



MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA PROTECTION SOCIALE

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

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

(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. Hernan¹ *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 90, 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 œuvre 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

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

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 3 4},
- l'incidence annuelle moyenne des nouvelles contaminations par le VHB durant la période 1991-1994 était estimée à plus de 20.000⁵,
- le nombre annuel de décès liés au VHB était estimé à 1.000 décès environ⁶, 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 fulminantes⁷.

En ce qui concerne l'étude d'Hernan *et al.*, ses résultats avaient déjà été présentés à la réunion de consensus ANAES-INSERM⁸ 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 3 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*⁹.

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 (CDC¹⁰).

L'étude d'Hernan *et al.* diffère de ces études par une plus longue durée d'observation après vaccination et une date index qui n'est pas celle du diagnostic de SEP mais celle des premiers symptômes de SEP.

² Estimation InVS.

³ Goudeau A, Dubois F. incidence and prevalence of hepatitis B in France. *Vaccine* 1995 ; 13 : 22-5.

⁴ 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

⁵ 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.

⁶ Estimation InVS.

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ Naismith R.T., Cross A.H. Editorial: Does the hepatitis B vaccine cause multiple sclerosis ?. *Neurology* 2004; 63:772-773

¹⁰ Centers for Disease Control américains

Les CDC ont appliqué la même méthodologie aux données de trois HMO des Etats-Unis (Vaccine Safety Datalink, Health Maintenance Organizations) ¹¹. 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.

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 (Italie¹², Espagne, Allemagne) ou d'Amérique du Nord (Canada, Etats-Unis) dans lesquels cette vaccination est largement pratiquée¹³.

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 ¹⁴ en faveur de la vaccination.

De plus, le Comité consultatif mondial de l'OMS sur la sécurité des vaccins ¹⁵ 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.

L'incidence de l'hépatite B a été estimée à travers la déclaration obligatoire des infections aiguës par le VHB qui a été mise en place en 2003. Pour la période mars-décembre 2003, 133 cas d'hépatites B aiguës ont été confirmés par ce dispositif. L'exhaustivité de cette surveillance n'est pas connue. Les facteurs de risque identifiés chez ces patients étaient conformes aux données françaises pré-vaccinales. La classe d'âge la plus touchée était constituée des sujets de 30-39 ans, alors que durant la période 1991-1996, la classe d'âge prédominante était constituée des 20-29 ans. Cette évolution de l'âge des cas pourrait témoigner de l'impact de la couverture vaccinale élevée obtenue au milieu des années 90 chez les adolescents et les jeunes adultes, près de 30 millions de personnes ayant été vaccinées depuis contre l'hépatite B en France.

¹¹ 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.

¹² 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

¹³ 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 %

¹⁴ 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.)

¹⁵ 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*.

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 ¹⁶ 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

¹⁶ La couverture vaccinale contre le VHB est à l'âge de 2 ans de 28 % (source 2001: certificats du 24^{ème} mois - BEH du 9/09/2003).

ANNEXE - Bilan des études épidémiologiques présenté lors de la Commission nationale de Pharmacovigilance du 21 septembre 2004

AUTEURS	TYPE D'ETUDE <i>Définition</i> <i>Cas étudiés</i>	RESULTATS
Touze et al. (1997) <i>(Rev Neurol 2000 ;156(3) :242-46)</i>	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 2001 ;51 :489-90)</i>	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 1999 ;5(9) :964-65)</i>	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 2002 ;21 :180-86)</i>	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]
Abenhaïm 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 2001 ;344(5) :327-32)</i>	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 2001 ;344(5) :319-26)</i>	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 2000 ;355 :549-50)</i>	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 2003 ;60 :504-9)</i>	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 2004 ;63 :838-42)</i>	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