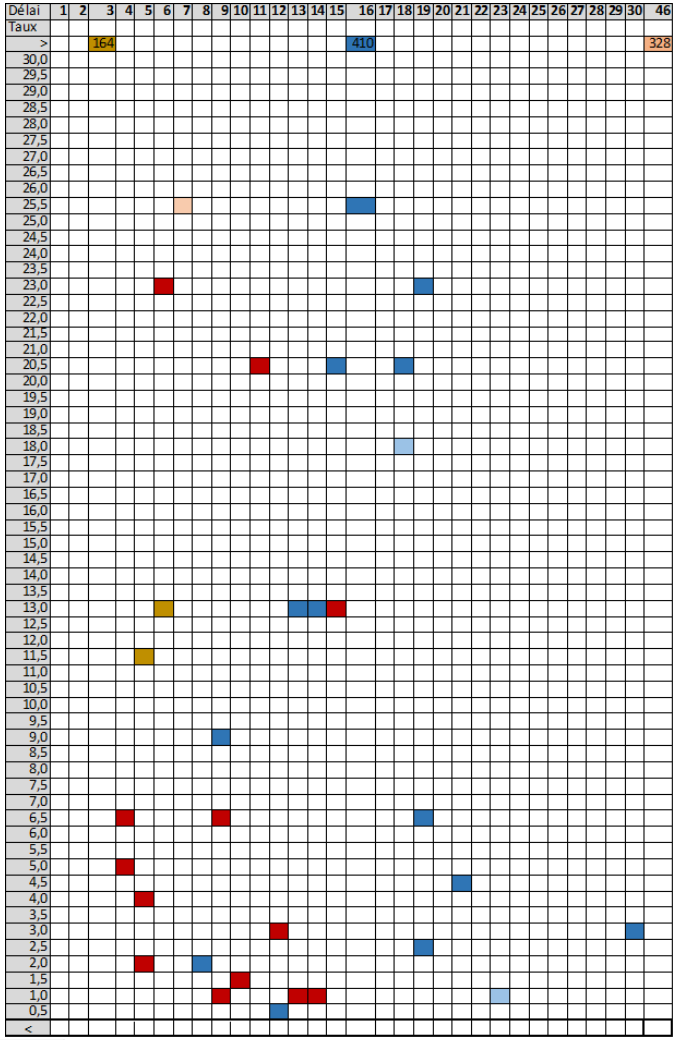
Les taux de protection comparés pour la polio dans l'étude E3M - Nombre de dossiers : 51

34 analyses selon norme NIBSC 66/202 - seuil de positivité à 0,5KUI/L

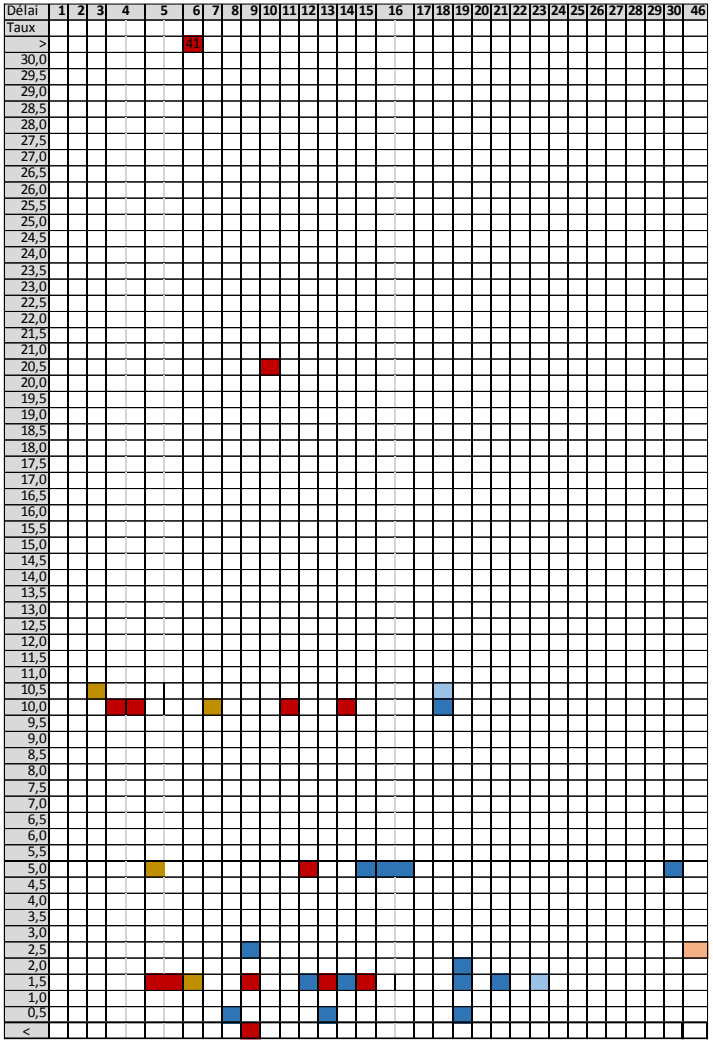
Type 1



Type 2



Type 3

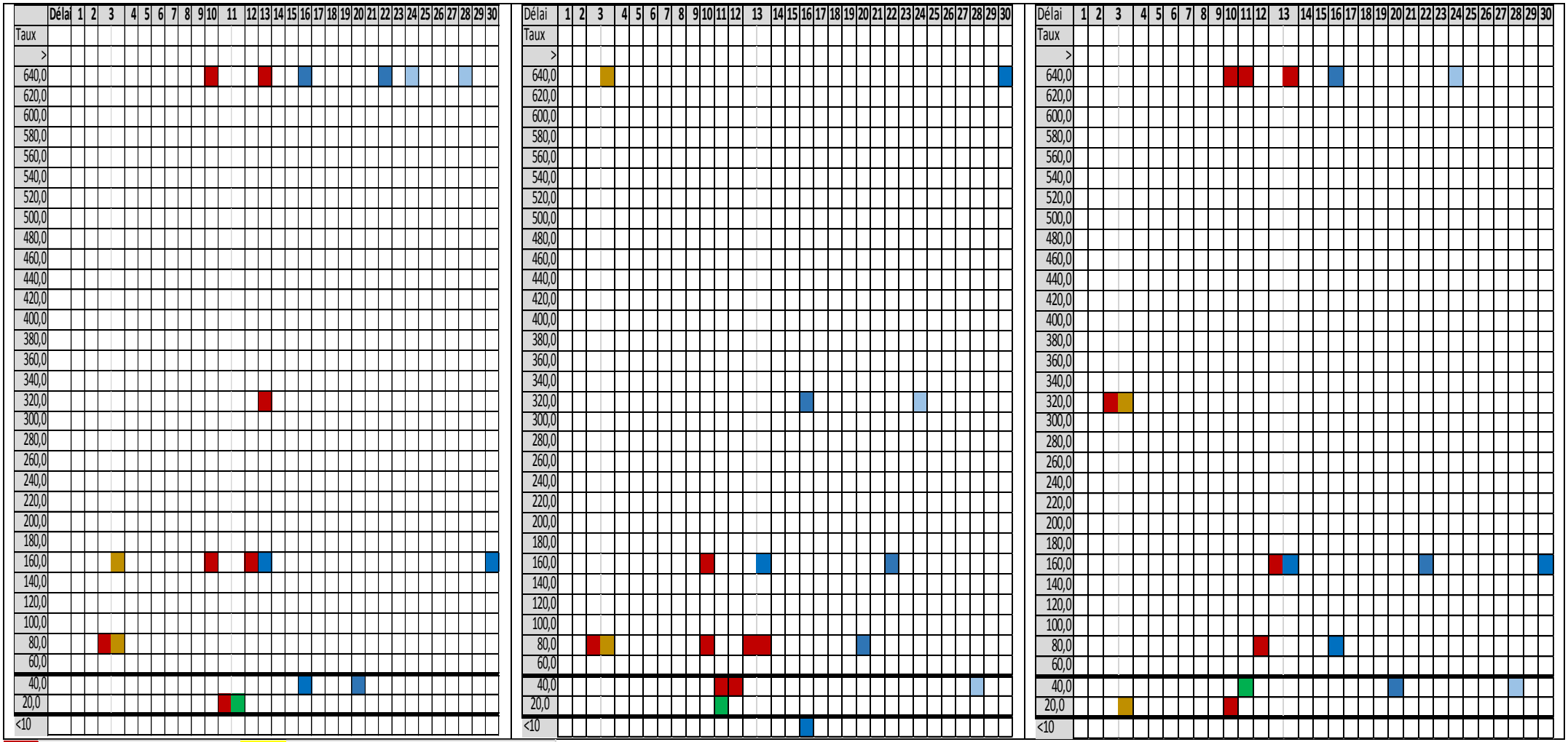


	Revaxis		Tetavax ou tetagrip ou tétanique
	DTPolio (sans alu)		Tpolio (sans alu)
	Repevax		DTBis
	Tetravac		Boostrix

Pas de différence significative entre les deux vaccins dans cette étude

17 analyses selon norme de séroneutralisation par Laboratoire C E R B A –

Type 1 **Type 2** **Type 3**



	Revaxis		Tetavax ou tetagrip ou tétanique
	DTPolio (sans alu)		Tpolio (sans alu)
	Repevax		DTBis
	Tetravac		Boostrix

Pas de différence significative entre les deux vaccins dans cette étude

5 - Les autorités sanitaires méfiantes sur le Revaxis® depuis 2004

La vaccination est censée protéger la population contre la diphtérie, une maladie grave voire mortelle.

Un million de doses de Revaxis® sont commercialisées chaque année. Depuis 2000, date de mise sur le marché de ce vaccin, ce sont +/- 20 millions de doses de Revaxis® qui ont été vendues en France…

Le manque d'efficacité du Revaxis® fait donc courir un risque important à des milliers de personnes.

Plusieurs éléments amènent à penser que les autorités sanitaires sont conscientes de cette situation.

Le Haut Conseil de Santé Publique (ex-CSHPF) redoutait une faible efficacité du Revaxis dès 2004

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF, devenu ensuite HCSP – Haut Conseil de Santé Publique) a donné un avis favorable à l'octroi au Revaxis le 14 mai 2004, **sous certaines conditions :** « *AMM conditionnelle dans le contexte de rupture d'approvisionnement en vaccin DTP dans l'attente de données complémentaires : comparaison des titres d'anticorps un mois après l'administration des vaccins dTP et DTP chez des enfants âgés de 6 ans, avec mesure des titres d'anticorps résiduels 5 ans après l'administration de la dose de rappel,* ***que le laboratoire devra s'engager à fournir dans les 24 mois, avec un protocole d'étude soumis au préalable. Le CSHPF souhaite insister sur l'importance des données complémentaires demandées au laboratoire.*** *Par ailleurs le CSHPF demande au laboratoire de tout mettre en œuvre pour régler le problème lié à la production du vaccin DTP ayant amené à la situation de pénurie actuelle* »[29].

Commentaires E3M - Les données complémentaires n'ont pas été apportées par le fabricant « dans les 24 mois », mais en 2013, voire en 2015 (date de la publication de la seconde étude Gajdos). Des résultats qui justifient les craintes du HCSP.

La Haute Autorité de Santé (HAS) considérait en 2004 que le Revaxis® n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu

Dans son avis du 2 juin 2004 lié à la demande d'extension de l'indication du Revaxis® à titre exceptionnel chez les enfants à partir de l'âge de 6 ans, la HAS note que **le Revaxis® n'apporte pas d'amélioration par rapport au DTPolio® (ASMR5)[30].**

Elle donne néanmoins un avis favorable à l'inscription du Revaxis® sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités en alternative au DTPolio en rappel chez les enfants âgés de 6 ans (2ème rappel) et chez les adolescents de 16 - 18 ans (4ème rappel) **le temps que dureront les difficultés d'approvisionnement du vaccin DTPolio®.**

L'information donnée au corps médical (et au public) a été modifiée entre 2006 et 2015

Le Vidal est la base de données de référence pour l'ensemble du corps médical. La notice du Revaxis® a subi des modifications significatives entre 2006 et 2015, et notamment cette démonstration d'efficacité du Revaxis®, présente dans le Vidal 2006 a été supprimée dans le Vidal 2015[31] :

« *Dans une étude clinique, il a été montré chez 147 enfants âgés de 6 à 9 ans ayant reçu une dose de rappel de Revaxis® que 100 % présentaient des titres définis comme protecteurs contre la poliomyélite, 100 % des*

[29] *http://www.sante.gouv.fr/dossiers/cshpf/a_mt_140504_dTPpenurieDTP.def.pdf*

[30] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031586.pdf

[31] Le Vidal 2006 n'est pas disponible en libre accès sur Internet. Nous le tenons à disposition de ceux qui souhaitent vérifier cette différence entre les deux éditions du Vidal.

taux d'anticorps contre le tétanos et la diphtérie >= 0,1 UI/ml un mois après l'administration de la dose de rappel. La proportion d'enfants protégés à long terme (taux d'anticorps >= 1 UI/ml) était de 100 % pour le tétanos et de plus de 95 % pour la diphtérie. »

De même, la notice 2006 du Vidal indique que le Revaxis peut être administré, à titre exceptionnel, aux enfants à partir de l'âge de 6 ans en rappel d'une vaccination antérieure, « *notamment dans le contexte de pénurie en vaccin diphtérique, tétanique et poliomyélitique (DT Polio) recommandé conformément au calendrier vaccinal* ». Cette dernière phrase est remplacée dans le Vidal 2015 par « c*e vaccin peut être utilisé en cas de contre-indication à la vaccination coquelucheuse* ».

Commentaires E3M - **L'information sur l'immunité conférée chez les enfants vaccinés à l'âge de 6 ans a disparu. De même, ce vaccin n'apparait plus comme recommandé pour le rappel DTP des enfants** (sauf « en cas de contre-indication à la vaccination coquelucheuse », c'est-à-dire sauf si l'enfant ne peut recevoir un vaccin tetra, penta ou hexavalent du fait de la valence coqueluche).

L'AFSSAPS/ANSM annonce depuis 2008 à E3M qu'elle attend les résultats de l'étude Sanofi Pasteur pour décider de la remise sur le marché du DTPolio® sans aluminium

L'Agence du médicament a écrit à E3M, à plusieurs reprises, qu'elle liait le retour du DTPolio® sur le marché aux résultats de l'étude d'efficacité comparative Revaxis® - DTPolio® : « *Se pose, néanmoins, la question d'une protection suffisamment efficace contre la diphtérie chez l'enfant relative à une dose réduite d'anatoxine diphtérique contenue dans le Revaxis®.* ***Les résultats d'une étude d'immunogénicité comparative DTPolio®/Revaxis® menée par le laboratoire chez l'enfant de 6 ans seront disponibles en fin d'année 2008. (…) la durée prévisible de cette suspension de la distribution de DTPolio® est dépendante des conclusions de cette étude*** » (Anne Castot, Afssaps – 24.07.2008). « ***Le groupe a considéré nécessaire de revoir le dossier du DTP en disposant rapidement des données préliminaires issues d'une étude comparant l'efficacité et la tolérance du DTPolio® vs Revaxis®*** *administrés en rappel chez des enfants âgés de 6 ans et en s'appuyant sur une nouvelle expertise des cas de réactions allergiques ayant conduit à la suspension temporaire d'utilisation du DTPolio®* » (Pr Lechat, Afssaps – 19.07.2011).

Les extraits de plusieurs courriers sont présentés en annexe 7.

L'ANSM détient les résultats de l'étude Sanofi Pasteur depuis juin 2013

Une note confidentielle synthétique a été adressée par Sanofi Pasteur MSD aux « Autorités Nationales ». Elle est présentée en page 47.

Les résultats mentionnés dans cette note (notamment le fait que 2 enfants sur 128 ne soient plus protégés contre la diphtérie 5 ans après l'injection du Revaxis) et l'absence d'information sur les taux assurant une bonne immunité ont normalement amené l'Agence du Médicament à demander un complément d'information.

L'association E3M a informé Laurence COHEN (Sénatrice, Vice-présidente de la commission des affaires sociales, membre du conseil d'administration de l'ANSM), des engagements pris par l'Agence du Médicament (Afssaps/Ansm) de lier le possible retour du DTPolio® aux résultats des études Gajdos.

Laurence COHEN a alors adressé un courrier au Directeur Général de l'ANSM, le 29 janvier 2015, demandant notamment les résultats des deux études Gajdos (voir cette lettre en page 48).

A ce jour, l'ANSM n'a pas répondu.

6 - Les courriers de l'Agence du Médicament à E3M (extraits)

Date	De	A	Contenu
2008.07.24	Anne Castot - Afssaps	E3M	Se pose, néanmoins, la question d'une protection suffisamment efficace contre la diphtérie chez l'enfant relative à une dose réduite d'anatoxine diphtérique contenue dans le Revaxis. Les résultats d'une étude d'immunogénicité comparative DTPolio/REVAXIS menée par le laboratoire chez l'enfant de 6 ans seront disponibles en fin d'année 2008. Leur analyse devrait permettre de répondre à cette question. En conséquence, la durée prévisible de cette suspension de distribution de DTPolio est dépendante des conclusions de cette étude.
2009.05.06	Benoit Soubeyrand Sanofi Pasteur MSD	E3M	Par ailleurs, à ce jour, nous n'avons pas de date prévisible de remise sur le marché de notre vaccin DT Polio Mérieux®.
2011.04.04	Pr Philippe Lechat - Afssaps	E3M	Ce dossier a récemment fait l'objet d'un nouvel examen par le groupe d'experts anti-infectieux de l'Afssaps afin de statuer sur la pertinence de la levée de cette suspension. Le groupe a considéré nécessaire de revoir le dossier du DTP en disposant rapidement des données préliminaires issues d'une étude comparant l'efficacité et la tolérance du DTPolio vs Revaxis administrés en rappel chez des enfants âgés de 6 ans et en s'appuyant sur une nouvelle expertise des cas de réactions allergiques ayant conduit à la suspension temporaire d'utilisation du DTPolio.
2011.07.19	Pr Philippe Lechat - Afssaps	E3M	En 2004, une pénurie de DTPolio avait conduit l'Afssaps à octroyer une extension temporaire d'indication exceptionnelle pour Revaxis en rappel chez l'enfant de 6 ans. En raison d'une moindre quantité d'anatoxine diphtérique dans la composition du Revaxis que celle contenue dans le DTPolio, la firme s'était engagée à réaliser une étude comparant l'immunogénicité de DTPolio à celle de Revaxis lors du rappel à partir de l'âge de 6 ans chez des enfants ayant reçu une primovaccination avant l'âge de 6 mois et un premier rappel avant l'âge de 2 ans. Un total de 734 sujets ont été inclus. La première visite du premier sujet datait du 6 février 2007 et la dernière visite du dernier sujet du 11 août 2008. A ce jour, seuls les résultats préliminaires de cette étude sont disponibles. L'obtention des données d'immunogénicité de suivi à 5 ans ne seront disponibles qu'en 2013. Une mise à disposition des résultats actualisés à fin 2010 a été demandée par l'Agence auprès du laboratoire.

7 - Note confidentielle de Sanofi Pasteur MSD aux « autorités publiques »

Name of Sponsor/Company Sanofi Pasteur MSD S.N.C.	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier	(For National Authority Use only)
Name of Finished Product TETRAVAC-ACELLULAIRE®	Volume	
Name of Active Ingredient(s) Diphtheria (D), Tetanus (T), Pertussis (acellular, component) (aP) and Poliomyelitis (inactivated) (IPV) Vaccine (adsorbed)	Page	

SUMMARY – CONCLUSIONS

DEMOGRAPHY

In the Included Set, the mean age of the 274 subjects was 11.3 years [range: 10.8 ; 12.2] and 50.4% were male. Their mean weight was 40.9 kg [range: 25.0 ; 84.0] and the mean height 147.8 cm [range: 126 ; 172]. The mean interval length between REVAXIS or DT Polio vaccination and the blood sample 1 to evaluate the antibody persistence was similar between groups: 4.9 years [range: 4.3 ; 5.3].

IMMUNOGENICITY RESULTS

Antibody persistence

The first primary objective of the study was to describe antibody persistence in 11 to 13 years of age children who received one dose of either REVAXIS or DT Polio at 6 years of age. The observed proportions of subjects with an antibody concentration ≥0.01 IU/mL against diphtheria (≥98.4%) and tetanus (100%), and an antibody titre ≥8 (1/dilution) against poliomyelitis type 1 (≥98.4%), type 2 (100%) and type 3 (≥96.5%) were comparable between the 2 groups.

Pre-vaccination anti-diphtheria (SNA), anti-tetanus (EIA) and anti-poliomyelitis types 1, 2 and 3 (SNA) antibody persistence - Antibody Persistence Full Analysis Set (N=272)

	Group 1 REVAXIS (N=128)	Group 2 DT Polio (N=144)
Anti-diphtheria **Subjects ≥0.01 IU/mL, n (%)** [95% CI]	**126 (98.4)** [94.5, 99.8]	**143 (99.3)** [96.2, 100]
Anti-tetanus **Subjects ≥0.01 IU/mL, n (%)** [95% CI]	**128 (100)** [97.2, 100]	**143 (100)** [97.5, 100]
Anti-poliomyelitis type 1 **Subjects ≥8 (1/dilution), n (%)** [95% CI]	**126 (98.4)** [94.5, 99.8]	**144 (100)** [97.5, 100]
Anti-poliomyelitis type 2 **Subjects ≥8 (1/dilution), n (%)** [95% CI]	**128 (100)** [97.2, 100]	**144 (100)** [97.5, 100]
Anti-poliomyelitis type 3 **Subjects ≥8 (1/dilution), n (%)** [95% CI]	**127 (99.2)** [95.7, 100]	**139 (96.5)** [92.1, 98.9]

8 - Courrier de Laurence Cohen, sénatrice et membre du CA de l'ANSM, au DG de l'ANSM

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

SÉNAT

Paris, le 29 janvier 2015

Monsieur Dominique MARTIN
Directeur de l'ANSM
143-147 Boulevard Anatole France
93285 SAINT-DENIS Cedex

LAURENCE
COHEN

GROUPE COMMUNISTE
REPUBLICAIN
ET CITOYEN (CRC)

SENATRICE
Du VAL-DE-MARNE

VICE-PRESIDENTE
DE LA COMMISSION DES
AFFAIRES SOCIALES
ET
MEMBRE

Monsieur le Directeur,

J'ai bien pris connaissance de la réponse que vous avez apportée à mon courrier attirant votre attention sur les vaccins DT Mérieux et Gardasil.

Je vous en remercie mais permettez-moi de vous faire part de mon étonnement face à certains de vos arguments.

Vous indiquez que la remise à disposition du vaccin sans aluminium "DT Mérieux" n'est pas envisageable dans la mesure où en l'absence de demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché par les laboratoires Sanofi Pasteur MSD, celle-ci est devenue caduque en décembre 2012.

Je crois savoir que l'autorisation de renouvellement de l'AMM du DTP Pasteur reste toujours valable, sans renouvellement quinquennal à prévoir. Sachant que le DTP Pasteur est en tout point conforme au DTPolio Mérieux, il est alors fortement probable que l'AMM du DTPolio est, elle aussi toujours valable, et ce sans renouvellement quinquennal à prévoir.
Je souhaiterais que vous puissiez me répondre à nouveau sur ce point au regard de ces éléments.

- ***Vous évoquez ensuite l'arrêt de commercialisation depuis 2001 du DT Mérieux consécutivement à la survenue d'un certain nombre d'effets indésirables de type allergique dont l'évolution aurait pu être potentiellement grave.***

  Là encore, d'après les éléments en ma possession, il n'y a eu aucune augmentation des effets indésirables, graves ou non graves. Par contre, ce qui est troublant, pour ne pas dire suspicieux, ce sont les chiffres portant sur les premiers mois de l'année 2008, avec une hausse aussi subite que peu probable des effets indésirables pour un vaccin utilisé depuis 40 ans..
  Je n'oserai croire que cette hausse ait été artificiellement créée pour mieux justifier l'arrêt de commercialisation.

- ***Dans la suite de votre courrier, vous faites référence aux alternatives thérapeutiques pour remplacer ce vaccin.***

  Malheureusement, vous savez, tout comme moi, que toutes ces alternatives comportent de l'aluminium.

  De plus, l'ANSM a demandé à Sanofi Pasteur MSD une étude comparative entre DTPolio et Revaxis, en terme d'efficacité et de sécurité. Elle a même précisé par plusieurs courriers à l'Association E3M, que la durée prévisible de la suspension du DTPolio était dépendante des résultats de cette étude. Le Pr Lechat a par ailleurs précisé que des données d'immunogénicité de suivi à 5 ans ne seraient disponibles qu'en 2013, à l'issue d'une étude complémentaire.

  Or, les résultats de la première étude montraient une efficacité légèrement supérieure pour le DTPolio sans aluminium, et aucun effet indésirable grave n'était relevé.
  Aussi, je souhaiterais connaitre le résultat définitif de ces deux études successives "*REVAXIS® Versus DT Polio® as a Second Booster in 6 Year-Old Children*" et " « *Antibody Persistence to REVAXIS or DT Polio and Immune Response to TETRAVAC-ACELLULAIRE* ») demandées par l'Agence au fabricant.

- ***Concernant la décision d'arrêter la production et la commercialisation qui relève de l'entière initiative des laboratoires, et non de l'ANSM.***

  Cette situation est regrettable et afin de faire évoluer notre droit en la matière, je déposerai un amendement au projet de loi de santé, stipulant que lorsque la santé publique le nécessite, l'Etat pourra exiger d'un industriel, la fabrication et la commercialisation d'un produit de santé.

  - Par ailleurs, je me permets de rectifier un autre point : l'association E3M n'a pas été reçue en juin dernier, mais en juin 2013. Malgré tout l'intérêt de cette audition, je suis au regret de constater que les pouvoirs publics, y compris votre agence, n'en tirent aucun enseignement. Comment comprendre autrement que les mêmes arguments continuent à être avancés.

- ***Sur le Gardasil, vous faites état d'une variation des déclarations d'effets indésirables en fonction de la médiatisation de ce dossier.***

  Si je comprends bien vos propos, ce "biais de notoriété" ne permettrait pas, selon vous, de tirer des conclusions objectives sur le nombre d'effets indésirables. Il me semble que cet argument est, non seulement, peu pertinent dans la mesure où nous devrions au contraire nous féliciter que la médiatisation incite à la déclaration des effets indésirables, et permette une vigilance accrue, mais encore peu scientifique.

  De plus, je m'étonne de la façon dont vous vous appréhendez les effets indésirables du Gardasil en contradiction totale avec votre analyse concernant le DT Merieux.
  Dans le premier cas, vous les minimisez, alors que dans le second, vous les amplifiez. Pourquoi une telle attitude? En tant que parlementaire, j'attends de l'agence que vous présidez, qu'elle garde une indépendance d'esprit permettant de prendre en compte les risques réels encourus par les patients.

- ***Enfin, vous évoquez la mise en place d'un groupe d'experts chargé faire le point sur la situation du Gardasil, en tant que débat social et scientifique.***

  Je ne peux que regretter que l'Association E3M ne soit pas considérée comme experte, en tant qu'association de patients. Leur analyse et leur vécu seraient, j'en suis certaine, d'une réelle utilité pour éclairer les données scientifiques.

Monsieur le Directeur, vous le constatez, nombre de vos réponses ne m'ont ni convaincue ni rassurée.

Ce sujet est extrêmement sensible, et je sais combien des intérêts autres que médicaux peuvent primer.

Mais je souhaiterais vivement que vous preniez en compte les éléments que je viens de vous livrer afin que les termes du débat puissent évoluer.

Pour ma part, j'ai le souci de permettre aux familles d'avoir le choix dans l'offre de vaccination : c'est la condition ultime pour restaurer la confiance de la population.

Dans l'attente d'un nouvel échange avec vous, je vous prie de recevoir, Monsieur le Directeur, mes sincères salutations.

Cordialement

Annexe 6 - Le témoignage de Karen

Karen aurait bien voulu recevoir en 2008, comme pour tous ces rappels antérieurs, le DTPolio® sans adjuvant, donc sans aluminium. Mais il n'était plus commercialisé. Elle a donc reçu le Revaxis. Que chacun mesure bien les conséquences pour Karen :

- **Atteinte de myofasciite à macrophages du fait de l'aluminium contenu dans le Revaxis®, elle a dû cesser toute activité professionnelle et sociale, et mène une vie « au ralenti ».**
- **Elle fait partie de ces personnes non protégées contre la diphtérie.**
- **Il faudrait donc qu'elle se fasse revacciner d'urgence. Mais AVEC QUEL VACCIN ? Ils sont tous maintenant avec aluminium !!**

Elle a porté plainte au pénal (aux côtés d'E3M) pour faux, usage de faux, escroquerie, atteinte à l'intégrité de la personne, mise en danger de la personne.

J'ai une myofasciite à macrophages diagnostiquée en 2011 (après une errance de diagnostic très longue).

Pendant de nombreuses années, et malgré des douleurs continuelles, une grande fatigue et des maux de tête très fréquents, j'ai continué à travailler. Progressivement, j'ai dû réduire mon temps de travail, jusqu'à perdre mon emploi en janvier 2015 et je suis maintenant en invalidité deuxième catégorie.

Les séances d'orthophonie ne font plus partie de mon programme tant je suis accablée par l'épuisement. Je n'ai plus de vie sociale. Façonner un sourire sur un visage de douleur face aux rares personnes que l'on ne supporte que par un immense amour est parfois même certains jours compliqué.

Malgré sa bienveillance, mon médecin généraliste est démuni.

Mon fils doit à ce jour avoir son rappel DTP. Au vu de ce que je traverse, je ne peux bien évidement le faire vacciner, bien que j'ai tout à fait conscience de la gravité de certaines maladies infectieuses. Des vaccins sans aluminium doivent de nouveau être disponibles, c'est urgent !

D'affectueuses pensées aux jeunes malades et leurs parents que j'ai pu rencontrer. Qu'ils gardent à l'esprit qu'il existe des personnes extraordinaires et des médecins exemplaires que je remercie.

Karen