

## Tolérance du vaccin contre l'hépatite B : exemple d'une complémentarité notification spontanée/ études pharmacoépidémiologiques

Elisabeth Autret-Leca<sup>1,2</sup>, Lamiae Bensouda-Grimaldi<sup>1,2</sup>, Annie Pierre Jonville-Bera<sup>1</sup>,  
Frédérique Beau-Salinas<sup>1</sup>

1. Service de pharmacologie, Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, CHRU, Tours (37)
2. Service de pharmacologie, Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, Université François Rabelais, Tours (37)

### Correspondance :

**Elisabeth Autret-Leca**, Service de pharmacologie,  
Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament,  
2 boulevard Tonnellé, 37044 Tours Cedex 9.  
Tél. : 02 47 47 80 29  
Fax : 02 47 47 38 26  
autret-leca@med.univ-tours.fr

**L**e bénéfice individuel des vaccins est souvent différé et inconnu, alors que ses risques sont souvent immédiats. La tolérance des vaccins doit donc être excellente pour que la stratégie vaccinale soit suivie. Au moment de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), seuls les effets indésirables de survenue précoce et d'incidence relativement élevée (réactions locales, fièvre) sont identifiés. La surveillance des effets rares ou retardés est donc indispensable après la mise sur le marché des vaccins (pharmacovigilance) [1, 2].

La notification spontanée par les médecins est la meilleure façon d'identifier un "signal". Elle est obligatoire [1] pour les effets graves ou inattendus, et d'elle découlent les éventuelles décisions de santé publique. Ces alertes, identifiées par la notification spontanée, seront confirmées ou infirmées par des études de Pharmacoépidémiologie qui recherchent la force de l'association entre vaccin et effet indésirable. Ces méthodologies (registre, cohorte, cas/témoin, etc.) ne permettent pas de parler de relation causale entre le vaccin et l'effet indésirable, que seuls les essais randomisés pourraient établir.

La complémentarité "notification spontanée/études pharmaco-épidémiologiques" a été particulièrement exemplaire pour le suivi de la tolérance du vaccin contre l'hépatite B (VHB), en particulier pour les maladies démyélinisantes du système nerveux central (MDSNC) et les leucémies aiguës.

### Maladies démyélinisantes du système nerveux central

En 2000, des données issues de la notification française ont soulevé la possibilité de MDSNC associée au VHB ; ce signal a entraîné un suivi exceptionnel de pharmaco-épidémiologie. Deux études de cohorte Nord-Américaine [3] et Canadienne [4] n'ont pas montré de différences de fréquence de MDSNC entre les vaccinés et les non vaccinés.

En France, il n'y a pas été mis en évidence, entre 1994 et 1996, de différence entre le nombre de cas "attendus" et "notifiés" de MDSNC après VHB. Cependant, ces données ne prenaient pas en compte la sous-notification estimée à un facteur 2 par une étude capture-recapture réalisée à partir de 3 sources indépendantes [5]. De même, les études cas témoin ont conclu pour la plupart à l'absence d'association entre MDSNC et VHB. Ainsi, la comparaison de 121 cas de premier épisode de MDSNC à 121 témoins appariés sur l'âge, le sexe et la date de consultation a mis en évidence un risque de MDSNC augmenté mais sans signification statistique (faible puissance) pour une exposition au VHB dans la période 0-60 jours (OR = 1,7 [IC 95 % : 0,5-6,3]) et 61-180 jours (OR = 1,5 [IC 95 % : 0,5-5,3]) [6]. La comparaison de femmes atteintes de sclérose en plaques (SEP) à des femmes sans maladie (5 par cas) et ayant un cancer du sein (1 par cas) a montré que l'exposition au VHB n'était pas associée à une augmentation du risque de SEP [7]. Cependant, 3 biais empêchent d'exclure une faible augmentation du risque de poussée de démyélinisation aiguë dans les 3 mois qui suivent la vaccination [8]. Le premier est l'exclusion des sujets incapables de présenter un certificat de vaccination (68 % des cas et 55 % des témoins) qui, s'ils sont pris en compte, montrent une augmentation significative du risque (OR 1,9 [1,1-3,3]). En second lieu, la sélection des seules SEP confirmées, alors que le VHB favoriserait plutôt les poussées. Enfin, la fenêtre d'exposition (2 ans suivant VHB) est très large par rapport à la période probablement à risque (3 mois) [8]. À partir de 236 premières poussées de MDSNC identifiées en France entre 1994 et 1995, et 355 témoins appariés sur le centre, l'âge, le sexe et la date d'admission, le VHB n'est pas associé à un risque accru de 1<sup>re</sup> poussée MDSNC dans les 2 mois suivant la vaccination pour l'ensemble des patients OR 1,8 [0,7-4,6] et chez ceux disposant d'un certificat de vaccination 1,4 [0,4-4,5]. Il en est de même en cas de SEP confirmée OR 2 [0,8-5,4] avec ou sans certificat de vaccination

[9]. De même, le VHB n'est pas associé à un risque accru de MDSNC (OR 0,9 [0,6-1,5]) dans la comparaison de 450 MDSNC à 3 témoins par cas appariés sur la date de naissance [10]. Une étude cas croisée a montré que le VHB n'augmentait pas le risque de rechute de SEP chez des patients indemnes de rechute depuis 12 mois au moment de l'inclusion [11]. Cependant, les auteurs ont là encore exclu les patients ayant des poussées fréquentes de SEP chez lesquels la vaccination pourrait plus facilement favoriser une poussée [8]. Finalement, seule une étude anglaise a montré une association statistiquement significative [RR = 3,1 (1,5-6,3)] chez 163 cas (dont 6,7 % vaccinés par VHB dans les 3 ans précédents) et 1 064 témoins (dont 2,4 % vaccinés) entre le VHB et la survenue de SEP [12]. L'ensemble de ces données sont rassurantes pour la plupart des auteurs [13], tant pour la population générale que pour les proches parents des patients atteints de SEP.

### Leucémie aiguë

La notification spontanée aux CRPV n'a pas, contrairement aux MDSNC, identifié de signal de leucémie aiguë associée au VHB et une étude japonaise cas-témoins n'a pas montré de lien entre le VHB et la leucémie aiguë chez les 323 cas d'enfants âgés de 0 à 14 ans au moment du diagnostic de leucémie aiguë comparés à 409 témoins (OR est à 0,97 [0,77-1,23]) [14]. De même, les résultats d'une étude réalisée parallèlement par l'Inserm (non encore publiée) vont également dans le sens de l'absence d'association entre le VHB et la leucémie aiguë.

La complémentarité notification spontanée/études pharmaco-épidémiologiques permet d'exclure une association forte entre la survenue d'une leucémie aiguë et le VHB. Le risque de MDSNC, s'il existe, est très faible (< 3). L'utilisation large de ce type de suivi devrait conduire à éviter les pièges des discours passionnels pro ou anti vaccination.

## Références

- Décret du 24 mai 1984 (JO du 30/5/1984). Livre V du Code de la Santé publique (articles R5144-1 et R5144-11). Décret 95/278 du 13 mars 1995. Décret 95-566 du 6 mai 1995.
- Aymard M. Méthodologie d'évaluation des vaccins viraux. *Thérapie*. 1996; 1: 439-43.
- Zipp F, Weil JG, Einhäupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat Med*. 1999; 5: 964-5.
- Dessa Sadovnick A, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet*. 2000; 355: 549-50.
- Fourrier A, Bégaud B, Alperovitch A, Verdier-Taillefer MH, Touzé E, Decker N *et al*. Hepatitis B vaccine and first episodes of central nervous system demyelinating disorders: a comparison between reported and expected number of cases. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 51: 489-90.
- Touzé E, Gout O, Verdier-Taillefer MH, Lyon-Caen O, Alperovitch A. Premier épisode de démyélinisation du système nerveux central et vaccination contre l'hépatite B. Étude cas-témoins pilote. *Rev Neurol*. 2000; 156: 242-6.
- Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovitch *et al*. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2001; 344(5): 327-32.
- Bégaud B, Alperovitch A. Vaccinations and multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1793.
- Touzé E, Fourrier A, Rue-Fenouche C, Rondé-Oustau V, Jeantaud I, Bégaud B *et al*. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case control study. *Neuroepidemiology*. 2002; 21: 180-6.
- DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB *et al*. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol*. 2003; 60: 504-9.
- Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 319-26.
- Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004; 63: 838-42.
- Confavreux C. Vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaques. *Presse Med*. 2005; 34: 1205-8.
- Ma X, Does MB, Metayer C, Russo C, Wong A, Buffler PA. Vaccination history and risk of childhood leukaemia. *Int J Epidemiol*. 2005; 34: 1-10.