

Revue critique
de l'actualité scientifique internationale
sur le VIH
et les virus des hépatites

n°94 - août 2001

Des résultats qui ne montrent pas d'association...

Yvan J. F. Hutin

Consultant en santé publique (Genève)

Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis	Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis
sclerosis Confavreux C., Suissa S., Saddier P., Bourdès V., Vukusic S. for the Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group The New England Journal of Medicine, 2001, 344, 319- 326	Ascherio A., Zhang S.M., Hernan M.A., Olek M.J., Coplan P.M., Brodovicz K., Walker A.M. The New England Journal of Medicine, 2001, 344, 327- 332

Deux études publiées dans le New England Journal of Medicine ont à leur tour cherché à tester l'hypothèse d'une association éventuelle entre la vaccination anti-hépatite B et des épisodes de démyélinisation du système nerveux central. Transcriptase a demandé à Yvan Hutin, médecin de santé publique spécialisé dans les infections hépatiques et à Olivier Gout, expert international dans ce domaine et neurologue à la Fondation Rothschild, de commenter ces deux publications, et à Daniel Lévy-Bruhl, de l'Institut de veille sanitaire, d'analyser leurs répercussions éventuelles. Sans oublier un résumé des différentes études "cas-témoins" publiées sur ce thème. L'occasion de s'interroger sur l'utilité des campagnes de vaccination à grande échelle...

Entre 1997 et 1998, des séries de cas et deux études cas-témoins rapportèrent une association potentielle entre le risque de développer une sclérose en plaques et la vaccination contre l'hépatite B. La présentation de ces études avait alors conduit les autorités sanitaires françaises à suspendre les campagnes de vaccination des adolescents en milieu scolaire. Bien que la vaccination des nouveau-nés et des adolescents ait toujours été recommandée, la diffusion de ces informations et la décision du ministère de la Santé français ont causé une inquiétude dans le public et parmi les médecins praticiens.

De nouvelles études sont à présent disponibles pour tester l'hypothèse d'une association éventuelle entre la vaccination anti-hépatite B et des épisodes de démyélinisation du système nerveux central. Deux de ces études, publiées dans le *New England Journal of Medicine*, font l'objet de cette note de lecture. Il est à noter que ces deux études ont pu être effectuées grâce à un soutien financier provenant de l'industrie du vaccin. Ce lien est mentionné de façon appropriée dans les deux articles.

L'objectif de la première étude (Ascherio A. et coll.) était d'estimer l'augmentation du risque de première poussée de sclérose en plaques lors de l'administration du vaccin anti-hépatite B. Pour cela, les auteurs ont niché une étude cas-témoins dans deux cohortes de femmes infirmières ("The Nurses Health Study" I et II), permettant ainsi de s'assurer que les cas et les témoins provenaient de la même population. Les cas de première poussée de sclérose en plaques étaient définis en utilisant les critères standard de Poser. Un groupe de femmes-témoins en bonne santé et un groupe de femmes-témoins atteintes de cancer du sein furent recrutés afin de rechercher des biais de rappel sélectifs. Cas et témoins étaient appariés en fonction de l'âge, de la phase de l'étude, et de la date de diagnostic pour les femmes-témoins atteintes de cancer du sein. Deux périodes de référence furent utilisées pour l'évaluation de l'exposition : deux ans avant la date de développement des symptômes chez le cas ou de toute la vie. Les données concernant le statut vaccinal vis-à-vis du vaccin anti-hépatite B étaient recueillies en utilisant des certificats de vaccination et les déclarations des sujets de l'étude. Cette approche a permis de comparer ces deux sources d'information et d'évaluer le rôle possible des biais d'information chez des femmes atteintes de sclérose en plaques. L'analyse a été faite en utilisant une régression logistique conditionnelle afin de contrôler les facteurs de confusion potentiels connus. Les résultats indiquent que les odds-ratios pour l'association entre une première poussée et l'exposition à au moins une dose de vaccin anti-hépatite B au cours des deux années précédentes sont à 0,7 (intervalle de confiance à 95% : 0,3 - 1,7) pour l'ensemble de la durée de l'étude et 0,6 (IC à 95% : 0,2 - 1,5) pour les vaccinations administrées à partir de 1987, date à laquelle le vaccin recombinant a été

introduit sur le marché. Les auteurs rapportent également des odds-ratios plus élevés, bien que non significatifs, lorsque la détermination du statut vaccinal était fondée sur les déclarations des sujets inclus dans l'étude : ceci suggère que cette méthode peut conduire à un biais d'information pouvant surestimer la force de l'association entre sclérose en plaques et vaccin anti-hépatite B. Enfin, les auteurs rapportent que l'intervalle moyen entre la vaccination et la survenue de la poussée chez les cas n'est pas distribué de manière randomisée.

Cette première étude a plusieurs limitations. D'abord, le résultat négatif publié ne s'accompagne pas d'un calcul de puissance statistique. Les effectifs de cette étude (692 sujets pour l'analyse remontant avant 1987 incluant les témoins en bonne santé), bien qu'inférieurs à l'étude anglaise (500 cas avec six témoins par cas), sont supérieurs aux deux études françaises (242 et 405 sujets) qui avaient rapporté des associations non significatives. Ensuite, les auteurs n'ont pas cherché à examiner un potentiel effet-dose entre le nombre d'injections vaccinales reçues et le risque de sclérose en plaques. Enfin, la distribution non randomisée de l'intervalle moyen entre la vaccination et la survenue de la poussée chez les cas n'a pas fait l'objet d'un test statistique. Ces limitations mineures n'empêchent pas de tirer deux conclusions de cette étude : premièrement, il n'existe pas d'augmentation significative de risque de première poussée de sclérose en plaques chez les femmes ayant reçu le vaccin anti-hépatite B. Deuxièmement, le recueil du statut vaccinal fondé sur les déclarations des sujets tel que réalisé lors de certaines des études initiales peut conduire à un biais d'information qui tend à surévaluer la force de l'association entre vaccination anti-hépatite B et sclérose en plaques.

L'objectif de la seconde étude (Confavreux et coll.) était d'estimer l'augmentation du risque de nouvelle poussée chez des femmes et des hommes déjà atteints de sclérose en plaques lors de l'administration de vaccin anti-hépatite B. Les auteurs ont constitué une étude "case-crossover" qui consiste à utiliser chaque personne comme son (ses) propre(s) témoin(s) en utilisant différentes périodes de référence pour l'évaluation de l'exposition. Les cas de poussée étaient définis en utilisant les critères standard de Poser. Les périodes-cas étaient définies comme des intervalles de deux mois précédant immédiatement une poussée index. Les périodes-témoins étaient définies comme les quatre intervalles de deux mois précédant la période-cas lors d'une poussée index. Le statut vaccinal vis-à-vis du vaccin anti-hépatite B était collecté en utilisant les déclarations des sujets de l'étude qui étaient, dans une certaine proportion des cas, validées par une revue des certificats de vaccination disponibles. L'analyse a été faite en utilisant une régression logistique conditionnelle afin d'apparier chaque période-cas avec les périodes-témoins correspondantes chez le même patient. Les résultats indiquent que lorsqu'elles sont comparées avec des périodes-témoins précédentes, les

périodes-cas ne comprennent pas plus souvent de vaccination contre l'hépatite B. Ceci suggère que la vaccination anti-hépatite B n'est pas un facteur de risque de poussée au cours de la sclérose en plaques. Ce résultat négatif s'accompagne d'un calcul de puissance statistique qui suggère que l'étude avait une puissance de 90% pour mettre en évidence un odds-ratio de 2 avec un risque alpha de 5%.

Cette deuxième étude a une limitation principale. L'analyse, qui est limitée à la comparaison entre différentes périodes de référence précédant une poussée identique, est fondée sur l'hypothèse que les facteurs qui déclenchent une nouvelle poussée se manifestent dans les deux mois précédant la poussée (l'auteur de cette revue est incapable de juger de la pertinence de cette hypothèse).

Ces deux études négatives sont donc rassurantes et suggèrent qu'il n'existe pas de données suffisantes pour permettre d'associer la vaccination contre l'hépatite B à la sclérose en plaques, que ce soit lors d'une première poussée ou lors de poussées ultérieures. Une revue de ces deux études et des autres actuellement disponibles en utilisant les critères classiques de causalité¹ ne semble pas non plus suggérer l'existence d'une relation causale. La force de l'association entre vaccination anti-hépatite B et sclérose en plaques est faible (de 1,4 à 1,7 pour les trois études initiales, qui ne sont pour l'instant disponibles qu'à l'état de résumés). Aucune étude n'a conclu à une association statistiquement significative. Les études ne concordent pas entre elles pour suggérer une association stable (au contraire, toutes les dernières études, en particulier celle, récente, conduite aux Etats-Unis grâce au "US Vaccine Safety Datalink" et non encore publiée², s'accordent pour rejeter l'hypothèse d'une association). Il n'existe pas de données permettant d'estimer de manière précise l'intervalle de temps supposé se produire entre l'exposition au vaccin et la démyélinisation. Enfin, il n'existe pas à ce jour d'explication immunologique convaincante supposée expliquer cette association.

Au total, en l'absence à ce jour de données suggérant une association causale entre la sclérose en plaques et la vaccination anti-hépatite B, les médecins et le public français devraient être informés afin que des couvertures vaccinales satisfaisantes soient assurées. Cette vaccination est particulièrement importante chez les nouveau-nés (chez lesquels aucun cas de sclérose en plaques post-vaccinale n'a été rapporté) afin de prévenir les infections précoces conduisant aux maladies chroniques du foie chez l'adulte jeune. En effet, l'intérêt principal des programmes de vaccination contre l'hépatite B n'est pas de prévenir des hépatites fulminantes chez les adultes mais de prévenir les maladies chroniques du foie de l'adulte qui sont secondaires aux infections dans les cinq premières années de la vie, un phénomène probablement non rare en France.

1 - Hill AB

" The environment and disease. Association or causation ? "

Proc R Soc Med, 1965, 58, 295-300

2 - Verstraeten TM, DeStefano F, Jackson P et al.

" Risk of demyelinating disease after hepatitis B vaccination - West Coast, United States, 1995-1999 "

Presentation given at the 50th Epidemic Intelligence Service (EIS) conference, April 23-27, 2001, CDC, Atlanta, GA, USA

(Abstract disponible sur www.cdc.gov/eis)

Revue critique
de l'actualité scientifique internationale
sur le VIH
et les virus des hépatites

n°94 - août 2001

... mais qui ne permettent pas de clore le débat

Olivier Gout

Service de neurologie, Fondation Rothschild (Paris)

Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis	Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis
Confavreux C., Suissa S., Saddier P., Bourdès V., Vukusic S. for the Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group The New England Journal of Medicine, 2001, 344, 319- 326	Ascherio A., Zhang S.M., Hernan M.A., Olek M.J., Coplan P.M., Brodovicz K., Walker A.M. The New England Journal of Medicine, 2001, 344, 327- 332

Deux études publiées dans le New England Journal of Medicine ont à leur tour cherché à tester l'hypothèse d'une association éventuelle entre la vaccination anti-hépatite B et des épisodes de démyélinisation du système nerveux central. Transcriptase a demandé à Yvan Hutin, médecin de santé publique spécialisé dans les infections hépatiques et à Olivier Gout, expert international dans ce domaine et neurologue à la Fondation Rothschild, de commenter ces deux publications, et à Daniel Lévy-Bruhl, de l'Institut de veille sanitaire, d'analyser leurs répercussions éventuelles. Sans oublier un résumé des différentes études "cas-témoins" publiées sur ce thème. L'occasion de s'interroger sur l'utilité des campagnes de vaccination à grande échelle...

La campagne de vaccination contre l'hépatite B en France a conduit à vacciner près de 25 millions de personnes en quelques années, parmi lesquelles une majorité d'adultes (environ 18 millions). Plusieurs centaines de cas d'événement aigu démyélinisant (EAD) ou de première poussée de sclérose en plaques (SEP) survenus après une vaccination contre l'hépatite B (aucun cas n'a été décrit chez l'enfant de moins de 2 ans) ont été rapportés à la pharmacovigilance, ce qui a conduit l'Agence du médicament à entreprendre un certain nombre d'études épidémiologiques. Les résultats de ces études, non encore publiés pour la plupart, ont conduit à suspendre, d'une manière provisoire, la vaccination en milieu scolaire tout en maintenant la recommandation de vaccination des sujets à risque, des nourrissons et des adolescents dans le cadre de consultations individuelles.

Deux articles récents parus dans le *New England Journal of Medicine* rapportent l'inocuité des vaccins chez les patients porteurs d'une sclérose en plaques (SEP) d'une part, et l'absence de lien entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'une sclérose en plaques d'autre part.

L'étude de Confavreux et coll. résumée page 2 est intéressante. Néanmoins, elle ne permet pas de conclure à l'inocuité de la vaccination chez les patients porteurs d'une SEP. En effet, la population vaccinée avec au moins une vaccination confirmée (par le carnet de vaccination) dans les 12 mois qui ont précédé la poussée index, composée de seulement 89 patients, est très différente de la population initiale et n'est plus représentative d'une population SEP. Cette population vaccinée est composée de SEP remittente bénigne caractérisée par un très faible handicap après 7 ans d'évolution et par un nombre minime de poussées (3 +/- 2,7 poussées) depuis le début de la maladie. De plus, un nombre encore plus limité de patients a reçu un vaccin spécifique (par exemple, 39 patients ont reçu une vaccination contre l'hépatite B, 25 une vaccination contre le tétanos, 2 une vaccination contre l'hépatite A et 2 une vaccination contre la fièvre jaune), et 11 patients (12 %) étaient sous traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur lors de la vaccination.

La seule façon d'appréhender le risque de la vaccination chez les patients SEP est de conduire une étude, en double aveugle contre placebo, sur un nombre suffisant de patients avec chaque vaccin, comme cela a été fait avec la vaccination contre la grippe¹. D'une manière générale, avant de proposer une vaccination chez les patients SEP, il faut tenir compte du rapport bénéfice-risque de cette vaccination chez le patient.

L'équipe d'A. Ascherio a étudié, à partir des données de la Nurses Health Study (NHS) I et II, le risque de sclérose en plaques après une vaccination contre l'hépatite B (lire l'article de Yvan Hutin dans ce numéro). Les auteurs concluent à l'absence d'association entre la vaccination contre l'hépatite B et le développement d'une sclérose en

plaques. Plusieurs remarques ont relativisé les résultats de cette étude²⁻⁵ :

- seuls les carnets de vaccination des femmes rapportant une vaccination ont été vérifiés ;
- pour satisfaire au critère de validation de la vaccination, il a été nécessaire d'exclure 67,9% des patients SEP rapportant une vaccination contre 53,2% des témoins sains et 56,5% des témoins souffrant d'un cancer du sein (ce qui introduit un biais dans la comparaison des risques en faveur du vaccin) ;
- la période d'exposition choisie est de 2 ans, ce qui a un effet dilutif puisque la plupart des auteurs considèrent que la période à risque est de 3 mois ou moins ;
- l'étude ne s'est intéressée qu'aux cas de SEP définie et n'a pas inclus les patients qui ont présenté un événement démyélinisant unique.

Les études françaises^{2,5,6,7} sur la relation entre événement aigu démyélinisant du système nerveux central (qui peuvent correspondre à une première poussée de sclérose en plaques) et vaccination contre l'hépatite B indiquent un odds-ratio compris entre 1,4 et 2,0, avec un intervalle de confiance qui inclut 1, donc non significatif.

En conclusion, il est certain que la vaccination contre l'hépatite B n'est pas responsable de la SEP ; en revanche, il n'est pas exclu que, chez certains patients, cette vaccination, comme d'autres vaccinations ou infections, puisse déclencher un événement démyélinisant aigu ou une première poussée de SEP.

1 - Miller AE, Morgante LA, Buchwald LY et al.

" A multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis "

Neurology, 1997, 48, 312-331

2 - Bégaud B, Alperovitch A

" Vaccinations and Multiple Sclerosis "

N Engl J Med, 2001, 344, 1 793

3 - Gout O

" Vaccinations and Multiple Sclerosis "

N Engl J Med, 2001, 344, 1 794

4 - Hanslink T, Viboud C, Flahault A

" Vaccinations and Multiple Sclerosis "

N Engl J Med, 2001, 344, 1 793-4

5 - Sturkenboom MC, Fourrier A

" Vaccinations and Multiple Sclerosis "

N Engl J Med, 2001, 344, 1 794

6 - Sturkenboom MC, Abenheim L, Wolfson C et al.

" Vaccination, Demyelination, and Multiple Sclerosis Study (VDAMS) : a population-based study in the UK "

Pharmacoepidemiol Drug Safety, 1999, 8, S170-171. abstract

7 - Touzé E, Gout O, Verdier-Taillefer MH et al.

" First central nervous system demyelination and hepatitis B vaccination : a pilot case

... mais qui ne permettent pas de clore le débat

control study "

Rev Neurol (Paris), 2000, 156, 242-6

Revue critique
de l'actualité scientifique internationale
sur le VIH
et les virus des hépatites

n°94 - août 2001

ANALYSE

De la suspicion et de l'absence de risque

Daniel Lévy-Bruhl

Unité maladies infectieuses, Institut de Veille Sanitaire (Saint-Maurice)

La publication des deux études commentées dans les pages qui précèdent dans le *New England Journal of Medicine* a été accompagnée d'un éditorial comportant en exergue une citation de Jonathan Swift que l'on pourrait traduire par "*Le mensonge vole et la vérité clopine derrière. Quand enfin elle éclate, le mal est déjà fait*". Le texte de cet éditorial constituait en effet une analyse tout à fait pertinente des mécanismes qui peuvent conduire, dans le domaine de la prévention vaccinale, à une remise en cause des bienfaits d'une vaccination à la suite de doutes non avérés sur la sécurité du vaccin.

S'il est des cas où il est facile d'affirmer la nature infondée de telles allégations, lorsque par exemple elles ne reposent sur aucune étude ou sur des études de mauvaise qualité, il n'en est pas toujours ainsi. Concernant l'association entre vaccination hépatite B et sclérose en plaques (SEP), l'auteur de l'éditorial conclut, sur la base des résultats de l'étude d'Ascherio et coll., qu'il existe maintenant de "*sérieux éléments de preuve*" ("*solid evidence*") *qu'il n'y a pas de relation entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'une SEP*". Ces conclusions vont au-delà de celles, plus modestes, des auteurs de l'étude. D'après ces derniers, l'étude "*ne met pas en évidence d'association entre la vaccination et la SEP chez les femmes*".

Le passage d'une formule négative (nous n'avons pas mis en évidence d'association) à une formule affirmative (l'association n'existe pas) n'est pas une simple figure de rhétorique. Elle témoigne du hiatus entre la difficulté des études épidémiologiques à trancher dans le domaine des faibles risques et le légitime souhait de la société de disposer de réponses à des questions aussi primordiales que celle de savoir si un vaccin, promu

par les autorités de santé publique pour une très large utilisation, est susceptible d'induire des effets secondaires graves, même s'ils sont exceptionnels. En effet, il est difficile de faire la part entre un manque de puissance pour mettre en évidence un risque relatif faiblement augmenté et l'existence de biais conduisant, en l'absence d'association, à une surestimation, dans les études épidémiologiques, de la valeur de ce risque relatif.

L'étude d'Ascherio est très rassurante, de par les valeurs des risques relatifs inférieurs à 1 dans les analyses principales, et apporte indubitablement du poids à l'hypothèse d'une absence d'association. L'étude apparaît de grande qualité, et les biais bien contrôlés. L'élégante comparaison des résultats en considérant, soit les dires des femmes, soit leurs documents de vaccination, montre en particulier la sensibilité des résultats à l'existence de biais. L'étude multicentrique française présente une analyse dans laquelle seuls les patients avec validation des certificats de vaccination sont inclus (diminuant l'odds-ratio de 1,8 à 1,4) mais l'existence d'autres biais, en particulier celui lié aux taux de perdus de vue différents dans les groupes de cas et de témoins, ne peut être exclue. Dans la seconde grande étude française, menée sur la *General Practitioner Research Database* britannique, de tels biais ne peuvent exister. Mais le fait que, d'après les données présentées en septembre 1998 à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, des valeurs d'odds-ratio supérieures à 1 aient été trouvés pour la plupart des vaccins examinés amène à relativiser la signification de l'OR observé dans le cadre spécifique de la vaccination contre l'hépatite B.

Il est donc tentant, au vu des résultats des deux études publiées dans ce même numéro du *New England Journal of Medicine*, d'opter pour un discours résolument rassurant, écartant définitivement l'hypothèse d'un excès de risque lié à la vaccination. Cependant, cette stratégie, outre le fait qu'elle puisse être discutée scientifiquement, est socialement risquée. A court terme, elle présente l'avantage de faire l'économie d'un discours, auquel notre société est mal préparée, mettant en balance les bénéfices, fussent-ils indubitables, avec les risques, même hypothétiques, d'une action de prévention.

Ici encore, la conclusion proposée par Ascherio paraît plus pertinente : "*Considérant l'importance de la prévention de l'hépatite B, les craintes concernant une éventuelle augmentation du risque de SEP ne paraissent pas justifier de modifications de la politique vaccinale qui pourraient remettre en question ou retarder le contrôle de la maladie*". Un tel discours paraît mieux à même de faire l'unanimité entre les partisans de l'hypothèse de la réalité d'une association, même s'ils la reconnaissent comme certainement de faible ampleur, et les partisans de simples associations temporelles entre vaccination et survenue d'un épisode de démyélinisation, liées à l'intense activité de vaccination des jeunes adultes contre l'hépatite B en France entre 1994 et 1997. L'analyse

bénéfice/risque publiée en 1998 avait montré que, même dans le scénario le plus défavorable au vaccin envisagé, le bénéfice épidémiologique de la vaccination des pré-adolescents excédait le risque potentiel d'effets indésirables neurologiques¹.

Un tel discours consensuel permettrait de mettre fin au compréhensible trouble du corps médical et du public face aux discours divergents sur la question. C'est aussi le prétexte de développer enfin cette indispensable éducation au risque, dont l'insuffisance à ce jour en France sert d'argument à la promotion d'un discours simplificateur. Or, aujourd'hui, un tel discours est socialement dépassé. L'exigence d'information de notre société impose que la balance bénéfice/risque ne soit plus faite une fois pour toutes (et surtout pour tous) à l'occasion de la décision politique, puis occultée pour ne plus parler que des bénéfices. On a longtemps craint d'affoler en parlant des possibles effets secondaires des vaccins et de voir ainsi diminuer la couverture vaccinale. Aujourd'hui, il apparaît que ce qui risque le plus de mettre en péril la vaccination en France, c'est la suspicion que des risques, connus des autorités sanitaires, soient occultés. Or il n'y a rien à cacher : les effets secondaires certes existent, mais quel décideur prendrait le risque de promouvoir une vaccination dont la balance bénéfique/risque au niveau individuel ne soit pas en faveur de la vaccination ?

1 - Lévy-Bruhl D, Rebière I, Desenclos JC, Drucker J

" Comparaison entre les risques de premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës et les bénéfices de la vaccination contre l'hépatite B "

BEH, 1999, 9, 33-5

Le lien de causalité à l'épreuve des publications

La Rédaction

Etudes cas-témoins

Verstraeten TM. et al.

" Risk of demyelinating disease after hepatitis B vaccination".

European Society for Paediatric Infectious Diseases, 2001. Abstract

Etude cas-témoins réalisée par le CDC à partir d'une base de données de systèmes de soins partenaires du programme VSD (Vaccine Safety Datalink).

Tous les cas d'affections démyélinisantes (422 cas) ont été appariés à des témoins (921 témoins).

La vaccination contre l'hépatite B a été validée soit à partir du dossier médical, soit par interrogatoire téléphonique (donc sensible au biais de mémorisation).

Le risque relatif trouvé est de **1,09** (intervalle de confiance à 95% : 0,70-1,70) quel que soit le délai entre la vaccination et la survenue des symptômes.

Les auteurs concluent que la vaccination contre l'hépatite B n'entraîne pas de risque accru d'affection démyélinisante dans la population étudiée et prévoient la réalisation d'autres analyses sur ces données.

Touzé E. et al.

"Premier épisode de démyélinisation du système nerveux central et vaccination contre l'hépatite B. Etude cas-témoins pilote".

Rev Neurol, 2000, 156, 242-246

Les cas étaient 121 malades présentant une première poussée d'atteinte démyélinisante.

L'influence du biais de mémorisation pose problème dans cette étude :

- 32 des 34 sujets considérés comme vaccinés sont perdus de vue à 1 an et n'ont pas fourni de carnet de vaccination ;
- cette étude porte sur des personnes contactées par téléphone après le 31 décembre 1995 et informées par une lettre leur expliquant que "*le but de l'étude était de déterminer si les vaccinations pouvaient influencer l'évolution de certaines maladies neurologiques*", alors que la majorité des patients atteints de sclérose en plaques étaient au courant de la rumeur sur la vaccination contre l'hépatite B (articles de *l'Impatient* et de *La Recherche* en avril 1995, "Dear Doctor Letter" du Directeur général de la santé en novembre 1995).

Le risque relatif est calculé pour deux périodes d'exposition : 0-60 jours et 61-180 jours après vaccination contre l'hépatite B. Ce risque relatif est de **1,7** (intervalle de confiance à 95% : 0,5-6,3) pour la période 0-60 jours et de **1,5** (intervalle de confiance à 95% : 0,5-5,3) pour la période 61-180 jours.

Les intervalles de confiance, très importants, comprennent 1 et ne permettent pas de conclure sur un lien de causalité.

Sturkenboom MC M et al.

"Vaccination, Demyelination and Multiple Sclerosis Study (VDAMS) : a population-based study in the UK".

Pharmacoepidemiol Drug Saf, 1999 , 8, Suppl, S170-S171, abstract

Dans cette étude, les auteurs ont étudié 360 cas de sclérose en plaques et 140 cas de démyélinisation dont les premiers symptômes sont survenus dans les 12 mois suivant une vaccination quelconque, appariés à des témoins.

Le risque relatif retrouvé pour la vaccination contre l'hépatite B est de **1,6** avec un important intervalle de confiance à 95% (0,6-4,0) comprenant 1 et ne permettant pas de conclure sur un lien de causalité.

Fourrier A et al. " Association between hepatitis B vaccine and multiple sclerosis : a case-control study ". Pharmacoepidemiol Drug Saf, 1999, 8, Suppl, S140-S141, abstract

Cette étude portait sur 236 patients ayant présenté un premier épisode d'affection démyélinisante du système nerveux central.

Le risque relatif d'affection démyélinisante du système nerveux central dans les deux mois suivant une vaccination contre l'hépatite B a été de **1,4** (intervalle de confiance à 95% : 0,4-4,5) si l'on n'analysait que les sujets s'étant référés à un certificat de vaccination pendant un interrogatoire téléphonique, et de **1,8** (intervalle de confiance à 95% : 0,7-4,6) si l'on analysait tous les sujets.

L'augmentation du risque relatif de 1,4 à 1,8 lorsqu'on inclut les sujets n'ayant pas de carnet de vaccination montre, ici aussi, la surestimation du risque relatif liée au biais de mémorisation (il est à noter que les interrogatoires ont été menés par téléphone et qu'il n'a pas été obtenu de

copie des carnets de vaccination dans tous les cas). Le risque relatif pour la seule sclérose en plaques était de 2,0 (intervalle de confiance à 95 % : 0,8-5,4) ; sa valeur pour les seuls patients ayant un carnet de vaccination n'est pas précisée.

Les intervalles de confiance, très importants, comprennent 1 et ne permettent pas de conclure sur un lien de causalité.

Zipp F et al.

"No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination". Nature Med, 1999, 5, 964-965

Etude cas-témoins portant sur une cohorte de 134698 sujets comparant, après vaccination contre l'hépatite B, les taux d'affections démyélinisantes du système nerveux central (névrites optiques, myélites, encéphalomyélites aiguës disséminées, scléroses en plaques) des sujets vaccinés et de témoins non vaccinés.

Le risque relatif est de **1,3** (intervalle de confiance non calculé) à 2 mois, **1,3** (intervalle de confiance à 95 % : 0,4-4,8) à 6 mois, **1,0** (intervalle de confiance à 95 % : 0,3-3,0) à 1 an, **1,0** (intervalle de confiance à 95 % : 0,4-2,4) à 2 ans et **0,9** (intervalle de confiance à 95 % : 0,4-2,1) à 3 ans. Les intervalles de confiance comprennent 1 et ne permettent pas de conclure sur un lien de causalité.

Weil J.

"The incidence of central nervous system demyelinating disease following hepatitis B vaccination".

International Conference on Pharmacoepidemiology, Aug 16-19, 1998, abstract LB24

Etude cas-témoins réalisée à partir d'une base de données d'une organisation de soins nord-américaine de 1200000 personnes.

La vaccination contre l'hépatite B a été validée à partir du dossier médical.

Les risques relatifs 2 mois, 6 mois et 1 an après vaccination contre l'hépatite B sont respectivement de **0,6** (intervalle de confiance à 95% : 0,1-4,6), **0,6** (intervalle de confiance à 95% : 0,2-2,0) et **0,7** (intervalle de confiance à 95% : 0,3-1,7).

L'auteur conclut à l'absence de mise en évidence d'une relation causale entre un épisode initial ou une poussée d'affection démyélinisante du système nerveux central et la vaccination contre l'hépatite B.

Comparaison du nombre de cas de sclérose en plaques survenus avant et après campagne de vaccination

Sadovnick AD et al.

"School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent

multiple sclerosis".

Lancet, 2000, 355, 549-550

Cette étude compare l'incidence des affections démyélinisantes du système nerveux central au Canada avant et après octobre 1992, date de l'introduction de la vaccination contre l'hépatite B chez les lycéens de sixième.

9 cas de sclérose en plaques sont survenus chez 288657 individus dans les 6 ans précédant l'introduction de la vaccination anti-hépatite B (de 1986 à 1992) contre **5 cas** survenus pendant les 6 années suivantes chez 289651 sujets vaccinés contre l'hépatite B à 92,3% (267412 vaccinés).