

Avis du comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France section maladies transmissibles concernant la vaccination contre l'hépatite virale B

26/09/2004

Séance du CTV du 14 septembre 2004
Séance du CSHPF du 26 septembre 2004

A la demande du ministre de la santé et de la protection sociale, le Comité technique des vaccinations (CTV) réuni en session extraordinaire le 14 septembre 2004 a procédé à une analyse de l'article de M. Hernan (1) et al. « Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis » publié dans la revue *Neurology* du 14 septembre 2004. La section des maladies transmissibles du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) en sa séance du 26 septembre 2004 a pris connaissance des conclusions du CTV. Le présent avis est la synthèse de l'analyse réalisée par les experts de ces deux instances.

Il semble indispensable de rappeler quelques points clés concernant la vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB). Au début des années quatre-vingt-dix, les experts internationaux réunis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ont considéré qu'il n'était pas possible d'espérer une élimination de l'infection à VHB en ne vaccinant que les sujets exposés à ce risque (professionnels de santé, hémodialysés chroniques, usagers de drogues par voie intra-veineuse, sujets ayant des partenaires sexuels multiples,...). Il a donc été recommandé, y compris dans les pays à faible niveau d'endémicité, de recourir à la vaccination de tous les enfants bien que cette population soit, à l'évidence dans ces pays, très peu exposée au risque d'infection à VHB en dehors de la transmission mère-enfant.

La justification de ce choix reposait sur l'efficacité maximale du vaccin à cette période de la vie, sur la protection apportée, de longue durée, et enfin sur la facilité d'intégration de cette vaccination dans le calendrier vaccinal.

La stratégie ainsi mise en oeuvre devait permettre à l'ensemble des enfants d'être protégés lorsqu'ils arriveraient à l'âge des premières expositions au risque, soit environ 13 ans. La campagne de vaccination en milieu scolaire des pré-adolescents entrant au collège dont l'âge se situait entre 11 et 13 ans s'est ensuite associée à une recommandation forte de vaccination systématique des nourrissons. Cette politique relative aux nourrissons était d'autant plus justifiée que les données immunologiques ont permis de diminuer le nombre de doses et de supprimer les rappels tardifs en montrant que ce schéma simplifié pouvait probablement protéger toute la vie.

L'objectif du rattrapage chez les pré-adolescents était de protéger les enfants avant qu'ils ne soient exposés au risque d'hépatite B. Il s'agissait d'une mesure transitoire, destinée à s'éteindre dès que les premiers enfants ayant bénéficié de la vaccination lorsqu'ils étaient nourrissons, arriveraient au collège.

Quant à la vaccination des sujets à risque, elle permet de protéger ces personnes particulièrement exposées et de diminuer la circulation du virus.

Avant la campagne de vaccination de 1994 les données concernant l'infection par le VHB en France étaient les suivantes :

- le nombre estimé de porteurs chroniques de l'AgHBs en France était d'au moins 100 000 personnes (2),
- l'incidence annuelle moyenne des nouvelles contaminations par le VHB durant la période 1991-1994 était estimée à plus de 20 000 (3),
- le nombre annuel de décès liés au VHB était estimé à 1 000 décès environ (4), essentiellement dus aux conséquences de l'infection chronique,
- les données pour la France du registre européen de transplantation hépatique comportaient pour les années 1990 à 1994 respectivement 20, 22, 15, 12 et 14 hépatites B fulminantes (5).

En ce qui concerne l'étude d'Hernan et al., ses résultats avaient déjà été présentés à la réunion de consensus ANAES-INSERM (6) des 10-11 septembre 2003 et au Comité Technique des Vaccinations du 25 septembre 2003.

Cette étude cas-témoin suggère, dans une population d'adultes du Royaume-Uni, une association statistique entre la survenue d'une première poussée de sclérose en plaques (SEP) et la vaccination contre l'hépatite B dans les trois années précédentes.

Il est nécessaire de rappeler que les études cas-témoins comportent, du fait même de leur méthodologie, un certain nombre d'imperfections. Ces limites ont aussi été soulignées par l'éditorial publié dans le même numéro de la revue *Neurology* (7).

Cette étude vient après neuf études sur le même thème qui n'avaient pas démontré d'association (voir annexe). Plusieurs de ces études ont été financées par les pouvoirs publics français (Afssaps) ou américains (CDC (8)).

L'étude d'Hernan et al. diffère de ces études par une plus longue durée d'observation après vaccination et une date index <https://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/avis-du-comite-technique-des-vaccinations-et-du-conseil-superieur-dhygiene-publique-de-france-section-maladies-transmissibles-concernant-la-vaccination-contre-lhepatite-virale-b/>

qui n'est pas celle du diagnostic de SEP mais celle des premiers symptômes de SEP.

Les CDC ont appliqué la même méthodologie aux données de trois HMO des Etats-Unis (Vaccine Safety Datalink, Health Maintenance Organizations)(9). Leur étude n'a identifié aucune liaison entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'une SEP, et ce, à aucun moment dans les cinq années suivant la vaccination.

Dans la population générale, plusieurs études épidémiologiques ont montré que l'incidence de la sclérose en plaques est de l'ordre de 3 pour 100 000 habitants (10). La prise en compte de toutes les études conduit à estimer que le surcroît de risque par le vaccin de l'hépatite B, s'il existe, se situe dans une fourchette allant d'un risque nul à un risque absolu d'environ 1 pour 100 000 vaccinations. Chez l'enfant, du fait d'une incidence plus faible des maladies démyélinisantes, l'estimation maximale est vraisemblablement encore beaucoup plus faible.

Malgré ses limites et ses biais possibles, l'étude d'Hernan et al. est une étude de qualité dont il faut tenir compte.

Quoi qu'il en soit, malgré ses limites et ses biais possibles, l'étude de d'Hernan et al. est une étude de qualité dont il faut tenir compte. Cependant, les résultats de cette étude ne remettent en rien en cause la politique vaccinale française vis-à-vis des nourrissons et des pré-adolescents, puisque aucune étude n'a permis de mettre en évidence un risque pour ces tranches d'âge, y compris dans les pays d'Europe (Italie (11), Espagne, Allemagne) ou d'Amérique du Nord (Canada, Etats-Unis) dans lesquels cette vaccination est largement pratiquée (12).

En ce qui concerne les personnes à risque, la balance entre le bénéfice de la vaccination contre le VHB et le risque hypothétique de favoriser une poussée de sclérose en plaques, continue de pencher fortement en première analyse (13) en faveur de la vaccination.

De plus, le Comité consultatif mondial de l'OMS sur la sécurité des vaccins (14) ne considère pas que les résultats de l'étude de Hernan et al fournissent des éléments convaincants en faveur de l'hypothèse d'un risque accru de SEP lié à la vaccination contre l'hépatite B. Il relève, au contraire, que les données accumulées dans une dizaine d'études à travers le monde pendant les 20 dernières années ont mis en évidence la sécurité de la vaccination contre l'hépatite B, en particulier chez les nourrissons et les adolescents, cibles essentielles des programmes de vaccination. Ce Comité a donc conseillé à l'OMS de ne pas interrompre ni modifier ses programmes de vaccination contre l'hépatite B, dont les bénéfices de santé publique ne sont plus à démontrer.

Il est très vraisemblable qu'on ait à l'heure actuelle des chiffres d'hépatite B nettement inférieurs à ceux d'avant 1994, près de 30 millions de personnes ayant été vaccinées depuis contre l'hépatite B en France. Ces chiffres devraient être actualisés par la procédure de déclaration obligatoire des infections aiguës par le VHB qui s'est mise en place au cours de l'année 2003. Mais cette procédure de déclaration obligatoire ne permet pas de mesurer le portage chronique en particulier chez les personnes provenant de pays de forte endémie. Au vu de la couverture vaccinale des nourrissons (15) inférieure à 30 % aujourd'hui en France, les nouvelles générations continueront à être exposées au risque d'acquisition d'une hépatite virale B aiguë et de ses complications.

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France et le Comité technique des vaccinations considèrent qu'il n'y a donc pas lieu de modifier les recommandations concernant la vaccination contre l'hépatite B en France.

Cet avis ne peut être diffusé que dans son intégralité, sans suppression ni ajout.

ANNEXE

BILAN DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES PRÉSENTÉ LORS DE LA COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE DU 21 SEPTEMBRE 2004

AUTEURS	TYPE D'ÉTUDE définition - cas étudiés	RÉSULTATS
Touze et al. (1997) (Rev Neurol 2000 ; 156(3) : 242-46)	Etude cas-témoins « pilote » (*) 121 cas/121 témoins 1eres poussées d'atteintes démyélinisante centrales	< 2 mois : OR = 1,7 [0,8 ; 3,7]

Fourrier et al. (1998) (Br J. Clin Pharm 2001 ; 51 : 489-90)	Comparaison cas observés/cas attendus (*) 1eres poussées d'atteintes démyélinisantes centrales	Excès faible non statistiquement significatif du nbre de cas observés (n = 111)/aux cas attendus (n = 102.7)
Costagliola (1998) (Non publiée)	Approche capture-recapture (*) Atteintes démyélinisantes centrales (ADC)	Facteur de sous-notification compris entre 2 et 2,5 compatible avec un excès statistiquement significatif de cas
Zipp et al. (1998) (Nature Med 1999 ; 5 (9) : 964-65)	Cohorte de 134 698 sujets Atteintes démyélinisantes centrales	1an : 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) (Neuroepidem 2002 ; 21 : 180-86)	402 cas/722 témoins (*) 1eres poussées d'atteintes démyélinisantes centrales	0 - 2 mois : OR = 1,8 [0,7 ; 4,6] 2 - 12 mois : OR = 0,9 [0,4 ; 2,0]
Abenhaim et al. (1998) (Non publiée)	520 cas/2 505 témoins (*) ADC et scléroses en plaques	> 2 mois : OR = 1,4 [0,8 ; 2,4] < 12 mois : OR = 1,6 [0,6 ; 3,9]
Ascherio et al. (2000) (N Engl J Med 2001 ; 344(5) : 327-32)	192 cas/645 témoins Scléroses en plaques	OR = 0,9 [0,5 ; 1,6] < 2 ans : OR = 0,7 [0,3 ; 1,8]
Confavreux et al. (2000) (N Engl J Med 2001 ; 344(5) : 319-26)	643 patients ; étude cas cross-over Risque de poussée de sclérose en plaques	RR = 0,71 [0,4 ; 1,26]
Sadovnick et al. (2000) (The Lancet 2000 ; 355 : 549-50)	Cohorte d'enfants Scléroses en plaques	9 cas/288 657 enfants versus 5 cas/289 651 enfants après la campagne
De Stefano et al. (2003) (Arch Neurol 2003 ; 60 : 504-9)	440 cas/950 témoins Scléroses en plaques	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) (Neurology 2004 ; 63 : 838-42)	163 cas/1 604 témoins Scléroses en plaques	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.		

(1)Hernan M.A., Jick S.S., Olek M.J., Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the Risk of multiple sclerosis. Neurology 2004 ; 63 :838-42.

(2)Estimation In VS.Goudeau A, Dubois F. incidence and prevalence of hepatitis B in France. Vaccine 1995 ; 13 : 22-5 ; Denis F, Tabaste JL, Ranger-Rogez S, le groupe d'étude multicentrique. Prévalence de l'AgHBs chez près de 21 500 femmes enceintes. Enquête de 12 CHU français. Pathol Biol 1994 ; 42 (5) : 533-8.

(3)Estimation InVS à partir des données du réseau sentinelle INSERM : Flahaut A, Maison P, Farran N, Massari V. Six years surveillance of hepatitis A and B in general practice in France. Euro Surveill 1997 ; 2 : 56-7.

(4)Estimation InVS.

(5)Les données de l'Etablissement français des greffes ne permettent pas avant 1997 de distinguer les hépatites B fulminantes des autres causes d'hépatite aiguë entraînant l'inscription sur la liste nationale d'attente d'un greffon en urgence.

(6)ANAES-INSERM : Réunion de consensus - vaccination contre le virus de l'hépatite B - Mercredi 10 septembre et jeudi 11 septembre 2003 - Faculté de Médecine Xavier Bichat - Paris. Texte des recommandations. 17 p.

(7)Naismith R.T., Cross A.H. Editorial : Does the hepatitis B vaccine cause multiple sclerosis ? Neurology 2004 ; 63 :772-773.

(8)Centers for Disease Control américains.

(9)De Stefano F, Weintraub E, Chen R.T. Determining risk of multiple sclerosis after hepatitis B vaccine : time since vaccination and source of data. 20th International Conference on Pharmacoepidemiology, Bordeaux, August 2004.

(10)Zivadonov R. et coll. The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on multiple sclerosis, neuroepidemiology 2003 ; 22(1):65-74.

(11)Mele A, Stroffolini T, Zanetto AR. Hepatitis B in Italy : where we are ten years after the introduction of mass vaccination. J Med Virology 2002 ;67 :440-443.

(12)Le rapport Dartigues (mission d'expertise sur la politique de vaccination contre l'hépatite B en France - février 2002) mentionnait les couvertures vaccinales suivantes :

- Italie : nourrissons 90 %, adolescents 80 % ; Espagne : adolescents 95 %, Allemagne : nourrissons > 90 % ;
- Canada : adolescents 90 %, Etats Unis : nourrissons 84 %.

(13)Une actualisation de l'étude des bénéfices / risques de la vaccination VHB doit être menée par l'institut de Veille sanitaire (Levy-Bruhl D, Desenclos JC, Rebiere I, Drucker J. Central demyelinating disorders and hepatitis B vaccination : a risk-benefit approach for pre-adolescent vaccination in France. Vaccine 2002 ; 20 : 2065-2071.).

(14)Final Statement : Comité consultatif mondial de l'Organisation mondiale de la santé sur la sécurité des vaccins : réponse à l'article de Hernan et al. Intitulé « Vaccin hépatite B recombinant et risque de sclérose en plaques » et publié le 14 septembre 2004 dans la revue Neurology.

(15)La couverture vaccinale contre le VHB est à l'âge de 2 ans de 28 % (source 2001 : certificats du 24eme mois - BEH du 9/09/2003).

Source Bulletin Officiel n° 2006/4 du 15 mai 2006