



AGENCE
DU
MÉDICAMENT

DIRECTION DE L'ÉVALUATION
Unité de Pharmacovigilance

Avocat au Barreau du Val de Seine
11, Place de la République
93130 PANTONVILLE-LA-GARENNE
Tél : 34 13 94 96 ou 34 15 51 34
Fax : 34 13 99 98
Saint-Denis, le 02 JUIL, 1996

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE
(EXTRAIT DU PROCES-VERBAL DE LA REUNION DU 12 OCTOBRE 1995)

EXAMEN DES EFFETS INDESIRABLES NON NEUROLOGIQUES DES VACCINS
ANTI-HEPATITE B (GENHEVAC B®, ENGERIX B®, HBVAX DNA®)

La Commission Nationale de Pharmacovigilance a examiné les résultats de l'enquête officielle portant sur les effets indésirables non neurologiques des vaccins contre l'hépatite B : GENHEVAC B® et ENGERIX B®, présentés par le centre régional de pharmacovigilance de Strasbourg. Le vaccin HBVAX DNA® n'était pas commercialisé en France, pendant la période couverte par l'enquête.

I - Résultats de l'enquête officielle de pharmacovigilance

L'enquête a porté sur les notifications recueillies depuis la commercialisation et jusqu'au 31 août 1994, avant le programme de vaccination scolaire. La population exposée, à prédominance féminine, est constituée par des adultes soumis à la vaccination en raison de risques professionnels. Les effets indésirables analysés sont survenus dans le cadre du schéma vaccinal classique : une primovaccination en trois injections à un mois d'intervalle, suivie d'un premier rappel à un an puis tous les cinq ans.

Les effets indésirables principalement recensés sont :

- des réactions locales (prurit, érythème et douleur au point d'injection),
- des altérations de l'état général (hyperthermie, asthénie, malaises),
- des réactions cutanées ou muqueuses (urticaires, oedème de Quincke, éruptions, eczémas),
- des atteintes ostéomusculaires (myalgies, arthralgies, arthromyalgies, arthrites, synovites et capsulites),
- des effets gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées,
- des élévations transitoires des enzymes hépatiques.

Les profils de tolérance des deux vaccins sont comparables. La fréquence est de l'ordre d'un effet indésirable pour 10 000 doses soit un cas pour 3 000 sujets vaccinés. L'effet indésirable survient dans 2/3 des cas après les deux premières injections.

2 - Campagne de vaccination scolaire

La Commission a également entendu Monsieur le Docteur Brice (médecin conseiller du Directeur des Lycées et Collèges et du Directeur des Ecoles), sur les premiers résultats du suivi de la vaccination des enfants de classe de 6ème par ENGERIX B® 10µg.

La vaccination pendant l'année scolaire a été effectuée par deux injections à un mois d'intervalle, suivies d'une troisième dose six mois après la première. Sur les 520 000 élèves vaccinés, des informations ont été obtenues pour 1 230 000 doses et 2970 événements indésirables ont été décrits. Il s'agit de 860 malaises sans perte de connaissance, 46 avec perte de connaissance, 22 cas d'urticaire ou de prurit, 140 cas de nausées ou vomissements, 145 cas d'hyperthermie, 202 cas de céphalées, 16 cas de convulsions, 16 troubles visuels, 109 réactions locales et 119 événements divers. Tous ces incidents doivent être déclarés au système national de pharmacovigilance.

3 - Conclusions

La Commission nationale de pharmacovigilance propose d'harmoniser et de modifier les résumés des caractéristiques du produit de ces deux spécialités comme suit :

Annexe I :

- A la rubrique "Effets indésirables" : Comme avec les autres vaccins contre l'hépatite B, dans beaucoup de cas, la relation causale avec le vaccin n'a pas été établie.

Après une large utilisation du vaccin :

Les réactions le plus souvent rapportées sont locales : douleur transitoire, érythème, induration, nodules liés à la présence d'adjuvants qui peuvent persister pendant plusieurs semaines.

Ont été rarement rapportés :

- fatigue, fièvre, malaise,
- vertiges, céphalées, paresthésies,
- nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales,
- augmentation transitoire des enzymes hépatiques,
- arthralgies, myalgies,
- urticaire, prurit, éruption.

Très rarement :

- réactions anaphylactiques,
- arthrite
- réactions à type de maladie sérique,
- vascularite.

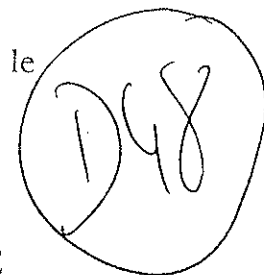
- A la rubrique "Contre-Indications" :

- Infections fébriles sévères,
- Hypersensibilité connue à l'un des constituants du vaccin ou apparue après une injection du vaccin.

Une information sur les modifications proposées, incluant celles de la Commission nationale de Pharmacovigilance du 15 décembre 1994, devra être diffusée rapidement aux prescripteurs et aux pharmaciens.

Par ailleurs, la Commission nationale de Pharmacovigilance souhaite que l'enquête officielle reste ouverte, afin d'évaluer la sécurité d'emploi des vaccins anti-hépatite B chez les enfants et les nourrissons et de recueillir des informations relatives au vaccin HBVAX-DNA®.

Saint-Denis, le



COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE
(EXTRAIT DU PROCES-VERBAL DE LA REUNION DU 10 JUILLET 1997)

EXAMEN DES EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES ET DES
AFFECTIONS AUTO-IMMUNES DANS LES SUITES D'UNE VACCINATION
CONTRE L'HEPATITE B

Dans le cadre du suivi régulier de la sécurité d'emploi des vaccins contre l'hépatite B, la Commission Nationale de Pharmacovigilance a été informée des données actualisées issues de la notification spontanée présentées par le CRPV de Strasbourg et des résultats préliminaires des travaux épidémiologiques entrepris.

A/ Affections démyélinisantes du système nerveux

1/ Données de la notification spontanée

Entre le 1er Janvier et le 31 Mars 1997, 35 cas d'atteintes démyélinisantes centrales (19 cas d'épisode aigu de démyélinisation, 7 poussées de sclérose en plaques et 9 cas d'atteintes ophtalmologiques) et 6 cas d'affections démyélinisantes périphériques ont été rapportées au décours d'une vaccination avec les vaccins Engerix B® et GenHevac B®. Aucune observation rapportée pendant cette période n'est survenue en 1997. Aucune atteinte démyélinisante aiguë centrale n'a été rapportée dans le cadre de la campagne de vaccination scolaire.

Cette actualisation au 31 Mars 1997 porte donc à 149 le nombre d'observations d'atteintes démyélinisantes centrales rapportées (103 épisodes aigus de démyélinisation ou poussées de "sclérose en plaques", 13 myélites et 33 atteintes ophtalmologiques) chez plus de 20 millions de personnes vaccinés depuis la commercialisation des vaccins recombinants en France. Les observations rapportées concernent l'adulte jeune (âge moyen : 30 ans) et principalement des femmes (75% de femmes). Le pourcentage des cas présentant des antécédents familiaux, calculés à partir des cas pour lesquels le nom du vaccin est connu, est estimé à 8,6% quel que soit le degré de parenté.

Les données issues de la notification spontanée ne permettent pas de retenir une relation causale entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'une affection démyélinisante du système nerveux et ne permettent pas de répondre à la question de l'existence d'un risque accru en cas d'antécédent familial de sclérose en plaques.

La Commission Nationale souligne l'intérêt d'évaluer la sous-notification et, dans l'hypothèse d'une association, l'existence d'éventuels facteurs de prédisposition tels que les antécédents familiaux.

2/ Travaux épidémiologiques entrepris

- Tenant compte de l'ensemble des données de notification spontanée actualisées au 31 Mars 1997, les fréquences observées d'épisodes aigus de démyélinisation du système nerveux central, en fonction de l'âge et du sexe, restent inférieures aux fréquences de nouveaux cas de sclérose en plaques attendus spontanément.

- La Commission Nationale de Pharmacovigilance a été informée des résultats préliminaires d'une étude cas-témoin réalisée par l'INSERM 360 à la Fédération de Neurologie à l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière.

Les cas sont des malades présentant une première poussée d'atteinte démyélinisante et les témoins sont des patients souffrant de céphalées ou d'algies, appariés aux cas selon l'âge, le sexe et la date de consultation en neurologie.

Ce travail compare, chez les cas et les témoins, l'exposition au vaccin contre l'hépatite B ou à une autre vaccination (contre l'hépatite A, le tétanos, la poliomyélite, la grippe, le méningocoque, la typhoïde, la fièvre jaune).

Les résultats ne mettent pas en évidence une association significative entre la vaccination contre l'hépatite B (OR = 1,7 ; IC_{95%} [0,8 - 3,7]) ou une autre vaccination (OR = 1,8 IC_{95%} [0,9-3,5]) et la survenue d'un épisode aigu de démyélinisation quel que soit l'intervalle de survenue après vaccination. Les résultats restent non significatifs lorsque la vaccination est effectuée dans les deux mois précédant la première poussée (OR = 1,8 IC_{95%} [0,5-6,0] pour la vaccination contre l'hépatite B et OR = 1,3 IC_{95%} [0,5-3,2] pour les autres vaccinations).

- La mise en place d'une cohorte exposés/non exposés permettant de mettre en évidence un risque relatif de 2, semble très difficilement réalisable car nécessiterait le suivi de plus de 800 000 personnes. Avec ces effectifs, sous l'hypothèse de prévalence la plus favorable, la puissance de l'étude ne dépasserait pas 50%.

- De plus, le Réseau National de Santé Publique a comparé les risques liés à la vaccination et ceux liés à la non vaccination. Ainsi dans l'hypothèse non vérifiée où la vaccination contre l'hépatite B doublerait le risque de développer une sclérose en plaques, le nombre de cas de sclérose en plaques chez les vaccinés resterait inférieur au nombre de cas d'atteintes hépatiques chroniques sévères chez les non-vaccinés.

3/ Données présentées par les laboratoires

Les laboratoires ont fait le point sur des réflexions et des travaux menés aux Etats-Unis par le "Center for Disease Control" d'Atlanta. L'élaboration de plusieurs études cas-témoins est en cours. Deux études, l'une menée chez les personnels militaires et l'autre à partir d'une cohorte exposés (30 000) / non exposés (120 000), n'ont pas mis en évidence d'augmentation de l'incidence de la sclérose en plaques chez les vaccinés.

4/ Conclusions

Insistant sur la nécessité de respecter les indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché et la précaution d'emploi chez les patients atteints de sclérose en plaques et rappelant l'intérêt de la vaccination, la Commission Nationale de Pharmacovigilance considère que l'ensemble des données réactualisées ne modifient pas l'avis émis en décembre 1996, car :

- les données de la notification spontanée n'apportent pas d'éléments nouveaux et ne modifient pas les résultats de la comparaison du nombre de cas observés chez les vaccinés au nombre de cas attendus spontanément.
- les premiers résultats de l'étude cas-témoin, menée sur un effectif relativement modeste, ne mettent pas en évidence une association significative entre le vaccin contre l'hépatite B ou les autres vaccins et la survenue d'une atteinte démyélinisante aiguë du système nerveux central. Ces résultats non significatifs ne sont pas en faveur d'une association forte compte tenu de la puissance de l'étude et de la stabilité des odds ratio quel que soit l'intervalle de temps entre la vaccination et la poussée de démyélinisation aiguë.

B/ Pathologies auto-immunes

1/ Données de la notification spontanée

La Commission Nationale a pris connaissance du point sur les pathologies auto-immunes au décours d'une vaccination contre l'hépatite B et rapportées depuis la mise sur le marché jusqu'au 31 Mars 1997, période durant laquelle le nombre de sujets vaccinés est estimé à au moins 20 millions. Ces affections évoluant par poussées sont relativement fréquentes dans la population générale.

86 observations, avec un marqueur biologique mis en évidence, ont été retenues.

Ces cas ont une imputabilité douteuse à l'exception de 4 cas avec réadministration positive.

Il s'agit de : - 28 cas de connectivites (syndrome de Sharp, dermatomyosite, polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé)

- 20 cas de thrombopénie auto-immune
- 5 cas de vascularite
- 2 périartérites noueuses
- 7 cas de diabète insulino-dépendant
- 4 cas de dysthyroïdie
- 3 cas de rectocolite hémorragique
- 2 cas de maladie de Crohn
- 7 cas d'anticorps antinucléaires
- 3 cas d'hépatite auto-immune
- 2 cas de cryoglobulinémie
- 2 vitiligos
- et un cas d'uvéite.

2/ Conclusions

Le rapport bénéfice/risque des vaccins contre l'hépatite B n'apparaît pas modifié. La fréquence observée reste inférieure à la fréquence spontanée des maladies auto-immunes, ce qui conduit à évoquer une coïncidence entre la survenue d'une poussée de la maladie auto-immune et l'injection vaccinale.

La Commission Nationale retient un signal concernant les observations de lupus, rapportées avec un seul type de vaccin, qui méritent d'être approfondies et suivies. Dans ce cadre, les firmes devront fournir au rapporteur l'ensemble des cas rapportés avec chaque vaccin au niveau international.

D-86

↑
Sommaire

Point sur la vaccination contre l'Hépatite B

Bilan de pharmacovigilance

AGENCE DU MEDICAMENT
DIRECTION DE L'EVALUATION
Unité de Pharmacovigilance

Saint-Denis, le 21/09/98

VACCINS CONTRE L'HEPATITE B DONNÉES NATIONALES DE PHARMACOVIGILANCE

I. ESTIMATION DU NOMBRE DE PERSONNES VACCINÉS EN FRANCE

Depuis la mise sur le marché des vaccins et jusqu'à fin mars 1998, près de 78 millions de doses ont été vendues. Le nombre de personnes vaccinées est estimé à 26 millions soit 18 600 000 adultes et 7 300 000 d'enfants ou d'adolescents âgés de 15 ans ou moins dont 1 200 000 nourrissons. Le nombre d'enfants vaccinés dans le cadre de la campagne scolaire est estimé à 3 millions dont 1.5 millions en milieu scolaire.

II. BILAN DES NOTIFICATIONS SPONTANÉES D'ATTEINTES DEMYELINISANTES RAPPORTÉES AU SYSTÈME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ENTRE LA DATE DE COMMERCIALISATION ET LE 31 MARS 1998

II.1. ATTEINTES DEMYELINISANTES CENTRALES

249 cas ont été retenus après élimination des doublons et des cas non étiquetés comme atteinte démyélinisante par les experts neurologues. Ils correspondent à :

- 131 cas de scléroses en plaques dont 74 "SEP première poussée",
- 46 cas d'atteintes ophtalmologiques ,
- 23 myélites,
- 49 symptômes divers (paresthésie, hémiparésie, dysesthésie,...) .

- Ces cas sont survenus chez :

- 177 femmes (71%),
- 72 hommes.

- Les âges des patients varient de 7 à 63 ans.
- Des antécédents familiaux de sclérose en plaques sont retrouvés dans 24 dossiers.
- Un antécédent personnel de sclérose en plaque existe dans 57 cas.
- Le délai de survenue est inférieur ou égal à 2 mois dans 67.9% des cas.
- Les profils de tolérance des vaccins ne semblent pas être différents.
- La fréquence de survenue de ces effets ne paraît pas dépendre du rang de vaccination.

27 observations concernent des enfants de moins de 15 ans. Ils correspondent à :

- 7 cas de sclérose en plaques dont 6 "SEP 1ère poussée ",
- 10 cas d'atteintes ophtalmologiques ,
- 4 myélites ,

rapportées durant cette période. Il s'agit en particulier surtout à des cas d'aplasies médullaires et de thrombopénies isolées. Toutes ces observations sont aussi en cours d'expertise.

IV. INFORMATIONS TRANSMISES A L'AGENCE DU MEDICAMENT DEPUIS LE 1er AVRIL 1998

IV.1. DONNÉES TRANSMISES PAR LE REVABH

A la suite d'une réunion en février 1998 avec des représentants de l'association REVABH, l'Agence a été informée que cette association avait reçu 653 signalements d'événements indésirables à la suite d'une vaccination contre l'hépatite B. Afin de pouvoir prendre en compte tous ces cas, le REVABH a adressé en avril 1998 à tous ces adhérents (environ 1000 personnes à cette date) un questionnaire élaboré en collaboration avec l'Agence du Médicament, destiné à obtenir des informations sur l'événement indésirable observé dans les suites de la vaccination.

Le REVABH a transmis à l'Agence du Médicament 348 fiches d'événements indésirables le 7 juillet 1998. Parmi ces 348 fiches, 334 cas ont pu être identifiés et adressés aux 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance pour validation. Parmi ces 334 cas, 64 doublons ont été immédiatement repérés. En conséquence, 270 cas ont été considérés comme nouveaux. Les 334 observations ont trait à des atteintes très diverses. Les atteintes démyélinisantes centrales représentent environ un tiers des cas soit 91 signalements, dont 71 nouveaux cas et 20 doublons déjà enregistrés par le système national de pharmacovigilance.

Le 28 septembre, l'association REVABH a adressé à l'Agence du médicament un nouveau bilan des signalements mise à jour au 27 mai 1998 sous forme d'un listing des différentes pathologies notifiées correspondant à 272 atteintes démyélinisantes centrales incluant les observations précédentes dont 175 scléroses en plaques, 29 myélites, 12 névrites optiques et 56 symptômes divers (paresthésie, hémiparésie, dysesthésie,...). Bien évidemment, ce listing ne comporte que des données chiffrées qui ne permettent pas l'identification et l'évaluation des cas qui restent à faire.

IV.2. BILAN DES NOTIFICATIONS D'ATTEINTES DÉMYÉLINISANTES CENTRALES ET PÉRIPHÉRIQUES RAPPORTÉES AU SYSTÈME NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE DEPUIS LE 1ER AVRIL 1998

141 nouveaux cas ont été rapportés au système national de pharmacovigilance. Ces 141 cas ont déjà fait l'objet d'une évaluation par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance et sont en cours de validation par les experts neurologues ; ce qui veut dire qu'après expertise, un certain nombre d'entre eux seront probablement éliminés.

☞ Les 141 nouveaux cas comprennent :

- 128 atteintes démyélinisantes centrales, dont :

- 27 cas de "S.E.P."
- 69 cas de première poussée de "S.E.P."
- 22 cas de démyélinisation aiguë centrale
- 10 cas d'atteinte ophtalmologique

- et se partagent aussi en 13 atteintes périphériques dont 10 polyradiculonévrites.

☞ Les 141 cas concernent 104 femmes et 37 hommes.

Parmi ces 141 nouveaux cas, 28 ont été transmis par le REVABH.

La répartition en fonction des années montrent qu'il s'agit dans la majorité des cas de notifications rétrospectives.

- 3 cas d'encéphalites ,
- 1 encéphalomyélite,
- 2 symptômes divers (paresthésie, hémiparésie,...).

- Ces cas sont survenus chez:

- 17 filles,
- 10 garçons .

- Ces observations concernent des enfants âgés de 7 à 15 ans. La répartition des observations en fonction de l'âge et au moment de la vaccination est la suivante :

- 7 cas entre 6 et 9 ans,
- 11 cas entre 10 et 12 ans avec :

- .1 cas survenu au cours de la période correspondant à la campagne vaccinale scolaire 94-95,
- .4 cas survenus au cours de celle de 95-96,
- .3 cas survenus au cours de la 3ème campagne 96-97.

- 9 cas entre 13 et 15 ans.

- Des antécédents familiaux de sclérose en plaques sont retrouvés dans 4 cas.
- 1 cas d' antécédent personnel est noté une fois.
- Le délai de survenue est inférieur ou égal à 2 mois dans 60% des cas.

II.2. ATTEINTES DEMYELINISANTES PERIPHERIQUES

63 observations ont été rapportées. Elles correspondent à :

- 29 cas de polyradiculonévrite aiguë (Guillain-Barré),
- 5 cas de polyradiculonévrite chronique ou à rechutes,
- 25 cas de syndrome de Parsonage-Turner,
- 4 cas de neuropathie.

- Les âges des patients varient de 2 à 60 ans.
- Le délai de survenue est inférieur ou égal à 2 mois dans 85.7% des cas .
- La fréquence de survenue de ces effets ne semble pas dépendre du rang de vaccination.
- Les profils de tolérance des vaccins ne semblent pas être différents.

11 observations concernent des enfants de moins de 15 ans ont été rapportées. Elles correspondent à :

- 8 cas de polyradiculonévrites aiguës (Syndrome de Guillain Barré) ,
- 3 cas de syndrome de Parsonage-Turner.

III. AUTRES EVENEMENTS INDESIRABLES RAPPORTEES ENTRE LA DATE DE COMMERCIALISATION ET LE 31 MARS 1998

III.1. PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES

160 observations de pathologies auto-immunes ont été rapportées. La plupart de ces cas sont en cours d'expertise. Il s'agit pour la plupart des cas de données brutes non validées. Les affections rapportées sont très diverses. Il s'agit notamment de polyarthrites rhumatoïdes , thrombopénies auto-immunes, lupus érythémateux disséminés et de diabète insulino-dépendants. Actuellement, une étude épidémiologique mis en place par l'Agence du médicament recherche les éventuelles associations entre vaccinations et maladies auto-immunes. Cette étude utilise les données de la base des médecins-généralistes anglais (GRPD) pour estimer les taux d'incidence des maladies auto-immunes associées aux vaccinations, en particulier contre l'hépatite B, ainsi que les risques relatifs correspondants.

III.2. ATTEINTES HEMATOLOGIQUES

92 atteintes hématologiques déclarées après vaccination contre l'hépatite B ont été

VACCINATION ANTI HEPATITE B

MISE A JOUR DES DONNEES

ET DES ETUDES DE PHARMACOVIGILANCE

Février 2000

Chez les enfants de moins de 3 ans, le nombre de cas rapportés est inchangé par rapport au dernier bilan. Il faut rappeler qu'une seule observation avait été retenue comme étant réellement une affection démyélinisante centrale. Il s'agissait d'une enfant âgée de 25 mois sans antécédent notable chez laquelle est survenue, 22 jours après l'administration d'HB Vax DNA® (P1), une "variante de la sclérose en plaques". Par ailleurs, seule la survenue d'une atteinte démyélinisante périphérique avait été rapportée chez un garçon de 28 mois. Il s'agissait d'un syndrome de Guillain-Barré.

L'augmentation des notifications (29,2 % de cas supplémentaires d'atteintes démyélinisantes centrales en 1999) correspondant le plus souvent à des cas survenus aux cours des années précédentes, est probablement liée à la médiatisation de ce sujet.

Au total, si des atteintes démyélinisantes centrales ont été rapportées chez les enfants âgés de 15 ans ou moins, aucune observation n'a été rapportée chez le nourrisson (enfant âgé de 1 à 24 mois) à la date d'aujourd'hui, pour un total de nourrissons vaccinés estimé à 1 800 000. De plus, il faut rappeler que seul 1 cas d'atteinte démyélinisante du système nerveux central a été rapporté chez un enfant âgé de 25 mois.

2) Comparaison du nombre de cas observés au nombre de cas attendus (A Fourrier, Service de pharmacologie, Bordeaux)

Cette étude a comparé le nombre de cas notifiés de premiers épisodes d'atteintes démyélinisantes centrales au nombre de cas attendus sous l'hypothèse de l'absence de relation entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'atteintes démyélinisantes. L'objectif de cette comparaison est d'étudier dans quelle mesure, la prise en compte de l'ensemble des cas notifiés est compatible avec cette hypothèse d'absence de lien.

Les cas retenus correspondaient aux cas vaccinés entre le 1 janvier 1994 et le 31 décembre 1996, ayant présenté un épisode de démyélinisation centrale dans un délai maximal de 60 jours après une injection de vaccin contre l'hépatite B. Ils ne devaient pas avoir d'antécédents pouvant faire évoquer un premier épisode de démyélinisation, et être âgés de 20 à 44 ans.

L'estimation du nombre de cas attendus a été faite sous l'hypothèse d'une prévalence de 60 pour 100 000 habitants.

L'estimation du nombre de cas attendus est de 102,73 ; ce nombre est à comparer aux 111 cas observés correspondant aux critères d'inclusion. Ces résultats montrent que le nombre de cas observés est très légèrement supérieur au nombre de cas attendus, sans que cet excès atteigne le niveau de la signification statistique. Cependant, peu de cas supplémentaires seraient nécessaires pour que l'excès devienne statistiquement significatif : une multiplication du nombre de cas par seulement 1,1 suffirait pour atteindre le seuil de signification statistique.

Toutefois, comme pour tout système de notification volontaire, les cas notifiés ne représentent qu'une fraction de l'ensemble total des cas survenus. Il existe un phénomène de sous-notification qu'il est nécessaire de prendre en compte pour interpréter valablement les résultats de cette étude. C'est l'objectif de l'approche capture-recapture.

3) Capture-Recapture (D Costagliola, INSERM SC4 et Afssaps)

Dans le cadre des études portant sur l'évaluation du risque éventuel d'atteintes démyélinisantes du système nerveux central à la suite d'une vaccination contre l'hépatite B, il était donc important de pouvoir évaluer le nombre total de cas survenus ainsi que le taux de sous-notification au système de pharmacovigilance.

L'approche capture-recapture utilise l'information connue de manière *exclusive* par plusieurs sources, ainsi que l'information *commune* de ces sources pour produire une estimation du nombre total de cas existants.

pathologies auto-immunes (diabète de type I, vascularites, dermatomyosites, ...) avaient été dénombrées en septembre 98.

Tout comme les atteintes démyélinisantes du système nerveux central et périphérique, les observations rapportées en 1999 depuis le dernier bilan sont en majorité des cas survenus au cours des années précédentes. De plus, outre les difficultés résultant de la sous-notification classique en pharmacovigilance, d'autres paramètres caractéristiques des affections auto-immunes sont à prendre en compte : l'hétérogénéité de ces affections et la difficulté d'estimer leur incidence.

2) Atteintes hématologiques rapportées entre la date de commercialisation et le 31 décembre 1999

Aucun cas supplémentaire d'aplasie médullaire idiopathique n'a été rapporté depuis le dernier bilan. Pour rappel, il avait été dénombré 14 cas d'aplasie médullaire idiopathique dont 7 observations chez des enfants âgés de 15 ou moins.

Par ailleurs, seuls 7 cas supplémentaires de thrombopénies ont été rapportés depuis le dernier bilan dont aucune chez des enfants âgés de 15 ans ou moins. Au total, chez l'enfant de 15 ans ou moins, il y a donc toujours 20 cas de purpura thrombopénique auto-immun (PTAI) et 13 cas de thrombopénies isolées.

L'incidence annuelle maximale des notifications entre 1992 et 1999 (6.4 cas par million d'enfants vaccinés) demeure nettement inférieure à l'incidence annuelle estimée dans la littérature (31.9 cas par million d'enfants âgés de 15 ans ou moins, *Cohn J. Thrombocytopenia in childhood : an evaluation of 433 patients. Scand J Haematol 1976; 16 : 226-40.*).

Aucune conclusion ne peut être portée sur les atteintes hématologiques. Cependant, le nombre d'aplasies médullaires observées chez les vaccinés est comparable au nombre de cas attendus dans la population générale si l'on se réfère à une étude épidémiologique de 1990 (Incidence annuelle de l'ordre de 1,5 cas/million). La relation entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'aplasies médullaires fait actuellement l'objet d'une étude réalisée à partir des cas survenus en France en 1996, 1997 et 1998, (J.Y. Mary, INSERM U444). Les résultats de cette étude devraient être disponibles au début de l'année 2001.

d) Atteintes auditives rapportées depuis la date de commercialisation jusqu'au 31 décembre 1999

Pour rappel, il avait été dénombré 45 cas d'atteintes auditives et seuls 4 cas supplémentaires, dont aucun chez l'enfant de 15 ans ou moins, ont été rapportés depuis le dernier bilan. Il s'agit de 1 cas de surdité et 3 cas d'atteinte vestibulaire.

Au total, chez les enfants âgés de 15 ou moins, on dénombre 8 cas d'atteintes auditives, tous rapportés chez des enfants de plus de 24 mois.

Chez le nourrisson, aucun cas d'atteinte auditive n'a été rapporté à la date d'aujourd'hui.

Le faible nombre de cas rapportés par rapport à l'incidence de survenue de ce type de pathologie dans la population générale (Incidence annuelle des surdités brusques : 5 à 20 cas/100 000) ne suggère pas l'existence d'une association.

B) Résultats des études épidémiologiques

statistiquement significative n'a été mise en évidence sur l'incidence des atteintes démyélinisantes quel que soit le délai considéré après la vaccination. La présence de nombreux problèmes méthodologiques doit faire considérer les résultats de cette étude avec beaucoup de circonspection (absence de discussion sur la comparabilité des groupes, pas de prise en compte de facteurs de confusion, pas de validation des diagnostics, puissance très limitée, discordances majeures entre l'article publié dans *Nature Medicine* et le rapport préliminaire ...). Ces défauts rendent cette étude très critiquable et ont fait rejeter la prise en compte de ses résultats dans l'évaluation.

(b) Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. Lancet 2000 ; 355 : 549-50.

Cette étude canadienne (cohorte rétrospective) dont les résultats n'ont pas été discutés au cours de la réunion, a étudié l'existence d'une augmentation du risque de sclérose multiple chez l'adolescent associée à la vaccination contre l'hépatite B. Pour cela, elle a comparé l'incidence de la sclérose en plaques chez des adolescents entre 11 et 17 ans après et avant la mise en place d'une campagne de vaccination chez les enfants de 11-12 ans. Les cas de sclérose en plaques ont été retrouvés avec les dossiers de l'hôpital pédiatrique de la province et avec le concours des neuropédiatres de la province. Les résultats montrent que pendant la période précédant la campagne vaccinale (janvier 1986 à septembre 1992), 9 cas de sclérose en plaques ont été retrouvés pour une population estimée de 288 657 enfants. Cela est à comparer aux 5 cas de sclérose en plaque retrouvés pendant la période correspondant à la campagne vaccinale (octobre 1992 à septembre 1998) parmi 289 651 enfants vaccinés (dont 92.3 % ont reçu les doses de vaccins). La différence entre les deux périodes n'est pas statistiquement significative.

Les résultats concernant l'encéphalite postinfectieuse font comparer 29 cas survenus pendant la période précédant la campagne vaccinale à 31 cas survenus pendant la période de la campagne vaccinale.

Ces résultats non significatifs sont à considérer avec prudence compte tenu des difficultés de réalisation de ce type d'étude rétrospective et de la puissance limitée, attestée par le petit nombre de cas retrouvés. Cependant, à ces réserves près, la conclusion des auteurs est acceptable, cette étude menée chez les adolescents, ne suggère pas l'existence d'un risque accru de sclérose en plaques ou d'encéphalites postinfectieuses avec la vaccination contre l'hépatite B.

L'ensemble de ces résultats maintient inchangée l'évaluation réalisée en 1998, les études présentées ne permettent pas de conclure à l'existence d'un risque, ni de l'exclure. En effet, l'observation d'odds-ratios supérieurs à 1, bien que non significatifs, dans les 3 premières études peut être le résultat d'une élévation faible du risque, l'effet du hasard ou encore l'action de biais agissant dans le même sens pour les 3 études. Cependant, l'ensemble des résultats convergent pour indiquer que si un risque existe, il est nécessairement faible.

b) Maladies auto-immunes : étude V.A.I.D. (Vaccinations and autoimmune disorders)

Cette étude, financée par l'Afssaps, a étudié l'existence d'une relation entre la vaccination contre l'hépatite B et le lupus érythémateux disséminé (LE), la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Basedow. Elle a été menée sur les données de la base GPRD (*General Practitioners Research Database*) au Royaume-Uni. Une approche cas-témoins a été réalisée pour estimer l'odds-ratio de chaque association. Les témoins ont été sélectionnés au hasard dans la base de données en appariant sur l'année de naissance, le sexe et le cabinet médical fréquenté par les cas.

1) Lupus érythémateux disséminé

- L'existence d'un risque faible d'atteintes démyélinisantes ou d'affections autoimmunes associé au vaccin contre l'hépatite B ne peut pas être exclu, ni l'existence de certaines sous-populations présentant des facteurs de sensibilité particuliers.

Dans le futur :

- Une estimation du nombre de cas d'atteintes démyélinisantes potentiellement attribuables à la vaccination contre l'hépatite B sera prochainement réalisée.
- Il est nécessaire que l'ensemble des résultats des études soit publié dans des revues internationales à comité de lecture.
- Les experts n'ont pas jugé utile le lancement de nouvelles études épidémiologiques, mais les résultats des études actuellement en cours sous l'égide des *Centers for Disease Control* seront analysés avec attention, au moment de leur disponibilité vers l'été 2000.
- Les débats ont souligné à nouveau la difficulté pour l'approche épidémiologique de mettre en évidence des élévations faibles de risques. Pour compenser la puissance limitée des études cas-témoins, une méta-analyse de ces études va être réalisée, bien que les estimations de puissance statistique suggèrent que cette méta-analyse disposera, elle aussi, d'une puissance modérée pour mettre en évidence des odds-ratios inférieurs à 2.
- Même si, jusqu'à présent, l'examen des données de pharmacovigilance n'a pas permis de mettre en évidence de caractéristiques particulières, des efforts doivent être réalisés pour tenter, à partir de ces données, d'identifier des sous-groupes potentiellement à risque, par la recherche de marqueurs biologiques, notamment génétiques. Les patients ayant présenté des épisodes de démyélinisation avec réadministration positive du vaccin feront l'objet d'une attention particulière. Sachant que de telles études relèvent de la loi Huriet, les consentements écrits des personnes concernées devront être recueillis.
- Par ailleurs, la recherche de mécanismes par une approche biologique fondamentale doit être poursuivie, et notamment sur le rôle possible de différents adjuvants des vaccins, particulièrement ceux à base d'aluminium (avec la suggestion d'une différence entre le phosphate et l'hydroxyde d'aluminium).
- Cette réévaluation du risque doit être complétée prochainement par une mise à jour de l'évaluation du rapport bénéfice-risque, prenant en compte ces nouvelles données. Son évaluation, par l'InVS, va être d'autant plus difficile qu'en sus des incertitudes concernant les différentes mesures du risque, le bénéfice même de la vaccination sera probablement modifié dans les prochaines années, avec la mise au point de nouveaux traitements antiviraux dont l'efficacité ne peut être prévue aujourd'hui.

**II - EXAMEN DE L'ENQUETE OFFICIELLE SUR LES VACCINS CONTRE L'HEPATITE B :
MISE A JOUR DES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE DEPUIS LA
COMMERCIALISATION JUSQU'AU 31 DECEMBRE 2000.
PROCEDURES NATIONALES ET DE RECONNAISSANCE MUTUELLE (FR, BE) / CRPV
DE STRASBOURG, NANCY, BREST, BROUSSAIS-POMPIDOU.**

Lors de la Commission Nationale de pharmacovigilance du 13 mars 2001, les cliniciens, épidémiologistes et autorités sanitaires ont pris connaissance des données actualisées de la notification spontanée au système national de pharmacovigilance, des observations fournies par l'association REVAHB, et des résultats de deux nouvelles études épidémiologiques.

ESTIMATION DU NOMBRE DE PERSONNES VACCINEES EN FRANCE

Depuis la mise sur le marché des vaccins contre l'hépatite B, plus de 28 millions de personnes ont été vaccinées en France (plus de 86 millions de doses vendues) dont 9 millions d'enfants âgés de 15 ans ou moins (2 millions d'enfants de 2 ans ou moins).

L'évolution des chiffres de vente montre une décroissance de 1995 à 1999, suivie d'une légère remontée en 2000. En effet, le chiffre de cette année est estimé à 3 millions de doses vendues (soit une augmentation de 16,7% par rapport à 1999), correspondant environ à 1 million de personnes vaccinées. L'estimation du nombre d'enfants de 15 ans ou moins vaccinés en 2000 est de 500 000, dont 300 000 âgés de 2 ans ou moins (chiffres comparables à ceux de l'année précédente).

ATTEINTES DEMYELINISANTES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL (ADSNC) ET PERIPHERIQUES

Entre la mise sur le marché des vaccins et le 31 décembre 2000, un total de 771 cas d'affections démyélinisantes centrales (dont 569 cas de sclérose en plaques [SEP]) et 91 cas d'atteintes périphériques ont été rapportés. Il faut noter que sur l'ensemble des cas notifiés en 2000 (soit 157 atteintes démyélinisantes centrales et périphériques), seuls 7 d'entre eux sont survenus dans les suites d'une vaccination contre l'hépatite B réalisée cette même année.

Parmi les cas d'atteinte démyélinisante centrale notifiés en 2000, six ont concerné des enfants âgés de 25 mois à 15 ans, ce qui porte le nombre total de SEP survenues chez des enfants de 15 ans ou moins à 20 (dont 19 premières poussées). $16 + 6 = 22$

Comme l'année précédente, les notifications en 2000 concernent le plus souvent des cas rétrospectifs. Les caractéristiques des observations sont similaires à celles déjà mises en évidence précédemment : 8 à 9 % de cas avec antécédents familiaux, 50 % des observations avec un délai de survenue inférieur ou égal à 2 mois.

Par ailleurs, même si des atteintes démyélinisantes centrales ont été rapportées chez les enfants de 15 ans ou moins, aucune observation n'a été rapportée chez le nourrisson à la date d'aujourd'hui, pour un total de nourrissons vaccinés estimé à 2 millions. Chez l'enfant, on retrouve la présence d'antécédents familiaux dans 19,6 % des cas, fréquence nettement supérieure à celle observée lorsque l'on considère l'ensemble des cas toutes tranches d'âge confondues (8,6 %). Il n'existe aucune donnée épidémiologique récente concernant l'enfant âgé de 15 ans ou moins en France. Une étude canadienne publiée en 1987 menée sur une cohorte de 4632 patients de tout âge atteints d'une SEP a montré chez 125 enfants d'âge moyen 13 ans la présence d'antécédents familiaux dans 21 % des cas (J Pediatr 1987 ; 111 :359-63). Par ailleurs, la publication récente des résultats d'une étude canadienne basée sur la comparaison de l'incidence de la sclérose en plaques chez des adolescents entre 11 et 17 ans après et avant la mise en place d'une campagne de vaccination chez les enfants de 11-12 ans (cohortes rétrospectives), n'ont montré aucune différence statistiquement significative entre les deux périodes (The Lancet 2000; 355: 549-50). Malgré l'existence de ces données antérieures à la vaccination, cette fréquence doit faire l'objet d'une surveillance particulière.

MALADIES SYSTEMIQUES A COMPOSANTES AUTO-IMMUNE

Les différentes affections auto-immunes notifiées et validées sont extrêmement variées. Cinq d'entre elles ont été suivies avec une attention particulière depuis la commercialisation du vaccin. Il s'agit de : lupus (71 cas), polyarthrite rhumatoïde (73 cas), diabète de type 1 (48 cas), thyroïdite (33 cas) et dermato-polymyosite (10 cas). A ce jour, les données actualisées ne permettent pas de considérer l'existence d'un lien éventuel entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de ces affections.

Comme pour les atteintes démyélinisantes centrales et périphériques, les observations rapportées en 2000 sont majoritairement des cas rétrospectifs. Les nouveaux cas signalés ne modifient en rien le profil de tolérance établi lors du dernier bilan. En effet, le nombre de cas rapportés est très inférieur au nombre de cas attendus si l'on tient compte des fréquences de ces pathologies dans la population générale. Cependant, pour les thyroïdites, pathologie dont l'épidémiologie et la physiopathologie sont mal connues, il paraît justifié d'envisager la mise en place d'une étude cas-témoin (par exemple pour mieux analyser cette pathologie et ne pas manquer de mettre en évidence, si elle existe, une association entre la survenue d'une thyroïdite et la vaccination contre l'hépatite B).

ATTEINTES HEMATOLOGIQUES

Aucune observation d'aplasie médullaire n'a été notifiée au réseau national de pharmacovigilance depuis 1997. Pour rappel, il avait été dénombré 14 cas d'aplasie médullaire idiopathique (dont 7 observations chez l'enfant âgé de 15 ans ou moins).

Quant aux thrombopénies, seuls 8 cas supplémentaires ont été notifiés et validés depuis le dernier bilan. Ce qui porte à 40 le nombre total de thrombopénies survenues chez des enfants de 15 ans ou moins depuis la mise sur le marché des vaccins au 31 décembre 2000.

L'incidence annuelle maximale des notifications pour ces deux types d'atteintes hématologiques reste nettement inférieure à l'incidence annuelle estimée dans la population générale (incidence annuelle : 1,5 cas / million).

ATTEINTES AUDITIVES

Seuls 8 cas supplémentaires d'atteintes auditives ont été rapportés depuis le dernier bilan dont 10 observations chez les enfants âgés de 15 ans ou moins. Aucun de ces cas ne concerne des enfants de moins de 8 ans.

Le faible nombre de cas rapportés par rapport à l'incidence de survenue de ce type de pathologie dans la population générale (incidence annuelle des surdités brusque : 5 à 20 cas /100 000) ne suggère pas l'existence d'une association.

ATTEINTES DEMYELINISANTES CENTRALES ET PERIPHERIQUES RAPPORTEES PAR LE REVAHB DEPUIS FEVRIER 1998 JUSQU'AU 31 DECEMBRE 2000

Dès le début de l'année 1998, l'Afssaps s'est rapprochée du REVAHB (Réseau Vaccin Hépatite B), association de patients qui à ce jour a déjà transmis 1201 fiches d'événements indésirables (dont 175 cas d'atteintes démyélinisantes centrales et périphériques).

PUBLICATION DE 2 ETUDES CONCERNANT LE RISQUE DE SCLEROSE EN PLAQUES ASSOCIE A LA VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B

La Commission Nationale de Pharmacovigilance a également pris connaissance des résultats de deux études récemment publiées dans le *New England Journal of Medicine* :

1. **Ascherio et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. NEJM 2001 ; 344 :327-32.**

Cette étude cas-témoins menée dans 2 cohortes d'infirmières américaines a exploré les antécédents de vaccination contre l'hépatite B des femmes atteintes de sclérose en plaques et de 5 témoins appariés, par cas, sans antécédents de sclérose en plaques. L'analyse a inclus 192 cas et 645 témoins.

Les résultats obtenus ne montrent pas d'association statistiquement significative entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de sclérose en plaques (OR = 0,7 ; IC_{95%} = [0,3 - 1,8] pour une vaccination dans les 2 ans précédant la survenue de la SEP, tous témoins combinés). Les résultats permettent d'écartier l'hypothèse d'un risque élevé. Toutefois, la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % montre que la possibilité d'un risque faible ne peut être exclue.

Plusieurs commentaires peuvent être faits sur cette étude :

- Seuls les cas validés de sclérose en plaques ont été inclus dans l'étude, empêchant d'évaluer la relation entre la vaccination et les premières atteintes de démyélinisation, association étudiée dans les études françaises.
- La population incluse dans l'étude est particulière, car elle n'est formée que d'infirmières américaines pour lesquelles il peut être craint que la population des femmes vaccinées sur-représente une fraction particulière potentiellement sélectionnée sur des critères de bonne santé et, peut-être, moins à risque de développer une sclérose en plaques.

2. **Confavreux et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. NEJM 2001 ; 344 : 319-26.**

Cette étude du type « cas-crossover » a comparé, chez des patients atteints de sclérose en plaques et ayant subi une rechute de la maladie entre 1993 et 1997, la fréquence des vaccinations dans la période de 2 mois précédant immédiatement la rechute et lors de périodes antérieures de même durée. Les patients ont été sélectionnés à partir du réseau européen EDMUS qui regroupe 180 centres dotés d'un logiciel commun pour l'acquisition et le stockage des données cliniques de patients. Les données concernant les antécédents de l'ensemble des vaccinations des patients ont été recueillies au moyen d'un interrogatoire téléphonique. 643 patients ont été inclus dans l'étude.

Les résultats ne montrent pas une élévation significative du risque de rechute de la sclérose en plaques associé à une vaccination dans les 2 mois précédant la rechute (odds-ratio pour l'association avec le vaccin contre l'hépatite B : OR = 0,67 ; IC_{95%} = [0,2 - 2,17]. Hormis pour l'association avec la vaccination grippale, tous les odds-ratios sont inférieurs à l'unité, l'association avec les vaccinations tétaniques multivalentes montrant même un effet statistiquement significatif en faveur d'un rôle « protecteur » du vaccin. L'observation d'une diminution régulière des odds-ratios avec l'allongement de la période à risque, jusqu'à devenir statistiquement significatif pour une fenêtre de 3 mois est relativement suspects de l'action d'un biais.

CONCLUSIONS

Données de pharmacovigilance

L'ensemble des données de pharmacovigilance issues de la notification jusqu'au 31 décembre 2000 n'apporte pas d'éléments nouveaux qui permettent de modifier les conclusions précédentes et de conclure à l'existence d'une association entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'atteintes démyélinisantes ou de maladies auto-immunes. Cependant, près de la moitié des cas d'atteintes démyélinisantes centrales sont signalés dans un délai de 2 mois après l'acte vaccinal. Ce point doit faire l'objet d'une attention particulière pour trouver une ou des explications possibles à ce qui peut faire évoquer un effet temps. Il est à noter l'évolution comparable du nombre de notifications et celle des chiffres de ventes.

Enfin, ce bilan montre qu'à la date d'aujourd'hui, aucune observation d'atteinte démyélinisante centrale n'a été rapportée chez le nourrisson (enfant âgé de 1 à 24 mois), pour un total de nourrissons vaccinés estimé à 2 millions.

Etudes épidémiologiques

Les résultats des deux études épidémiologiques récemment publiés ne montrent pas d'association statistiquement significative entre la vaccination contre l'hépatite B et le risque de sclérose en plaques ou de rechute de cette maladie. Ils paraissent plus en défaveur de l'hypothèse d'une augmentation du risque que les études françaises qui avaient rapporté un odds-ratio supérieur à 1 non statistiquement significatif. Tout comme les études françaises, ces résultats permettent d'écarter l'hypothèse d'un risque élevé. Cependant, la possibilité d'un risque modéré ne peut pas être exclue.

Enfin, une étude cas-témoins explorant l'association entre atteintes démyélinisantes et vaccination contre l'hépatite B, incluant 422 cas et 921 témoins, est actuellement en cours aux Etats-Unis sous l'égide des *Centers for Disease Control and Prevention*. Ses résultats sont attendus pour l'été prochain. Les résultats préliminaires disponibles sous forme d'un abstract, rapportent un odds-ratio non statistiquement significatif de 1,09 (IC_{95%} = [0,70 - 1,70]). L'analyse approfondie de ces résultats sera réalisée lorsqu'ils seront publiés de façon complète.

Perspectives d'avenir

Au vu de toutes ces données, la Commission Nationale de Pharmacovigilance a émis un certain nombre de recommandations :

- Chez l'adulte, malgré un nombre important de notifications de manifestations neurologiques, de pathologies auto-immunes ou d'atteintes hématologiques, il semble qu'à ce jour, seules des études ciblées permettraient de progresser dans l'analyse du profil de tolérance des vaccins contre l'hépatite B, en particulier pour des affections telles que les aplasies médullaires idiopathiques et les thyroïdites.

Ainsi, une étude épidémiologique rétrospective devrait être menée, en collaboration avec le réseau des 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance et l'Unité INSERM U444, pour évaluer le risque de survenue d'aplasie médullaire idiopathique dans les suites d'une vaccination contre l'hépatite B. Les résultats devraient être disponibles à la fin de l'année 2001. De même, il a été souhaité qu'une étude cas-témoins soit envisagée pour étudier l'éventuelle association entre la survenue de thyroïdites et la vaccination contre l'hépatite B.

- Chez l'enfant, l'absence de données épidémiologiques sur les atteintes démyélinisantes et le manque de recul en terme de pharmacovigilance des vaccins polyvalents contenant la valence hépatite B justifient :

1. La poursuite d'une surveillance active des évènements indésirables, en particulier des atteintes neurologiques, survenus au décours d'une vaccination afin d'en assurer l'analyse continue et régulière.
2. La mise en place d'un recueil organisé des données épidémiologiques axé sur certaines affections très peu étudiées dans cette population telles que les atteintes neurologiques démyélinisantes aiguës ainsi que certaines affections auto-immunes qu'il faudra préciser ultérieurement avec un groupe d'experts en pédiatrie.



A G E N C E
FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES
PRODUITS DE SANTÉ

Direction de l'Évaluation
Des Médicaments et des Produits Biologiques
Unité de Pharmacovigilance

Saint-Denis, le

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE
(EXTRAIT DU PROCÈS-VERBAL DE LA RÉUNION DU 21 Mai 2002)

BILAN DES DONNÉES DE PHARMACOVIGILANCE DES VACCINS CONTRE L'HEPATITE B DEPUIS LEUR MISE SUR LE MARCHÉ JUSQU'AU 31 DECEMBRE 2001.

Dans le cadre du suivi de la sécurité d'emploi des vaccins contre l'hépatite B, la Commission Nationale de Pharmacovigilance a examiné le 21 mai 2002 les données de l'enquête officielle de pharmacovigilance mises à jour au 31 décembre 2001. Elle a également évalué les résultats préliminaires d'une étude cas-témoins américaine portant sur le risque de survenue de leucémie chez l'enfant après vaccination contre l'hépatite B, présentés lors du congrès d'avril 2002 de l'Association Américaine de Recherche sur le Cancer (AARC).

1. HISTORIQUE

L'enquête officielle de pharmacovigilance concernant les effets indésirables des vaccins contre l'hépatite B a été mise en place en juin 1994 à la suite de la notification d'un certain nombre d'événements indésirables, en particulier d'atteintes neurologiques démyélinisantes ainsi que diverses autres pathologies auto-immunes. Dans ces observations, la responsabilité de la vaccination contre l'hépatite B était essentiellement suggérée par une association chronologique évocatrice.

En 1995, les notifications d'atteintes démyélinisantes centrales avaient conduit l'Agence du Médicament à modifier, à titre de précaution, l'information destinée aux prescripteurs et aux patients, en incluant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du vaccin la possibilité de survenue d'atteintes démyélinisantes du système nerveux central ainsi qu'une précaution d'emploi spécifique chez les patients atteints de sclérose en plaques :

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

[...] Il est rappelé que toute stimulation immunitaire comporte le risque d'induire une poussée chez les patients atteints de sclérose en plaques. En conséquence, chez les malades atteints de sclérose en plaques et dont les examens sérologiques spécifiques montrent une absence d'immunisation contre le virus de l'hépatite B, le bénéfice de cette vaccination doit être évalué en fonction des risques d'exposition au virus et du risque encouru (cf. 4.8 Effets indésirables).

4.8 Effets indésirables

[...] atteintes démyélinisantes du système nerveux central (poussée de sclérose en plaques) survenant dans les semaines suivant la vaccination, sans qu'un lien certain de causalité n'ait actuellement pu être établi (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Seul le RCP de GenHevac B[®], jouissant d'une AMM strictement nationale a pu faire l'objet de cette modification, les autres Etats membres européens ayant refusé la proposition française d'inclure cette mention dans le RCP des vaccins faisant l'objet d'un enregistrement communautaire.

L'examen répété, en 1995 et 1996, des données de pharmacovigilance s'étant avéré insuffisant pour étayer les hypothèses d'une association entre vaccination contre l'hépatite B et atteintes démyélinisantes, la Commission Nationale de Pharmacovigilance a, en décembre 1996, demandé la réalisation d'études épidémiologiques. En août 1997, le Secrétaire d'Etat à la Santé a chargé l'Afssaps d'assurer le pilotage du dispositif nécessaire à la mise en place de nouvelles études épidémiologiques.

Au début de l'année 1998, l'Agence s'est rapprochée de l'association REVAHB (« Réseau vaccin Hépatite B », dont l'objectif est de « faire reconnaître la réalité du problème des effets indésirables de ce vaccin, d'assister les centaines de victimes et de défendre leurs droits »). A ce jour, cette association a transmis 1523 fiches d'événements indésirables (dont 461 cas d'atteintes démyélinisantes centrales et périphériques).

En octobre 1998, le Secrétaire d'Etat à la Santé avait recommandé d'une part, la poursuite de la vaccination chez le nourrisson et l'adulte à risque et, décidé d'autre part, de suspendre la campagne vaccinale contre l'hépatite B en milieu scolaire.

A l'heure actuelle, près de dix études épidémiologiques ont été réalisées, dont plusieurs à l'instigation de l'Afssaps. Aucune de ces études n'a montré un résultat statistiquement significatif en faveur d'une responsabilité de la vaccination contre l'hépatite B dans la survenue d'affections démyélinisantes. Aussi, ni isolément ni dans leur ensemble, ces études épidémiologiques ne permettent de conclure à la responsabilité du vaccin.

Toutefois, l'examen des intervalles de confiance des risques relatifs obtenus par ces études montre que, s'il peut être exclu que le vaccin contre l'hépatite B entraîne une élévation *importante* du risque, en revanche l'hypothèse qu'il entraîne une élévation *faible* du risque ne peut pas être exclue.

En effet, la réfutation de l'hypothèse d'une augmentation faible du risque est scientifiquement impossible à apporter. Cette hypothèse ne pourrait en effet être définitivement rejetée que par la démonstration d'un impact opposé à celui qui a été envisagé, c'est-à-dire par la démonstration d'une *diminution statistiquement significative* du risque, hypothèse à considérer comme non crédible au vu des données actuelles.

Dès lors, les conclusions de l'évaluation mise en œuvre par l'Afssaps au fur et à mesure de l'apparition des données, en particulier des études épidémiologiques, ont constamment souligné que les résultats ne démontraient pas l'existence d'un risque associé à la vaccination contre l'hépatite B, et qu'elles ne permettaient que de conclure à l'absence d'un risque important, sans toutefois permettre d'exclure la possibilité d'un risque faible.

2. ESTIMATION DU NOMBRE DE PERSONNES VACCINEES EN FRANCE

Depuis la mise sur le marché des vaccins contre l'hépatite B, plus de 29,5 millions de personnes ont été vaccinées en France (plus de 89 millions de doses vendues), parmi lesquels 10 millions d'enfants âgés de moins de 15 ans, dont 2,4 millions de nourrissons.

L'évolution des chiffres de vente montre une décroissance de 1995 à 1999, suivie d'une légère remontée en 2000, puis d'une nouvelle décroissance en 2001. 2,4 millions de doses ont été en effet vendues en 2001 (correspondant environ à 811 000 personnes vaccinées), soit une diminution de 18,9 % par rapport à 2000. L'estimation du nombre d'enfants âgés de moins de 15 ans vaccinés en 2001 est de 454 000, dont 310 000 nourrissons (chiffres comparables à ceux de l'année précédente).

3. ACTUALISATION AU 31/12/2001 DES DONNEES DE L'ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE

Atteintes démyélinisantes du système nerveux central (ADSNC) et périphériques (CRPV de Strasbourg)

Depuis la mise sur le marché des vaccins contre l'hépatite B jusqu'au 31 décembre 2001, un total de 1012 cas d'affections démyélinisantes centrales (dont 802 cas de sclérose en plaques [SEP]) et 101 cas d'atteintes démyélinisantes périphériques ont été rapportés. Il faut noter que sur l'ensemble des cas colligés en 2001, soit 253 atteintes démyélinisantes centrales et périphériques, seuls 4 d'entre eux sont survenus dans les suites d'une vaccination contre l'hépatite B réalisée cette même année.

Parmi les cas d'atteinte démyélinisante centrale notifiés en 2001, onze concernent des enfants âgés entre 7 et 14 ans. Ce qui porte le nombre total de SEP survenues chez des enfants âgés de moins de 15 ans à 27 (dont 24 premières poussées). Il convient de plus de noter l'absence de cas d'atteintes démyélinisantes centrales chez le nourrisson (enfant de 29 jours à 24 mois).

$$22 + 11 = 33$$

L'actualisation des données issues de la notification jusqu'au 31 décembre 2001 permet de retrouver les mêmes caractéristiques que celles identifiées au cours des évaluations antérieures :

- Une absence de spécificité des atteintes neurologiques qui permettrait d'étayer l'hypothèse de la responsabilité vaccinale (en particulier l'impossibilité d'identifier une évolution du risque au cours du temps après la vaccination, ou en fonction du nombre d'injections),
- Une majorité de cas rétrospectifs. En effet, sur la totalité des cas rapportés (253) en 2001, 87,7 % (n = 222) concernent des observations survenues antérieurement à cette année.
- L'absence de notification chez le nourrisson à ce jour, pour un total de nourrissons vaccinés estimé à 2,4 millions.

Scléroses latérales amyotrophiques (CRPV de Strasbourg)

Le 4 mars 2002, le CRPV de Strasbourg a été chargé de l'enquête officielle de pharmacovigilance concernant les scléroses latérales amyotrophiques (SLA) survenues au décours d'une vaccination contre l'hépatite B. Un premier bilan a permis de recenser 36 observations dont 22 rapportées par l'association REVAHB. L'ensemble de ces cas concerne

51 % d'hommes et 49 % de femmes d'âge compris entre 15 et 50 ans. Le délai de survenue varie entre quelques jours (< à 1 mois) et 4 ans. Une évolution fatale a été observée dans 14 cas.

Au vu des données actuelles, l'incidence annuelle maximale des notifications pour ce type d'atteinte neurologique reste nettement inférieure à l'incidence annuelle attendue dans la population générale (2 à 4/100 000). Une expertise plus approfondie de l'ensemble de ces cas par un expert neurologue s'efforcera de déterminer si ces observations ont ou non des caractéristiques qui les différencient des SLA classiquement décrites.

Maladies systémiques à composante auto-immune (CRPV de Nancy)

Depuis juin 1994, trois pathologies auto-immunes ont fait l'objet d'une expertise spécifique : lupus, polyarthrite rhumatoïde et thyroïdite. Pour l'année 2001, un faible nombre de cas supplémentaires ont été notifiés et validés.

Comme pour les atteintes démyélinisantes centrales et périphériques, les observations rapportées en 2001 sont majoritairement des cas rétrospectifs. Les nouveaux cas signalés n'apportent pas d'élément susceptible de modifier le profil de tolérance défini lors du dernier bilan.

Atteintes hématologiques (CRPV de Brest)

Deux pathologies ont fait l'objet d'une attention plus particulière depuis le début de l'enquête officielle :

- Thrombopénies auto-immunes : elles sont notifiées essentiellement chez des enfants âgés de moins de 15 ans avec un total de 43 cas depuis la mise sur le marché des vaccins contre l'hépatite B jusqu'au 31 décembre 2001 (3 cas rapportés en 2001 dans cette tranche d'âge).
- Aplasies médullaires : en 2001, aucune observation d'aplasie médullaire n'a été notifiée. Pour rappel, il a été antérieurement dénombré 14 cas d'aplasie médullaire idiopathique, tous survenus avant 1997 (dont 7 observations chez l'enfant âgé de 15 ans ou moins).

A la demande de la Commission Nationale de Pharmacovigilance en avril 2001, une étude épidémiologique rétrospective est actuellement menée par l'AFSSAPS et l'unité 444 de l'INSERM. Elle recueille les cas d'aplasie médullaire survenus après vaccination contre l'hépatite B entre 1996 et 1998. Cette étude s'appuie sur la collaboration de 90 services cliniques spécialisés en hématologie répartis sur l'hexagone et du réseau national de pharmacovigilance. A ce jour, une trentaine de services ont recensé une quinzaine de cas parmi lesquels deux ont présenté un antécédent de vaccination contre l'hépatite B dans les 6 mois précédant le diagnostic.

Au vu des données actuelles, comme les années précédentes, l'incidence annuelle maximale des notifications pour ces deux types d'atteintes hématologiques reste nettement inférieure à l'incidence annuelle attendue dans la population générale (1,5 cas/million). La survenue d'atteintes hématologiques après vaccination contre l'hépatite B reste donc exceptionnelle. Quant aux résultats définitifs de l'étude rétrospective sur les aplasies médullaires, ils seront disponibles fin 2002 - début 2003.

4. ANALYSE DE L'ETUDE CONCERNANT LE RISQUE DE LEUCEMIE ASSOCIE A LA VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B CHEZ L'ENFANT (Xiaomci Ma et al. Hepatitis B vaccination and the risk of childhood leukemia)

La Commission Nationale de Pharmacovigilance a pris connaissance des résultats préliminaires d'une étude présentée à la 93^{ème} réunion annuelle de l'*American Association for Cancer Research* (AACR) qui s'est tenu à San Francisco en avril 2002.

Il s'agit d'une étude cas-témoins, visant à rechercher les facteurs de risque des leucémies chez l'enfant, qui a exploré les relations entre les vaccinations et la survenue de leucémies. A l'heure actuelle, la méthodologie et les résultats de cette étude ne sont disponibles que de manière succincte, dans un abstract et dans une série de diapositives, ce qui en limite l'analyse approfondie.

Les cas inclus étaient les cas incidents de leucémie, survenant chez des enfants âgés de 0 à 14 ans, diagnostiqués dans les centres hospitaliers californiens entre 1995 et 1999. Les témoins étaient tirés au sort dans les registres de naissance. Un total de 159 paires cas-témoins ont été incluses dans l'analyse, parmi lesquelles 133 paires avec une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL).

Les résultats ne montrent pas de différence entre les cas et les témoins pour les antécédents de vaccination par les vaccins DTC, poliomyélite, et ROR, que ce soit en comparant globalement les antécédents de vaccination, ou en étudiant le nombre de doses reçues.

Pour le vaccin contre l'hépatite B, lorsque au moins une dose de vaccin est considérée, les résultats ne suggèrent aucune différence d'antécédents de vaccination contre l'hépatite B : 78 % des cas et 79,2 % des témoins ont reçu au moins une dose de vaccin (OR = 0,87, IC₉₅ = [0,37 ; 2,06]). En revanche, l'analyse suggère que les cas ont reçu plus souvent que les témoins plus de 3 doses vaccinales (OR = 2,56, IC₉₅ = [1,14 ; 5,75]). Le résultat est encore plus net lorsque seules les doses reçues dans la première année sont considérées (OR = 5,08, IC₉₅ = [1,82 ; 14,2]). Les résultats sont très proches que l'on considère l'ensemble des leucémies ou seulement les LAL qui représentent la majorité de ces leucémies.

Les experts de la Commission Nationale de Pharmacovigilance ont, en soulignant le caractère très incomplet des informations actuellement disponibles, considéré que l'étude présentait un certain nombre de caractéristiques tendant à diminuer la crédibilité des hypothèses générées :

1. Cohérence interne et externe discutable :

- apparition d'un résultat significatif seulement lorsque le fait d'avoir reçu au moins 3 doses de vaccins est considéré,
- suggestion d'une relation dose-effet insuffisamment étayée,
- existence d'une étude antérieure, non discutée par les auteurs, dont les résultats sont discordants avec ceux de la présente étude,
- absence d'augmentation de l'incidence des leucémies de l'enfant aux Etats-Unis en dépit d'une augmentation importante de la couverture vaccinale,

2. Compatibilité avec le hasard :

- multiplication des analyses,
- absence d'hypothèse *a priori*,
- faibles effectifs,

3. Possibilité de biais :

- Biais de sélection en relation avec des exclusions de l'analyse pour cause de données manquantes,
- Biais d'information nécessitant d'être discuté en comparant les cas et les témoins sur le taux de recours aux médecins pour documenter l'histoire vaccinale,
- Biais de temporalité ne pouvant être exclu, les vaccinations ayant été prises en considération même si elles avaient été pratiquées jusqu'à la veille du diagnostic,

4. Facteurs de confusion possibles, seuls 2 facteurs de confusion ayant été apparemment pris en compte alors que les facteurs de risque suspectés sont nombreux dans les leucémies de l'enfant,

5. Hypothèse mécanistique d'une responsabilité du conservateur (thiomersal) faiblement supportée par les données disponibles :

- absence de potentiel cancérigène reconnu du thiomersal,
- observation non retrouvée avec d'autres vaccins contenant également du thiomersal.

Il a été également souligné que les leucémies de l'enfant étaient un domaine de recherche dans lequel les études épidémiologiques avaient dans le passé fréquemment généré des hypothèses qui n'avaient pas été confirmées par la suite.

En conclusion, les informations disponibles dans cette étude et les critiques qui peuvent lui être opposées ne permettent pas de prendre position sur éventuelle association entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de leucémies aiguës, notamment lymphoblastiques, chez l'enfant. Il a été considéré au total que les résultats de cette étude devaient recevoir une attention particulière, mais que c'était plus, à ce stade, à cause de la *nature* du risque qu'à cause de la crédibilité de l'hypothèse d'un rôle du vaccin. La Commission Nationale de Pharmacovigilance a souhaité insister, par un vote, sur le fait que ces données ne constituaient en aucun cas à l'heure actuelle une base pour recommander une modification de la politique vaccinale.

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Au vu de l'ensemble de ces données, la Commission Nationale propose les recommandations suivantes :

- 1) Poursuite de l'enquête officielle pour les atteintes démyélinisantes centrales et périphériques chez les enfants âgés de 15 ou moins, notamment en raison des recommandations vaccinales ciblées chez l'enfant de 2 mois à 13 ans émises par le groupe d'experts présidé par le Pr. Dartigues.
- 2) Poursuite de l'enquête officielle pour les SLA, pour permettre l'évaluation approfondie des cas par un expert neurologue. Un bilan actualisé des données de pharmacovigilance est prévu d'ici le printemps 2003.
- 3) Clôture des enquêtes officielles et retour à un suivi standard pour les enquêtes concernant :
i) les atteintes démyélinisantes du système nerveux central et périphérique de l'adulte, ii) les atteintes hématologiques à type de thrombopénies autoimmunes, iii) les maladies autoimmunes de l'adulte à composante systémique, en raison :

- De l'absence de résultats probants depuis la mise en place de ces enquêtes en 1996,
 - du constat que la poursuite de ces enquêtes n'est pas susceptible d'avoir un impact sur l'évaluation, ni venir modifier les conclusions,
 - de l'accumulation de données épidémiologiques n'ayant pas permis d'étayer l'hypothèse de la responsabilité vaccinale pour les maladies auto-immunes et neurologiques.
- 4) Concernant les affections démyélinisantes, la Commission Nationale de Pharmacovigilance prend acte du caractère rassurant de l'évolution des données de pharmacovigilance et estime que les données de pharmacoépidémiologie ne permettent pas, à ce jour, de conclure à l'existence d'un risque. De plus, sans que la Commission Nationale de Pharmacovigilance remette en cause le fait que les études épidémiologiques ne permettent pas d'exclure l'hypothèse d'une augmentation faible d'un risque, elle souhaite que ses conclusions n'amènent pas à suggérer que l'hypothèse d'un risque faible corresponde à l'hypothèse préférentielle des experts de la Commission.
 - 5) Attente des résultats concernant l'étude rétrospective sur les aplasies médullaires idiopathiques recueillies entre 1996 et 1998 qui devraient être disponibles fin 2002-début 2003.
 - 6) Poursuite de l'évaluation concernant l'hypothèse d'une association entre les vaccins contre l'hépatite B et la survenue de leucémie chez l'enfant par un groupe de travail *ad hoc* chargé :
 - i) d'évaluer les données, en particulier en collaboration avec l'Unité INSERM U170 et le *registre national des leucémies de l'enfant*, ii) de discuter le besoin de nouvelles études.

En marge de toutes ces réflexions, la Commission Nationale de Pharmacovigilance a considéré qu'une recherche de nouvelles modalités de suivi de pharmacovigilance des vaccins devrait être menée par un groupe de travail. Ce groupe émettra, entre autre, un avis sur l'intérêt de poursuivre ou non une surveillance active des atteintes démyélinisantes chez l'enfant âgé de 15 ans ou moins.

POINT SUR LES MYOFASCIITES A MACROPHAGES (MFM) SURVENUS APRES ADMINISTRATION DE VACCINS CONTENANT UN ADJUVANT ALUMINIQUE

La Commission Nationale de Pharmacovigilance a pris connaissance le 21 mai 2002, des données disponibles concernant les cas de myofasciite à macrophages.

La myofasciite à macrophages (MFM) est une entité histologique de découverte récente caractérisée par la présence d'une lésion musculaire très particulière, essentiellement retrouvée au niveau du muscle deltoïde où ont habituellement lieu les injections vaccinales. Des données montrent qu'une proportion des patients porteurs de cette lésion histologique présente des manifestations cliniques à type d'arthromyalgies diffuses invalidantes associées à un syndrome de fatigue chronique. La présence d'hydroxyde d'aluminium au sein des macrophages retrouvés dans la lésion suggère la possibilité d'un rôle de ce composé que les vaccins incluent souvent comme adjuvant.

Les données présentées par le CRPV de Nancy correspondent à l'ensemble des notifications spontanées au réseau national de pharmacovigilance, aux laboratoires pharmaceutiques concernés, et de l'association de malades E3M (Entraide aux patients atteints de Myofasciites à Macrophages). Trente deux cas ont été retenus après expertise, parmi un total de 100 observations colligées. Sur les 32 patients concernés par ces observations, 18 d'entre eux ont présenté une pathologie pouvant contribuer à une symptomatologie clinique proche (spondylarthrite ankylosante, fibromyalgie, dysthyroïdie,...).

L'étude cas-témoins exploratoire, commanditée par l'Afssaps et actuellement en cours, pourrait permettre d'avancer dans la question principale qui est de savoir si la MFM est une pathologie tissulaire focale à expression systémique, accompagnée d'un syndrome clinique spécifique, ou un « tatouage » au site d'injection des vaccins sans rapport avec le tableau clinique parfois présent. Pour cette étude, la Commission Nationale de Pharmacovigilance souligne l'intérêt, si l'information est disponible, d'un dénombrement exact des biopsies et coupes réalisées pour chaque cas et témoin, et d'une relecture des lames des sujets inclus par un anatomo-pathologiste indépendant du GERMMAD (Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires de l'Association Française contre les Myopathies). La mise à disposition des résultats de cette étude étant prévue pour la fin de l'année 2002, la Commission Nationale propose d'attendre ces résultats.

afssaps



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

- ANNEXE 3 -

Direction de l'Evaluation
Des Médicaments et des Produits Biologiques
Unité de Pharmacovigilance

Saint-Denis, le 14 OCT. 2003

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE
(EXTRAIT DU PROCÈS-VERBAL DE LA RÉUNION DU 01 JUILLET 2003)

**BILAN ACTUALISE DES DONNEES NATIONALES DE PHARMACOVIGILANCE
DES VACCINS CONTRE L'HEPATITE B DEPUIS LEUR MISE SUR LE MARCHE.**

Dans le cadre de l'enquête officielle sur les vaccins contre l'hépatite B, la Commission Nationale de Pharmacovigilance a examiné le 1^{er} juillet 2003, les données nationales de pharmacovigilance depuis leur mise sur le marché.

HISTORIQUE

L'enquête officielle de pharmacovigilance concernant les effets indésirables des vaccins contre l'hépatite B a été mise en place dès juin 1994, à la suite à la notification d'un certain nombre d'atteintes neurologiques démyélinisantes aiguës possiblement associées à l'administration de ces vaccins. Dans le cadre de cette enquête, l'ensemble des notifications d'effets indésirables transmises par les professionnels de santé aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), de celles fournies par les laboratoires pharmaceutiques commercialisant des vaccins contre l'hépatite B, et de celles issues de l'association REVAHB (« Réseau Vaccin Hépatite B ») regroupant des patients s'estimant victimes de la vaccination contre l'hépatite B a été classé par type de pathologie, puis analysé par des experts de ces pathologies en collaboration avec les responsables de l'enquête.

En 1995, au vu des notifications d'atteintes démyélinisantes centrales, l'Agence du Médicament avait suggéré à l'ensemble des Etats membres européens de modifier, à titre de précaution, l'information destinée aux prescripteurs et aux patients en mentionnant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces vaccins, la possibilité de survenue d'atteintes démyélinisantes du système nerveux central ainsi qu'une précaution d'emploi spécifique chez les sujets présentant des antécédents personnels de sclérose en plaques. Cependant, seul le RCP de Genhevac B[®], jouissant d'une AMM strictement nationale, a pu faire l'objet de cette modification, les Etats membres européens ayant rejeté la proposition française d'inclure cette mention dans le RCP des vaccins contre l'hépatite B faisant l'objet d'un enregistrement communautaire.

Suite à l'examen successif des données de pharmacovigilance en 1995 puis en 1996 qui, au final, s'est avéré insuffisant pour étayer les hypothèses soulevées, la Commission Nationale de Pharmacovigilance a, en décembre 1996, demandé la réalisation d'études épidémiologiques.

Depuis cette époque, une dizaine d'études ont été réalisées, plusieurs d'entre elles à l'instigation de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). Aucune n'a montré un

résumé statistiquement significatif en faveur d'une association entre vaccination contre l'hépatite B et atteintes démyélinisantes.

En février 1998, l'Agence s'est rapprochée de l'association REVAHB. A ce jour, cette association a transmis 1704 fiches d'événements indésirables (dont plus de 450 cas d'atteintes démyélinisantes centrales et périphériques).

En octobre 1998, le Secrétaire d'Etat à la Santé avait recommandé d'une part, la poursuite de la vaccination chez le nourrisson et l'adulte à risque et, décidé d'autre part, de suspendre la campagne vaccinale contre l'hépatite B en milieu scolaire.

DONNEES D'EXPOSITION

Depuis la mise sur le marché des vaccins contre l'hépatite B jusqu'au 31 décembre 2002, le nombre estimé de personnes vaccinées en France est de l'ordre de 30 millions (pour plus de 91 millions de doses vendues), parmi lesquels environ 10 millions d'enfants âgés de moins de 15 ans, dont 2,6 millions de nourrissons.

L'évolution des chiffres de ventes met en évidence une décroissance depuis l'année 2000 (3 millions de doses) jusqu'en 2002 (2,2 millions pour environ 745 000 personnes vaccinées), soit une diminution de 26,5%. L'estimation du nombre d'enfants vaccinés âgés de 15 ans ou moins en 2002 est de l'ordre de 410 000, dont 260 000 nourrissons.

DONNEES ACTUALISEES DE L'ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE

1. Atteintes démyélinisantes centrales et périphériques survenues chez les enfants âgés de 15 ans ou moins (mise à jour au 31 mars 2003 - CRPV de Strasbourg)

Cinq observations d'affections démyélinisantes centrales ont été rapportées entre le 31 décembre 2001 et le 31 mars 2003, ce qui porte le nombre total de scléroses en plaques (SEP) survenues chez des enfants âgés de 15 ans ou moins à 30 (dont 28 premières poussées) depuis la mise sur le marché des vaccins contre l'hépatite B. Les cinq nouveaux cas colligés concernent des filles âgées de 12 à 13 ans. Comme depuis l'année précédente, les notifications recueillies en 2002 concernent des cas rétrospectifs. Les caractéristiques de ces observations (tableau clinique, délai de survenue après l'injection vaccinale, antécédents personnels ou familiaux et données biologiques) ne les particularisent en rien par rapport à celles des bilans précédents. A noter, à ce jour, l'absence de notification d'atteinte démyélinisante centrale chez le nourrisson pour un total de vaccinés dans cette tranche d'âge estimé à 2,6 millions.

Par ailleurs, le CRPV de Strasbourg a détaillé le cas d'une leucodystrophie survenue chez un nourrisson après administration concomitante des vaccins Engerix B® et Pentacoq®, dont l'Association REVAHB contestait le diagnostic. Cependant, les conclusions des experts neurologues ont abouti au diagnostic d'une atteinte non démyélinisante.

Concernant les atteintes démyélinisantes périphériques, un seul cas supplémentaire de syndrome de Guillain-Barré d'évolution favorable a été rapporté chez une fillette de 1,5 ans, ce qui porte à 13, le nombre total de ce type d'atteinte neurologique depuis la mise sur le marché des vaccins contre l'hépatite B jusqu'au 31 mars 2003.

Depuis la mise sur le marché des vaccins contre l'hépatite B jusqu'au 31 décembre 2002, un total de 1 109 atteintes démyélinisantes centrales a été rapporté pour plus de 30 millions de personnes vaccinées en France dont environ 10 millions d'enfants âgés de 15 ans ou moins. En l'état, l'examen approfondi des données de pharmacovigilance ne permet pas de confirmer le signal perçu en 1993.

Malgré ces nouvelles données rassurantes, le CRPV de Strasbourg propose la poursuite du suivi des atteintes démyélinisantes centrales et périphériques chez l'enfant de 15 ou moins pour prendre en compte l'attente sécuritaire de notre société.

Il suggère également que l'Afssaps soit en mesure dans l'avenir, de fournir une réponse centralisée et homogène aux questions d'ordre juridique parvenant aux CRPV.

En raison du grand nombre de fiches d'événements indésirables du REVAHB traitées par le réseau national de pharmacovigilance (1 704 à ce jour), le CRPV souhaite entreprendre l'évaluation du bénéfice apporté par la collaboration Afssaps/CRPV/REVAHB qui a porté sur une période de plus de 5 années.

Enfin, le CRPV de Strasbourg suggère que l'incidence nationale des formes graves d'hépatopathies virales aiguës ou chroniques liées au virus de l'hépatite B fasse l'objet d'un suivi rigoureux du fait de la mise en évidence d'une diminution de la couverture vaccinale de la population, notamment dans certains groupes à risque comme les toxicomanes.

2. Sclérose latérale amyotrophique (Mise à jour au 15 mai 2003 – CRPV de Strasbourg)

Au cours de l'année 2002 jusqu'au 15 mai 2003, cinq nouveaux cas de sclérose latérale amyotrophique (SLA) sont venus s'ajouter aux 36 observations enregistrées lors du bilan précédent, ce qui porte le nombre total de SLA survenues au décours d'une vaccination contre l'hépatite B à 41. Cependant, même si l'expert neurologue relève une fréquence de patients de moins de 40 ans de 17% de l'ensemble des cas (n=7), l'examen des caractéristiques propres à chaque observation en terme de sex ratio, formes cliniques, délai d'apparition de l'atteinte neurologique, évolution, fréquence des formes familiales ne permet aucunement de les différencier des SLA classiquement décrites.

Malgré ces cinq nouvelles observations, l'incidence annuelle maximale des notifications pour ce type d'atteinte neurologique dégénérative reste toujours nettement inférieure à l'incidence annuelle de la SLA estimée entre 2 et 4/ 100 000.

Ces données ne permettent en rien de conclure à l'existence d'un signal susceptible d'associer la vaccination contre l'hépatite B dans la survenue de SLA. Néanmoins, le CRPV de Strasbourg suggère l'analyse approfondie de la seule population de patients de moins de 40 ans sur la base de critères génétiques (enquête familiale détaillée et recherche des mutations en cause dans la pathogénie de cette maladie) à la recherche d'éventuels facteurs de risque.

3. Maladies systémiques à composante auto-immune (Mise à jour au 31 décembre 2002 – CRPV de Nancy)

Sur les trois pathologies auto-immunes ciblées dans le cadre de l'enquête officielle (maladie lupique, polyarthrite rhumatoïde et thyroïdite), seuls quelques cas supplémentaires ont été notifiés et validés durant l'année 2002.

L'ensemble de ces observations supplémentaires (4 cas de lupus, 10 cas de polyarthrite rhumatoïde et 4 cas de thyroïdite) sont des cas rétrospectifs. Ce qui porte respectivement à 82, 90 et 49, le nombre total de maladies lupiques, polyarthrites rhumatoïdes et thyroïdites, pour environ 30 millions de personnes vaccinées en France au 31 décembre 2002.

A ce jour, les données actualisées ne permettent pas de retenir un lien éventuel entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de ces affections. Comme pour les atteintes démyélinisantes centrales et périphériques, les nouveaux cas signalés ne modifient en rien le profil de tolérance évalué lors du dernier bilan.

4. Atteintes hématologiques (mise à jour au 31 décembre 2002 – CRPV de Brest)

Un nombre total de 17 cas d'aplasie médullaire, tous rétrospectifs, a été rapporté au décours de l'administration de vaccins contre l'hépatite B depuis leur mise sur le marché jusqu'au 31 décembre 2002. Sur l'ensemble de ces observations, sept d'entre elles concernent des enfants âgés de 15 ans ou moins.

Pour mémoire, à la demande de la Commission Nationale de Pharmacovigilance d'avril 2001, une étude épidémiologique rétrospective, actuellement menée par l'Afssaps et l'unité 444 de l'INSERM au niveau des services d'hématologie clinique, a pour objectif de recueillir l'ensemble des cas nationaux d'aplasie médullaire survenus après vaccination contre l'hépatite B entre 1996 et 1998. A ce jour, seul 1/3 des services cliniques spécialisés en hématologie contactés ont accepté de participer à cette étude. L'INSERM a suggéré de prendre contact avec les cliniciens ayant déjà participé à une étude similaire antérieure afin de relancer cette étude.

Quant aux 43 cas de thrombopénies recensés chez des enfants âgés de 15 ans ou moins au 31 décembre 2001, un seul cas de purpura thrombopénique immunologique est survenu en 2002 chez un garçon âgé de 17 mois. L'incidence annuelle maximale des notifications en ce qui concerne les thrombocytopénies reste par ailleurs nettement inférieure à l'incidence annuelle estimée chez l'enfant (31,9 cas / million / an).

CONCLUSIONS DE LA COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

L'analyse de l'ensemble des données de pharmacovigilance issues de la notification spontanée jusqu'au 31 décembre 2002 n'apporte pas d'éléments nouveaux susceptibles de modifier les conclusions émises à l'issue des bilans antérieurs et ne permet pas de conclure à l'existence d'une association entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'atteintes démyélinisantes ou de maladies auto-immunes. De plus, ce bilan confirme qu'à ce jour, aucune observation d'atteinte démyélinisante centrale n'a été rapportée chez le nourrisson, pour un total estimé de 2,6 millions de nourrissons vaccinés en France.

Enfin, les résultats d'une étude cas-témoins des CDC d'Atlanta (*Centers for Disease Control and Prevention*) récemment publiée viennent s'ajouter aux données pharmaco-épidémiologiques antérieures et ne montrent pas d'association statistiquement significative entre la vaccination contre l'hépatite B et le risque de sclérose en plaques ou de névrite optique (OR=0,9, IC₉₅=[0,6 ; 1,5]). (De Stefano F et al. *Arch Neurol* Apr 2003 ; 60 : 504-9).

En ce qui concerne les affections démyélinisantes, la Commission Nationale de Pharmacovigilance prend donc acte à nouveau du caractère rassurant de l'évolution des données de pharmacovigilance accumulées chez l'adulte et l'enfant et, estime que les données de pharmaco-épidémiologie ne plaident pas en faveur de l'existence d'un risque.

C'est pourquoi, au vu de ces données, la Commission Nationale fait les propositions suivantes :

- a. Clore les enquêtes officielles et revenir à un suivi classique de pharmacovigilance basé sur la notification spontanée au réseau national de pharmacovigilance pour les enquêtes concernant : les atteintes démyélinisantes du système nerveux central et périphérique chez l'adulte et l'enfant et les scléroses latérales amyotrophiques (22 voix pour, 0 voix contre, 0 abstention), les maladies auto-immunes à composante systémique (24 voix pour, 0 voix contre, 0 abstention) et les atteintes hématologiques à type d'aplasie médullaire et de thrombopénie auto-immunes (21 voix pour, 2 voix contre, 0 abstention), en raison :
 - de l'ancienneté de ces enquêtes (9 années de suivi) sans possibilité de confirmer à ce jour le signal identifié en 1984 ;
 - de l'accumulation de données de pharmacovigilance et épidémiologiques ne permettant pas d'étayer l'hypothèse d'une possible association entre la survenue de ces pathologies et la vaccination contre l'hépatite B.
- b. Evaluer le bénéfice apporté par la collaboration Afssaps/CRPV/REVAHB commencée il y a plus de 5 années, au regard du nombre de fiches d'événements indésirables du REVAHB traitées par le réseau national de pharmacovigilance (soit 1704 à ce jour) (21 voix pour, 1 voix contre et 1 abstention).
- c. Suivre l'incidence nationale des formes fulminantes d'hépatite B (24 voix pour, 0 voix contre, 2 abstentions).
- d. Attendre les résultats concernant l'étude rétrospective sur les aplasies médullaires acquises recueillies entre 1996 et 1998 qui devraient être disponibles d'ici la fin de l'année 2003.
- e. Attendre des résultats concernant l'étude portant sur l'évaluation d'une possible association entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de leucémie chez l'enfant qui devraient être disponibles dans le courant du premier semestre 2004 .

VACCINS CONTRE L'HEPATITE B : RESUME DES DEBATS DE LA COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE DU 21 SEPTEMBRE 2004

La Commission Nationale de Pharmacovigilance a pris connaissance :

- du bilan actualisé des notifications spontanées d'atteintes démyélinisantes centrales et périphériques survenues au décours d'une vaccination contre l'hépatite B ;
- des résultats récemment publiés d'une étude cas-témoins menée chez des patients du Royaume-Uni et évaluant le risque de survenue de sclérose en plaques (SEP) au décours d'une vaccination contre l'hépatite B. (Hernan MA and al. *Neurology* 2004 ; 63 : 838-42), comme elle l'avait fait auparavant pour d'autres études épidémiologiques évaluant ce même risque.

Bilan actualisé des notifications spontanées de cas d'atteintes démyélinisantes centrales et périphériques observés après une vaccination contre l'hépatite B en France depuis la mise sur le marché

Le bilan des cas notifiés au réseau national des centres régionaux de pharmacovigilance, aux laboratoires et à l'association de patients REVAHB (Réseau Vaccin Hépatite B) recense :

- un total de 1110 cas d'affections démyélinisantes centrales, dont 898 cas de sclérose en plaques (SEP), signalés depuis la mise sur le marché des vaccins contre l'hépatite B jusqu'au 31 décembre 2002. Respectivement 43,5%, 79,2% et 94,4% d'entre eux sont survenus dans les 2 mois, 12 mois et 3 ans suivant la vaccination. L'examen des caractéristiques de ces observations de SEP en termes d'âge, sexe, forme clinique, facteurs de risque, délai d'apparition et type d'atteinte neurologique ne permet aucunement de les différencier des SEP classiques, ni d'affirmer la responsabilité du vaccin dans leur survenue. Aucun facteur de risque particulier, notamment à type d'antécédents familiaux de SEP, n'est identifié parmi ces cas de SEP survenus au décours d'une vaccination contre l'hépatite B. Aucune relation n'est par ailleurs retrouvée entre le nombre d'injections vaccinales et le risque de survenue d'une SEP dans les suites de la vaccination. Par ailleurs, sur la même période, 102 cas d'affections démyélinisantes périphériques ont aussi été notifiés.
- En complément, 103 cas d'affections démyélinisantes centrales et périphériques dont 94 cas de SEP ont été notifiés au cours de l'année 2003. La majorité de ces cas sont survenus antérieurement à l'année 2003.

Etude cas-témoins sur le risque de survenue de SEP et la vaccination contre l'hépatite B [M. Hernan et al. *Neurology* 2004 ; 63 : 838-42]

L'étude de Hernan et al. est la première et seule étude épidémiologique à avoir retrouvé une association statistiquement significative entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de SEP. Ce résultat contraste avec celui de dix autres études n'ayant pas permis de conclure à une telle association (cf. tableau en annexe).

Méthode

Il s'agit d'une étude cas-témoins réalisée à partir de la base de données britannique GPRD (*General Practice Research Database*), qui rassemble des données concernant des patients de médecins généralistes utilisant un logiciel commun de gestion du dossier médical.

Les cas inclus dans l'étude étaient des patients de tous âges pour lesquels un premier diagnostic de SEP était enregistré dans la base de données entre janvier 1993 et décembre 2000.

Une première détermination de la date d'apparition des premiers symptômes était réalisée à partir des données informatisées. Les médecins généralistes étaient ensuite sollicités pour fournir toutes photocopies des documents en leur possession pouvant contenir des informations complémentaires sur la date d'apparition des premiers symptômes susceptibles d'évoquer une SEP chez ces patients. Afin d'éviter un biais dans le diagnostic de la pathologie ou l'évaluation de la date d'apparition des premiers symptômes, l'analyse de ces documents a été réalisée par deux investigateurs, indépendamment l'un de l'autre, et sans connaissance des antécédents de vaccination. A l'issue de cette évaluation, les diagnostics étaient révisés en fonction du degré de certitude du diagnostic de SEP en : SEP confirmée, SEP possible, absence de SEP.

Une seconde date d'apparition des premiers symptômes était également déterminée à partir des documents fournis par les médecins. La date index utilisée pour la comparaison des antécédents de vaccination était la plus ancienne des deux dates.

Les témoins indemnes de SEP (10 au maximum pour chaque cas), tirés au sort dans la base de données, étaient appariés avec les cas sur l'âge (± 1 an), le sexe, le cabinet du généraliste, et la date de première prise en charge à ce cabinet (± 1 an).

La comparaison des cas et des témoins pour les antécédents de vaccination contre l'hépatite B dans les trois ans précédant la date index a été réalisée en utilisant une régression logistique conditionnelle.

Afin d'évaluer la sensibilité de l'analyse en fonction de la date index, les auteurs ont réalisé une seconde analyse (avec des témoins différents de la première) dans laquelle la date index était définie comme la date de diagnostic de la SEP.

Résultats

Au total, 713 patients avec un diagnostic de SEP ont été identifiés, parmi lesquels 438 cas (61,4 %) de SEP confirmée à partir de l'examen des documents médicaux. Néanmoins, seuls 163 d'entre eux ont été inclus dans l'analyse car ils avaient été enregistrés dans la base de données au moins 3 ans avant la date index (date des premiers symptômes). L'analyse a ainsi concerné 163 cas et 1604 témoins.

Tous les cas vaccinés étaient âgés de plus de 18 ans au moment de la survenue des premiers symptômes. L'âge moyen des cas vaccinés (37,0 ans) était similaire à l'âge moyen chez les cas non vaccinés (36,1 ans).

L'analyse montre que les cas ont été plus fréquemment vaccinés contre l'hépatite B que les témoins dans les trois ans précédant la survenue des premiers symptômes de SEP :

	Cas n = 163	Témoins n = 1604
Vaccinés contre l'hépatite B	11 (6,7 %)	39 (2,4 %)
Non vaccinés	152 (93,3 %)	1565 (97,6 %)

La différence entre les cas et les témoins est statistiquement significative : odds-ratio (OR) = 3,1 ; IC 95 % = [1,5 ; 6,3].

Les résultats demeurent statistiquement significatifs lorsque les sujets ayant une indication connue de la vaccination (et ayant pu être vaccinés au travail par exemple) sont exclus de l'analyse (OR = 2,6 ; IC 95 % = [1,2 ; 5,4]).

La prise en compte dans l'analyse de l'ensemble des cas de SEP (y compris celles dont le diagnostic était considéré comme seulement possible, nombre total de cas n = 188) mène également à un odds-ratio statistiquement significatif (OR = 2 ; 4, IC 95 % = [1,2 ; 4,8]).

Les odds-ratios sont plus élevés lorsque l'on considère les deuxième et troisième années avant la date index, que pour l'année précédant immédiatement la date index. Par ailleurs, les résultats ne suggèrent pas l'existence d'un effet-dose.

Pour les autres vaccins, l'analyse des antécédents de vaccination contre le tétanos suggère une réduction du risque à la limite du statistiquement significatif (OR = 0,6 ; IC 95 % = [0,4 ; 1,0]), tandis qu'il n'est pas retrouvé d'association particulière pour les antécédents de vaccination contre la grippe (OR = 1,0 ; IC 95 % = [0,5 ; 2,0]).

Discussion

Les membres de la Commission nationale de pharmacovigilance ont considéré que cette étude avait été réalisée selon une méthodologie correcte avec, en particulier, une détermination très soignée de la date des premiers symptômes pouvant potentiellement expliquer, en association avec l'utilisation d'une période de 3 ans pour la comparaison des antécédents de vaccination, les résultats négatifs des études antérieures.

Néanmoins, des réserves vis-à-vis des résultats de cette étude ont été discutées :

- La vaccination contre l'hépatite B ne concerne pas les mêmes patients au Royaume-Uni et en France. Au Royaume-Uni, seuls les patients appartenant à des groupes à risque sont concernés par la vaccination (professions de santé ou situations à risques) entraînant de possibles biais, notamment liés à la capacité pour les vaccinés d'attirer plus précocement l'attention des médecins sur des symptômes neurologiques ;

- Il existe potentiellement un biais analogue au biais de rappel fréquent dans les études cas-témoins du fait de la possibilité d'une mise à jour préférentielle au niveau de la base de données des informations concernant la vaccination après la survenue des premiers symptômes ;
- Une description des cas et des témoins très succincte avec en particulier, une absence d'information fournie sur les pathologies des témoins ;
- une absence d'information concernant les éventuelles discordances de diagnostic ou de date d'apparition des premiers symptômes entre les deux investigateurs ;
- Parmi les multiples facteurs de confusion et facteurs de risque possibles décrits dans la littérature concernant la SEP (antécédents familiaux de maladies démyélinisantes ou auto-immunes, tabagisme, possession d'animaux domestiques, ethnie, niveau socio-économique, éducation, lieu de naissance, antécédents de maladies infantiles etc), seul le tabagisme paraît avoir été pris en compte dans les analyses ;
- La robustesse des conclusions apparaît très fragile, le faible effectif de cas vaccinés (n = 11) rendant l'analyse très sensible aux possibles erreurs de classification portant sur le diagnostic des cas ou sur les antécédents de vaccination, en particulier dans le groupe des témoins ;
- L'écart entre le nombre de cas identifiés dans la base (n = 713) et le nombre de cas finalement inclus dans l'analyse (n = 163) ne permet pas d'exclure un processus de sélection des cas de nature à biaiser les résultats ;
- La plausibilité biologique de l'induction ou du déclenchement d'une SEP dans les trois années suivant la vaccination contre l'hépatite B est peu cohérente avec les hypothèses antérieures fondées sur le profil des cas notifiés ;
- Les auteurs évoquent la possibilité que le risque soit lié aux adjuvants aluminiques que contiennent les vaccins contre l'hépatite B. Toutefois, le vaccin tétanique contient également un tel adjuvant aluminique (hydroxyde d'aluminium). Or, pour ce dernier vaccin, l'étude rapporte un effet protecteur même si celui-ci est à la limite de la signification statistique. Ceci rend l'hypothèse des auteurs peu probable ;
- La mise en évidence d'une association statistiquement significative dans une unique étude après plusieurs autres études non significatives de plus grande taille (parmi lesquelles il faut signaler 5 études réalisées à la demande de l'Afssaps ou financées par elle), doit aussi faire considérer la possibilité que le caractère statistiquement significatif du résultat puisse n'être que la conséquence du hasard et de l'augmentation du risque de première espèce consécutive à la multiplication des études ;
- Enfin, parmi les 10 études épidémiologiques réalisées concernant ce problème, il s'agit de la plus petite étude réalisée en terme de cas exposés, à l'exception de la première étude pilote française.

Conclusion des débats de la Commission Nationale

Après en avoir délibéré, la Commission Nationale de Pharmacovigilance a adopté à la majorité les éléments de conclusion suivants :

- *Cette étude menée au Royaume-Uni et, récemment publiée, apporte des éléments en faveur de l'existence d'une association entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de sclérose en plaques chez l'adulte.*
- *La prise en compte de l'ensemble des données disponibles ne permet pas de conclure à l'existence de cette association. Cependant, un risque faible ne peut pas être exclu chez l'adulte.*
- *Ces conclusions doivent être considérées au regard du bénéfice attendu de la vaccination contre l'hépatite B.*

Annexe – Bilan des études épidémiologiques

AUTEURS	TYPE D'ETUDE Définition Cas étudiés	RESULTATS
Touze et al. (1997) (<i>Rev Neurol</i> 2000 ;156(3) :242-46)	Etude cas-témoins « pilote » * 121 cas/ 121 témoins <i>1^{ères} poussées d'atteintes démyélinisante centrales</i>	< 2 mois : OR = 1,7 [0,8 ; 3,7]
Fourrier et al. (1998) (<i>Br J Clin Pharm</i> 2001 ;51 :489-90)	Comparaison cas observés/cas attendus * <i>1^{ères} poussées d'atteintes démyélinisantes centrales</i>	Excès faible non statistiquement significatif du nbre de cas observés (n=111) /aux cas attendus (n=102,7)
Costagliola (1998) (<i>Non publiée</i>)	Approche capture-recapture * <i>Atteintes démyélinisantes centrales (ADC)</i>	Facteur de sous-notification compris entre 2 et 2,5 compatible avec un excès statistiquement significatif de cas
Zipp et al. (1998) (<i>Nature Med</i> 1999 ;5(9) :964-65)	Cohorte de 134 698 sujets <i>Atteintes démyélinisantes centrales</i>	1 an : RR = 1,0 [0,3 ; 3,0] 2 ans : RR = 1,0 [0,4 ; 2,4] 3 ans : RR = 0,9 [0,4 ; 2,1]
Touze et al. (1998) (<i>Neuroepidem</i> 2002 ;21 :180-86)	402 cas/ 722 témoins * <i>1^{ères} poussées d'atteintes démyélinisantes centrales</i>	0-2 mois : OR = 1,8 [0,7 ; 4,6] 2-12 mois : OR = 0,9 [0,4 ; 2,0]
Abenhaim et al. (1998) (<i>Non publiée</i>)	520 cas/ 2 505 témoins * <i>ADC et Scléroses en plaques</i>	> 2 mois : OR = 1,4 [0,8 ; 2,4] ≤ 12 mois : OR = 1,6 [0,6 ; 3,9]
Ascherio et al. (2000) (<i>N Engl J Med</i> 2001 ;344(5) :327-32)	192 cas/ 645 témoins <i>Scléroses en plaques</i>	OR = 0,9 [0,5 ; 1,6] < 2 ans : OR = 0,7 [0,3 ; 1,8]
Confavreux et al. (2000) (<i>N Engl J Med</i> 2001 ;344(5) :319-26)	643 patients Etude cas cross-over <i>Risque de poussée de sclérose en plaques</i>	RR = 0,71 [0,4 ; 1,26]
Sadovnick et al. (2000) (<i>The Lancet</i> 2000 ;355 :549-50)	Cohorte d'enfants <i>Scléroses en plaques</i>	9 cas/ 288 657 enfants versus 5 cas/ 289 651 enfants après la campagne
De Stefano et al. (2003) (<i>Arch Neurol</i> 2003 ;60 :504-9)	440 cas/ 950 témoins <i>Scléroses en plaques</i>	OR = 0,9 [0,6 ; 1,5] <1 an : 0,8 [0,4 ; 1,8] 1-5 ans : 1,6 [0,8 ; 3,0] >5 ans : 0,6 [0,2 ; 1,4]
Hernan et al. (2004) (<i>Neurology</i> 2004 ;63 :838-42)	163 cas/ 1 604 témoins <i>Scléroses en plaques</i>	OR = 3,1 [1,5 ; 6,3]

Légendes : OR = Odds-Ratio, RR = Risque relatif, [] = Intervalle de confiance

* Etudes réalisées à la demande de l'Afssaps ou financées par elle



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

**Direction de l'Évaluation
Des Médicaments et des Produits Biologiques
Unité de Pharmacovigilance**

Saint-Denis, le 29/11/2005

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE
(EXTRAIT DU PROCÈS-VERBAL DE LA RÉUNION DU 27 SEPTEMBRE 2005)

BILAN DES DONNÉES DE PHARMACOVIGILANCE DES VACCINS CONTRE LE VIRUS DE L'HÉPATITE B DEPUIS LEUR MISE SUR LE MARCHÉ JUSQU'AU 31 DÉCEMBRE 2004

Dans le cadre de l'enquête officielle sur les vaccins contre le virus de l'hépatite B (VHB), la Commission nationale de pharmacovigilance a examiné, en date du 27 septembre 2005, les données nationales de pharmacovigilance de ces vaccins, depuis leur mise sur le marché jusqu'au 31 décembre 2004.

HISTORIQUE

Le risque de passage à la chronicité de l'infection par le VHB, d'autant moins rare que l'infection survient pendant la petite enfance, et son rôle démontré dans la survenue du cancer primitif du foie font de l'hépatite B une pathologie grave, responsable d'une morbidité et d'une mortalité élevées. Depuis plus de 20 ans, on dispose d'un vaccin fortement immunogène et bien toléré ayant contribué à une diminution de l'incidence de la maladie dans les pays où une large campagne de vaccination avait été organisée.

La tolérance usuelle des vaccins contre le VHB est bonne, avec essentiellement des douleurs ou phénomènes inflammatoires d'intensité modérée au site d'injection (5 à 40% des cas) durant 1 à 3 jours et, de rares fébricules (<38°C) en moyenne dans 3% des cas. Cependant, en raison de signalements en France, des troubles neurologiques évoquant des poussées de sclérose en plaques (SEP) au décours d'une vaccination contre le VHB, une enquête officielle de pharmacovigilance sur le suivi des affections démyélinisantes du système nerveux central et périphérique après vaccination contre le VHB a été initiée en juin 1994. En mars 1998, la Commission Nationale a décidé d'étendre cette enquête au suivi d'un certain nombre de maladies auto-immunes et d'atteintes hématologiques.

La mention qu'une stimulation immunitaire risque de déclencher une poussée évolutive chez les patients atteints de SEP, notion classique et familière aux neurologues, a été ajoutée en France dans l'information des prescripteurs dès 1996.

Les examens successifs du bilan actualisé des données de pharmacovigilance par la Commission Nationale de Pharmacovigilance n'ont pas permis d'étayer les hypothèses soulevées. En conséquence, dès août 1997, le Ministère de la Santé demandait à l'Agence du Médicament la réalisation d'études épidémiologiques pour déterminer l'existence d'une éventuelle association entre le risque d'atteintes démyélinisantes centrales et la vaccination contre le VHB.

Au vu des premiers résultats des études épidémiologiques (étude française cas-témoins multicentrique, étude réalisée à partir de la base de données anglaise GPRD), présentés en octobre 1998, le Secrétaire d'Etat à la Santé avait recommandé d'une part, la poursuite de la vaccination chez le nourrisson et l'adulte à risque et, décidé d'autre part, de suspendre la campagne vaccinale contre le VHB en milieu scolaire initiée quatre ans auparavant. En effet, à la suite des recommandations de l'OMS émises en 1992, une campagne de vaccination des préadolescents en classe de 6^{ème} avait été décidée par le Ministère en charge de la Santé et menée par l'Education Nationale en 1994. Le succès de la promotion de cette vaccination avait conduit à sa très large diffusion, avec plus de 75 millions de doses vendues fin 1997 dont 53 millions entre 1994 et 1996. La vaccination a ainsi concerné plus de 20 millions de français, non seulement enfants et préadolescents, mais aussi adolescents, adultes et même personnes âgées en dehors des situations de risque.

A ce jour, onze études épidémiologiques ont été réalisées, dont cinq à l'instigation de l'Afssaps. Aucune de ces études n'a pu démontrer la responsabilité de la vaccination contre le VHB dans la survenue de ce type d'affections neurologiques, à l'exception d'une étude cas-témoins américaine publiée en septembre 2004 (Hernan et Coll.)¹ mettant en évidence un risque significatif mais faible de sclérose en plaques chez des adultes vaccinés contre le VHB.

En raison de la diminution du taux de couverture vaccinale contre le VHB au cours de ces dernières années en France, plus particulièrement à la suite de la suspension en octobre 1998 de la vaccination des pré-adolescents en milieu scolaire, une réunion de consensus internationale organisée par l'Anaes et l'Inserm sur le thème de la vaccination contre le VHB, s'est tenue en septembre 2003 à la demande du Ministre de la santé. Durant cette réunion, un jury d'experts indépendants avait pris connaissance d'une synthèse du suivi de pharmacovigilance et des données pharmaco-épidémiologiques et médicales relatives à l'hépatite B. Parmi les diverses stratégies vaccinales proposées par le jury, figurent les recommandations la vaccination universelle des nourrissons et un programme temporaire de rattrapage de la vaccination pour les enfants et adolescents. Trois arguments majeurs plaident en faveur de ces recommandations² : 1) un risque de portage chronique plus fréquent dans ces populations que chez l'adulte, 2) une couverture de primo-vaccination comparable à celle des autres vaccins pédiatriques 3) la quasi-inexistence d'effets indésirables graves observée chez les nourrissons et les adolescents, confirmée par le nombre et la nature des cas rapportés dans ces mêmes tranches d'âge dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance.

L'apport en 2004 de nouvelles données, dont les résultats de l'étude épidémiologique d'Hernan, avaient conduit le Ministre de la Santé à commander l'organisation d'une audition publique d'experts chargés de statuer sur les recommandations émises en septembre 2003. Cette audition publique, organisée par l'Afssaps, l'Anaes et l'Inserm, s'est tenue le 9 novembre 2004 à Paris. A la suite de l'examen de ces nouvelles données, les membres de la Commission d'Audition, tout comme ceux de la Commission Nationale de Pharmacovigilance un mois auparavant, avaient confirmé les recommandations émises par le jury de la réunion de consensus de septembre 2003.

ESTIMATION DU NOMBRE DE PERSONNES VACCINEES EN FRANCE

Depuis la mise sur le marché des vaccins contre l'hépatite B, environ trente millions de personnes ont été vaccinées en France (plus de 96 millions de doses vendues tous vaccins contre le VHB confondus) dont environ 10 millions d'enfants âgés de 15 ans ou moins (2,9 millions de nourrissons).

L'évolution des chiffres de vente montre une décroissance de la vaccination de 1995 à 1999, puis une stabilisation aux alentours des 2,5 millions de doses vendues/an les cinq années suivantes. Le chiffre de l'année 2004 est estimé à 2,2 millions de doses vendues (*versus* 2,5 millions en 2003) soit environ à 720 000 personnes vaccinées sur la base de 3 injections vaccinales. L'estimation du nombre d'enfants âgés de 15 ans ou moins vaccinés en 2004 est de 397 000, dont 276 000 nourrissons.

ATTEINTES DEMYELINISANTES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL ET PERIPHERIQUE

Entre la mise sur le marché des vaccins et le 31 décembre 2004, un total de 1287 cas d'affections démyélinisantes centrales (dont 1060 cas de SEP) et 108 cas d'atteintes démyélinisantes périphériques ont été rapportés. Les caractéristiques de ces observations de SEP (âge, sexe, tableau clinique, antécédents personnels ou familiaux et données biologiques) ne permettent pas de les différencier des SEP classiquement décrites dans la population générale.

Il faut noter que sur l'ensemble des cas colligés en 2004 (soit 78 atteintes démyélinisantes centrales et aucune atteinte périphérique), un seul est survenu dans les suites d'une vaccination contre l'hépatite B réalisée cette même année. La médiatisation de ce dossier de pharmacovigilance depuis plus de 10 années peut expliquer le caractère largement rétrospectif de la plupart des observations notifiées depuis 1998.

Un seul cas familial de SEP et deux observations poussées de SEP avec réadministration positive ont été rapportés en 2004.

Parmi les cas d'atteinte démyélinisante centrale notifiés en 2004, deux ont concerné des enfants âgés de 15 ans ou moins. Ceci porte le nombre total de SEP survenues chez des enfants de 15 ans ou moins à 35. Aucun cas de démyélinisation n'a été rapporté chez l'enfant en 2004. Cette même année, le réseau des

¹ *Neurology*, 2004 ; 63 : 838-42.

Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) a reçu des compléments d'information concernant le suivi de deux anciennes observations d'enfants âgés de moins de deux ans avec confirmation :

- du diagnostic d'encéphalite herpétique chez une fille née en 1994. Par conséquent, ce cas n'est à présent plus classé parmi les affections démyélinisantes centrales ;
- d'un possible épisode de démyélinisation aiguë chez un garçon né en 1995 où le diagnostic initial de possible leucodystrophie d'évolution particulière est maintenu. Cette observation a donc été incluse dans le groupe des démyélinisations centrales. L'expert neuropédiatre présent à la Commission a conclu : un épisode aigu démyélinisant inflammatoire paraît le plus vraisemblable mais on ne peut toutefois pas éliminer le diagnostic de leucodystrophie d'origine inconnue et d'évolution inhabituelle révélée sur un mode aigu.

² Bull Acad Natle Med. 2004; **188**(1) : 115-23.

Tout comme les années précédentes, les observations recueillies en 2004 ne modifient pas les conclusions antérieures : la notification spontanée ne permet pas de conclure à l'existence d'un risque d'atteintes démyélinisantes associées à la vaccination contre le VHB.

Cependant, les données pharmaco-épidémiologiques, auxquelles s'ajoutent les résultats de l'étude d'Hernan, ne permettent pas d'écartier la possibilité d'une majoration faible du risque de survenue de sclérose en plaques dans les mois ou l'année suivant l'immunisation.

Au vu de l'ensemble des données de pharmacovigilance recueillies durant plus de 10 années d'enquête officielle, le CRPV de Strasbourg a suggéré une évaluation de ce risque ciblée sur les formes particulières de la maladie dont on connaît la forte hétérogénéité inter-individuelle (cas avec réadministration positive, cas de SEP chez l'enfant polyvacciné, formes familiales ou associées à d'autres affections auto-immunes).

Enfin, le CRPV de Toulouse a souligné l'absence d'investigation des laboratoires concernés en terme de programmes de recherche expérimentale sur le risque de sclérose en plaques post-vaccinal depuis le début de l'enquête officielle.

SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE (SLA)

L'unique cas rétrospectif rapporté en 2004 porte à 53 le nombre d'observations déjà colligées entre la date de commercialisation et le 31 décembre 2003, et ne permet pas de conclure à l'existence d'un signal susceptible d'associer la vaccination contre l'hépatite B et survenue de SLA.

MALADIES SYSTEMIQUES A COMPOSANTES AUTO-IMMUNE

De par le nombre d'événements déclarés depuis la mise en enquête officielle de pharmacovigilance des vaccins contre le VHB (juin 1994), seules trois pathologies parmi les différentes affections auto-immunes existantes ont fait l'objet d'une analyse étroite. Pour l'année 2004, respectivement 6, 3 et 9 cas supplémentaires de lupus, polyarthrite rhumatoïde et thyroïdite ont été notifiés et validés. Le bilan porte maintenant à un total de 104 observations de lupus, 105 de polyarthrite rhumatoïde et 54 de thyroïdites rapportés entre la mise sur le marché des vaccins et le 31 décembre 2004.

Comme pour les atteintes démyélinisantes centrales et périphériques, les observations rapportées en 2004 sont des cas rétrospectifs. Ces nouveaux cas signalés ne modifient en rien le profil de tolérance évalué lors du dernier bilan.

ATTEINTES HEMATOLOGIQUES

En 2004, une seule observation d'aplasie médullaire (survenue en 2003) a été notifiée au réseau national de pharmacovigilance. Celle-ci s'ajoute aux 18 cas d'aplasie médullaire idiopathique survenue dans les suites d'une vaccination contre le VHB.

Aucun cas de thrombopénies et de leucémies aiguës n'a été rapporté, ce qui laisse respectivement à 80 et 9 observations le nombre de cas rapportés depuis la mise sur le marché des vaccins au 31 décembre 2004. Au vu des données actuelles, l'incidence annuelle maximale des notifications pour ces trois types d'atteintes hématologiques reste nettement inférieure à l'incidence annuelle estimée dans la population générale (cf. tableau ci-dessous)

	Incidence annuelle /10 ⁶ personnes vaccinées	Incidence annuelle/10 ⁶ personnes dans la population générale
Aplasia médullaire	0,63 cas	1,5 cas ^{3,4,5}
Thrombopénie	2,7 cas	31,9 à 55 cas ^{6,7,8}
Leucémie aiguë	0,3 cas	39,5 cas ⁹

CONCLUSIONS DE LA COMMISSION NATIONALE

Ce nouvel examen annuel des données actualisées de pharmacovigilance ne permet pas de confirmer le signal évoqué en 1994 concernant les affections démyélinisantes. Par ailleurs, aucun fait nouveau susceptible de modifier les précédentes conclusions de la Commission nationale n'a pu être observé pour les SLA, les affections auto-immunes et les atteintes hématologiques.

L'analyse proposée des données pharmaco-épidémiologiques colligées depuis plus de dix années n'a pas permis de démontrer l'existence d'une association entre ces pathologies et la vaccination contre le VHB. Les limites méthodologiques de la pharmacovigilance, dont l'objectif principal concerne avant tout la détection de signaux, ont été atteintes dans le cadre de cette enquête officielle. Par conséquent, la Commission Nationale a proposé, à l'unanimité, de mettre un terme à une surveillance renforcée des effets indésirables post-vaccinaux et de revenir à un suivi de pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée des observations au réseau national des CRPV par les professionnels de santé.

La Commission a jugée néanmoins souhaitable (30 voix pour, 1 abstention) :

- d'étudier l'intérêt d'une évaluation du risque d'affections démyélinisantes centrales telles que la SEP ciblée sur les formes particulières de la maladie (cas de réadministration positive, cas de SEP chez l'enfant polyvacciné, formes familiales ou associées à d'autres affections auto-immunes) ;
- la mise en place de programmes de recherche expérimentale sur le risque de sclérose en plaques postvaccinal par les laboratoires concernés ;
- la présentation des résultats définitifs, attendus pour fin 2006, d'une étude cas-témoins menée par l'unité Inserm U149 sur la cohorte neuropédiatrique française *Kidmus* d'enfants âgés de 16 ans ou moins afin d'évaluer une relation éventuelle entre la vaccination contre le VHB et le risque de poussée démyélinisante inflammatoire du système nerveux central. Cette étude est liée au repérage en octobre 2004 par des représentants de la Société Française de Neuropédiatrie d'une augmentation du nombre des premiers épisodes d'atteintes démyélinisante aiguë centrale depuis 1995 jusqu'à 2001 au sein de cette cohorte ;

3 Mary JY and al. *Blood* ; 1990 Apr 15 ; 75(8) : 1646-53.

4 Mary JY and al. *Int J Epidemiol* ; 1995 Oct ; 24(5) : 993-9.

5 Mary JY and al. *Eur J Haematol Suppl* ; 1996 ; 60 : 35-41.

6 Cohn J. *Dan Med Bull* ; 1976 Oct ; 23(5) : 245-8.

7 Cohn J. *Scand J Haematol* ; 1976 Mar ; 16(3) : 226-40.

8 Böttiger LE and al. *Acta Med Scand* ; 1981 ; 210(6) : 475-9.

9 Registre National des Leucémies et Lymphomes de l'Enfant (Clavel J, Inserm U170).

- la présentation des résultats définitifs d'une étude cas-témoins, attendus pour fin 2005 et, menée depuis 2002 par l'unité Inserm U170. Cette étude porte sur les facteurs de risque des leucémies, des lymphomes, des neuroblastomes et des tumeurs cérébrales de l'enfant. Pour rappel, en avril 2002, les résultats préliminaires d'une étude épidémiologique nord-américaine, de type cas-témoins, présentée au congrès annuel de l'*Association Américaine de Recherche contre le Cancer*, avait retrouvé une augmentation statistiquement significative du risque de survenue de leucémies aiguës chez l'enfant avec l'administration d'un nombre de doses vaccinales au moins égal à 3. Néanmoins, la récente publication des résultats définitifs de cette étude par les mêmes auteurs conclut sur l'absence de lien entre la vaccination contre le VHB et la survenue de leucémie de l'enfant¹⁰.

10 Ma X and al. *Int J Epidemiol* ; Juin 2005 (In press).

**Communiqué de presse**

mise à jour : 01 octobre 2008

[▶ retour sommaire](#)

- [Vaccination contre le virus de l'hépatite B : résumé des débats de la Commission nationale de pharmacovigilance du 30 septembre 2008 pdf,67ko](#)
- [english version](#)

Vaccination contre le virus de l'hépatite B : résumé des débats de la Commission nationale de pharmacovigilance du 30 septembre 2008

La Commission nationale de pharmacovigilance a examiné dans sa séance du 30 septembre 2008, les résultats de l'étude cas-témoins, menée par l'équipe du Professeur Tardieu, pour évaluer le risque de survenue d'un premier épisode d'atteinte démyélinisante centrale chez l'enfant.

Cette étude sur la cohorte neuropédiatrique française KidSEP a inclus des enfants ayant présenté avant l'âge de 16 ans, entre le 1^{er} janvier 1994 et le 31 décembre 2003, un premier épisode de démyélinisation aiguë centrale pouvant traduire un début de sclérose en plaques (SEP). Il s'agit de la troisième analyse publiée sur cette cohorte dans l'objectif de rechercher une éventuelle association entre la vaccination contre l'hépatite B et le risque de démyélinisation ou SEP. Les deux premières études publiées en 2007 ne montraient pas d'augmentation de risque de sclérose en plaques ni de récurrence de SEP chez les enfants vaccinés contre l'hépatite B.

L'analyse statistique principale ne montre pas d'augmentation de risque après la vaccination contre l'hépatite B et ce quel que soit le vaccin, le nombre d'injections et le délai écoulé entre la vaccination et les premiers symptômes neurologiques.

Selon les auteurs, les résultats d'une analyse portant sur un sous-groupe d'enfants ayant respecté le calendrier vaccinal français, rapportent une augmentation statistiquement significative du risque de SEP, lorsqu'une vaccination par Engerix B ® a été effectuée plus de trois ans auparavant.

Jusqu'à présent, aucune étude épidémiologique n'a démontré d'association entre le vaccin contre le VHB et la survenue d'une sclérose en plaques chez l'enfant. Chez l'adulte, parmi la douzaine d'études réalisées, seule l'étude Hernan, publiée en 2004, a montré une association significative chez des patients adultes vaccinés dans les trois ans avant la survenue des premiers symptômes.

La Commission nationale a considéré que :

- le résultat principal et majeur de cette étude ne fait pas apparaître de lien entre la vaccination contre l'hépatite B et le risque de SEP ;
- en raison des multiples limites évoquées lors de la séance, les résultats de l'analyse du sous-groupe d'enfants ayant respecté le calendrier vaccinal présentent les caractéristiques d'un résultat fortuit.

La Commission a tenu compte des données actualisées de pharmacovigilance, qui ne montrent pas de différence significative entre les vaccins. Elle a également pris en considération des hypothèses biologiques, potentiellement susceptibles d'expliquer une différence entre les vaccins. Elle a enfin pris connaissance des données épidémiologiques de l'hépatite B.

La Commission nationale a conclu que ces résultats ne modifient pas les conclusions qu'elle a émises lors de sa séance du 29 janvier 2008. Elle confirme que l'ensemble des données de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie, évaluées depuis plus de 13 ans chez l'enfant et chez l'adulte, ne remet pas en cause le rapport bénéfice / risque du vaccin contre le virus de l'hépatite B.

Le résumé des débats de la Commission nationale de pharmacovigilance du 30 septembre 2008 est rendu public ce jour.

Contacts presse : Aude Chaboissier : tel : 01 55 87 30 33 / Magali Rodde : tel : 01 55 87 30 22 - email :

Saint-Denis, le 30 juillet 2007

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 29 mai 2007

Étaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. CARON (président)
M. ANDREJAK (vice-président)
M. FALIU (représentant de la Direction Générale de la Santé, membre de droit)
Mme CASTOT (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)
Mme AUTRET-LECA
M. BLAYAC suppléant de M. MONTASTRUC
M. BONNETERRE
M. BOULU
Mme BRUNET
M. CARLIER
Mme COSTAGLIOLA
M. ESCHALIER
M. IMBS
M. JACQUES
Mme JOLLIET
Mme JOUAN-FLAHAULT
Mme LAINE-CESSAC
Mme LEMER-MALLE
Mme LILLO LE LOUET suppléante de Mme SGRO
M. MERLE
M. PELLETIER
M. SCHMITT
M. VIAL

Laboratoires :

GLAXO SMITH KLINE
Intitulé du dossier : Vaccins contre l'hépatite B

SANOFI PASTEUR
Intitulés des dossiers: Vaccins contre l'hépatite B
Effets indésirables neurotropes et viscérotropes du Stamaril®: mise à jour et point sur l'information aux usagers

SANOFI PASTEUR MSD
Intitulés des dossiers: Vaccins contre l'hépatite B
Effets indésirables neurotropes et viscérotropes du Stamaril®: mise à jour et point sur l'information aux usagers

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Aucune situation de conflit d'intérêt important, susceptible de faire obstacle à la participation des experts à la délibération, n'a été identifiée, ni déclarée au cours de la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance du 29 mai 2007.

TABLE DES MATIERES

I - ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 27 MARS 2007	4
II – VACCINS CONTRE L'HEPATITE B.....	5
III - EFFETS INDESIRABLES NEUROTROPES ET VISCEROTROPES DU STAMARIL® : MISE A JOUR ET POINT SUR L'INFORMATION AUX USAGERS	9
IV – AUTRE QUESTION	12
V – PHARMACOVIGILANCE EUROPEENE.....	12

I - ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 27 MARS 2007

Le compte rendu de la séance du 27 mars 2007 a été adopté sans modification.

II – VACCINS CONTRE L'HEPATITE B

1- Introduction

	Vaccins monovalents			
DCI	Antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant			
Forme pharmaceutique	Suspensions injectables			
Nom commercial	ENGERIX B®	GENHEVAC B®	FENDRIX®	HBVAXPRO®
Procédure d'enregistrement	Reconnaissance mutuelle (Belgique comme pays membre de référence)	nationale	Centralisée (Belgique comme pays rapporteur)	Centralisée (Allemagne comme pays rapporteur)
Titulaire de l'AMM	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD

	Vaccins polyvalents		
Forme pharmaceutique	Suspensions injectables		
Nom commercial	INFANRIX HEXA®	HEXAVAC®	TWINRIX®
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Belgique comme pays rapporteur)	Centralisée (Allemagne comme pays rapporteur)	Centralisée (Royaume-uni comme pays rapporteur)
Titulaire de l'AMM	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD	GlaxoSmithKline

La Commission Nationale a pris connaissance :

- des résultats d'une étude menée sur la cohorte neuropédiatrique KIDSEP (Unité Inserm U802) ;
- de l'état d'avancement de l'évaluation, par un groupe d'experts, de la faisabilité d'études expérimentales dans la recherche d'un lien de causalité potentiel entre la vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) et le risque de sclérose en plaques (Unité de Veille Toxicologique, Afssaps) ;
- d'un bilan actualisé des notifications spontanées d'affections démyélinisantes centrales et périphériques colligées chez l'enfant de 16 ans ou moins vacciné contre le VHB depuis la mise sur le marché des vaccins contre le VHB jusqu'au 31 décembre 2006 (CRPV Strasbourg).

2 - Résultats d'une étude réalisée à partir de la cohorte neuropédiatrique KIDSEP sur le risque de rechute (SEP) chez l'enfant vacciné contre le VHB et ayant présenté un premier épisode démyélinisant (Mikaeloff Y et al. Brain 2007 Apr ; 130 (Pt 4) : 1105-10) [Unité Inserm U802]

Des données préliminaires de cette étude avaient fait l'objet d'une présentation lors de l'audition publique d'experts sur le thème de la vaccination contre le VHB et la sclérose en plaques (SEP) organisée en novembre 2004 à la demande du Ministre de la Santé.

La cohorte nationale neuropédiatrique dénommée KIDSEP comprend tous les enfants de 16 ans ou moins, hospitalisés entre 1990 et 2003 dans la plupart des centres de neuropédiatrie français pour un premier épisode de démyélinisation centrale. L'évaluation du risque d'affection démyélinisante centrale chez l'enfant vacciné contre le VHB a été possible grâce au suivi prospectif de cette cohorte de 467 patients, assuré depuis plus de 7 ans avec un taux de perdus de vue inférieur à 9%. Néanmoins, la période de suivi a été réduite étant donné que le taux de vaccination était faible avant 1994 d'où une diminution de l'effectif des sujets à 422.

Concernant les critères d'inclusion des patients dans l'étude, l'information sur le statut vaccinal était validée sous réserve de la mise à disposition d'une copie des pages du carnet de santé par la famille.

Parmi les 356 patients sélectionnés pour cette étude au vu des critères précédents (âge moyen $9,2 \pm 4,6$ ans), une récurrence d'atteinte démyélinisante centrale, traduisant une SEP, a été observée chez 146 patients (41%) au cours d'un suivi de plus de 5 ans. Trente-trois d'entre eux (9,3%) avaient été exposés à un vaccin contre le VHB et 28 au vaccin anti-tétanique de référence.

COMMISSION NATIONALE DE
PHARMACOVIGILANCE DU 29 MAI 2007

L'analyse multivariée ajustée des données indique que le risque de récurrence, par rapport aux enfants non vaccinés de cette cohorte, n'augmente pas de manière significative que ce soit après vaccination contre le VHB ou contre le tétanos et ce, quelle que soit la période postvaccinale considérée.

	Vaccination anti-VHB	Vaccination anti-tétanique
Toute durée	1,09 (0,53-2,24)	1,08 (0,63-1,83)
6 mois	0,38 (0,05-2,79)	1,22 (0,59-2,53)
3 ans	0,78 (0,32-1,89)	0,99 (0,58-1,67)

Si l'on tient compte de la puissance statistique de cette étude, l'écart supérieur de l'intervalle de confiance permet d'exclure un risque supérieur à 1,9 pour la période de 3 années suivant la vaccination.

Ces résultats ne permettent pas de conclure à l'existence d'une association entre la vaccination contre le VHB et le risque d'affection démyélinisante centrale chez l'enfant.

A l'heure actuelle, deux autres études cas-témoins sont en cours de réalisation sur la cohorte neuropédiatrique KIDSEP :

- L'une d'entre elles a pour objectif l'évaluation du risque de survenue d'un premier épisode démyélinisant central non récidivant ou d'une SEP chez l'enfant, après vaccination contre le VHB. Les cas éligibles concernent les enfants chez lesquels une SEP a été diagnostiquée entre janvier 1994 et décembre 2003. Les témoins indemnes d'affection démyélinisante centrale (12 au maximum pour chaque cas) ont été appariés avec les cas sur le sexe, l'âge (± 6 mois) et le lieu de naissance (code postal). Les informations sur les pathologies et conditions socio-économiques des cas et témoins ont été recueillies au moyen d'un questionnaire standardisé. Quant à la validation du statut vaccinal des témoins, une copie des pages du carnet de santé par la famille était exigée. La date index utilisée pour la comparaison des antécédents de vaccination était celle correspondant à la première poussée démyélinisante centrale du cas. Les résultats de cette étude, en cours d'analyse, seront très prochainement publiés.
- L'objectif de la seconde étude cas-témoins est d'évaluer le risque d'encéphalomyélite aiguë chez l'enfant vacciné contre le VHB. Le recrutement des témoins est en cours.

3 - Bilan actualisé des notifications spontanées d'affections démyélinisantes centrales et périphériques colligées chez l'enfant âgé de 16 ans ou moins vacciné contre le VHB depuis la mise sur le marché des vaccins jusqu'au 31 décembre 2006 (CRPV Strasbourg)

a) Données nationales d'exposition chez l'enfant

Depuis la commercialisation des vaccins contre le VHB au début des années 1980, environ 12 millions d'enfants âgés de 15 ans ou moins ont été vaccinés en France. En 2006, le nombre total de doses vaccinales prescrites dans cette tranche d'âge est de l'ordre de 1,2 millions de doses versus environ 1 million en 2005, soit une progression de 20%. Le nombre de nourrissons vaccinés en 2006 a légèrement augmenté par rapport à 2005 (environ 300 000 versus 296 000) sur la base de trois doses injectées.

b) Atteintes démyélinisantes centrales et périphériques

Entre la mise sur le marché des vaccins au début des années 1980 et le 31 décembre 2006, un total de 100 notifications d'affections démyélinisantes centrales (comportant 67 cas de sclérose en plaques [SEP]) et 24 cas d'atteintes périphériques ont été rapportés chez l'enfant de 16 ans ou moins.

Aucun des 3 cas de SEP colligés en 2006 n'est survenu dans les suites d'une vaccination contre le VHB réalisée la même année. Par ailleurs, le réseau des CRPV a reçu des compléments d'information concernant le suivi de cinq anciennes observations d'enfants âgés entre 8 et 15 ans avec confirmation du diagnostic de première poussée de SEP dans quatre cas et d'un cas de syndrome de Guillain-Barré. Aucune notification de SEP ne concerne un enfant de 0 à 2 ans. Rappelons que la seule observation d'un possible épisode de démyélinisation aiguë chez un enfant de moins de 2 ans ne permet pas de retenir un diagnostic de SEP et ne rejette pas le diagnostic initial de leucodystrophie.

L'examen des caractéristiques de ces observations confirme la prédominance féminine pour les SEP et les affections démyélinisantes centrales sans critère de dissémination avec un sex-ratio garçon/fille respectif de 0,42 (n=67) et de 0,55 (n=33, dont sexe non établi dans deux cas). En revanche, ce paramètre s'inverse pour les atteintes périphériques (3,0 ; n=24). Aucun facteur de risque particulier n'a été identifié, en particulier, la fréquence observée d'antécédents familiaux de démyélinisation centrale (14 cas sur 79 notifications de

démyélinisation centrale chez les patients de moins de 15 ans et 3 cas sur 21 notifications de démyélinisation centrale chez des patients entre 15 et 16 ans, soit 17 cas sur 100 notifications) est comparable à la fréquence attendue.

La fréquence de première poussée de SEP chez les 15-16 ans (14 pour 16 notifications de SEP) peut s'expliquer par la proximité du pic de fréquence de la maladie dans cette tranche d'âge. Un délai d'apparition des premiers symptômes de démyélinisation après vaccination de 3 mois ou moins est retrouvé dans 54% des observations colligées dans cette population (n=25). Concernant les enfants de 15 ans ou moins, le délai d'apparition est de l'ordre de 1 mois ou moins pour 30% des notifications et au-delà de 2 ans pour 22% des cas (n=99).

Tout comme pour les bilans antérieurs, le décalage important entre les dates de survenue et les dates de notification s'explique par le caractère rétrospectif des notifications, favorisé par la médiatisation de ce dossier depuis 1994.

Les chiffres de vente pour la tranche d'âge 15-16 ans n'étant pas disponibles, seuls les taux annuels de notifications de SEP chez les enfants de 15 ans ou moins ont pu être estimés, avec un taux moyen pour l'ensemble des vaccins contre le VHB de 0,43/100 000 vaccinés. Les taux estimés pour les vaccins contre le VHB les plus prescrits chez les enfants de 15 ans et moins sont comparables à ce taux moyen global, soit 0,45/100 000 pour Engerix B® 10 et 0,64/100 000 pour Genhevac B®.

c) - Conclusions

Les données de pharmacovigilance basées sur la notification spontanée ne permettent pas d'établir une relation de causalité entre une vaccination contre le VHB et le risque de démyélinisation du système nerveux central.

Selon le CRPV de Strasbourg, il s'avère nécessaire de confronter les données colligées depuis plus de 12 années sur ce risque d'atteintes démyélinisantes centrales non démontré à ce jour, au bénéfice confirmé par l'InVS de la vaccination contre le VHB, et d'appréhender comment la communication sur le risque affecte le taux de couverture vaccinale. En effet, il est admis que le taux de passage à la chronicité chez une personne infectée est d'autant plus élevé que le patient est jeune (nourrissons, enfants). Or, en France, le taux annuel de couverture vaccinale contre le VHB chez les nourrissons se situe aux alentours de 30%.

4 - Etat d'avancement de l'évaluation de la faisabilité d'études expérimentales dans l'investigation d'un lien de causalité potentiel entre la vaccination contre le VHB et le risque de sclérose en plaques (Unité de Veille Toxicologique – Afssaps)

A la demande de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 28 novembre 2006 et de la commission d'audition publique, l'Afssaps a constitué un groupe d'experts chargé d'évaluer la faisabilité d'études expérimentales en vue de préciser le rôle de cette vaccination dans la survenue de cas de SEP.

Le groupe d'experts constitué par l'Afssaps dans le domaine de la recherche et du développement non clinique des produits agissant sur le système immunitaire et le système nerveux s'est réuni pour la première fois le 13 décembre 2006. Ce groupe de travail, regroupant des représentants du milieu industriel (Sanofi Pasteur, GSK) et des personnes du milieu académique (CNRS, Inserm), s'est accordé sur l'absence de modèles capables d'explorer directement un lien de causalité entre la vaccination contre le VHB et la SEP. En revanche, l'utilisation de modèles animaux devrait permettre d'augmenter le niveau de connaissance sur le sujet et permettre, par exemple, la mise en évidence de biomarqueurs utilisables dans les études épidémiologiques. Deux hypothèses mécanistiques ont été évoquées. L'une concerne l'auto-immunité produite par l'analogie de séquence entre l'antigène vaccinal et des protéines du système nerveux central. La seconde se base sur l'effet « bystander » (de voisinage) de stimulation générale du système immunitaire, capable d'engendrer une auto-immunité en présence de co-facteurs telle qu'une co-infection. Au vu des connaissances immunologiques actuelles, les experts ont priorisé l'exploration de la deuxième hypothèse.

Les options de recherche envisagées sur la stimulation immunitaire sont les suivantes :

- a) **Utilisation de modèles EAE** (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis) afin d'effectuer une comparaison entre vaccins contre le VHB et vaccins pour lesquels une association avec la SEP n'est pas évoquée.
- b) **Réalisation de tests *in vitro* dans les modèles d'expression de la protéine d'enveloppe virale du MSRV (Multiple Sclerosis Associated Retrovirus)** (Marche P et al.) , biomarqueur potentiel de SEP

Les prochaines réunions du groupe vont concerner l'examen d'une liste de modèles utilisables, basée sur leurs mécanismes d'action spécifiques et leurs physiopathologies. Selon les modèles retenus, des protocoles

d'étude et calendriers pourraient être établis. Cependant, les laboratoires considèrent les signaux d'alerte actuels trop insuffisants pour justifier leur implication dans ces programmes de recherche.

5 - Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Au vu de ces données, la Commission Nationale propose de revenir à un suivi de pharmacovigilance classique. En effet, les limites méthodologiques de la pharmacovigilance, dont l'objectif principal concerne avant tout la détection de signaux, ont été atteintes dans le cadre de cette enquête officielle.

La Commission Nationale juge par ailleurs que ces données de pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologiques, évaluées depuis plus de 10 ans tant chez l'enfant que chez l'adulte, ne s'opposent pas aux recommandations en matière de vaccination contre le virus de l'hépatite B. Pour mémoire, celles-ci ont été émises en novembre 2004 par les membres de la commission d'audition publique, organisée à la demande du ministre de la Santé et de la Protection sociale, sur "Vaccination contre le virus de l'hépatite B et sclérose en plaques".

Vaccination contre le virus de l'hépatite B : résumé des débats de la Commission nationale de pharmacovigilance du 30 septembre 2008

La Commission Nationale de Pharmacovigilance a examiné :

- les résultats d'une étude cas-témoins menée dans la cohorte neuropédiatrique française KIDSEP et évaluant le risque de survenue d'un premier épisode aigu démyélinisant (EAD) du système nerveux central (SNC) entre 1994 et 2003 après une vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) (Mikaeloff Y. *et al. Neurology* 2008, sous presse) ;
- les données actualisées de pharmacovigilance sur les notifications spontanées de sclérose en plaques (SEP) colligées chez l'enfant de 15 ans ou moins vacciné contre le VHB durant la période d'analyse de l'étude cas-témoins(1994-2003) (J.L. Imbs, CRPV Strasbourg) ;
- des données sur les hypothèses mécanistiques susceptibles d'expliquer un lien entre une vaccination contre le VHB et des EAD du SNC (V. Gazin, D. Masset, Département de Toxicologie, Afssaps)
- les données épidémiologiques de la couverture vaccinale et de l'hépatite B en France pendant la période considérée (D. Levy-Bruhl, InVS) ;

Historique

A la suite de la notification d'un certain nombre d'atteintes neurologiques démyélinisantes aiguës au décours de l'administration de vaccins contre l'hépatite B, une enquête officielle de pharmacovigilance sur les atteintes démyélinisantes du système nerveux central et périphérique a été initiée en juin 1994. Entre 1995 et 1996, les examens successifs, par la Commission Nationale de Pharmacovigilance, des données issues de la notification spontanée n'ont pas permis d'étayer l'hypothèse d'une éventuelle association entre la vaccination contre le VHB et les atteintes neurologiques. En conséquence, le Ministère de la Santé a, dès août 1997, demandé à l'Agence du Médicament la réalisation d'études épidémiologiques pour évaluer l'existence d'une telle association.

A ce jour, treize études épidémiologiques dont trois chez l'enfant¹ ont été réalisées. Aucune de ces études n'a montré un résultat statistiquement significatif en faveur d'une association entre la vaccination contre le VHB et la survenue des affections démyélinisantes centrales, à l'exception d'une étude cas-témoins analysée par la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 21 septembre 2004 (Hernan M. *et al. Neurology* 2004 ; 63 : 838-42). Cette étude mettait en évidence une association significative entre la vaccination contre le VHB et la survenue d'une sclérose en plaques (SEP) chez des adultes de 18 ans et plus lorsque les vaccinations étaient réalisées dans les trois années précédant l'apparition des premiers symptômes de SEP (odds ratio (OR) = 3,1; IC 95 % = [1,5 ; 6,3]). L'OR était égal à 1,8 et non significatif (IC 95 % = [0,5 ; 6,3]) lorsque la durée d'observation entre la vaccination contre le VHB et les premiers symptômes de SEP était limitée à 12 mois.

Les études menées sur la cohorte neuropédiatrique française KIDSEP composée d'enfants âgés de moins de 16 ans chez lesquels un épisode démyélinisant aigu du SNC a été diagnostiqué entre 1994

¹ Sadovnick A.D. *et al. The Lancet* 2000, 355: 549-50.

Mikaeloff Y. *et al. Brain* 2007 Apr ; 130 (Pt4) : 1105-10

Mikaeloff Y. *et al. Arch Pediatr Adolesc Med* Dec 2007 ; 161 (12) : 1176-82

et 2003 n'ont pas confirmé le risque de récurrence de SEP (Mikaeloff Y. *et al. Brain* 2007 Apr ; 130 (Pt4) : 1105-10) ni l'augmentation de risque de SEP chez l'enfant vacciné contre le VHB (Mikaeloff Y. *et al. Arch Pediatr Adolesc Med* Dec 2007 ; 161 (12) : 1176-82). Les résultats de ces études ont été présentés aux séances de la Commission Nationale de Pharmacovigilance des 29 mai 2007 et 29 janvier 2008, respectivement.

En septembre 2008, l'Afssaps a été informée de la publication prochaine dans la revue *Neurology* de la troisième analyse cas-témoins menée dans la cohorte KIDSEP et qui a été réalisée avec le soutien du Ministère de la Santé, de l'Afssaps et de l'ANRS.

Étude cas-témoins sur le risque de survenue d'un épisode démyélinisant du système nerveux central chez l'enfant vacciné contre l'hépatite B [Y. Mikaeloff *et al. Neurology* 2008 ; sous presse]

Méthodes

Il s'agit d'une étude cas-témoins réalisée sur la cohorte neuropédiatrique française KIDSEP constituée d'enfants âgés de moins de 16 ans ayant présenté un épisode démyélinisant aigu du SNC diagnostiqué entre 1994 et 2003. L'objectif principal concernait l'évaluation du risque de survenue d'EAD du SNC (quelle que soit l'évolution ultérieure de cette poussée) chez l'enfant vacciné contre le VHB pour différentes périodes suivant la vaccination.

Les cas inclus dans l'étude étaient des patients pour lesquels un premier épisode aigu démyélinisant (EAD) du système nerveux central (SNC) était diagnostiqué entre janvier 1994 et décembre 2003.

Les témoins indemnes d'EAD du SNC (12 au maximum pour chaque cas) tirés au sort dans la population générale étaient appariés avec les cas sur l'âge (\pm 6 mois), le sexe et la localisation géographique.

Les informations sur les antécédents médicaux et les pathologies sous-jacentes des cas et des témoins ont été recueillies au moyen d'un questionnaire standardisé. La validation du statut vaccinal était basée sur une copie des pages du carnet de santé par la famille. La date de référence utilisée pour la comparaison des antécédents de vaccination était celle correspondant au premier épisode d'EAD du SNC du cas.

La comparaison des cas et des témoins pour les antécédents de vaccination contre le VHB précédant cette date de référence a été réalisée en utilisant une régression logistique conditionnelle.

Résultats

Au total, 403 patients avec un diagnostic d'EAD du SNC confirmée à partir de l'examen des documents médicaux ont été identifiés. L'analyse a pu être réalisée chez 349 cas en mesure de fournir une copie de leur carnet de vaccination et 2941 témoins.

Les résultats ne montrent pas d'augmentation du risque de survenue d'un premier épisode démyélinisant inflammatoire aigu chez les enfants dans les trois années qui suivent la vaccination contre le VHB, le résultat étant même très proche de la signification statistique dans le sens d'une réduction du risque : OR = 0,74 ; IC95 % [0,54-1,02] ni dans les années suivantes (OR = 0,93; IC95% [0,65-1,31]).

Cependant, une analyse en sous-groupe des enfants ayant respecté le calendrier vaccinal fait apparaître un risque significativement augmenté de survenue d'épisodes démyélinisants (OR = 1,74 ; IC95 % [1,03-2,95]) et de SEP (OR = 2,77; IC95% [1,23-6,24]) plus de trois ans après la vaccination chez les enfants vaccinés par Engerix B®.

Discussion

Les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance ont été informés des conclusions de l'expertise du groupe d'experts épidémiologistes *ad hoc*, qui s'est tenu le 24 septembre 2008. Ils ont considéré que cette étude avait été réalisée selon une méthodologie satisfaisante avec, en particulier, une vérification soigneuse des antécédents de vaccination et des diagnostics de démyélinisation du SNC. Néanmoins, des réserves importantes vis-à-vis des résultats des analyses en sous-groupes de cette étude ont été soulevées et discutées :

- 1) compte tenu de l'ensemble des analyses de sous-groupes réalisées, et donc de la multiplicité des tests qui ont été effectués (environ 160), il existe une augmentation très importante du risque de première espèce, et la probabilité de détecter une association significative par le simple fait du hasard est donc très élevée. Ce problème de multiplicité des tests est d'autant

plus préoccupant que ces analyses ont été réalisées sans que les résultats principaux soient significatifs et sans test d'interaction.

Il est également à noter que les résultats concernant la SEP publiés en 2007 sur l'ensemble de la population (sans restriction aux seuls observants vis-à-vis du calendrier vaccinal) ne montraient pas d'association avec la vaccination.

- 2) la justification de l'analyse restreinte aux enfants observants au calendrier vaccinal officiel n'apparaît pas claire. Elle semble reposer sur l'hypothèse d'un possible biais de réponse des témoins, en faveur d'enfants globalement mieux vaccinés que la population générale, ce qui aurait pu entraîner une sous-estimation de l'OR. Il est surprenant que l'hypothèse de ce biais ait été maintenue au vu des résultats donnés par les auteurs sur l'absence de différence de taux d'observance aux recommandations entre les cas et les témoins. Par ailleurs, l'analyse dans le sous-groupe des enfants non observants au calendrier vaccinal, aurait probablement montré un effet « protecteur » du vaccin.

Aussi, il aurait été souhaitable de compléter l'analyse en introduisant la variable « observance » dans le modèle d'analyse multivariée afin de pouvoir discuter de l'influence du statut vaccinal global de l'enfant sur la relation entre le statut vaccinal spécifique contre l'hépatite B et le risque de SEP.

- 3) les analyses en sous-groupes conduisent à réduire considérablement les effectifs et les résultats mis en évidence par les auteurs ne concernent finalement qu'une part minoritaire de la population initialement incluse dans l'étude. Dans ces sous-analyses, le nombre de cas de démyélinisations aiguës et de SEP confirmées sont respectivement de 163, soit 46,7% de l'effectif initial et de 72, soit 48 % de l'effectif initial des enfants avec une SEP confirmée. L'ensemble de ces diminutions d'effectifs comporte un risque inévaluable de biais de sélection.

Par ailleurs, près de la moitié des témoins a été exclue afin de maintenir l'appariement des cas et des témoins pour le modèle de régression logistique conditionnelle. En particulier, dans l'analyse chez les compliants, c'est beaucoup plus que la moitié des témoins qui ont été retirés. Les auteurs ne discutent pas ce point alors qu'il aurait été possible, dans une analyse de sensibilité par exemple, de ne plus tenir compte de l'appariement mais d'ajuster sur ces variables dans le cadre d'une régression logistique non conditionnelle.

- 4) une augmentation du risque dans le sous-groupe observant aux recommandations vaccinales ne trouve pas d'explication très plausible sur le plan médical. Elle pourrait suggérer une interaction entre la vaccination VHB et les autres vaccinations ce qui n'est pas en accord avec les connaissances scientifiques actuelles.
- 5) les résultats des analyses réalisées en fonction du délai entre la vaccination et la survenue d'un événement démyélinisant aigu ne montrent pas de cohérence. En effet, dans la sous-analyse des enfants observants aux recommandations vaccinales, l'OR est de 0,45 (IC95% = [0,20-1,01]) pour un délai compris entre 1 et 2 ans soit presque une protection significative tandis qu'il passe à 1,50 (IC95% = [0,93-2,43]) lorsqu'un délai de plus de trois ans avant l'épisode est considéré. Ce même constat est également retrouvé avec les épisodes de SEP. D'autre part, ces résultats n'apparaissent pas non plus cohérents avec les résultats de Hernan *et al.* qui étaient augmentés de façon significative dans la période ≤ 3 ans. Ici, ils ne sont pas augmentés lorsqu'une période ≤ 3 ans avant l'épisode est considérée.
- 6) conclure à une différence entre Engerix B® et les autres vaccins parce que le lien avec le risque de SEP est significatif pour Engerix B® et non significatif pour les autres vaccins procède d'une erreur d'interprétation. En l'absence d'un test d'interaction significatif, une telle conclusion est très contestable, et les intervalles de confiance des OR des différents vaccins se chevauchant largement, une interaction significative ne pourrait être démontrée.

Point sur les notifications spontanées de sclérose en plaques colligées chez l'enfant âgé de 15 ans ou moins vacciné contre le l'hépatite B durant la période d'analyse de l'étude (J.L. IMBS, CRPV Strasbourg)

Les chiffres de vente pour la tranche d'âge 15-16 ans n'étant pas disponibles, seul le taux annuel de notifications de SEP chez les enfants de 15 ans ou moins a pu être estimé, soit 0 à 1,36/100 000 vaccinés. Ce taux est comparable à celui estimé en considérant les vaccins contre le VHB les plus prescrits : 0,45/100000 pour Engerix B® 10 et 0,64/100000 pour Genhevac B®. Ces valeurs n'indiquent pas qu'Engerix B® soit plus à risque que Genhevac B®.

Évaluation des hypothèses mécanistiques pouvant soutenir un lien entre une vaccination contre le VHB et des EAD du SNC (V. Gazin, D. Masset, Département de Toxicologie, Afssaps)

Une présentation sur les vaccins contre le VHB recombinants monovalents commercialisés en France (R. Gibert, DLC Afssaps) a été suivie d'une présentation sur les hypothèses mécanistiques.

Sur le plan mécanistique, les auteurs de l'étude cas-témoins avancent deux hypothèses pour expliquer une éventuelle différence de risque entre les vaccins Engerix B® et GenHevac B® :

- un mimétisme moléculaire entre les protéines neuronales et les antigènes vaccinaux et/ou les protéines de levures contaminantes issues du système de production.
- le déclenchement d'une réaction auto-immune par les protéines de levure contaminantes.

Il est à noter que seul le vaccin Engerix B® est produit à partir de levures, GenHevac B® étant produit sur cellules mammifères CHO. L'élément majeur en défaveur d'une implication des protéines de levure est que les levures constituent un système de production courant de produits de biotechnologie qui n'est pas, à ce jour, suspecté d'engendrer des EAD. Par ailleurs, l'interaction de l'antigène vaccinal avec une protéine de levure serait détectée lors du contrôle qualité au niveau de la libération des lots vaccinaux.

L'hypothèse d'un mimétisme moléculaire entre les antigènes vaccinaux (AgHBs) et la Myelin Basic Protein (MBP) neuronale a été testée en comparant informatiquement les séquences en acides aminés: aucune similarité n'a été détectée, allant en défaveur d'un mimétisme moléculaire. Cependant, Faure *et al.* (2005) suggérait que des fragments de polymérase pourraient être produits de manière "accidentelle" à côté des antigènes vaccinaux, et que ceux-ci pourraient contenir des séquences analogues à la MBP susceptible d'engendrer une réaction auto-immune. D'après cette hypothèse le risque serait plus important avec le vaccin GenHevac B® par rapport à Engerix®, ce qui n'est pas cohérent avec les résultats de l'étude qui suggèreraient l'inverse.

Une hypothèse supplémentaire retenue par le groupe d'immunotoxicologie *ad hoc* de l'Afssaps implique l'induction par les antigènes vaccinaux d'une protéine d'enveloppe de rétrovirus endogène apparenté au MSR/V (Multiple Sclerosis associated RetroVirus) qui agirait comme activateur du système immunitaire et provoquant la levée de la tolérance envers les protéines endogènes. Cette hypothèse se base sur le fait que 1) dans 80% des SEP, la protéine d'enveloppe du rétrovirus est retrouvée dans le sérum, 2) dans des études expérimentales chez l'animal, l'injection de cette protéine avec un adjuvant vaccinal et un peptide de myéline produit des effets analogues aux SEP humaines. Cependant, le rôle de cette protéine d'enveloppe dans la survenue des SEP reste à être démontré (cause, conséquence ou co-incidence).

En l'état actuel des connaissances, il n'apparaît donc pas de mécanisme physiopathologique solide soutenant l'hypothèse d'un lien de causalité entre la vaccination contre le VHB et la survenue d'EAD, mais des pistes de recherches existent. Ainsi, l'évaluation de la capacité des antigènes vaccinaux à induire l'expression de la protéine d'enveloppe du rétrovirus dans un système expérimental *in vitro* pourrait être mise en œuvre.

Actualisation des données sur l'épidémiologie de l'hépatite B en France (D. Levy-Bruhl, InVS)

Un représentant de l'Institut de Veille Sanitaire (D. Levy-Bruhl) a présenté une actualisation des données sur l'épidémiologie de l'hépatite B en France reflétant la situation en population générale et dans les populations à risques. La couverture vaccinale chez les nourrissons n'a jamais été supérieure à 30 %. Pendant la campagne en milieu scolaire (1994-1998), la couverture vaccinale était d'environ 76 % et la couverture vaccinale des principales populations à risque de l'ordre de 40 %.

L'évolution de la couverture vaccinale depuis 1998 montre des taux insuffisants chez le nourrisson (<30 %), le pré-adolescent (environ 40 %) et dans les populations à risque.

En France, depuis la réintroduction de la déclaration obligatoire (DO) des infections aiguës par le VHB, le nombre de cas annuels rapportés de 2003 à 2007 est stable (140 à 180 en moyenne). Corrigée pour la sous-notification, l'incidence de l'hépatite B aiguë est estimée entre 600 et 800 cas /an contre environ 8500 cas/an avant 1994. Cette nette diminution s'observe également en ce qui concerne les transplantations hépatiques pour hépatite B fulminante (près de 20/an au début des années 90 contre 2/an en 2002). Ces résultats sont donc en faveur d'un impact bénéfique de la campagne de vaccination contre le VHB mise en œuvre à partir de 1994. Des estimations du nombre d'hépatite B et de complications évitées depuis 1994 par la vaccination des enfants jusqu'à 16 ans sont en cours de validation et seront présentées le 2 octobre devant le Comité Technique des vaccinations et le Haut Conseil de la Santé Publique.

Conclusion des débats de la Commission Nationale

Après en avoir délibéré, la Commission Nationale de Pharmacovigilance a adopté (23 voix pour, 7 abstentions et 1 voix contre) les éléments de conclusion suivants :

- le résultat principal de cette étude ne montre pas d'association chez l'enfant entre l'exposition à une vaccination contre le VHB et un épisode de démyélinisation aiguë centrale ;
- en raison des multiples limites évoquées lors de la séance, la Commission Nationale de Pharmacovigilance considère que les résultats de l'analyse du sous-groupe d'enfants ayant respecté le calendrier vaccinal présentent les caractéristiques d'un résultat fortuit ;
- le rapport bénéfice/risque de la vaccination contre le VHB, quel que soit le vaccin contre l'hépatite B, ne saurait être remis en cause sur la base de ce seul résultat d'analyse de sous-groupe dans la population pédiatrique.

La Commission a jugé néanmoins souhaitable de poursuivre le suivi national de pharmacovigilance des vaccins contre le VHB.

Enfin, la Commission sera tenue informée de l'évolution de la réflexion sur les travaux immuno-toxicologiques menés par le groupe d'experts de l'Afssaps.

II- ETUDE RELATIVE AU VACCIN CONTRE L'HÉPATITE B

La Commission Nationale de Pharmacovigilance a examiné :

- les résultats d'une étude cas-témoins menée dans la cohorte neuropédiatrique française KIDSEP et évaluant le risque de survenue d'un premier épisode aigu démyélinisant (EAD) du système nerveux central (SNC) entre 1994 et 2003 après une vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) (Mikaeloff Y. *et al. Neurology* 2008, sous presse) ;
- les données actualisées de pharmacovigilance sur les notifications spontanées de sclérose en plaques (SEP) colligées chez l'enfant de 15 ans ou moins vacciné contre le VHB durant la période d'analyse de l'étude cas-témoins (1994-2003) (J.L. Imbs, CRPV Strasbourg) ;
- des données sur les hypothèses mécanistiques susceptibles d'expliquer un lien entre une vaccination contre le VHB et des EAD du SNC (V. Gazin, D. Masset, Département de Toxicologie, Afssaps)
- les données épidémiologiques de la couverture vaccinale et de l'hépatite B en France pendant la période considérée (D. Levy-Bruhl, InVS) ;

Historique

À la suite de la notification d'un certain nombre d'atteintes neurologiques démyélinisantes aiguës au décours de l'administration de vaccins contre l'hépatite B, une enquête officielle de pharmacovigilance sur les atteintes démyélinisantes du système nerveux central et périphérique a été initiée en juin 1994.

Entre 1995 et 1996, les examens successifs, par la Commission Nationale de Pharmacovigilance, des données issues de la notification spontanée n'ont pas permis d'étayer l'hypothèse d'une éventuelle association entre la vaccination contre le VHB et les atteintes neurologiques. En conséquence, le Ministère de la Santé a, dès août 1997, demandé à l'Agence du Médicament la réalisation d'études épidémiologiques pour évaluer l'existence d'une telle association.

À ce jour, treize études épidémiologiques dont trois chez l'enfant¹ ont été réalisées. Aucune de ces études n'a montré un résultat statistiquement significatif en faveur d'une association entre la vaccination contre le VHB et la survenue des affections démyélinisantes centrales, à l'exception d'une étude cas-témoins analysée par la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 21 septembre 2004 (Hernan M. *et al. Neurology* 2004 ; **63** : 838-42). Cette étude mettait en évidence une association significative entre la vaccination contre le VHB et la survenue d'une sclérose en plaques (SEP) chez des adultes de 18 ans et plus lorsque les vaccinations étaient réalisées dans les trois années précédant l'apparition des premiers symptômes de SEP (odds ratio (OR) = 3,1; IC 95 % = [1,5 ; 6,3]). L'OR était égal à 1,8 et non significatif (IC 95 % = [0,5 ; 6,3]) lorsque la durée d'observation entre la vaccination contre le VHB et les premiers symptômes de SEP était limitée à 12 mois.

Les études menées sur la cohorte neuropédiatrique française KIDSEP composée d'enfants âgés de moins de 16 ans chez lesquels un épisode démyélinisant aigu du SNC a été diagnostiqué entre 1994 et 2003 n'ont pas confirmé le risque de récurrence de SEP (Mikaeloff Y. *et al. Brain* 2007 Apr ; 130 (Pt4) : 1105-10) ni l'augmentation de risque de SEP chez l'enfant vacciné contre le VHB (Mikaeloff Y. *et al. Arch Pediatr Adolesc Med* Dec 2007 ; 161 (12) : 1176-82). Les résultats de ces études ont été présentés aux séances de la Commission Nationale de Pharmacovigilance des 29 mai 2007 et 29 janvier 2008, respectivement.

En septembre 2008, l'Afssaps a été informée de la publication prochaine dans la revue *Neurology* de la troisième analyse cas-témoins menée dans la cohorte KIDSEP et qui a été réalisée avec le soutien du Ministère de la Santé, de l'Afssaps et de l'ANRS.

Étude cas-témoins sur le risque de survenue d'un épisode démyélinisant du système nerveux central chez l'enfant vacciné contre l'hépatite B [Y. Mikaeloff *et al. Neurology* 2008 ; sous presse]

Méthodes

Il s'agit d'une étude cas-témoins réalisée sur la cohorte neuropédiatrique française KIDSEP constituée d'enfants âgés de moins de 16 ans ayant présenté un épisode démyélinisant aigu du SNC diagnostiqué entre 1994 et 2003. L'objectif principal concernait l'évaluation du risque de survenue d'EAD du SNC (quelle que soit

¹ Sadovnick A.D. *et al. The Lancet* 2000, 355: 549-50.

Mikaeloff Y. *et al. Brain* 2007 Apr ; 130 (Pt4) : 1105-10

Mikaeloff Y. *et al. Arch Pediatr Adolesc Med* Dec 2007 ; 161 (12) : 1176-82

l'évolution ultérieure de cette poussée) chez l'enfant vacciné contre le VHB pour différentes périodes suivant la vaccination.

Les cas inclus dans l'étude étaient des patients pour lesquels un premier épisode aigu démyélinisant (EAD) du système nerveux central (SNC) était diagnostiqué entre janvier 1994 et décembre 2003.

Les témoins indemnes d'EAD du SNC (12 au maximum pour chaque cas) tirés au sort dans la population générale étaient appariés avec les cas sur l'âge (± 6 mois), le sexe et la localisation géographique.

Les informations sur les antécédents médicaux et les pathologies sous-jacentes des cas et des témoins ont été recueillies au moyen d'un questionnaire standardisé. La validation du statut vaccinal était basée sur une copie des pages du carnet de santé par la famille. La date de référence utilisée pour la comparaison des antécédents de vaccination était celle correspondant au premier épisode d'EAD du SNC du cas.

La comparaison des cas et des témoins pour les antécédents de vaccination contre le VHB précédant cette date de référence a été réalisée en utilisant une régression logistique conditionnelle.

Résultats

Au total, 403 patients avec un diagnostic d'EAD du SNC confirmée à partir de l'examen des documents médicaux ont été identifiés. L'analyse a pu être réalisée chez 349 cas en mesure de fournir une copie de leur carnet de vaccination et 2941 témoins.

Les résultats ne montrent pas d'augmentation du risque de survenue d'un premier épisode démyélinisant inflammatoire aigu chez les enfants dans les trois années qui suivent la vaccination contre le VHB, le résultat étant même très proche de la signification statistique dans le sens d'une *réduction* du risque : OR = 0,74 ; IC95 % [0,54 ; 1,02] ni dans les années suivantes (OR = 0,93; IC95 % [0,65 ; 1,31]).

Cependant, une analyse dans les sous-groupes des enfants ayant respecté le calendrier vaccinal fait apparaître un risque significativement augmenté de survenue d'épisodes démyélinisants (OR = 1,74 ; IC95 % [1,03 ; 2,95]) et de SEP (OR = 2,77; IC95% [1,23 ; 6,24]) plus de trois ans après la vaccination chez les enfants vaccinés par Engerix B®.

Discussion

Les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance ont été informés des conclusions de l'expertise du groupe d'experts épidémiologistes *ad hoc*, qui s'est tenu le 24 septembre 2008. Ils ont considéré que cette étude avait été réalisée selon une méthodologie satisfaisante avec, en particulier, une vérification soigneuse des antécédents de vaccination et des diagnostics de démyélinisation du SNC. Néanmoins, des réserves importantes vis-à-vis des résultats des analyses en sous-groupes de cette étude ont été soulevées et discutées :

- 1) Compte tenu de l'ensemble des analyses de sous-groupes réalisées, et donc de la multiplicité des tests qui ont été effectués (environ 160), il existe une augmentation très importante du risque de première espèce, et la probabilité de détecter une association significative par le simple fait du hasard est donc très élevée. Ce problème de multiplicité des tests est d'autant plus préoccupant que ces analyses ont été réalisées sans que les résultats principaux soient significatifs et sans test d'interaction.

Il est également à noter que les résultats concernant la SEP publiés en 2007 sur l'ensemble de la population (sans restriction aux seuls observants vis-à-vis du calendrier vaccinal) ne montraient pas d'association avec la vaccination.

- 2) La justification de l'analyse restreinte aux enfants observants au calendrier vaccinal officiel n'apparaît pas claire. Elle semble reposer sur l'hypothèse d'un possible biais de réponse des témoins, en faveur d'enfants globalement mieux vaccinés que la population générale, ce qui aurait pu entraîner une sous-estimation de l'OR. Il est surprenant que l'hypothèse de ce biais ait été maintenue au vu des résultats donnés par les auteurs sur l'absence de différence de taux d'observance aux recommandations entre les cas et les témoins. Par ailleurs, l'analyse dans le sous-groupe des enfants non observants au calendrier vaccinal, aurait probablement montré un effet « protecteur » du vaccin.

Aussi, il aurait été souhaitable de compléter l'analyse en introduisant la variable « observance » dans le modèle d'analyse multivariée afin de pouvoir discuter de l'influence du statut vaccinal global de l'enfant sur la relation entre le statut vaccinal spécifique contre l'hépatite B et le risque de SEP.

- 3) Les analyses en sous-groupes conduisent à réduire considérablement les effectifs et les résultats mis en évidence par les auteurs ne concernent finalement qu'une part minoritaire de la population initialement incluse dans l'étude. Dans ces sous-analyses, le nombre de cas de démyélinisations aiguës et de SEP confirmées sont respectivement de 163, soit 46,7% de l'effectif initial et de 72, soit 48 % de l'effectif initial des enfants avec une SEP confirmée. L'ensemble de ces diminutions d'effectifs comporte un risque non évaluable de biais de sélection.

Par ailleurs, près de la moitié des témoins a été exclue afin de maintenir l'appariement des cas et des témoins pour le modèle de régression logistique conditionnelle. En particulier, dans l'analyse chez les compliants, c'est beaucoup plus que la moitié des témoins qui ont été retirés. Les auteurs ne discutent pas ce point alors qu'il aurait été possible, dans une analyse de sensibilité par exemple, de ne plus tenir compte de l'appariement mais d'ajuster sur ces variables dans le cadre d'une régression logistique non conditionnelle.

- 4) Une augmentation du risque dans le sous-groupe observant vis-à-vis des recommandations vaccinales ne trouve pas d'explication très plausible sur le plan médical. Elle pourrait suggérer une interaction entre la vaccination VHB et les autres vaccinations ce qui n'est pas en accord avec les connaissances scientifiques actuelles.
- 5) Les résultats des analyses réalisées en fonction du délai entre la vaccination et la survenue d'un événement démyélinisant aigu ne montrent pas de cohérence. En effet, dans la sous-analyse des enfants observants vis-à-vis des recommandations vaccinales, l'OR est de 0,45 (IC95 % = [0,20 ; 1,01]) pour un délai compris entre 1 et 2 ans soit presque une protection significative tandis qu'il passe à 1,50 (IC95 % = [0,93 ; 2,43]) lorsqu'un délai de plus de trois ans avant l'épisode est considéré. Ce même constat est également retrouvé avec les épisodes de SEP. D'autre part, ces résultats n'apparaissent pas non plus cohérents avec les résultats de Hernan *et al.* qui étaient augmentés de façon significative dans la période ≤ 3 ans. Ici, ils ne sont pas augmentés lorsqu'une période ≤ 3 ans avant l'épisode est considérée.
- 6) Conclure à une différence entre Engerix B® et les autres vaccins parce que le lien avec le risque de SEP est significatif pour Engerix B® et non significatif pour les autres vaccins procède d'une erreur d'interprétation. En l'absence d'un test d'interaction significatif, une telle conclusion est très contestable, et les intervalles de confiance des OR des différents vaccins se chevauchant largement, une interaction significative ne pourrait être démontrée.

Point sur les notifications spontanées de sclérose en plaques colligées chez l'enfant âgé de 15 ans ou moins vacciné contre l'hépatite B durant la période d'analyse de l'étude (J.L. IMBS, CRPV Strasbourg)

Les chiffres de vente pour la tranche d'âge 15-16 ans n'étant pas disponibles, seul le taux annuel de notifications de SEP chez les enfants de 15 ans ou moins a pu être estimé, soit 0 à 1,36/100 000 vaccinés pour l'ensemble des vaccins, en fonction de l'année considérée. Ce taux est comparable à celui estimé en considérant les vaccins contre le VHB les plus prescrits : 0,45/100000 pour Engerix B® 10 et 0,64/100000 pour Genhevac B®. Ces valeurs n'indiquent pas qu'Engerix B® soit plus à risque que Genhevac B®.

Évaluation des hypothèses mécanistiques pouvant soutenir un lien entre une vaccination contre le VHB et des EAD du SNC (V. Gazin, D. Masset, Département de Toxicologie, Afssaps)

Une présentation sur les vaccins contre le VHB recombinants monovalents commercialisés en France (R. Gibert, DLC Afssaps) a été suivie d'une présentation sur les hypothèses mécanistiques.

Sur le plan mécanistique, les auteurs de l'étude cas-témoins avancent deux hypothèses pour expliquer une éventuelle différence de risque entre les vaccins Engerix B® et GenHevac B® :

- Un mimétisme moléculaire entre les protéines neuronales et les antigènes vaccinaux et/ou les protéines de levures contaminantes issues du système de production.
- Le déclenchement d'une réaction auto-immune par les protéines de levure contaminantes.

Il est à noter que seul le vaccin Engerix B® est produit à partir de levures, GenHevac B® étant produit sur cellules mammifères CHO. L'élément majeur en défaveur d'une implication des protéines de levure est que les levures constituent un système de production courant de produits de biotechnologie qui n'est pas, à ce jour, suspecté d'engendrer des EAD. Par ailleurs, l'interaction de l'antigène vaccinal avec une protéine de levure serait détectée lors du contrôle qualité au niveau de la libération des lots vaccinaux.

L'hypothèse d'un mimétisme moléculaire entre les antigènes vaccinaux (AgHBs) et la Myelin Basic Protein (MBP) neuronale a été testée en comparant informatiquement les séquences en acides aminés : aucune similarité n'a été détectée, allant en défaveur d'une hypothèse d'un mimétisme moléculaire. Cependant, Faure *et al.* (2005) ont suggéré que des fragments de polymérase pourraient être produits de manière « accidentelle » à côté des antigènes vaccinaux, et que ceux-ci pourraient contenir des séquences analogues à la MBP susceptible d'engendrer une réaction auto-immune. D'après cette hypothèse le risque serait plus important avec le vaccin GenHevac B® par rapport à Engerix®, ce qui n'est pas cohérent avec les résultats de l'étude qui suggèreraient l'inverse.

Une hypothèse supplémentaire retenue par le groupe d'immunotoxicologie *ad hoc* de l'Afssaps implique l'induction par les antigènes vaccinaux d'une protéine d'enveloppe de rétrovirus endogène apparenté au MSR (Multiple Sclerosis associated RetroVirus) qui agirait comme activateur du système immunitaire en provoquant la levée de la tolérance envers les protéines endogènes. Cette hypothèse se base sur le fait que 1) dans 80 % des SEP, la protéine d'enveloppe du rétrovirus est retrouvée dans le sérum, 2) dans des études expérimentales chez l'animal, l'injection de cette protéine avec un adjuvant vaccinal et un peptide de myéline produit des effets analogues aux SEP humaines. Cependant, le rôle de cette protéine d'enveloppe dans la survenue des SEP reste à être démontré (cause, conséquence ou co-incidence?).

En l'état actuel des connaissances, il n'apparaît donc pas de mécanisme physiopathologique solide soutenant l'hypothèse d'un lien de causalité entre la vaccination contre le VHB et la survenue d'EAD, mais des pistes de recherches existent. Ainsi, l'évaluation de la capacité des antigènes vaccinaux à induire l'expression de la protéine d'enveloppe du rétrovirus dans un système expérimental *in vitro* pourrait être mise en œuvre.

Actualisation des données sur l'épidémiologie de l'hépatite B en France (D. Levy-Bruhl, InVS)

Un représentant de l'Institut de Veille Sanitaire (D. Levy-Bruhl) a présenté une actualisation des données sur l'épidémiologie de l'hépatite B en France reflétant la situation en population générale et dans les populations à risque. La couverture vaccinale chez les nourrissons n'a jamais été supérieure à 30 %. Pendant la campagne en milieu scolaire (1994-1998), la couverture vaccinale était d'environ 76 % et la couverture vaccinale des principales populations à risque de l'ordre de 40 %. L'évolution de la couverture vaccinale depuis 1998 montre des taux insuffisants chez le nourrisson (<30 %), le pré-adolescent (environ 40 %) et dans les populations à risque.

En France, depuis la réintroduction de la déclaration obligatoire (DO) des infections aiguës par le VHB, le nombre de cas annuels rapportés de 2003 à 2007 est stable (140 à 180 en moyenne). Corrigée pour la sous-notification, l'incidence de l'hépatite B aiguë est estimée entre 600 et 800 cas /an contre environ 8500 cas/an avant 1994. Cette nette diminution s'observe également en ce qui concerne les transplantations hépatiques pour hépatite B fulminante (près de 20/an au début des années 90 contre 2/an en 2002). Ces résultats sont donc en faveur d'un impact bénéfique de la campagne de vaccination contre le VHB mise en œuvre à partir de 1994. Des estimations du nombre d'hépatite B et de complications évitées depuis 1994 par la vaccination des enfants jusqu'à 16 ans sont en cours de validation et seront présentées le 2 octobre devant le Comité Technique des vaccinations et le Haut Conseil de la Santé Publique.

Conclusion des débats de la Commission Nationale

A la question « Considérez-vous que les résultats de l'Etude 3 sont de nature à modifier les conclusions de la commission du 29 mai 2007, reprises lors de la réunion du 29 janvier 2008 », la Commission Nationale de Pharmacovigilance a considéré (23 voix pour, 7 abstentions et 1 voix contre) que le rapport bénéfice/risque de la vaccination contre le VHB, quel que soit le vaccin contre l'hépatite B, ne saurait être remis en cause sur la base de ce seul résultat d'analyse de sous-groupe dans la population pédiatrique.

En effet, le résultat principal de cette étude ne montre pas d'association chez l'enfant entre l'exposition à une vaccination contre le VHB et un épisode de démyélinisation aiguë centrale.

En raison des multiples limites évoquées lors de la séance, la Commission Nationale de Pharmacovigilance considère que les résultats de l'analyse du sous-groupe d'enfants ayant respecté le calendrier vaccinal présentent les caractéristiques d'un résultat fortuit.

La Commission a jugé néanmoins souhaitable de poursuivre le suivi national de pharmacovigilance des vaccins contre le VHB.

Enfin, la Commission sera tenue informée de l'évolution de la réflexion sur les travaux immuno-toxicologiques menés par le groupe d'experts de l'Afssaps.