

L'essentiel en questions - réponses

1. Pourquoi reparle-t-on de l'association entre vaccination hépatite B et sclérose en plaques ?

Le rôle éventuel de la vaccination contre l'hépatite B dans la survenue d'une sclérose en plaques (SEP) est à nouveau discuté parce que la publication d'une étude (Hernan et al, Neurology 2004) relance les interrogations posées il y a une dizaine d'années.

2. En quoi consiste cette nouvelle étude ?

Cette étude rétrospective, dont les résultats avaient été présentés en septembre 2003, a utilisé le registre de médecins généralistes anglais (GPRD) pour rechercher tous les patients adultes avec une SEP et comparer les vaccins qu'ils avaient reçus au cours des années précédentes avec ceux reçus par des patients adultes contrôles sans SEP. Parmi 713 patients avec une suspicion de SEP, 275 ont été éliminés parce que leur diagnostic de SEP était erroné ou incertain, leurs dossiers incomplets ou leur suivi interrompu par un décès. Les dossiers des 438 patients restant ont été analysés pour déterminer la date des premiers symptômes de SEP et les auteurs se sont concentrés sur 163 patients suivis depuis au moins 3 ans dans le GPRD avant la date présumée de leurs premiers symptômes. En analysant ces 163 dossiers, les auteurs ont observé que la majorité des patients (141/152, 93.3%) n'avaient pas été vaccinés contre l'hépatite B. La petite proportion de patients vaccinés contre l'hépatite B (11/152, 6.7%) était cependant 3 fois plus élevée (OR 3.1, IC95 1.5 – 6.3) que chez les sujets contrôles (39/1565, 2.4%). Si cette observation était représentative, elle pourrait donc indiquer un rôle de la vaccination hépatite B dans la survenue d'une SEP.

3. En quoi cette étude diffère-t-elle des études précédentes ?

Toutes les études ont des particularités susceptibles d'aboutir à des résultats éventuellement différents. Une particularité de l'étude de Hernan est d'avoir utilisé les dossiers médicaux constitués par les médecins généralistes, alors que les autres études se sont fiées aux indications des patients pour relever leurs vaccinations et le début des symptômes de SEP. Il suffirait par exemple que certaines vaccinations ne soient pas indiquées dans les dossiers des médecins généralistes pour que les résultats soient faussés. Une autre limitation est que la vaccination hépatite B est seulement recommandée en Angleterre pour certains groupes à risques (professionnels de santé, voyageurs en région d'endémie, patients avec atteinte hépatique ou rénale, prostituées et toxicomanes) qui pourraient ne pas être représentatifs des populations incluses dans les autres études. Les auteurs ont dû éliminer beaucoup de dossiers incertains ou incomplets, ce qui a réduit le nombre de leurs observations à un tout petit nombre de patients (seulement 11 ayant reçu le vaccin contre l'hépatite B). Il suffirait d'une erreur dans les dates de vaccination ou de début de symptômes chez 1-2 patients pour que l'étude de Hernan conclue, comme les études précédentes, à l'absence de corrélation entre vaccination hépatite B et SEP. Une autre différence est le fait que l'étude de Hernan considère une période de risque plus longue (3 ans) allant au delà de la période suggérée par les données de pharmacovigilance françaises.

4. Cette étude suggère-t-elle que la vaccination contre l'hépatite B pourrait accélérer la survenue d'une SEP chez certains patients prédisposés ?

Non, les résultats de l'étude de Hernan ne suggèrent pas que la vaccination puisse accélérer la survenue d'une SEP. D'une part, l'âge moyen lors du premier symptôme de SEP était similaire même chez les sujets vaccinés et les sujets non vaccinés contre l'hépatite B. D'autre part, la proportion des patients ayant développé une SEP dans les 12 mois après vaccination était comparable à celle des sujets contrôles (1.8% et 1.0%, respectivement). La seule différence apparente concerne donc la période s'écoulant entre 12 et 36 mois après vaccination. Cette étude est donc en accord avec toutes les autres études n'ayant pas identifié de risque accru de développer une SEP dans l'année suivant une vaccination hépatite B comme cela avait été suggéré par les données françaises de pharmacovigilance.

5. Cette étude suggère-t-elle que la vaccination contre l'hépatite B pourrait causer une SEP ?

L'étude de Hernan présente des limitations qui ne permettent pas d'étendre ses résultats à la population générale : elle repose sur l'analyse d'un très petit nombre de patients vaccinés (11) présentant des facteurs de risques pour une hépatite B. La présente étude contraste avec les conclusions de multiples autres études et comités d'experts qui ont conclu à l'absence de lien entre la SEP et la vaccination contre l'hépatite B. Bien qu'il puisse y avoir les problèmes méthodologiques dans certaines des autres études, nous devons considérer l'étude de Hernan dans le contexte de l'ensemble des autres études négatives.

6. Est-ce que les résultats de cette étude sont en accord avec ceux des autres études ?

Non. Aucune des nombreuses études précédentes n'a mis en évidence d'augmentation significative du risque de SEP après vaccination contre l'hépatite B. L'étude de Hernan doit donc être considérée comme une pièce de puzzle inattendue dans un ensemble de données soutenant la sécurité de la vaccination contre l'hépatite B.

7. Est-ce que la différence entre cette étude et les études précédentes pourrait refléter la méthodologie utilisée?

Afin de déterminer si les résultats inattendus de cette étude s'expliquent par la méthodologie utilisée, le CDC a appliqué la même méthodologie aux données d'un grand registre américain (VSD), en utilisant soit les données médicales, soit les données fournies par les patients (De Stefano F, 20th International Conference on Pharmacoepidemiology, Bordeaux, August 2004). Leurs observations confirment que les dossiers médicaux ne contiennent souvent qu'une partie des informations dont disposent les patients, en particulier en ce qui concerne leurs vaccinations ! Cette étude américaine analysant les dossiers de 276 patients et 599 contrôles appariés n'a identifié aucune corrélation entre la vaccination hépatite B et la survenue d'une SEP, et ce à aucun moment dans les 5 années suivant la vaccination. Ces données renforcent la suspicion de l'existence de facteurs de confusions dans l'étude de Hernan, y compris la vaccination de sujets à risques, l'analyse de données médicales peut-être non exhaustives et le petit nombre de patients retenus.

8. Quels sont les résultats de cette étude en ce qui concerne les autres vaccins?

En suivant la même approche que pour la vaccination hépatite B, Hernan et collaborateurs ont trouvé la même proportion de patients (6.1%) et de contrôles (6.0%) vaccinés contre la grippe au cours des 3 ans précédents. Ceci est en accord avec les autres études ayant montré qu'il n'y a aucune influence de la vaccination contre la grippe sur la survenue d'une SEP. Ils ont observé que la proportion de patients vaccinés contre le tétanos (11.7%) au cours des 3 ans précédents était significativement plus faible que celle des contrôles (17.4%). Les limitations de l'étude ne permettent cependant pas de suggérer que la vaccination contre le tétanos pourrait avoir un effet protecteur sur la survenue d'une SEP.

9. Si les résultats de cette étude étaient représentatifs, quelle en serait l'hypothèse biologique?

Si les résultats de cette étude étaient représentatifs de la population générale, il faudrait trouver une hypothèse compatible avec une augmentation du risque de SEP entre 12 et 36 mois après vaccination de sujets adultes contre l'hépatite B. Cet intervalle de temps n'est pas compatible avec un effet non-spécifique des vaccins ou de leurs adjuvants, observé dans les semaines après une vaccination. Il faudrait donc imaginer un rôle causal de l'antigène HBsAg, mais ceci est rendu improbable par l'absence d'association entre infection hépatite B et SEP. Le rôle potentiel de l'aluminium / du thiomersal contenus dans le vaccin hépatite B est démenti par l'absence d'influence des vaccins tétanos et influenza dans la même étude. Ainsi, il n'y a actuellement pas d'hypothèse biologique susceptible d'expliquer les observations de cette étude.

10. Si les résultats de cette étude étaient représentatifs, est-ce que cela accuserait les adjuvants ou les additifs contenus dans les vaccins contre l'hépatite B ?

Non. Si les résultats de cette étude étaient représentatifs de la population générale et indiquait un risque accru de SEP entre 12 et 36 mois après vaccination, on ne pourrait pas attribuer ce risque à l'aluminium ou au thiomersal puisque ces composants sont aussi présents dans les vaccins tétanos et influenza, qui ne sont pas identifiés comme augmentant le risque de SEP dans l'étude de Hernan ni dans aucune des études précédentes.

11. Si les résultats de cette étude étaient représentatifs, quel serait le risque maximal pour la population vaccinée contre l'hépatite B ?

Si les résultats de cette étude étaient représentatifs de la population générale, on devrait s'attendre à ce que le risque de développer une SEP dans les 3 ans après la vaccination hépatite B de sujets adultes puisse augmenter de 3,1 fois, passant par exemple de 1 patient / 100'000 à 3 patients / 100'000 environ. Mais les limitations de cette étude et les données de sécurité vaccinale accumulées à travers le monde indiquent que ce scénario n'est pas probable.

12. Les résultats de cette étude vont-ils entraîner des modifications dans les recommandations de vaccination contre l'hépatite B ?

Ni les auteurs de l'étude, ni l'éditorial qui l'accompagne, ne remettent en cause l'importance de la vaccination contre l'hépatite B. Les résultats préliminaires de cette étude ont déjà été présentés publiquement il y a plus d'un an. Bien qu'il soit trop tôt pour que les autorités de santé se soient déjà prononcées, aucune n'a fait part de l'intention de modifier ses recommandations de vaccination contre l'hépatite B, dont la réalité médicale est bien supérieure à celle d'un risque théorique non démontré. Il est important de noter que quelles que soient les explications aux résultats de l'étude de Hernan, cette étude concerne exclusivement la vaccination des sujets adultes à risques d'hépatite B. Les données accumulées depuis 20 ans ont formellement démontré la sécurité de la vaccination hépatite B chez les nouveaux-nés, les nourrissons, les enfants et les adolescents.