

## Vaccination contre le virus de l'hépatite B : résumé des débats de la Commission nationale de pharmacovigilance du 30 septembre 2008

---

La Commission Nationale de Pharmacovigilance a examiné :

- les résultats d'une étude cas-témoins menée dans la cohorte neuropédiatrique française KIDSEP et évaluant le risque de survenue d'un premier épisode aigu démyélinisant (EAD) du système nerveux central (SNC) entre 1994 et 2003 après une vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) (Mikaeloff Y. *et al. Neurology* 2008, sous presse) ;
- les données actualisées de pharmacovigilance sur les notifications spontanées de sclérose en plaques (SEP) colligées chez l'enfant de 15 ans ou moins vacciné contre le VHB durant la période d'analyse de l'étude cas-témoins(1994-2003) (J.L. Imbs, CRPV Strasbourg) ;
- des données sur les hypothèses mécanistiques susceptibles d'expliquer un lien entre une vaccination contre le VHB et des EAD du SNC (V. Gazin, D. Masset, Département de Toxicologie, Afssaps)
- les données épidémiologiques de la couverture vaccinale et de l'hépatite B en France pendant la période considérée (D. Levy-Bruhl, InVS) ;

### Historique

A la suite de la notification d'un certain nombre d'atteintes neurologiques démyélinisantes aiguës au décours de l'administration de vaccins contre l'hépatite B, une enquête officielle de pharmacovigilance sur les atteintes démyélinisantes du système nerveux central et périphérique a été initiée en juin 1994. Entre 1995 et 1996, les examens successifs, par la Commission Nationale de Pharmacovigilance, des données issues de la notification spontanée n'ont pas permis d'étayer l'hypothèse d'une éventuelle association entre la vaccination contre le VHB et les atteintes neurologiques. En conséquence, le Ministère de la Santé a, dès août 1997, demandé à l'Agence du Médicament la réalisation d'études épidémiologiques pour évaluer l'existence d'une telle association.

A ce jour, treize études épidémiologiques dont trois chez l'enfant<sup>1</sup> ont été réalisées. Aucune de ces études n'a montré un résultat statistiquement significatif en faveur d'une association entre la vaccination contre le VHB et la survenue des affections démyélinisantes centrales, à l'exception d'une étude cas-témoins analysée par la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 21 septembre 2004 (Hernan M. *et al. Neurology* 2004 ; 63 : 838-42). Cette étude mettait en évidence une association significative entre la vaccination contre le VHB et la survenue d'une sclérose en plaques (SEP) chez des adultes de 18 ans et plus lorsque les vaccinations étaient réalisées dans les trois années précédant l'apparition des premiers symptômes de SEP (odds ratio (OR) = 3,1; IC 95 % = [1,5 ; 6,3]). L'OR était égal à 1,8 et non significatif (IC 95 % = [0,5 ; 6,3]) lorsque la durée d'observation entre la vaccination contre le VHB et les premiers symptômes de SEP était limitée à 12 mois.

Les études menées sur la cohorte neuropédiatrique française KIDSEP composée d'enfants âgés de moins de 16 ans chez lesquels un épisode démyélinisant aigu du SNC a été diagnostiqué entre 1994

---

1 Sadovnick A.D. *et al. The Lancet* 2000, 355: 549-50.  
Mikaeloff Y. *et al. Brain* 2007 Apr ; 130 (Pt4) : 1105-10  
Mikaeloff Y. *et al. Arch Pediatr Adolesc Med* Dec 2007 ; 161 (12) : 1176-82

et 2003 n'ont pas confirmé le risque de récurrence de SEP (Mikaeloff Y. *et al. Brain* 2007 Apr ; 130 (Pt4) : 1105-10) ni l'augmentation de risque de SEP chez l'enfant vacciné contre le VHB (Mikaeloff Y. *et al. Arch Pediatr Adolesc Med* Dec 2007 ; 161 (12) : 1176-82). Les résultats de ces études ont été présentés aux séances de la Commission Nationale de Pharmacovigilance des 29 mai 2007 et 29 janvier 2008, respectivement.

En septembre 2008, l'Afssaps a été informée de la publication prochaine dans la revue *Neurology* de la troisième analyse cas-témoins menée dans la cohorte KIDSEP et qui a été réalisée avec le soutien du Ministère de la Santé, de l'Afssaps et de l'ANRS.

### **Étude cas-témoins sur le risque de survenue d'un épisode démyélinisant du système nerveux central chez l'enfant vacciné contre l'hépatite B [Y. Mikaeloff *et al. Neurology* 2008 ; sous presse]**

#### **Méthodes**

Il s'agit d'une étude cas-témoins réalisée sur la cohorte neuropédiatrique française KIDSEP constituée d'enfants âgés de moins de 16 ans ayant présenté un épisode démyélinisant aigu du SNC diagnostiqué entre 1994 et 2003. L'objectif principal concernait l'évaluation du risque de survenue d'EAD du SNC (quelle que soit l'évolution ultérieure de cette poussée) chez l'enfant vacciné contre le VHB pour différentes périodes suivant la vaccination.

Les cas inclus dans l'étude étaient des patients pour lesquels un premier épisode aigu démyélinisant (EAD) du système nerveux central (SNC) était diagnostiqué entre janvier 1994 et décembre 2003.

Les témoins indemnes d'EAD du SNC (12 au maximum pour chaque cas) tirés au sort dans la population générale étaient appariés avec les cas sur l'âge ( $\pm$  6 mois), le sexe et la localisation géographique.

Les informations sur les antécédents médicaux et les pathologies sous-jacentes des cas et des témoins ont été recueillies au moyen d'un questionnaire standardisé. La validation du statut vaccinal était basée sur une copie des pages du carnet de santé par la famille. La date de référence utilisée pour la comparaison des antécédents de vaccination était celle correspondant au premier épisode d'EAD du SNC du cas.

La comparaison des cas et des témoins pour les antécédents de vaccination contre le VHB précédant cette date de référence a été réalisée en utilisant une régression logistique conditionnelle.

#### **Résultats**

Au total, 403 patients avec un diagnostic d'EAD du SNC confirmée à partir de l'examen des documents médicaux ont été identifiés. L'analyse a pu être réalisée chez 349 cas en mesure de fournir une copie de leur carnet de vaccination et 2941 témoins.

Les résultats ne montrent pas d'augmentation du risque de survenue d'un premier épisode démyélinisant inflammatoire aigu chez les enfants dans les trois années qui suivent la vaccination contre le VHB, le résultat étant même très proche de la signification statistique dans le sens d'une *réduction* du risque : OR = 0,74 ; IC95 % [0,54-1,02] ni dans les années suivantes (OR = 0,93 ; IC95% [0,65-1,31]).

Cependant, une analyse en sous-groupe des enfants ayant respecté le calendrier vaccinal fait apparaître un risque significativement augmenté de survenue d'épisodes démyélinisants (OR = 1,74 ; IC95 % [1,03-2,95]) et de SEP (OR = 2,77 ; IC95% [1,23-6,24]) plus de trois ans après la vaccination chez les enfants vaccinés par Engerix B®.

#### **Discussion**

Les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance ont été informés des conclusions de l'expertise du groupe d'experts épidémiologistes *ad hoc*, qui s'est tenu le 24 septembre 2008. Ils ont considéré que cette étude avait été réalisée selon une méthodologie satisfaisante avec, en particulier, une vérification soigneuse des antécédents de vaccination et des diagnostics de démyélinisation du SNC. Néanmoins, des réserves importantes vis-à-vis des résultats des analyses en sous-groupes de cette étude ont été soulevées et discutées :

- 1) compte tenu de l'ensemble des analyses de sous-groupes réalisées, et donc de la multiplicité des tests qui ont été effectués (environ 160), il existe une augmentation très importante du risque de première espèce, et la probabilité de détecter une association significative par le simple fait du hasard est donc très élevée. Ce problème de multiplicité des tests est d'autant

plus préoccupant que ces analyses ont été réalisées sans que les résultats principaux soient significatifs et sans test d'interaction.

Il est également à noter que les résultats concernant la SEP publiés en 2007 sur l'ensemble de la population (sans restriction aux seuls observants vis-à-vis du calendrier vaccinal) ne montraient pas d'association avec la vaccination.

- 2) la justification de l'analyse restreinte aux enfants observants au calendrier vaccinal officiel n'apparaît pas claire. Elle semble reposer sur l'hypothèse d'un possible biais de réponse des témoins, en faveur d'enfants globalement mieux vaccinés que la population générale, ce qui aurait pu entraîner une sous-estimation de l'OR. Il est surprenant que l'hypothèse de ce biais ait été maintenue au vu des résultats donnés par les auteurs sur l'absence de différence de taux d'observance aux recommandations entre les cas et les témoins. Par ailleurs, l'analyse dans le sous-groupe des enfants non observants au calendrier vaccinal, aurait probablement montré un effet « protecteur » du vaccin.

Aussi, il aurait été souhaitable de compléter l'analyse en introduisant la variable « observance » dans le modèle d'analyse multivariée afin de pouvoir discuter de l'influence du statut vaccinal global de l'enfant sur la relation entre le statut vaccinal spécifique contre l'hépatite B et le risque de SEP.

- 3) les analyses en sous-groupes conduisent à réduire considérablement les effectifs et les résultats mis en évidence par les auteurs ne concernent finalement qu'une part minoritaire de la population initialement incluse dans l'étude. Dans ces sous-analyses, le nombre de cas de démyélinisations aiguës et de SEP confirmées sont respectivement de 163, soit 46,7% de l'effectif initial et de 72, soit 48 % de l'effectif initial des enfants avec une SEP confirmée. L'ensemble de ces diminutions d'effectifs comporte un risque inévaluable de biais de sélection.

Par ailleurs, près de la moitié des témoins a été exclue afin de maintenir l'appariement des cas et des témoins pour le modèle de régression logistique conditionnelle. En particulier, dans l'analyse chez les compliants, c'est beaucoup plus que la moitié des témoins qui ont été retirés. Les auteurs ne discutent pas ce point alors qu'il aurait été possible, dans une analyse de sensibilité par exemple, de ne plus tenir compte de l'appariement mais d'ajuster sur ces variables dans le cadre d'une régression logistique non conditionnelle.

- 4) une augmentation du risque dans le sous-groupe observant aux recommandations vaccinales ne trouve pas d'explication très plausible sur le plan médical. Elle pourrait suggérer une interaction entre la vaccination VHB et les autres vaccinations ce qui n'est pas en accord avec les connaissances scientifiques actuelles.

- 5) les résultats des analyses réalisées en fonction du délai entre la vaccination et la survenue d'un événement démyélinisant aigu ne montrent pas de cohérence. En effet, dans la sous-analyse des enfants observants aux recommandations vaccinales, l'OR est de 0,45 (IC95% = [0,20-1,01]) pour un délai compris entre 1 et 2 ans soit presque une protection significative tandis qu'il passe à 1,50 (IC95% = [0,93-2,43]) lorsqu'un délai de plus de trois ans avant l'épisode est considéré. Ce même constat est également retrouvé avec les épisodes de SEP. D'autre part, ces résultats n'apparaissent pas non plus cohérents avec les résultats de Hernan *et al.* qui étaient augmentés de façon significative dans la période  $\leq 3$  ans. Ici, ils ne sont pas augmentés lorsqu'une période  $\leq 3$  ans avant l'épisode est considérée.

- 6) conclure à une différence entre Engerix B® et les autres vaccins parce que le lien avec le risque de SEP est significatif pour Engerix B® et non significatif pour les autres vaccins procède d'une erreur d'interprétation. En l'absence d'un test d'interaction significatif, une telle conclusion est très contestable, et les intervalles de confiance des OR des différents vaccins se chevauchant largement, une interaction significative ne pourrait être démontrée.

## **Point sur les notifications spontanées de sclérose en plaques colligées chez l'enfant âgé de 15 ans ou moins vacciné contre le l'hépatite B durant la période d'analyse de l'étude (J.L. IMBS, CRPV Strasbourg)**

Les chiffres de vente pour la tranche d'âge 15-16 ans n'étant pas disponibles, seul le taux annuel de notifications de SEP chez les enfants de 15 ans ou moins a pu être estimé, soit 0 à 1,36/100 000 vaccinés. Ce taux est comparable à celui estimé en considérant les vaccins contre le VHB les plus prescrits : 0,45/100000 pour Engerix B® 10 et 0,64/100000 pour Genhevac B®. Ces valeurs n'indiquent pas qu'Engerix B® soit plus à risque que Genhevac B®.

## **Évaluation des hypothèses mécanistiques pouvant soutenir un lien entre une vaccination contre le VHB et des EAD du SNC (V. Gazin, D. Masset, Département de Toxicologie, Afssaps)**

Une présentation sur les vaccins contre le VHB recombinants monovalents commercialisés en France (R. Gibert, DLC Afssaps) a été suivie d'une présentation sur les hypothèses mécanistiques.

Sur le plan mécanistique, les auteurs de l'étude cas-témoins avancent deux hypothèses pour expliquer une éventuelle différence de risque entre les vaccins Engerix B® et GenHevac B® :

- un mimétisme moléculaire entre les protéines neuronales et les antigènes vaccinaux et/ou les protéines de levures contaminantes issues du système de production.
- le déclenchement d'une réaction auto-immune par les protéines de levure contaminantes.

Il est à noter que seul le vaccin Engerix B® est produit à partir de levures, GenHevac B® étant produit sur cellules mammifères CHO. L'élément majeur en défaveur d'une implication des protéines de levure est que les levures constituent un système de production courant de produits de biotechnologie qui n'est pas, à ce jour, suspecté d'engendrer des EAD. Par ailleurs, l'interaction de l'antigène vaccinal avec une protéine de levure serait détectée lors du contrôle qualité au niveau de la libération des lots vaccinaux.

L'hypothèse d'un mimétisme moléculaire entre les antigènes vaccinaux (AgHBs) et la Myelin Basic Protein (MBP) neuronale a été testée en comparant informatiquement les séquences en acides aminés: aucune similarité n'a été détectée, allant en défaveur d'un mimétisme moléculaire. Cependant, Faure *et al.* (2005) suggérait que des fragments de polymérase pourraient être produits de manière "accidentelle" à côté des antigènes vaccinaux, et que ceux-ci pourraient contenir des séquences analogues à la MBP susceptible d'engendrer une réaction auto-immune. D'après cette hypothèse le risque serait plus important avec le vaccin GenHevac B® par rapport à Engerix®, ce qui n'est pas cohérent avec les résultats de l'étude qui suggèreraient l'inverse.

Une hypothèse supplémentaire retenue par le groupe d'immunotoxicologie *ad hoc* de l'Afssaps implique l'induction par les antigènes vaccinaux d'une protéine d'enveloppe de rétrovirus endogène apparenté au MSR (Multiple Sclerosis associated RetroVirus) qui agirait comme activateur du système immunitaire et provoquant la levée de la tolérance envers les protéines endogènes. Cette hypothèse se base sur le fait que 1) dans 80% des SEP, la protéine d'enveloppe du rétrovirus est retrouvée dans le sérum, 2) dans des études expérimentales chez l'animal, l'injection de cette protéine avec un adjuvant vaccinal et un peptide de myéline produit des effets analogues aux SEP humaines. Cependant, le rôle de cette protéine d'enveloppe dans la survenue des SEP reste à être démontré (cause, conséquence ou co-incidence).

En l'état actuel des connaissances, il n'apparaît donc pas de mécanisme physiopathologique solide soutenant l'hypothèse d'un lien de causalité entre la vaccination contre le VHB et la survenue d'EAD, mais des pistes de recherches existent. Ainsi, l'évaluation de la capacité des antigènes vaccinaux à induire l'expression de la protéine d'enveloppe du rétrovirus dans un système expérimental *in vitro* pourrait être mise en œuvre.

## **Actualisation des données sur l'épidémiologie de l'hépatite B en France (D. Levy-Bruhl, InVS)**

Un représentant de l'Institut de Veille Sanitaire (D. Levy-Bruhl) a présenté une actualisation des données sur l'épidémiologie de l'hépatite B en France reflétant la situation en population générale et dans les populations à risques. La couverture vaccinale chez les nourrissons n'a jamais été supérieure à 30 %. Pendant la campagne en milieu scolaire (1994-1998), la couverture vaccinale était d'environ 76 % et la couverture vaccinale des principales populations à risque de l'ordre de 40 %.

L'évolution de la couverture vaccinale depuis 1998 montre des taux insuffisants chez le nourrisson (<30 %), le pré-adolescent (environ 40 %) et dans les populations à risque.

En France, depuis la réintroduction de la déclaration obligatoire (DO) des infections aiguës par le VHB, le nombre de cas annuels rapportés de 2003 à 2007 est stable (140 à 180 en moyenne). Corrigée pour la sous-notification, l'incidence de l'hépatite B aiguë est estimée entre 600 et 800 cas /an contre environ 8500 cas/an avant 1994. Cette nette diminution s'observe également en ce qui concerne les transplantations hépatiques pour hépatite B fulminante (près de 20/an au début des années 90 contre 2/an en 2002). Ces résultats sont donc en faveur d'un impact bénéfique de la campagne de vaccination contre le VHB mise en œuvre à partir de 1994. Des estimations du nombre d'hépatite B et de complications évitées depuis 1994 par la vaccination des enfants jusqu'à 16 ans sont en cours de validation et seront présentées le 2 octobre devant le Comité Technique des vaccinations et le Haut Conseil de la Santé Publique.

### **Conclusion des débats de la Commission Nationale**

Après en avoir délibéré, la Commission Nationale de Pharmacovigilance a adopté (23 voix pour, 7 abstentions et 1 voix contre) les éléments de conclusion suivants :

- le résultat principal de cette étude ne montre pas d'association chez l'enfant entre l'exposition à une vaccination contre le VHB et un épisode de démyélinisation aiguë centrale ;
- en raison des multiples limites évoquées lors de la séance, la Commission Nationale de Pharmacovigilance considère que les résultats de l'analyse du sous-groupe d'enfants ayant respecté le calendrier vaccinal présentent les caractéristiques d'un résultat fortuit ;
- le rapport bénéfice/risque de la vaccination contre le VHB, quel que soit le vaccin contre l'hépatite B, ne saurait être remis en cause sur la base de ce seul résultat d'analyse de sous-groupe dans la population pédiatrique.

La Commission a jugé néanmoins souhaitable de poursuivre le suivi national de pharmacovigilance des vaccins contre le VHB.

Enfin, la Commission sera tenue informée de l'évolution de la réflexion sur les travaux immunotoxicologiques menés par le groupe d'experts de l'Afssaps.