

# **Mission d'expertise sur la politique de vaccination contre l'hépatite B en France**

Version définitive du 15 février 2002

## **Membres du groupe:**

**Bernard Bégaud  
Jean François Dartigues  
Françoise Degos,  
François Denis,  
Joel Gaudelus,  
Olivier Gout,  
Jean Louis Lanoé,  
Daniel Levy-Bruhl,  
Christian Perronne,  
Michel Setbon**

Le rapport que nous produisons a été écrit par les dix membres de la Mission d'expertise. Nous avons recherché au cours des réunions du groupe d'expert un consensus sur l'ensemble des points évoqués. Nos avis ont pu diverger pour certains points de détail, mais pas sur les conclusions rapportées ou sur les recommandations. Une analyse documentaire préalable aux réunions a été réalisée, en particulier par interrogation des banques de données dont bien sûr PubMed. Nous avons auditionné cinq experts externes à notre groupe afin de recueillir des informations complémentaires sur des points précis : Annick Alpérovitch, épidémiologiste, spécialiste de la Sclérose en Plaques, Patrick Hillon, hépatologue, Gérard de Pourvoirville, économiste, Louis Rachid Salmi, spécialiste de l'évaluation et l'aide à la décision, et Claire Anne Siegrist, immunologiste. Ce rapport ne comporte que les éléments qui nous ont semblé déterminants pour la formulation des recommandations. Nous avons ainsi écarté un certain nombre d'informations qui ne nous paraissaient pas pertinentes par rapport à l'objectif principal de notre mission.

## **I Argumentaire**

Plan :

Historique de la vaccination contre l'hépatite B en France

Stratégies vaccinales en Europe et en Amérique du Nord

Epidémiologie descriptive de l'hépatite B en France

Efficacité vaccinale

Effets secondaires de la vaccination

Relation entre vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques

Analyse bénéfice risque de la vaccination

Autres effets secondaires notifiés après vaccination contre l'hépatite B

### **I.1. Historique de la vaccination contre l'hépatite B en France**

Le premier vaccin contre l'hépatite B a été mis au point par une équipe française dirigée par Philippe (Maupas et al., 1976). Il s'agissait d'un vaccin d'origine plasmatique dont l'autorisation de mise sur le marché a été obtenue en 1981 selon un schéma de vaccination 0-

1-2-12 (Denis et al., 2000). En 1982, une circulaire DGS recommande la vaccination chez le personnel de santé et en 1984 le remboursement par la Sécurité Sociale est obtenu. Les indications de la vaccination s'élargissent aux voyageurs en pays de haute et moyenne endémicité, aux insuffisants rénaux, hémophiles, polytransfusés, aux nouveaux-nés de mère Ag HBs positifs, aux sujets ayant des partenaires sexuels multiples, aux toxicomanes utilisant des drogues parentérales et à l'entourage familial des porteurs chroniques. En 1991, la vaccination est rendue obligatoire pour les personnes qui, dans un établissement de prévention ou de soins, exerce une activité professionnelle l'exposant à des risques de contamination, ainsi qu'aux étudiants se préparant aux professions médicales et autres professions de santé. En 1992, le dépistage de l'antigène HBs est rendu obligatoire au 6ème mois de grossesse, permettant d'identifier les nouveau-nés à risque et de les séro-vacciner contre l'hépatite B dès la naissance ou dans les quarante-huit premières heures de vie. En 1994, le vaccin est autorisé avec un schéma 0-1-6 par l'Agence du Médicament et le remboursement par la Sécurité Sociale est généralisé.

Aux Etats-Unis et au Canada, la stagnation des cas incidents d'hépatite aiguë B, voire leur augmentation (au Canada), conduit à considérer comme un échec la vaccination sélective des groupes à risque et à revoir la stratégie de vaccination. Cet échec relatif s'explique par le fait que les groupes à risque ne représentent qu'une partie des cas incidents d'hépatite B et qu'ils sont souvent mal couverts par la vaccination (toxicomanes, multipartenaires sexuels). Par ailleurs, pour un tiers des hépatites B, aucun facteur de risque ne peut être identifié. Sur la base de ce constat, l'Assemblée Mondiale de la Santé de l'OMS avait décidé de recommander en 1992 la vaccination des nourrissons dans tous les pays du monde, en stipulant que les pays de faible endémie pouvaient envisager la vaccination des adolescents en plus ou à la place de la vaccination des nourrissons. Ainsi, en France, en 1994, une campagne de vaccination nationale des préadolescents en classe de 6ème est décidée par le Ministère en charge de la Santé et menée par l'Education Nationale. En 1995, la DGS recommande la vaccination chez les nourrissons et les préadolescents. Le succès de la promotion de cette vaccination conduit à une très large diffusion au delà des cibles prévues avec plus de 75 millions de doses vendues fin 1997 dont 53 millions entre 1994 et 1996, la vaccination de 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 précitées. En 1996, une campagne d'information sur la vaccination est menée par le Comité français d'éducation pour la santé auprès des médecins et du grand public. Le taux de couverture des élèves de 6ème est bon, 77% en 94-95, 73% en 95-96, 76% en 96-97 (ENSM, 1998).

A la suite de notifications de cas d'épisodes démyélinisants aigus chez des sujets récemment vaccinés à l'Agence du Médicament, une enquête nationale de pharmacovigilance est mise en place par cet organisme dès 1994. Trois études cas-témoins sont réalisées également à l'initiative de l'Agence du Médicament.

En octobre 1998, à la suite de la présentation des résultats de ces études cas-témoins, la campagne de vaccination en milieu scolaire est suspendue provisoirement, mais les recommandations de vaccination des sujets à risque, des nourrissons et des adolescents sont maintenues dans le cadre de consultations individuelles (avec un dialogue singulier entre le pédiatre ou le médecin de famille et l'intéressé ou les parents difficile à obtenir en milieu scolaire). Il est également rappelé que la vaccination n'est obligatoire que pour les personnels de santé. Toujours en 1998, le schéma 0-1-6 est adopté comme schéma unique par le Comité Technique des Vaccinations (CTV) et le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHF). A la différence des adolescents, la couverture vaccinale des nourrissons est restée faible en France passant par exemple de 27,5% en 1998 à 24% en 1999. En février 2001, à la suite de la publication de deux études négatives ne démontrant pas de relation entre

vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaques dans le New England Journal of Medicine (Ascherio et al., 2001), (Confavreux et al., 2001), le Directeur de la DGS Lucien Abenham confie à notre groupe une mission d'expertise sur la politique de vaccination contre l'hépatite B en France.

## **I.2 Stratégies vaccinales mises en œuvre contre l'Hépatite B et taux de couverture en Europe et en Amérique du Nord**

La situation épidémiologique de l'hépatite B en Europe n'est pas homogène (Denis, 2001). En Europe de l'Ouest, il existe un gradient nord-sud, les pays nordiques et l'Angleterre ont un faible taux de portage et d'infection (Ag HBs < 0,5%) alors que les pays méditerranéens ont un taux plus élevé (1 à 2%). Il existe aussi un gradient croissant Ouest-Est avec des taux de portage de l'Ag HBs supérieur à 10% en Albanie et en Moldavie par exemple. Ceci explique en partie que les programmes vaccinaux soient différents selon les pays (Tableau 1)

Tableau 1. Programmes vaccinaux dans différents pays d'Europe et d'Amérique du nord.

Pays	Groupes à risque	nourrissons	adolescents	niveau d'endémie
Albanie	oui	oui	non	forte
Allemagne	oui	oui	oui	moyenne
Andorre	oui	non	oui	moyenne
Autriche	oui	oui	non	moyenne
Belgique	oui	oui	oui	moyenne
Bulgarie	oui	oui	non	moyenne
Espagne	oui	oui(7 régions)	oui	moyenne
Grèce	oui	oui	oui	moyenne
Italie	oui	oui	oui	moyenne
Luxembourg	oui	oui	oui	moyenne
Moldavie	oui	oui	non	forte
Pays-Bas	oui	non	non	moyenne
Pologne	oui	oui	non	moyenne
Portugal	oui	non	oui	moyenne
Roumanie	oui	oui	non	moyenne
Royaume Uni	oui	non	non	faible
Scandinavie	oui	non	non	faible
Suisse	oui	non	oui	moyenne
Canada	oui	oui(3 prov.)	oui	moyenne
Etats-Unis	oui	oui	oui	moyenne

Tableau 2. Taux de couverture de vaccination dans différents pays.

Pays	Taux de couverture vaccinale	
	Nourrissons	Adolescents
Allemagne	> 90%	10%
Andorre	--	70%
Belgique	10%	10%
Bulgarie	70%	--
Espagne	> 50%	95%
France	25%	85%
Italie	90%	80%
Portugal	--	70%
Roumanie	99%	--
Canada	--	90%
Etats-Unis	84%	--

Les taux de couverture varient de manière importante selon les pays (Tableau 2). Il faut noter un taux de couverture bas en France (comme en Belgique) chez le nourrisson par rapport aux autres pays ayant adopté une stratégie de vaccination dans cette tranche d'âge.

### I.3 Epidémiologie descriptive de l'hépatite B en France

Deux indicateurs épidémiologiques sont particulièrement importants à prendre en compte : l'incidence de l'hépatite aiguë qui caractérise la force de la maladie dans la population et la prévalence de l'antigène HBs qui représente le réservoir de virus et la proportion de la population susceptible de développer des complications liées à l'infection chronique par le virus de l'hépatite B.

#### *Incidence de l'hépatite B aiguë*

Trois sources de données sont utilisables en France pour étudier l'incidence de l'hépatite B en France : le réseau de laboratoires d'analyses de la Communauté Urbaine de Lyon (COURLY) depuis 1983 (Chossegros et al., 1986), le réseau sentinelle de 500 médecins généralistes de l'Unité INSERM 444 depuis 1991 et le registre des pathologies digestives du Doubs et de la Côte d'Or depuis 1994.

Selon le réseau de la Courly, l'incidence de l'hépatite aiguë B diagnostiquée dans la région de Lyon a chuté de manière importante entre 1986 et 1991, passant de 12 cas pour 100 000 habitants environ à 2 cas pour 100 000 habitants (Rapport d'expertise collective INSERM sur l'hépatite B), probablement en raison des mesures de prévention contre le VIH, puis s'est stabilisée autour de ce chiffre de 1991 à 1995. Selon les estimations nationales du réseau sentinelle de médecins généralistes de l'Unité INSERM 444, l'incidence de l'hépatite B a chuté de manière importante entre 1991 et 1998 passant de 20 cas pour 100 000 habitants à 2,4 cas pour 100 000 habitants. Les différences d'estimations entre le réseau de la Courly et le réseau sentinelle dans les années quatre-vingt dix sont mal comprises. A partir de 1998, du fait de la baisse de l'incidence de la maladie, le nombre de cas signalés par les médecins sentinelles n'est plus suffisant pour permettre une estimation valide de l'incidence. La même constatation est faite grâce au registre du Doubs et de la Côte d'Or, l'incidence dans cette région passant de 1,2 pour 100 000 habitants en 1994 à moins de 0,25 entre 1996 et 1998. Le réseau de la Courly n'est plus fonctionnel depuis 1995.

**L'incidence de l'hépatite B a chuté au cours de ces quinze dernières années à un niveau qui ne permet plus une estimation correcte par les outils épidémiologiques actuellement en place.**

*Prévalence des porteurs de l'antigène HBs en France Métropolitaine*

Au début des années 1990, la France était considérée comme un pays de faible endémie pour le virus de l'hépatite B avec une prévalence comprise entre 0,2% et 0,5% soit environ 100 000 porteurs du virus (Goudeau et al., 1995). En 1992-1993, une étude multicentrique portant sur plus de 20 000 femmes enceintes (Denis et al., 1994) dans 12 CHU français avait montré une grande disparité géographique en France avec une prévalence globale moyenne de l'Ag HBs de 0,72% (0,15% pour les femmes d'origine française et 2,6% pour celles d'origine étrangère). Après redressement prenant en compte l'origine géographique des femmes, la prévalence du portage de l'Ag HBs est de 0,41 %. La variation est importante selon les CHU de 0,13% à Limoges à 2,99% à Montpellier. La surveillance du taux de prévalence de l'antigène HBs chez les donneurs de sang en France de 1986 à 1997 a montré une chute de la prévalence de l'HBs qui passe de 33,9 pour 10 000 dons à 14,1 (Pillonel et al., 1998) ; en 2000, la prévalence de l'Ag HBs est 10,35 pour 10000 dons chez les nouveau donneurs contre 0,03 pour 10000 chez les donneurs connus (Pillonel et al., 2001). Cette chute est particulièrement marquée chez les nouveaux donneurs. Mais ce recul du portage de l'Ag HBs chez les donneurs de sang doit être nuancé dans son interprétation, avec l'exclusion du don du sang de sujets à risque par l'interrogatoire et les critères de sélection de plus en plus stricts. Le taux de détection de l'Ag HBs a aussi diminué de 50% entre 1994 et 1998 dans le registre de Dijon. **On ne dispose pas d'estimation actuelle du taux de portage chronique de l'Ag HBs au niveau national.**

*Situation dans les DOM-TOM*

Le tableau 3 résume les données disponibles concernant le taux de portage de l'antigène HBs dans les différents départements ou territoires. Il montre des taux le plus souvent compris entre 1 et 10 %, très supérieurs à l'estimation de ce taux pour la métropole (entre 0,2 et 0,5 %). Cette situation épidémiologique correspond essentiellement à celle des zones de moyenne endémicité, au sens de la classification proposée par l'OMS (taux de portage de l'antigène HBs dans la population générale compris entre 2 et 7 %), pour lesquelles la vaccination systématique du nourrisson est considérée comme une priorité de santé publique.

Tableau 3. Prévalence du portage de l'Ag HBs dans les DOM-TOM

DOM/TOM	Population étudiée	Prévalence Ag HBs	Année	Référence
Martinique	femmes enceintes	2,8%	1992-93	(Denis et al., 1999)
Martinique	femmes enceintes	1,5%	1995-96	(Mansuy et al., 1998)
Martinique	donneurs de sang	1,3%	1988	(Monplaisir et al., 1988)
Martinique	femmes enceintes	1,6%	1998-99	DDASS Martinique
Guadeloupe	donneurs de sang	3,1%	1989	(Viel et al., 1995)
Guadeloupe	femmes enceintes	3,1%	1998-99	DDASS Guadeloupe
Guyane	femmes enceintes	6,1%	1998-99	DDASS Guyane
Réunion	donneurs de sang	0,7%	1994-95	(Le Bars, 1996)
Réunion	adultes	1,0%	1990-92	(Chamouillet et al., 1993)
Polynésie	population générale	10,5%	1988	(Boutin et al., 1991)
N Calédonie	donneurs de sang	1,6%	1977-81	(Thevenot et al., 1982)
Mayotte	donneurs de sang	11,0%	1989-93	

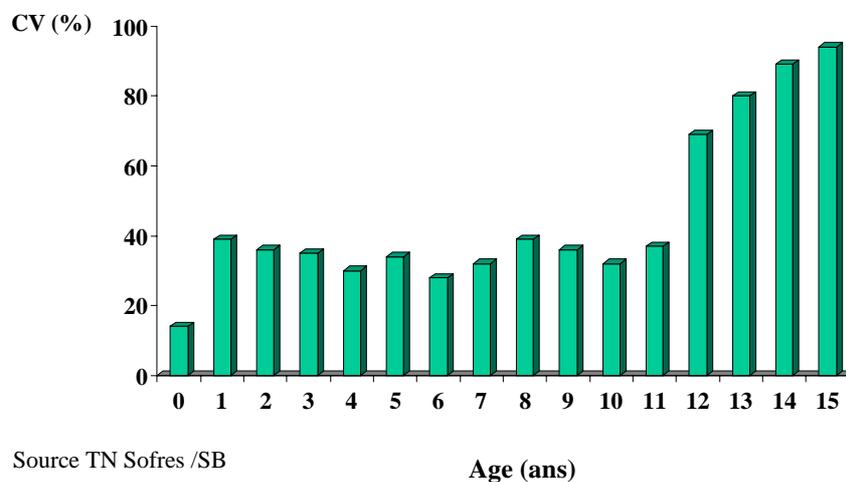
### Taux de complications et de formes asymptomatiques

La distribution en fonction de l'âge des cas d'hépatites B aiguës diagnostiqués entre 1991 et 1996 par les médecins du Réseau "Sentinelles" géré par l'INSERM U 444 montre que 90 % des cas surviennent après l'âge de 20 ans, essentiellement chez les adultes jeunes. Ces données ne concernent que les formes symptomatiques de l'infection par le VHB et doivent être corrigées par la proportion en fonction de l'âge des infections symptomatiques et asymptomatiques. (tableau 4). Dans ce même tableau figurent les probabilités de passage à la chronicité d'une infection aiguë en fonction de l'âge: cette probabilité est d'autant plus importante que l'infection survient tôt dans la vie et atteint voire dépasse 80 %, en cas de contamination à la naissance.

Tableau 4. Evolution d'une infection par le virus de l'hépatite B en fonction de l'âge (source OMS/CDC)

Age	Proportion de formes symptomatiques	Passage à la chronicité
Naissance	0%	80%
0-6 mois	0%	70%
7-12 mois	0%	50%
1-4 ans	10%	30%
>= 5 ans	30 à 50%	5 à 10%

Figure 1: Vaccination contre l'hépatite B en France  
Couverture vaccinale des 0-15 ans par tranche d'âge  
( du 01/01/94 au 31/12/98)



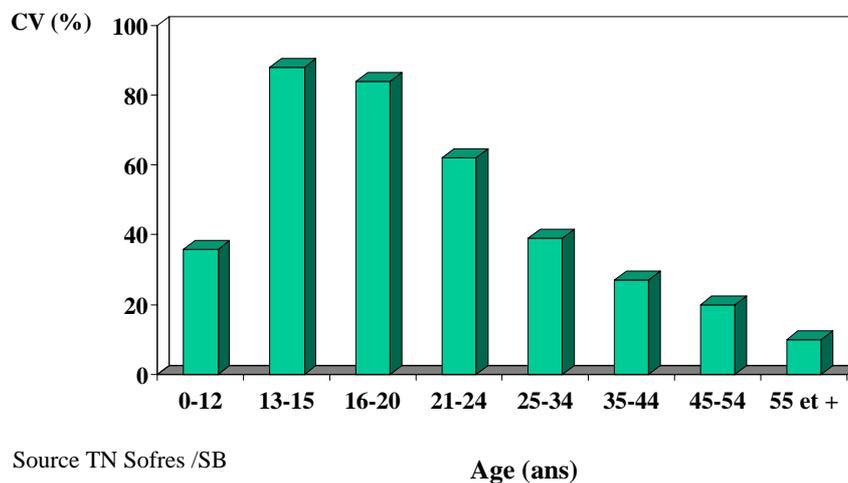
Les contaminations précoces posent donc un double problème; celui du pronostic médical chez l'enfant infecté, de par la fréquence du passage à la chronicité et celui du risque de transmission, en l'absence du diagnostic de portage chronique, les infections survenant dans les premiers mois ou années de vie étant très rarement symptomatiques et donc non reconnues.

### *Taux de couverture vaccinale par âge*

Seule la couverture à l'âge de 2 ans fait l'objet d'un suivi de routine au niveau national par le Ministère de la Santé. Cette mesure est réalisée à partir de l'exploitation des certificats de santé du 24<sup>ème</sup> mois. En 1998, la couverture vaccinale des nourrissons contre l'hépatite B était estimée à 27,5 %, et les données provisoires pour 1999 au 30 mars 2001 font état d'une couverture de 24 %.

Les seules données disponibles pour les tranches d'âge plus élevées proviennent d'une source privée. Il s'agit d'un sondage mené par la société TN Sofres:Healthcare à la demande du laboratoire Smith Kline Beecham auprès d'un échantillon de la population française composé de 20.000 foyers. Les données pour 1998 sont présentées dans les figures 1 et 2.

Figure 2 : Vaccination contre l'hépatite B en France: Couverture vaccinale par tranche d'âge ( du 01/01/94 au 31/12/98)



Source TN Sofres /SB

Age (ans)

### **I.4 Efficacité vaccinale et durée de la protection**

La pathogenèse de l'infection par le virus de l'hépatite B inclut une phase de réplication initiale, débouchant sur une infection aiguë, rarement fulminante. Celle-ci peut évoluer vers le contrôle de l'infection et la guérison, ou vers une infection virale chronique et ses complications (cirrhose et carcinome hépatocellulaire). Le rapport entre charge virale et réponses immunes (anticorps et lymphocytes cytotoxiques) détermine le passage vers l'élimination virale et la guérison, ou vers l'infection chronique et ses complications. Le but de la vaccination est d'éviter l'infection et/ou le passage à l'infection chronique en favorisant les défenses immunitaires par rapport à la charge virale. L'efficacité vaccinale doit être considérée sous deux aspects : l'efficacité clinique et épidémiologique et l'immunogénicité.

### *Efficacité clinique et épidémiologique*

Plusieurs essais randomisés en double aveugle contre placebo ont démontré l'efficacité des vaccins d'origine plasmatisque ou des vaccins recombinants (Lemon et al., 1997). Le vaccin a permis de réduire l'incidence de l'hépatite B de 90 à 95% dans des cohortes d'homosexuels américains (Szmunn et al., 1980), (Francis et al., 1987) et chez des travailleurs fréquemment exposés au sang (Szmunn et al., 1982). La vaccination réduit de manière comparable le risque d'infection chez les enfants nés de mères porteuses de l'Ag HBs à condition qu'elle soit associée à une sérothérapie à la naissance (Stevens et al., 1987). La vaccination précoce permet de diminuer la prévalence du portage de l'Ag HBs dans les pays de forte endémie pour l'hépatite B (Whittle et al., 1995). Enfin, le programme de vaccination à Taïwan a été associé à une réduction importante de l'incidence des carcinomes hépatiques chez les enfants de 6 à 14 ans (0,70 à 0,36 cas pour 100 000) entre les périodes avant la vaccination (1981-1984) et après (1990-1996) (Chang et al., 1997) et à une réduction de mortalité des hépatites fulminantes de 5,36 à 1,71 pour 100 000 habitants (Kao et al., 2001).

### *Immunogénicité*

La protection vaccinale contre l'hépatite B dépend directement de l'induction d'anticorps capables de neutraliser les virus avant que ceux-ci ne puissent être responsables d'une infection virale chronique et de ses conséquences : contagiosité, cirrhose, hépatocarcinome.

La vaccination contre l'hépatite B induit chez les sujets répondeurs, ce qui est le cas de plus de 95 % des nourrissons, des lymphocytes B spécifiques de l'antigène HBs. Certains lymphocytes B se différencient rapidement en plasmocytes producteurs d'anticorps neutralisants, d'autres en cellules B mémoires. Les plasmocytes producteurs d'anticorps, après avoir atteint le stade final de leur différenciation, ne se divisent plus et vont donc naturellement disparaître progressivement. Ainsi, le taux maximal d'anticorps induits après vaccination reflète directement le nombre de plasmocytes que celle-ci a généré. La persistance puis la diminution et la disparition des anticorps anti HBs dans le sang périphérique reflète la persistance puis la diminution et la disparition des plasmocytes spécifiques.

La présence d'un titre d'anticorps supérieur à 10 UI/l a été démontrée comme protectrice, établissant ainsi un seuil minimal de protection par les anticorps (Zuckerman et al., 1995). La durée de la persistance de ces anticorps est directement liée au taux atteint un mois après la troisième dose vaccinale (Jilg et al., 1988). Ainsi, en l'absence de tout rappel vaccinal, de très nombreuses études ont mis en évidence la persistance des anticorps de vaccination au moins 10 à 15 ans après vaccination chez le nourrisson (Liesning et al., 1993; Da Villa et al., 1996). La persistance des anticorps de vaccination dépend donc des taux d'anticorps induits initialement.

Les facteurs qui déterminent les taux d'anticorps en réponse à la vaccination sont :

- L'âge : les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes jeunes sans facteurs de risque (tabagisme, obésité, HIV, maladies chroniques) ont une réponse comparable qui est supérieures à la réponse chez les adultes après 40 ans.
- Les cofacteurs tels que certains groupes HLA, l'obésité, le tabac, le sexe masculin peuvent diminuer la production d'anticorps.
- Le schéma de vaccination : quantité d'antigène vaccinal, nombre de doses de primo-vaccination, intervalle entre les doses. Lorsque l'intervalle entre la 2e et la 3e dose est de l'ordre de 4 à 6 mois, la 3e dose est pratiquement un rappel. Elle réactive des cellules B mémoires ayant augmenté leur avidité pour l'antigène.

La vaccination induit non seulement des plasmocytes responsables de la protection immédiate mais également des cellules mémoires. Les lymphocytes T mémoire et les lymphocytes B mémoires ne sont réactivés que lorsqu'ils sont à nouveau mis au contact de l'antigène dont ils sont spécifiques.

En réponse à une exposition vaccinale (rappel) ou infectieuse, les cellules mémoires prolifèrent très rapidement et se différencient en 3 à 5 jours en plasmocytes producteurs de taux élevés d'anticorps (Jilg et al., 1988) ou en lymphocytes T CD4 /CD8 capables d'éliminer particules virales et/ou cellules infectées (Huang et al., 1999). Plusieurs études ont démontré la forte augmentation des taux d'anticorps en réponse à une injection de rappel, traduisant la persistance de la mémoire plus de 10 ans après vaccination chez le nourrisson (West et al., 1994).

Contrairement aux plasmocytes qui ne se divisent plus et dont la durée de vie est donc limitée, les connaissances immunologiques actuelles suggèrent une survie particulièrement prolongée (et peut être infinie) des cellules mémoires, indépendamment de leur exposition antigénique (Farber, 2000; Maruyama et al., 2000).

La protection vaccinale contre l'hépatite B dépend donc de 2 mécanismes :

- 1) la persistance des anticorps de vaccination qui protègent de l'infection virale initiale (immunité humorale).
- 2) la réactivation de l'immunité mémoire après infection par le virus de l'hépatite B qui permet la production d'anticorps en quelques jours et prévient le passage à l'infection chronique et à ses complications (immunité cellulaire). Cette immunité est efficace en raison de la longue durée d'incubation de l'infection par le virus de l'hépatite B.

**En conclusion, les données dont on dispose actuellement permettent d'affirmer que la prévention des complications de l'hépatite B est maintenue par la persistance de l'immunité mémoire même longtemps après la disparition des anticorps vaccinaux. Ces considérations sont à la base des recommandations actuelles de ne pas administrer de rappel vaccinal après une primovaccination effectuée correctement chez un sujet immunocompétent.**

## **I.5 Effets secondaires de la vaccination**

Jusqu'en 1994, le vaccin contre l'hépatite B était considéré comme un des plus sûrs de tous les vaccins. Des réactions locales au site d'injection étaient notées dans 22% des cas, mais les poussées fébriles et autres signes généraux étaient considérés comme rares (Lemon et al., 1997).

L'ensemble des médicaments commercialisés font l'objet en France, comme dans la plupart des pays industrialisés, d'une surveillance passive appelée notification spontanée. Ceci signifie qu'un professionnel de santé observant un effet indésirable grave et/ou inattendu (en pratique non décrit dans le dictionnaire Vidal) est censé le déclarer à son Centre Régional de Pharmacovigilance. Ce type de surveillance est prévu dans une perspective d'alerte et fait l'objet habituellement d'une importante sous-notification.

Depuis le début de la campagne de vaccination contre l'hépatite B de 1994, plusieurs milliers de cas d'effets indésirables attribués au vaccin ont été notifiés. Ces cas ont tous été individuellement évalués, ce qui a amené à en rejeter une bonne partie en particulier les éventuels doublons ou les cas comportant des informations manquant de validité. Parmi les cas restants, on dénombre au 31 mars 2001, 862 atteintes neurologiques dont 771 atteintes démyélinisantes aiguës centrales. 46% des cas notifiés sont survenus dans les deux mois après

la vaccination. Il s'agit de l'une des plus grande série d'effets indésirables recueillis par la pharmacovigilance depuis sa naissance en 1974. Ce nombre est d'autant plus élevé qu'il existe une certitude de sous-notification, mais il doit être relativisé dans la mesure où de 22 à 29 millions de personnes ont été vaccinés en France durant cette période avec 86,5 millions de doses de vaccin vendues A la date de mars 2001, aucun cas d'affection démyélinisante aiguë n'avait été observé en France chez un enfant de moins de deux ans.

Nous ne disposons malheureusement pas de données fiables sur l'épidémiologie des affections démyélinisantes aiguës centrales en France qui permettraient de nous donner une idée précise sur une éventuelle augmentation du nombre de cas dans notre pays au cours de la période 1995-1998. La prévalence de la Sclérose en Plaques (SEP) est estimée en moyenne en France métropolitaine à 50 pour 100 000 habitants avec des zones de haute prévalence dans le nord-est et de basse prévalence dans le sud et l'ouest (Kurtske et al., 1996). L'incidence de la Sclérose en Plaques n'a été étudiée directement qu'à Dijon avec une estimation de 4.3 pour 100 000 habitants soit environ 2000 à 3000 nouveaux cas par an en France (Moreau et al., 2000). L'incidence est deux fois plus élevée chez les femmes. La maladie est très rare avant l'âge de 10 ans et l'incidence est maximale entre 25 et 40 ans. Les données d'exonération du ticket modérateur pour affection de longue durée (ALD) sont trop peu valides dans le cas de la SEP pour permettre une estimation fiable des tendances évolutives année par année, d'autant que la mise sur le marché de nouveaux traitements a bien sûr entraîné une augmentation des cas déclarés d'ALD.

## **I.6 Relation entre vaccination contre hépatite B et sclérose en plaques ou épisodes aigus de démyélinisation.**

### *Hypothèse physiopathologique*

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central. La SEP est caractérisée, sur le plan anatomopathologique, par la présence d'infiltrats inflammatoires péri-veinulaires et par une démyélinisation avec respect relatif de l'axone. L'encéphalite allergique expérimentale (EAE), est un modèle expérimental de SEP. Elle est obtenue chez l'animal par immunisation avec des composants de la myéline (Gout, 2001).

Il existe une parenté évidente, tant sur le plan clinique que sur le plan anatomo-pathologique, entre la SEP et les événements démyélinisants aigus (EAD) tel que l'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMA), les myélite transverses aiguës (MTA), les neuropathies optiques inflammatoires. L'EAD est événement neurologique unique (mono ou multifocal) au contraire de la SEP dans laquelle il existe une dissémination des lésions dans le temps. Les facteurs qui contribuent au passage d'un EAD à une SEP sont inconnus.

Des facteurs génétiques et des facteurs d'environnement ont été impliqués dans la genèse de la SEP. Il existe une susceptibilité génétique à la SEP (10% de cas familiaux, taux de concordance parmi les jumeaux monozygotes de 25 à 30%). Le déterminant génétique principal est l'antigène DR2 du système majeur d'histocompatibilité (60% des patients SEP versus 20% dans la population générale). L'hypothèse du rôle d'un agent de l'environnement dans la genèse de la SEP provient de plusieurs données : 1) les études de migrants qui révèlent que si l'on migre d'une zone de faible prévalence vers une zone de forte prévalence avant l'âge de 16 ans on acquiert le risque de son pays d'accueil, en revanche après l'âge de 16 ans on conserve le risque de son pays d'origine ; 2) les études dans les îles Feroe et Shetland qui mettent en évidence une « épidémie de SEP » après l'occupation de ces îles par les troupes

britanniques durant la seconde guerre mondiale ; 3) les études épidémiologiques qui révèlent l'existence d'une infection (non spécifique ou spécifique : virus du groupe herpès) chez 30% des patients avant la 1ère poussée de SEP (ce taux est de 90% dans les EMAD).

Le rôle des agents infectieux dans la genèse des maladies auto-immunes (diabète, syndrome de Guillain-Barré, lupus, rhumatisme articulaire aigu...) est connu et cela est souligné par une abondante littérature sur ce sujet. Dans l'EAE il a été démontré que des souris transgéniques pour le récepteur T dirigé contre un fragment de la protéine basique de la myéline, encéphalitogène, ne développaient pas d' EAE si elles étaient élevées dans un environnement stérile (alors que 100% des souris élevés dans un environnement « normal » développaient une EAE).

L'infection par une bactérie ou par un virus, ou la stimulation antigénique vaccinale induisent une perturbation de l'immunité T et B variable en fonction de l'agent stimulant. De nombreux mécanismes immunologiques peuvent expliquer le rôle de l'agent infectieux ou de la stimulation antigénique , parmi lesquels le mimétisme moléculaire.

Le séquençage du génome humain et du génome de différents agents infectieux a permis de mettre en évidence la similitude de certains gènes. De nombreuses protéines virales ou bactériennes possèdent des homologies avec les protéines de la myéline (Hausmann et al., 1997) et des clones de cellules T autoréactives contre des antigènes myéliniques peuvent être activés par des séquences peptidiques d'agents infectieux. Il a également été démontré qu'il était possible d'induire une EAE en sensibilisant l'animal à une séquence peptidique d'un agent infectieux telle que la polymérase du virus de l'hépatite B, similaire à une séquence de protéine myélinique (non présente dans le vaccin) (Fujinami et al., 1985), (Olson et al., 2001). En revanche, contrairement à ce qui a été écrit dans la littérature (Moreau, 2001), il existe des homologies entre la protéine s (utilisé dans le vaccin contre l'Hépatite B) et certaines protéines de la myéline comme le PLP. Cependant, personne ne sait actuellement si ces homologies ont une influence quelconque sur la physiopathologie de la maladie, et aucune réactivité immunitaire croisée n'a été démontrée formellement (Liblau et al., 2000).

Nous disposons des résultats de six études sur la relation entre la survenue d'une sclérose en plaques (SEP) ou d'un épisode aigu de démyélinisation (EAD) et la vaccination contre l'hépatite B : deux études cas-témoin françaises hospitalières réalisées entre 1993 et 1995, une seule ayant été publiée (Touzé et al., 2000) et l'autre acceptée pour publication dans *Neuroepidemiology* une étude cas-témoin anglaise réalisée à partir du General Practitioner Research Database (GPRD) couvrant la période entre 1990 et 1997 non encore publiée, une étude américaine de type exposé-non exposé à partir de la base de données d'un système d'assurance maladie entre 1995 et 1998 (Zipp et al., 1999), l'étude cas-témoin nichée dans les cohortes Nurses Health Studies (NHS) I et II qui couvre la période de 1976 à 1998 (Ascherio et al., 2001), et l'étude avant-après chez les adolescents canadiens qui couvre la période de 1986 à 1998 (Sadovnick et al., 2000). L'étude de Confavreux et al (Confavreux et al., 2001) n'est pas prise en compte ici parce qu'elle étudie le risque de poussée chez les sujets porteurs d'une SEP et non le risque de SEP.

#### *L'étude cas-témoin de la Salpêtrière (Touzé et al., 2000).*

Cette étude a été commandée par l'Agence du Médicament devenue l'AFSSAPS en 1996. Les cas sont des patients ayant consulté à la Salpêtrière entre le mois de janvier 1994 et le mois de décembre 1995 pour un premier Episode Aigu de Démyélinisation (EAD) survenu moins de 6 mois avant la date de consultation ou d'hospitalisation. Les témoins hospitaliers ont été appariés sur l'âge, le sexe et la date de consultation. Les témoins étaient recrutés parmi

les patients qui avaient consulté deux mois avant ou deux mois après le cas dans le même service.

Les données médicales des cas et témoins ont été recueillies à partir des dossiers du service de neurologie. L'histoire des vaccinations couvrait un certain nombre de vaccinations : hépatite A, hépatite B, tétanos, polio, diphtérie, typhoïde, BCG et fièvre jaune. Les données ont été recueillies par auto-questionnaire postal. 74 % des sujets seulement ont été inclus dans l'analyse. Des copies de certificat de vaccination ou une interrogation des sujets un an après le questionnaire postal ont permis la validation des données de l'auto-questionnaire.

160 cas et 160 témoins ont été inclus dans cette étude. Les données sur les vaccinations et l'appariement correct ont été obtenues pour 121 cas et 121 témoins. L'âge moyen était de 33 ans. Six cas et 4 témoins ont été vaccinés dans les deux mois précédents l'épisode démyélinisant. L'odds ratio (OR) ajusté pour une fenêtre de deux mois suivant la vaccination était de 1,7, Intervalle de Confiance à 95% (IC95%) = (0,5-6,3). Il était de 1,5 pour une fenêtre comprise entre 2 et 6 mois, IC95% = (0,5-5,3).

#### *L'étude cas-témoin multicentrique française (Neuroepidemiology in press).*

A la suite de la première étude, l'Agence a considéré qu'une association ne pouvait pas être exclue avec certitude et qu'il fallait conduire une seconde étude dans 17 centres de neurologie répartis dans toute la France. L'éligibilité des cas et témoins était la même que dans l'étude de La Salpêtrière. La validation des diagnostics des cas et des témoins était plus poussée que dans la première étude. En effet, chaque dossier a été revu par un comité d'experts afin d'exclure les patients dont ils estimaient qu'il ne s'agissait pas d'un premier épisode de démyélinisation aiguë et les témoins dont les pathologies pouvaient constituer une contre-indication à la vaccination. Il était prévu de recruter deux témoins par cas dans cette étude. Les données sur les vaccinations ont été recueillies par des entretiens téléphoniques réalisés par des enquêteurs formés à cet effet. Les sujets devaient adresser une copie de leur certificat de vaccination auprès de leur centre régional. 64 % des cas et 71 % des témoins l'ont fait.

402 cas et 722 témoins ont été validés dans cette étude conduite en 1998. 17% des cas et 30 % des témoins n'ont pas pu être contactés. Parmi les sujets contactés, 5 % des cas et 8 % des témoins ont refusé de faire partie de l'étude. Après exclusion des cas et des témoins qui ne pouvaient pas être appariés, l'analyse a porté sur 236 cas et sur 355 témoins. L'âge moyen de ces derniers était de 33,2 ans.

Treize cas sur 236 ont eu un premier EAD dans les deux mois suivant une injection. Pour l'ensemble des sujets, l'OR ajusté était de 1,8 ; IC95% = (0,7-4,6). Si nous nous limitons aux sujets qui ont fourni une copie du certificat de vaccination, les nombres de cas et de témoins ayant eu un premier EAD dans les deux mois suivant la vaccination sont de 9/152 et 12/253. L'OR ajusté était alors de 1,4 ; IC95% = (0,4-4,5). L'OR ajusté est de 1 si nous prenons en compte une fenêtre comprise entre 2 et 12 mois.

#### *L'étude cas-témoins GPRD (Royaume-Uni (non encore publiée))*

La population concernée par cette étude s'élevait à 4 millions de sujets âgés de 20 à 60 ans. Il s'agit de la clientèle de 625 cabinets médicaux britanniques. La période couverte s'étend de 1990 à 1997. 343 cas incidents d'EAD et 138 cas d'autres maladies démyélinisantes du système nerveux central ont été identifiés dans cette base de données. Les diagnostics ont été validés par des experts à partir des données GPRD. Six témoins étaient appariés à chaque cas.

Il y avait 20 vaccinés chez les cas (4,2 %) et 68 vaccinés chez les témoins (2,1 %). Pour un intervalle de moins de 12 mois entre l'événement et la vaccination, l'OR ajusté était de 1,5 (0,6-3,9) et de 1,4 pour un intervalle de plus de 12 mois. L'OR était plus élevé pour les EAD (2,2, IC95%=0,8-5,9) que pour les scléroses en plaques (1,2, IC95%=0,7-2,3). Les données ne permettaient pas d'envisager, comme dans l'étude précédente, des fenêtres d'exposition plus courtes.

*L'étude exposés-non exposés des HMO (Etats-Unis)(Zipp et al., 1999)*

Il s'agissait d'une cohorte de 134 698 sujets sélectionnés dans une base d'assurance maladie américaine (HMO) de 1 200 000 assurés. Elle a porté sur la période 1988-1995. Les données sur la vaccination et le diagnostic étaient celles qui figuraient dans la base de données. Cette dernière comptait 22 % de vaccinés. 65 % des sujets avaient entre 0 et 14 ans et 30 % des sujets de cette étude avaient entre 15 et 40 ans.

Le risque relatif brut de maladie démyélinisante était de 1,3 IC95%= (0,4-4,8) pour les sujets ayant reçu une injection de vaccin par rapport à des témoins non vaccinés pour une fenêtre d'observation de six mois, et de 1 pour une fenêtre de 12 mois, IC95% = (0,3-3,0).

*L'étude cas témoins nichée dans les Nurses' Health Study (Etats-Unis)(Ascherio et al., 2001)*

Les populations concernées pour l'étude NHS I sont 121 700 femmes âgées de 30 à 55 ans suivies de 1976 à 1998 et pour l'étude NHS II de 116 671 femmes âgées de 25 à 42 ans suivies de 1989 à 1998. Les données de ces cohortes ont été recueillies par auto-questionnaire. La validation du diagnostic de sclérose en plaques s'est faite par un questionnaire adressé au neurologue ou au médecin généraliste. Une copie du certificat de vaccination était demandée aux femmes qui affirmaient avoir été vaccinées. La validation du certificat de vaccination a été obtenue pour 62% des cas et 75% des témoins.

A l'issue de ce travail, 318 cas de scléroses en plaques et 1592 témoins appariés à ces cas ont été éligibles. En fait, 190 cas de sclérose en plaques (60 % des cas éligibles) et 534 témoins (33 % des témoins éligibles) ont été inclus dans l'analyse après une série d'exclusions.

La proportion de patients ayant été vaccinés dans les deux ans précédant le début de la sclérose en plaques est la suivante : 9 cas (4,7% des cas) et 30 témoins (5,6% des témoins). Le risque relatif ajusté s'élève à 0,7 (0,3-1,7). Pour un début de SEP après 1986, nous retrouvons 8 cas et 29 témoins. Le risque relatif est ici de 0,5 (0,2-1,5). Par ailleurs, un seul cas a débuté moins de deux mois après l'injection. Par conséquent, il n'était pas possible d'envisager des fenêtres plus étroites.

Deux analyses ont été menées dans cette étude. Une analyse qui inclut tous les cas utilisant soit la date de vaccination rapportée par la femme si elle n'a pas de certificat, soit la date de vaccination indiquée sur le certificat. Le risque relatif s'élève alors à 1 (0,7-1,5) pour une vaccination moins de deux ans avant le début de la sclérose en plaques.

*L'étude avant-après chez les adolescents de 11 à 17 ans (Canada)(Sadovnick et al., 2000)*

Les données proviennent des bases de données du British Columbia's Children's Hospital et des cliniques de sclérose en plaques. Les données sur la vaccination ont quant à elles été fournies par le British Columbia Centre for Disease Control. Les auteurs de l'étude ont considéré deux périodes : une période de 1988 à 1992 avant la période de large prescription de la vaccination (9 cas de sclérose en plaques sur un total de 300 000 étudiants) et une période de 1992 à 1998 (5 cas de sclérose en plaques sur un total d'étudiants

équivalent). Les résultats de cette étude sont fragiles en raison des limites qui caractérisent ce type d'étude concernant en particulier la validité des données recueillies.

Ces études représentent la totalité des données disponibles à notre connaissance. Elles ne sont pas comparables car les événements considérés ne sont pas les mêmes. Le Tableau 3 en fait la synthèse sans prendre en compte l'étude avant-après canadienne pour laquelle nous manquons de données chiffrées. Une méta-analyse s'avère donc difficile à réaliser. Cependant, les résultats des différentes études ne sont pas contradictoires ou incohérents, malgré leurs limites. Quels que soient les biais qui sont nombreux et difficiles à détailler dans ce rapport, quels que soient les niveaux de preuve, ces études débouchent pratiquement toutes sur une absence d'association significative.

La relation entre d'autres vaccins et la sclérose en plaques a été étudiée à plusieurs reprises et le plus souvent n'a pas été démontré avec des résultats similaires à ceux obtenus avec la vaccination contre l'hépatite B. C'est par exemple le cas du vaccin contre le tétanos et contre la rougeole dans l'étude NHS I et II (Ascherio et al., 2001), et du vaccin contre la grippe (Gout, 2001).

Tableau 3. Synthèse des différentes études sur la relation entre vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaque (SEP) ou épisode aigu de démyélinisation (EAD)

Etude	Salpêtrière	France	GPRD		NHS I/II	HMO
Type d'étude	cas-témoin	cas-témoin	cas-témoin		cas-témoin nichée	cohorte
Nombre de sujets*	121c/ 121t	236c/355t	343c/2058t		190c/534t	134 698
Age moyen	33 ans	35 ans	20 à 60 ans		25 à 55 ans	0 à 40 ans
Mesure exposition**	Q/CV	Q/CV	Q/CV		Q/CV	DI
Proportion d'exposés						
Cas	4,9%	5,5%	4,2%		4,7%	---
Témoins	3,3%	3,4%	2,1%		5,6%	---
Maladie étudiée	EAD	EAD	EAD	SEP	SEP	SEP
Association avec Q/CV***	1,7 (0,5-6,3)	1,8 (0,7-4,6)	2,2 (0,8-5,9)	1,2 (0,7-2,3)	0,7 (0,3-1,7)	1,3(0,4-4,8)
Association avec CV***		1,4 (0,4-4,5)				

\* nombre de sujets pris en compte dans l'analyse principale ; c = cas ; t = témoins

\*\* Q = questionnaire ; CV = Certificat de Vaccination ; DI = Dossier Informatisé

\*\*\* Odds ratio et IC 95% pour les études cas-témoin, risque relatif pour les cohortes

**En conclusion, aucune donnée ne permet d'affirmer que la vaccination contre l'hépatite B augmente le risque de sclérose en plaques. En revanche, on ne peut pas exclure que la vaccination puisse être un stimulus non spécifique déclenchant un Episode Aigu de Démyélinisation au même titre qu'une infection virale ou un autre vaccin. On ne peut affirmer la spécificité de cette liaison puisque la vaccination contre l'hépatite B est la seule vaccination massive proposée chez l'adulte dans la période à risque pour la sclérose en plaques (de 20 à 50 ans). Les autres vaccins et les infections virales peuvent constituer des stimulus immunologiques susceptibles d'induire les mêmes effets.**

## **I.7 Analyse bénéfico-risque de la vaccination**

Une première analyse bénéfico-risque de la vaccination a été réalisée en 1998 par le RNSP à la demande du Ministère de la Santé (Lévy-Bruhl et al., 1999). Les données considérées sont celles de pharmacovigilance concernant les premières atteintes démyélinisantes. Trois groupes ont été constitués : nourrissons, pré-adolescents et adultes à risque. Aucun cas d'affection démyélinisante n'était notifié à l'époque chez les enfants de moins de 7 ans. Par conséquent, aucun signal ne poussait à recommander un changement chez le nourrisson. 161 notifications avaient été relevées chez l'adulte, ce qui correspond à une incidence d'environ 1 pour 100 000 sujets vaccinés (15 millions de sujets adolescents et adultes avaient été vaccinés). Pour les adultes à risque le bénéfice apparaissait donc très supérieur au risque potentiel. La balance est moins évidente pour les pré-adolescents en raison du nombre élevé de sujets à vacciner. Pour une cohorte théorique annuelle d'enfants de 11 ans, vaccinés et suivis jusqu'à 35 ans, les risques liés à la vaccination, mesurés par l'incidence des premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës attribuables à la vaccination dans l'hypothèse d'une association, ont été comparés avec les bénéfices de la vaccination. Un taux de notification tous âges confondus de 40 % et un risque relatif de survenue d'atteinte démyélinisante allant jusqu'à 2 ont été pris en compte. Le bénéfice de la vaccination a été mesuré en termes d'hépatites aiguës fulminantes et de cirrhoses évitées

L'analyse actualisée sur la base des données disponibles en 2000 montre que le nombre des premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës potentiellement attribuables à la vaccination dans la cohorte de 800 000 pré-adolescents serait compris entre 0 et 2. Dans le scénario de base retenu, l'incidence des complications serait de 14 ou 21 hépatites aiguës fulminantes évitées et de 28 ou 50 cirrhoses évitées, selon que les cas sont ou non actualisés dans le temps, pour tenir compte du décalage temporel entre la vaccination d'une part et la survenue des complications sévères de l'infection par le VHB en l'absence de vaccination d'autre part.

Une deuxième analyse étudiant risque et efficacité de la vaccination contre l'hépatite B avec analyse de décision a été réalisée par G. Miremont-Salamé, LR Salmi et B Bégaud. L'objectif était de définir la stratégie optimale de vaccination contre l'infection de l'hépatite B en termes de rapport entre l'efficacité et le risque. Plusieurs stratégies emboîtées ont été comparées avec pour référence la stratégie sans vaccination (Stratégie 1) et un calcul du rapport efficacité/risque (RE) a été réalisé (Detsky et al., 1997). La stratégie 2 ne cible que les groupes à haut risque. La stratégie 3 ajoute les nourrissons à la stratégie 2, la stratégie 4 ajoute les adolescents à la stratégie 3 et la stratégie 5 couvre les scolaires. La stratégie 2 existe actuellement au Royaume-Uni, la stratégie 3 a été adoptée par l'Allemagne, la stratégie 4 par la France depuis 1998 ainsi que par les Etats-Unis. La stratégie 5 a été appliquée en France entre 1994 et 1997.

Les événements liés à l'hépatite et les événements liés au vaccin ont été calculés en simulant les 5 stratégies pour la population française de 1999, en tenant compte des dernières données disponibles. Le rapport risque-efficacité est largement en faveur de la vaccination quelle que soit la stratégie retenue. Le risque lié au vaccin est faible par rapport au bénéfice attendu. Les différences entre les rapports obtenus pour chaque stratégie sont peu importantes. L'impact sur le choix de la meilleure stratégie des variations d'estimation des événements liés à l'hépatite semble plus important que celui des variations d'estimations des événements indésirables liés au vaccin. Le risque d'hépatite chronique est l'élément déterminant.

Dans le cas particulier des personnes ayant un apparenté du premier degré (père, mère, frère ou sœur) atteint de SEP, le risque de sclérose en plaques est beaucoup plus élevé de l'ordre de 30 fois à 50 fois supérieur (Sadovnick et al., 1988). Dans ce cas, le bénéfice et le risque de la vaccination doivent être pesés au cas par cas par le médecin traitant et doit tenir compte des facteurs de risque respectifs de SEP et d'hépatite B.

**Ces analyses décisionnelles montrent donc que les bénéfices de la vaccination restent supérieurs aux éventuels risques dans différents scénarios envisagés en fonction de l'importante incertitude entourant certains paramètres comme le taux de sous-notification.**

**Pour conclure cet état des connaissances sur le rapport bénéfice/risque, il faut noter cinq points importants :**

- 1) Le risque, s'il existe, est encouru par tous les vaccinés alors que la protection va bénéficier uniquement à une faible proportion d'entre eux. Mais il est impossible de prédire qui en seront les bénéficiaires.**
- 2) Le risque d'EAD, s'il existe, est immédiat alors que les risques de complications de l'hépatite sont retardés.**
- 3) Si on considère qu'il existe un risque d'effet indésirable lié au vaccin, une information précise préalable à la vaccination de l'individu et/ou de ses parents est indispensable, ce qui rend la stratégie de vaccination scolaire peu réaliste.**
- 4) A risque constant, le rapport bénéfice/risque d'un programme de vaccination au long cours comme celui contre l'hépatite B, se réduit au fur et à mesure que sa mise en oeuvre produit les effets attendus. Ainsi, plus la réduction de l'incidence est élevée (en fonction du temps et l'efficacité de la stratégie vaccinale), moins les bénéfices additionnels futurs de la vaccination seront importants. En conséquence toute ré-évaluation du rapport bénéfice/risque doit prendre en compte dans le calcul du bénéfice la part correspondant à la réduction attendue de l'incidence et celle représentée par le maintien d'une prévalence réduite antérieurement par le programme. Un calcul du bénéfice qui négligerait de comptabiliser les acquis antérieurs conduirait à arrêter sur cette base tout programme qui tendrait vers une éradication de la pathologie. C'est par exemple le cas de la vaccination contre la diphtérie et la poliomyélite.**

## **I.8 Autres effets secondaires notifiés après vaccination contre l'hépatite B**

Plusieurs autres effets secondaires ont été notifiés après vaccination contre l'hépatite B : mort subite du nourrisson, aplasie médullaire, lupus érythémateux disséminé, autres maladies autoimmunes, myofasciite à macrophage. Nous avons choisi de ne pas consacrer un chapitre important à ce sujet, parce que nous avons fait, à l'instar de la dernière réunion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance consacrée à ce sujet, le constat qu'à l'exception

de la SEP, aucun signal de pharmacovigilance n'était suffisamment fort pour mériter d'être pris en compte dans une analyse bénéfice-risque. De plus, du fait de la taille considérable de la population vaccinée, de la prévalence relativement élevée de ces affections dans la population rejointe et de la difficulté à définir une fenêtre de temps à risque après l'injection d'une dose de vaccin, l'argument de concomitance de survenue lié au hasard pourrait s'appliquer à presque tous ces effets secondaires. La seule étude (non encore publiée) est celle que M. Sturkenboom et al ont menée en Angleterre sur la base de données GPRD selon une méthodologie proche de celle détaillée précédemment. Cette étude a notamment étudié les associations pouvant exister entre le vaccin anti-hépatite B, plusieurs autres vaccins (rougeole, oreillons, hépatite A, DTP, BCG, grippe, méningocoque) et plusieurs affections auto-immunes, notamment polyarthrite rhumatoïde, lupus et maladie de Basedow. Pour l'ensemble des vaccins, cette étude ne met pas en évidence d'association statistiquement significative hormis pour le lupus et le vaccin anti-hépatite B dans le sous-groupe des sujets de plus de 40 ans (odds ratio=2,6 ; intervalle de confiance à 95% =1,1 ;6,0) .

Dans le cas de la myofasciite à macrophage, c'est l'adjuvant constitué d'hydroxyde d'alumine qui serait en cause. Il s'agit d'une complication inconnue chez l'enfant et très exceptionnelle chez l'adolescent.

## **II Définition des objectifs de la vaccination et analyse des stratégies vaccinales**

L'objectif de la vaccination proposé par le groupe est de protéger la population de notre pays contre l'hépatite B en réduisant son incidence pour rendre possible à terme son élimination et ce, au moindre risque. Cet objectif s'inscrit dans le cadre des connaissances actuelles disponibles sur l'hépatite B et sur l'immunité conférée par la vaccination, tout en prenant en compte l'hypothèse d'une relation entre le vaccin et la survenue de la SEP que nous ne pouvons rejeter complètement. Nous proposons en conséquence une stratégie de vaccination dans laquelle ce risque - s'il existait- serait le plus réduit possible. Pour être atteint, cet objectif nécessite qu'avec une couverture vaccinale maintenue à un niveau élevé dans les cohortes annuelles d'enfants, de l'ordre de 75 à 80%.

Plusieurs stratégies sont envisageables mais trois en sont incapables et peuvent être éliminées d'emblée.

- 1) la non recommandation de vaccination, car elle aboutirait bien sûr à un effondrement du taux de couverture ;
- 2) la vaccination limitée aux groupes à risques (personnels des établissements de soins et de prévention, personnes susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposés au sang et autre produit biologique, nouveau-nés de mère porteuse de l'Ag HBs, toxicomanes utilisant des drogues parentérales, enfants accueillis dans les services et institutions pour l'enfance handicapée, enfants et adultes accueillis dans les institutions psychiatriques, enfants d'âge préscolaire accueillis en collectivité, patients susceptibles de recevoir des transfusions massives ou itératives, entourage et partenaires sexuels d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'Ag HBs, personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples, voyageurs ou personnes amenés à résider dans des pays de fortes ou moyenne endémie), car cette stratégie a été insuffisante et n'a pas permis de contrôler la maladie à elle seule dans les années quatre-vingt à quatre-vingt dix essentiellement en raison de la difficulté d'obtenir des couvertures

élevées dans beaucoup de ces groupes et de l'importance des contaminations survenant en dehors de ces groupes.

- 3) la vaccination généralisée de toutes les tranches d'âges, telle qu'elle a été appliquée en 1994-1996, bien que n'ayant pas fait l'objet d'une recommandation, car elle a abouti à la situation de crise que nous connaissons ;

Trois autres stratégies méritent discussion sachant qu'elles doivent toutes inclure la vaccination des groupes à risque qui reste incontournable : la stratégie de vaccination du nourrisson, la stratégie combinée nourrisson et pré-adolescent, et la stratégie d'une vaccination souple entre 0 et 13 ans. Chacune de ces stratégies a ses avantages et ses inconvénients et doit être aussi discutée sur le plan de la faisabilité (tableau 4).

Tableau 4. Avantages, inconvénients et faisabilité des stratégies vaccinales possibles

Stratégie	Avantages	Inconvénients	Faisabilité et acceptabilité
Nourrisson simple	Couverture précoce du risque Excellente efficacité et longue durée de protection vaccinale, suffisante jusqu'à la période à risque maximal d'hépatite. Absence de notification d'accident neurologique connu à ce jour	Bénéfice retardé Absence de rattrapage des cohortes non vaccinées Injections supplémentaires à un nourrisson (en dehors des vaccins hexavalents) par rapport aux autres vaccins	Intégration dans suivi et vaccination systématique du nourrisson Perception du risque trop lointaine Dépend de la motivation du corps médical et des familles
Nourrisson et préadolescent	Impact épidémiologique plus rapide Rattrapage des cohortes vaccinées à 30% à l'âge de nourrisson Qualité de réponse suffisante jusqu'à la période à risque		Problème de la suppression des campagnes en milieu scolaire
Souple de 0 à 13 ans	Rattrapage possible Liberté de choix des parents et des médecins Possibilité de différer la vaccination par rapport au calendrier très chargé du nourrisson Qualité de réponse suffisante jusqu'à la période à risque	Nécessite un point systématique de contrôle Risque de report de la décision de vaccination N'évite pas de possibles contaminations de jeunes enfants	

La stratégie de vaccination de l'adolescent n'est pas pertinente, les cohortes d'adolescents actuelles étant couvertes à plus de 80%. Enfin la vaccination obligatoire paraît peu pertinente dans le contexte sociologique actuel .

### **III Recommandations**

Notre groupe recommande le meilleur compromis entre les trois stratégies discutées au paragraphe précédent :

- 1) Notre première recommandation est de promouvoir en priorité la vaccination du nourrisson.
- 2) Cependant, nous laissons ouverte la possibilité d'une vaccination plus tardive dans l'enfance, selon le choix du médecin et des parents. Cette stratégie vise à faire changer les mentalités en matière de vaccination et de prévention. Cette marge de liberté permet de responsabiliser la famille comme le médecin, en évitant de les soumettre à un calendrier vaccinal par trop rigide.
- 3) A onze ans, nous recommandons la vérification systématique de l'état vaccinal de l'enfant lors de la visite médicale d'entrée en sixième par le médecin scolaire, avec recommandation par ce médecin de vaccination ou de complément de vaccination si elle a déjà été entamée.
- 4) Nous recommandons la poursuite de la politique de vaccination des groupes à risque et le contrôle des vaccinations professionnelles.
- 5) Pour les enfants qui sont passés en sixième après l'interruption des campagnes scolaires (1998) et qui ont donc échappé à la vaccination dans une grande proportion de cas alors qu'ils sont exposés à un plus grand risque vis à vis de l'hépatite B, nous recommandons un rattrapage de la vaccination par les médecins libéraux.
- 6) Nous recommandons une implication forte des pouvoirs publics pour la promotion de ces propositions qui devront être discutées avec les professionnels et les usagers avant d'être diffusées. Un effort particulier de communication doit être fait pour le rattrapage de la vaccination recommandé au point précédent.
- 7) Nous recommandons un aménagement du calendrier vaccinal actuel pour cadrer avec ces propositions concernant la vaccination contre l'hépatite B.
- 8) Nous recommandons un suivi de la couverture vaccinale qui devra régulièrement être mesurée au niveau de la troisième.
- 9) Nous soulignons la nécessité de disposer de données fiables et actualisées sur l'épidémiologie de l'hépatite B, notamment l'incidence de l'hépatite B, la prévalence du portage de l'Ag HBs et l'incidence des complications.

### **Remerciements:**

Notre groupe tient à remercier Annick Alperovitch, Patrick Hillon, Gérard de Pourvoirville, Louis Rachid Salmi et Claire Anne Siegrist pour leur aide précieuse en tant qu'expert extérieur dans la mission qui nous a été confiée, ainsi que Valériane Leroy, André Quinton et Muriel François pour la relecture du manuscrit.

## Références:

- Ascherio A, Zhang S, Hernan M, Olek M, Coplan P, Brodovicz K, Walker A (2001). Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 344: 327-332.
- Boutin J, Spiegel A, Flye Sainte-Marie F, Cartel J, Girard M, Saliou P, Roux J (1991). Importance respectives des transmissions verticale et horizontale de l'hépatite B dans l'archipel des Australes (Polynésie Française): résultats préliminaires de la vaccination chez les nouveaux nés. *Bull Soc Pathol Exoc*, 84: 901-911.
- Chamouillet H, Chevallier P, Lecadiou M (1993). Séroprévalence des hépatites A, B et C à l'île de la Réunion. *BEH*, 34: 158-159.
- Chang M, Chen C, Lai M, Hsu H, Wu T, Kong M, Liang D, Shau W, Chen D (1997). Universal Hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med*, 336: 1855-1859.
- Chossegros P, Chevallier P, Trepo C, Sepetjan M (1986). Epidémiologie des hépatites dans la Communauté Urbaine de Lyon. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 34(3): 174-180.
- Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S (2001). Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 344: 319-326.
- Da Villa G, Peluso F, Piccioto L, et al. (1996). Persistence of anti-HBs in children vaccinated against viral hepatitis B in the first year of life : follow-up at 5 and 10 years. *Vaccine*, 14: 1503-1505.
- Denis F (2001). L'éradication de l'hépatite B en Europe est-elle possible ? *Méd Thérap Pédiatr*, 4 : 30-35.
- Denis F, Mounier M (2000). Le point sur la vaccination contre l'hépatite B. *Hygiènes*, 8(2): 113-119.
- Denis F, S. R-R, Tabaste J, Soulié J, Goudeau A (1999). Virus de l'Hépatite B. Virus transmissibles de la mère à l'enfant. F. Denis. Montrouge, John Libbey: 85-103.
- Denis F, Tabaste J, Ranger-Rogez S (1994). Prevalence de l'Ag HBs chez 21476 femmes enceintes : enquête de 12 CHU français. *BEH*, (12): 53-54.
- Detsky A, Naglie G, Krahn M, Naimark D, Redelmeir D (1997). Primer on medical decision analysis : part 1- getting started. *Med Decis Making*, 17: 123-125.
- ENSM (1998). Bilan de la campagne de vaccination contre l'hépatite B en milieu scolaire 1996-1997, Assurance Maladie des Salariés.
- Farber D (2000). T cell memory : heterogeneity and mechanisms. *Clin Immunol*, 95: 173-181.
- Francis D, Hadler S, Thompson S, et al (1987). The prevention of hepatitis B with vaccine : report of the Center for Disease Control Multi-Center Efficacy Trial among homosexual men. *Ann Int Med*, 97: 362-366.
- Fujinami R, Oldstone M (1985). Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus : mechanism for autoimmunity. *Science*, 29: 1043-1045.
- Goudeau A, Dubois F (1995). Incidence and prevalence of hepatitis B in France. *Vaccine*, 13(Suppl 1): S22-S25.
- Gout O (2001). Vaccinations and multiple sclerosis. *Neurol Sci*, 22: 151-154.

- Hausmann S ,Wucherpennig K (1997). Activations of autoreactive T cells by peptides from human pathogens. *Curr Opin Immunol*, 9: 831-838.
- Huang L, Chiang B, Lee C, Lee P, Chi W ,Chang M (1999). Long-term response to hepatitis B vaccination and response to booster in children born to mothers with hepatitis B e antigen. *Hepatology*, 29: 954-959.
- Jilg W, Schmidt M ,Deinhardt F (1988). Persistence of specific antibodies after hepatitis b vaccination. *J Hepatol*, 6: 201-207.
- Kao J, Hsu H, Shau W, Chang M ,Chen D (2001). Universal hepatitis B vaccination and the decreased mortality from fulminant hepatitis in infants in Taiwan. *J Pediatr*, 139: 343-345.
- Kurtske J ,Delasnerie-Laupretre N (1996). Reflection on the geographic distribution of multiple sclerosis in France. *Acta Neurol scand*, 93: 110-117.
- Le Bars P (1996). Séroprévalence de l'hépatite B dans les îles de l'Océan Indien. *Medecine. Rennes*.
- Lemon S ,Thomas D (1997). Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med*, 336(3): 196-204.
- Lévy-Bruhl D, Rebière I, Desenclos J ,Drucker J (1999). Comparaison entre les risques de premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës et les bénéfices de la vaccination contre l'hépatite B. *BEH*, (9): 1-4.
- Liblau R ,Gautam A (2000). HLA, molecular mimicry and multiple sclerosis. *Rev Immunogenet*, 2: 95-104.
- Liesning D, Mintai Z ,Yinfu W (1993). A 9-year follow-up study of the immunogenicity and long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in high-risk chinese neonates. *Clin Infect Dis*, 17: 475-479.
- Mansuy J, Schlegel L, Villeneuve L, Pompignan O ,Delor R (1998). Séroprévalence des infections par les virus des hépatites B et C dans un échantillon de femmes enceintes en Martinique. *Med Mal Infect*, 28: 628-630.
- Maruyama M, Lam K ,Rajewsky K (2000). Memory B-cell persistence is independent of persisting immunizing antigen. *Nature*, 407(6804): 636-642.
- Maupas P, Goudeau A, Coursaget P, Drucker J ,Bagros P (1976). Immunisation against hepatitis B in man. *Lancet*, i(7974): 1367-1370.
- Monplaisir N, Colinmaire H, Neisson-Vernant C, Dezaphy Y ,Edouard A (1988). Séroépidémiologie des hépatites A,B et delta en Martinique. *Press Med*, 17: 1293-1296.
- Moreau T (2001). Vie quotidienne et sclérose en Plaques. *Rev Neurol*, 157: 1157-1162.
- Moreau T, Manceau E, Lucas B, Lemesle M, Urbinelli R ,Giroud M (2000). Incidence of multiple sclerosis in Dijon, France : a population-based ascertainment. *Neurol Res*, 22: 156-159.
- Olson J, Croxford J ,Miller S (2001). Virus-induced autoimmunity : potential role of viruses in initiation, perpetuation, and progression of T-cell-mediated autoimmune disease. *Viral Immunol*, 14: 227-250.
- Pillonel J, Courouce AM ,Saura C (1998). Surveillance des marqueurs d'une infection par le VIH, l'HTLV et les virus des hépatites B et C chez les donneurs de sang en France. *BEH*, (47): 203-204.

- Pillonel J ,Laperche S (2001). Surveillance des marqueurs d'une infection par le VIH, l'HTLV et les virus des hépatites B et C chez les donneurs de sang en France de 1991 à 2000. BEH, 46: 207-209.
- Sadovnick A ,Scheifele D (2000). School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. Lancet, 355: 549-550.
- Sadovnick AD, Baird PA ,Ward RH (1988). Multiple sclerosis : updated risks for relatives. Am J Med Genet, 29: 533-541.
- Stevens C, Taylor P, Tong M , et al (1987). Yeast-recombinant hepatitis B vaccine : efficacy with hepatitis B immune globuline in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. JAMA, 257: 2612-2616.
- Szmuness W, Stevens C, Harley E , et al (1980). Hepatitis B vaccine : demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high risk population in the United States. N Engl J Med, 303: 833-841.
- Szmuness W, Stevens C, Harley E , et al (1982). Hepatitis b vaccine in medical staff of hemodialysis units : efficacy and subtype cross-protection. N Engl J Med, 307: 1481-1486.
- Thevenot H, Schill H, Legonidec G, Guélain J, Fauran P ,Panon G (1982). Portage de l'antigène HBs comparé par ethnie chez 21301 donneurs de sang au centre de transfusion de Nouméa. Méd Armées, 10: 769-771.
- Touzé E, Gout O, Verdier-Taillefer M, Lyon-Caen O ,Alpérovitch A (2000). First central nervous system demyelination and hepatitis B vaccination: a pilot case-control study. Rev Neurol, 156: 242-246.
- Viel J, Fest T, Dussaucy A, Pobel D ,Agis F (1995). Hepatitis B virus infection on a tropical island : socio-demographic and genetic risk factors in Guadeloupe. Am J Trop Med Hyg, 52: 398-402.
- West D, Watson B, Lichtman J, Hesley T ,Hedberg K (1994). Persistence of immunologic memory for twelve years in children given hepatitis B vaccine in infancy. Pediatr Infect Dis J, 13(8): 745-747.
- Whittle H, Maine N, Pilkington J , et al (1995). Long-term efficacy of continuing hepatitis B vaccine in infancy in two Gambian villages. Lancet, 345: 1089-1092.
- Zipp F, Weil J ,Einhäupl K (1999). No ncrease in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. Nature Medicine, 5(9): 964-965.
- Zuckerman JN ,Zuckerman AJ (1995). Acute hepatitis B after vaccination. Lancet, 345: 261-262.