



Une absence de lien entre vaccination contre l'hépatite B et la survenue de sclérose en plaques

Collège-Lycée

Édition 1 - 2021 - Eric Trehou

Intentions

À partir d'un exemple concernant la question du lien entre vaccination anti-hépatite B et survenue de sclérose en plaques, il s'agit ici de parcourir, en première approche, différents niveaux de preuve sous la forme d'éléments issus de différents articles scientifiques. Une pyramide des preuves, outil d'évaluation de la qualité de la preuve en médecine, peut constituer un bilan méthodologique ou être mise en œuvre dans le cas où celle-ci est déjà connue des élèves.

Corrélations

Niveaux de preuve

Débats

L'hésitation vaccinale: un continuum relevant d'une décision complexe¹

La décision de se faire vacciner ou non (ou faire vacciner un proche) repose sur un mélange complexe de facteurs culturels, psychosociaux, spirituels, politiques et cognitifs. Les raisons d'hésiter face à la vaccination peuvent se classer en 3 catégories : manque de confiance (en l'efficacité, la sécurité, le système ou les décideurs), complaisance (perception d'un risque faible d'acquiescer une maladie pouvant être prévenue par un vaccin) et manque de commodité (l'offre, l'accessibilité et l'attrait des services d'immunisation, y compris les heures, l'endroit, la langue et le contexte culturel).



FIGURE 1

Les facteurs intervenant dans l'acceptabilité vaccinale

Comme pour d'autres décisions engageant notre santé ou celle de nos proches, on peut comprendre que l'hésitation vaccinale ou l'acceptabilité vaccinale (suivant la façon de présenter les choses, le 2^e terme étant plus positif) constitue un continuum, ici entre refus total et acceptabilité pour tous les vaccins, et relève donc d'une décision complexe qu'il serait illusoire de réduire à un simple manque de connaissances. Pour autant, le professeur de SVT peut jouer un rôle dans cette décision, implicitement ou explicitement. Il convient donc d'y réfléchir.

La posture du professeur face à l'hésitation vaccinale : une réponse tacitement laïque se bornant au registre des faits

De la même façon que la science nous dit ce qui est et non ce qui doit être (« le cœur méthodologique de la science est amoral, tacitement laïque et ne relève pas du discours sur les valeurs », lire Lecointre² p 77 à ce sujet), il s'agit de la même façon pour le professeur de science de s'astreindre à rester dans le même registre, celui des faits, afin de se « borner à l'instruction³ ».

Ainsi, concernant la vaccination, comme pour de nombreux autres sujets abordés en SVT (sexualité, alimentation, biodiversité, choix énergétiques, ...), le professeur veillera à s'en tenir aux éléments objectifs qui, associés aux principes moraux ou religieux de chacun, ainsi qu'aux lois en vigueur, permettent à tout individu de faire ses choix personnels en connaissance de cause. Aller au-delà, par exemple ici en poussant explicitement les élèves à se faire vacciner, ou en exposant son cas personnel, reviendrait à sortir, précisément, de la neutralité laïque.

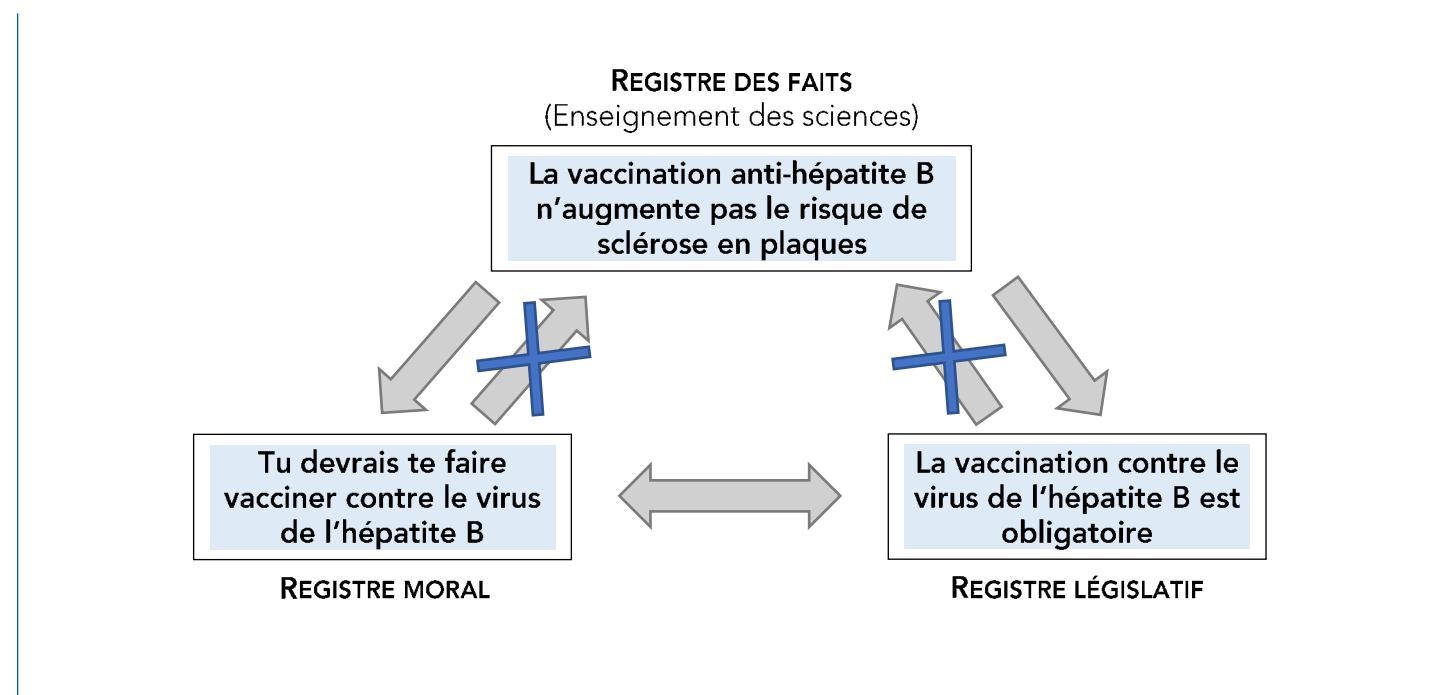


FIGURE 2

Rapports entre le registre des faits, le registre moral et le registre législatif (d'après Rojat, in Lecointre¹, modifié)

Une loi en vigueur depuis le 1er janvier 2018, rend la vaccination contre l'hépatite B obligatoire avant l'âge de 18 mois. Elle est exigible pour l'entrée ou le maintien en collectivité à partir du 1er juin 2018 pour tout enfant né à partir du 1er janvier 2018.

Questionner un effet secondaire possible d'un vaccin par une approche rigoureuse, documentée en explicitant le niveau de preuve

Une actualité vaccinale, comme la campagne de vaccination 2021 dirigée contre le virus SARS-CoV2, ou la promotion de la vaccination contre le papillomavirus humains (HPV), de même que l'enseignement d'une partie de programme concernant la vaccination, peuvent conduire certains élèves à évoquer en classe des effets secondaires « bien connus » de certains vaccins, questionnant voire relayant ainsi un des arguments fréquents du discours vaccinosceptique. Le lien, soi-disant « démontré », entre la vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) et la survenue de sclérose en plaques (SEP), est par exemple fréquemment convoqué pour justifier sinon d'une méfiance envers la vaccination en général, du moins d'une hésitation vaccinale.

Loin de nier la possibilité (théorique, au moins) d'effets secondaires graves d'un vaccin (voir quelques cas d'effets avérés, ou non, dans un article du Monde⁴ ; à voir comment citer l'un ou l'autre cas avéré pour ne rien cacher), il s'agit de traiter cette question par une pensée méthodique (avec les réserves habituelles de l'exercice d'un esprit critique, le scepticisme s'exerçant a priori envers les affirmations de ceux – les porteurs du discours vaccinosceptique- remettant en cause une vaccinotherapie validée par les agences sanitaires après différentes phases de tests, évaluation par les pairs des publications liées à ces tests et progressivement études épidémiologiques plus vastes, plutôt que le contraire). Une approche rigoureuse nécessite ainsi de ne pas aborder cette question des effets secondaires de la vaccination de façon générale mais vaccin par vaccin (en 1^{ère} approche, sans aller jusqu'à la ligne de production d'une marque de vaccin donné), effet secondaire par effet secondaire suspecté (il n'y a pas de réponse générale, que ce soit dans un sens ou dans l'autre).

Il s'agit ensuite de s'appuyer explicitement sur la littérature scientifique existante, en prenant en compte les limites de celle-ci. Il faut donc aussi être capable de répondre, au moins le temps de se documenter, « je ne sais pas » ou de faire mention d'un niveau de preuves à partir des données épidémiologiques existantes pour tel ou tel vaccin récent ou peu utilisé (par exemple concernant les vaccins à acides nucléiques contre le virus SARS-CoV2).

L'intention est donc ici de montrer comment on peut traiter rigoureusement cette question, en explicitant le niveau de preuve ; en première approche. Une pyramide des preuves¹⁶, outil d'évaluation de la qualité de la preuve en médecine, peut constituer un bilan méthodologique ou être mise en œuvre dès le départ dans le cas où celle-ci est déjà connue des élèves. Il est à rappeler qu'il n'appartient qu'aux experts du domaine de juger de la qualité d'une preuve scientifique : cela nécessite en effet de posséder des connaissances sur les méthodes du domaine en question et sur leur applicabilité, en plus des connaissances disciplinaires. D'autres ressources pédagogiques développées permettent de se familiariser également avec les niveaux de preuve voire d'aller plus loin dans l'exploration des niveaux de preuve⁵.

Le choix de s'intéresser à la question pour un lien supposé concernant un vaccin utilisé depuis de nombreuses années dans le monde (lien entre VHB et SEP), permet de s'appuyer sur une littérature scientifique conséquente, et qui est arrivée à un haut degré de consensus scientifique, repris par les agences sanitaires. Ainsi, le site gouvernemental Vaccination Info Service (site Web conçu sous l'égide de Santé publique France, établissement public sous tutelle du Ministère chargé de la Santé et s'appuyant notamment sur l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé, ANSM) indique sur son site en date du 28.03.2018 (Mis à jour le 12.04.2018) : «Les données constituées depuis plus de quinze ans permettent d'écarter avec une grande sûreté un lien entre vaccination contre le virus de l'hépatite B et la survenue d'une sclérose en plaques»⁶.

Les documents proposés permettent de passer en revue différents niveaux de preuve concernant le lien VHB-SEP, d'un article scientifique récent étudié isolément (« une étude dit que », niveau de preuve faible), à une petite revue de littérature (« plusieurs études disent que », niveau de preuve modéré), pour finir avec une méta-analyse (« un ensemble d'études disent que », niveau de preuve élevé) et des avis d'agences sanitaires (le choix ici est d'en rester à une première approche, sans rentrer dans le type d'étude épidémiologique, on s'intéresse cependant aux effectifs des différentes études) :

- Le document 1 correspond à une étude récente (2019)⁷. Une analyse collective permet de rappeler au besoin ce qu'est un article scientifique et le principe de la méthodologie suivie en soulignant au moins les effectifs pris en compte. La conclusion donne le NON (pas d'association VHB-SEP). On pourra ajouter par ailleurs que cette étude montre même un effet protecteur de certaines vaccinations (contre la grippe saisonnière notamment) concernant la survenue de SEP.

- Le document 2 présente les conclusions de douze articles scientifiques publiés entre 1999 et 2014 en précisant les effectifs utilisés pour chaque étude. Ces éléments fournis proviennent d'un article en ligne du site Vaccination Info Services déjà évoqué⁶. Il est à noter qu'on ne peut retenir de conclusions pour Hernan (2004) et Mikaeloff (2009) pour de trop faibles effectifs pris en compte, à rejeter donc (ni oui, ni non donc pour ces deux études). Toutes les études retenues donnent le NON.

- Le document 3 présente certains résultats et la conclusion d'une méta-analyse (la plus récente, 2018)⁸. On a vu précédemment que toutes les études ne se valent pas, rien qu'en s'intéressant à l'effectif pris en compte. Des experts ont effectué une revue systématique de la littérature scientifique concernant le lien VHB-SEP et ont notamment pris les différences d'effectifs en compte avec d'autres éléments de méthodologie, sous forme d'une pondération. L'intervalle d'incertitude du résultat chiffré de cette méta-analyse inclut la valeur 1 donc NON. On se rapproche là d'un haut niveau de consensus scientifique.

- Le document 4 présente l'avis de quelques agences de santé, qui valident également l'absence de lien.

- En ouverture, on peut aussi signaler que des recherches actuelles⁹ explorent le lien entre microbiote et sclérose en plaques (en plus de l'exploration des facteurs génétiques connus depuis plus longtemps).

Ce qui peut expliquer l'origine et la persistance d'une association VHB –SEP pour le grand public

Quelques éléments :

1. Le vaccinoscepticisme suit l'histoire de la vaccination depuis ses débuts au XIXème s, et not. en France depuis 1879 alors que l'idée d'obligation vaccinale est discutée au Parlement¹².

2. Le discours vaccinosceptique est porté par des acteurs hétérogènes qui ont pour point commun d'y trouver un intérêt, le plus souvent idéologique, financier ou politique¹².

Rappel historique concernant la VHB : En 1992, l'OMS recommande la vaccination « universelle » des nourrissons et/ou des préadolescents à tous les pays. En France, un programme de vaccination est lancé en 1994-1995 ciblant principalement les nourrissons (introduction dans le calendrier vaccinal) mais incluant un programme de rattrapage en milieu scolaire de 10 ans pour les préadolescents. Cette durée de 10 ans permet aux nourrissons nouvellement vaccinés d'intégrer le milieu scolaire visé par cette campagne.

3. En France deux évènements ont marqué les esprits¹² :

- Le 1^{er} est la suspension d'une campagne de vaccination massive des collégiens contre l'hépatite B (commencée en 1994) après que des cas d'atteintes démyélinisantes (sclérose en plaques) ont été notifiés aux services de pharmacovigilance. Le climat de suspicion a conduit le ministre de l'époque (Bernard Kouchner) à suspendre la campagne de vaccination malgré l'absence de preuves d'un lien entre le vaccin et les cas signalés.

Dans le détail¹³ : La vaccination a ainsi concerné des tranches d'âge où la fréquence de cette maladie est la plus élevée. À cette même période, la sclérose en plaques est inscrite sur les listes « Affection Longue Durée » ce qui a pu donner une impression d'augmentation du nombre de cas. En juillet 1996, 249 cas d'atteintes démyélinisantes centrales dont la SEP développés après l'injection du vaccin anti-VHB sont signalés aux autorités sanitaires. En parallèle, la même année une thèse de médecine lyonnaise considérée comme peu rigoureuse intitulée « Accident de la vaccination contre l'hépatite B » vient alimenter le débat et sert de prétexte aux ligues anti-vaccinales pour déclencher une polémique relayée par un journal acquis à cette cause. Une pétition circule incluant des médecins. En 1997, une association de victimes du vaccin contre l'hépatite B « REVAHB » est créée en France à l'initiative d'un médecin généraliste. Le 1^{er} octobre 1998, dans la précipitation et sans concertation avec les instances compétentes, le ministre de la santé Bernard Kouchner, suspend la vaccination en milieu scolaire face à l'inquiétude de la population. Il n'est toutefois pas revenu sur le fait de vacciner les nourrissons et les sujets à risque. Cette décision est mal comprise et interprétée comme une condamnation de la vaccination anti VHB, alarmant l'opinion d'autres pays. Il y a une perte de confiance majeure de la part de la population générale mais aussi des professionnels de santé.

- L'échec de la campagne de vaccination contre la grippe H1N1 en 2009-2010. Outre les erreurs et les maladroites politiques, la sécurité du vaccin a été remise en cause après qu'une soixantaine de personnes ont développé des narcolepsies postvaccinales (liées à un même site de production du vaccin).

4. La lenteur évolutive de la sclérose en plaques donne lieu à des risques d'association temporelle si la vaccination est pratiquée à l'âge de l'apparition habituelle de la maladie, entre 15 et 40 ans⁶ : la détection de la sclérose en plaques suit alors de près la vaccination d'où la tendance à en faire une relation de causalité alors que rien ne le prouve à priori). La vaccination à un âge plus jeune (cas actuel) permet de diminuer considérablement ce risque d'association fortuite.

5. Les conclusions scientifiques sont parfois prises en compte de façon paradoxale dans le domaine judiciaire⁶ lorsque, par exemple, des professionnels de santé atteints de SEP qu'ils estiment secondaire au vaccin anti-VHB font une démarche d'indemnisation.

La Cour européenne de justice a d'ailleurs estimé, en 2017, que le fait qu'il n'existe pas de preuve scientifique ne doit pas complètement fermer la porte à une possible indemnisation d'un plaignant.

Autrement dit, le fait que la justice indemnise au cas par cas ne signifie pas qu'il existe un lien entre vaccination et sclérose en plaques.

6. De façon plus générale, différentes études montrent que l'hésitation vaccinale augmente avec le rejet des gouvernants¹⁴.

7. De façon plus générale, différents biais cognitifs peuvent intervenir¹⁵, notamment « le biais d'omission, qui stipule qu'en cas de doute, la solution intellectuelle la plus simple est de ne rien faire. Prendre le risque d'une action dangereuse est jugé moins acceptable que l'inaction. Un parent s'en voudra plus d'avoir fait courir un risque à son enfant de par son action, plutôt que de n'avoir rien fait et qu'un problème survienne. Cela est d'autant plus vrai dans les familles croyantes où les événements à venir sont supposés régis par une entité céleste et donc indépendants de leur volonté ».

<p>Consigne et déroulement envisageable</p>	<p style="text-align: center;">Titre</p> <p>La question du lien entre vaccination contre le virus de l'hépatite B et la survenue de sclérose en plaques.</p> <p style="text-align: center;">Contexte</p> <p>Les campagnes de vaccination anti-hépatite B lancées au début des années 1990 ont constitué une avancée majeure en matière de santé publique et ont ciblé diverses populations (adultes à risque, nouveau-nés, adolescents). Cependant, le débat public est toujours actif sur un lien possible entre ce vaccin et survenue de sclérose en plaques chez des sujets auparavant en bonne santé alors qu'un consensus scientifique s'appuyant sur de nombreuses et robustes données épidémiologiques a été établi.</p> <p style="text-align: center;">Question</p> <p>En mettant en œuvre une pensée méthodique, faites-vous une opinion concernant un lien éventuel entre vaccination contre l'hépatite B et la survenue de sclérose en plaques.</p> <p style="text-align: center;">Consigne</p> <p>Vous répondrez à la question posée en vous intéressant à ce que nous dit la science (et éventuellement : mais aussi en cherchant à expliquer la persistance de l'idée de ce lien en France actuellement).</p> <p style="text-align: center;">Documents fournis progressivement (à chaque fois concernant le lien VHB-SEP)</p> <p>Résumé traduit d'un article scientifique récent (2019)⁷; revue des conclusions de 12 articles scientifiques (1999-2014)⁶ ; extraits d'une méta-analyse récente (2018)⁸.</p> <p style="text-align: center;">Déroulement (durées indicatives)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mise en situation à partir d'une actualité vaccinale questionnant les effets secondaires possibles d'un vaccin et présentation de quelques données initiales (10') - Analyse collective du document 1 (5') - Succession de temps individuels/échanges au sein de petits groupes/échanges au sein de la classe à partir du document 2 (15') - Analyse collective du document 3 (10') - Synthèse collective finale (10')
<p>Conseils possibles du professeur (parcours pas à pas)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Relevez ce que nous dit la science : Relevez pour chaque document les conclusions des recherches menées sous forme d'un tableau récapitulatif (nombre total de sujets étudiés, conclusion quant au lien entre vaccination contre l'hépatite B et la survenue de sclérose en plaques. Comparez le niveau de preuve des différents documents. - Recherchez ce qui peut expliquer l'origine et la persistance d'une association VHB-SEP pour le grand public [Éventuellement].
<p>Principaux attendus</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Comprendre les niveaux de preuve en matière de santé humaine; - Calibrer sa confiance suivant un continuum vs. tout ou rien.
<p>Articulation avec les programmes</p>	<p>Collège, Cycle 4, SVT, Argumenter l'intérêt des politiques de prévention et de lutte contre la contamination : vaccination</p> <p>Lycée, Première, Enseignement de spécialité SVT, L'utilisation de l'immunité adaptative en santé humaine</p> <p>Lycée, Enseignement scientifique, Objectifs généraux de formation</p>
<p>Message à emporter (Bilan possible)</p>	<p>Schéma de la pyramide des preuves¹⁶.</p> <p>La pyramide des preuves permet d'évaluer le niveau de fiabilité d'une affirmation. Cet outil n'est pas infaillible, mais il constitue la meilleure boussole disponible.</p> <p>Les témoignages n'ont aucune valeur de preuve: cela ne signifie pas que les témoignages ou notre expérience personnelle ne sont à écouter mais qu'ils ne suffisent pas. Le consensus scientifique, plus haut niveau de preuve, permet d'établir la réalité d'un phénomène étudié au-delà de tout doute raisonnable. Il s'appuie sur l'ensemble des conclusions publiées sous forme d'articles dans des revues scientifiques et donc validés collectivement par des experts.</p>
<p>Progressivité</p>	<p>Cette approche est à mettre en lien avec d'autres exemples s'intéressant au niveau de preuve, en distinguant le type d'étude (voir ressources pédagogiques disponibles)⁵.</p>

FIGURE 3
Exploitation possible des supports en classe

La sclérose en plaques est la plus commune des maladies auto-immunes chroniques du système nerveux central. Elle touche plus de deux millions de personnes dans le monde, selon le programme international Global Burden of Disease Study.

Au cours de cette maladie, le système immunitaire (des anticorps) se retourne contre l'organisme et attaque la myéline, la gaine protectrice des neurones du cerveau et de la moelle épinière (le système nerveux central). Les lésions qui en découlent, des plaques, occasionnent des troubles moteurs, sensoriels et cognitifs.

Plusieurs facteurs interviennent, parmi lesquels un événement probablement viral ou bactérien, chez un sujet génétiquement prédisposé à la maladie. Depuis quelques années, des liens sont suspectés entre des anomalies du microbiote intestinal – l'ensemble des microorganismes qui peuplent les intestins – et ce dérèglement de l'immunité.

La prévalence de la maladie augmente avec la latitude (la maladie est rare à l'équateur pour atteindre 0,1 % de la population en Europe circumpolaire, en Finlande 116) selon Hafleur en 2004.

En France elle touche plus de 90 000 personnes au total (prévalence), et environ 5 000 personnes de plus par an (incidence). Soixante-dix pour cent des nouveaux patients sont de jeunes adultes entre 20 et 40 ans, dont près de deux tiers de femmes. Il s'agit de la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune.

FIGURE 4

Quelques données concernant la sclérose en plaques (SEP). Sources: Organisation Mondiale pour la Santé (OMS)¹⁰, Santé publique France¹¹, article du journal de vulgarisation scientifique Pour la Science⁹

L'hépatite B est une infection virale qui s'attaque au foie et peut entraîner une affection aiguë comme une affection chronique de cet organe.

Le virus est le plus souvent transmis par contact avec du sang ou d'autres liquides biologiques, notamment lors de rapports sexuels avec un partenaire infecté, en cas de partage d'aiguilles, de seringues ou de matériel de préparation lors de la consommation de drogues injectables, et en cas de piqûre d'aiguille ou de contact avec des objets tranchants.

En 2015, l'OMS estimait que 257 millions de personnes vivaient avec une hépatite B chronique (prévalence). Cette même année, l'hépatite B avait provoqué, selon les estimations, 887 000 décès, principalement par cirrhose ou par carcinome hépatocellulaire (c'est-à-dire par un cancer primaire du foie). D'après les dernières estimations de l'OMS, la part des enfants de moins de 5 ans présentant une infection chronique par le VHB est passée à un peu moins de 1 % en 2019 contre 5 % environ à l'ère pré-vaccinale (période allant des années 1980 au début des années 2000).

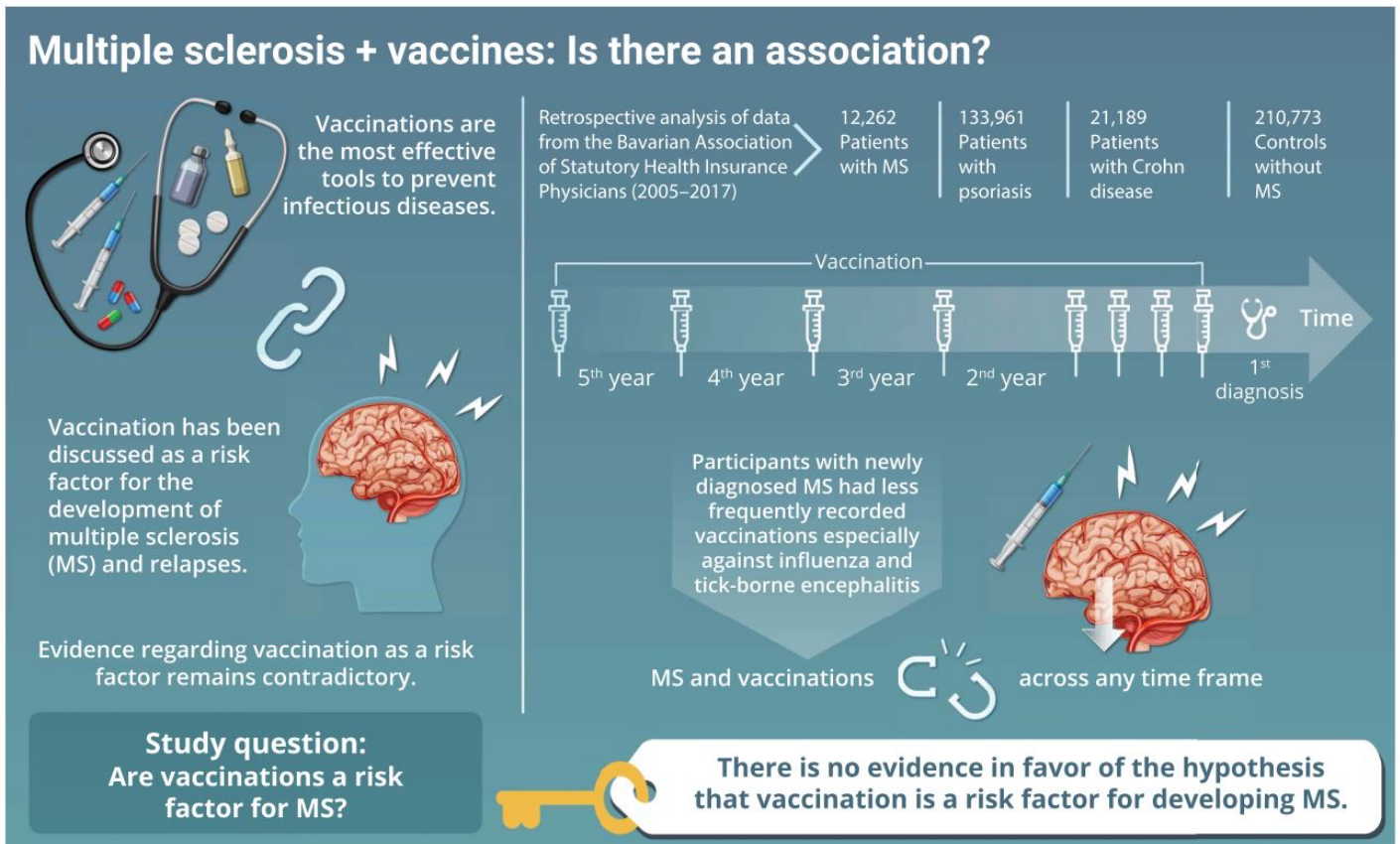
En France, en 2016, le volet virologique « BaroTest » du Baromètre santé 2016 a permis d'estimer, en population générale adulte (18-75 ans) à 135 000 personnes (contre 280 000 en 2004) ayant une hépatite chronique B. Parmi ces personnes, 17,5% savent qu'elles sont atteintes.

L'hépatite B peut être évitée par des vaccins sûrs, disponibles et efficaces ainsi que par la prophylaxie antivirale pendant la grossesse. En France la vaccination contre l'hépatite B est obligatoire pour tous les enfants nés après le 1 juillet 2018 et recommandée jusqu'à l'âge de 15 ans.

FIGURE 5

Quelques données concernant l'hépatite B. Sources : OMS¹⁰, Santé publique France¹¹

Éléments et conclusion d'une étude récemment publiée concernant le lien VHB-SEP
 Référence scientifique : Hapfelmeier, (2019)¹



doi:10.1212/WNL.00000000000008012
 Copyright © 2019 American Academy of Neurology

Neurology®

Des statisticiens ont analysé des données extraites du système d'assurance maladie de Bavière (Allemagne) entre 2005 et 2017. Au total, 223.000 dossiers médicaux ont été analysés: 12.262 patients ont reçu un diagnostic de sclérose en plaques en 2010 ou après, les autres correspondant au groupe «contrôle» (en bonne santé ou atteint d'une maladie de Crohn ou de psoriasis). En parallèle, les chercheurs ont regardé quels étaient les vaccins reçus par chaque individu parmi une dizaine (dont l'hépatite B), ainsi que la date de leur administration.

Conclusion : « Les résultats de notre étude ne montrent pas que la vaccination est un facteur de risque de développer une sclérose en plaques. »

Références, éléments et conclusions de 12 études épidémiologiques ayant interrogé le lien VHB-SEP entre 1999 et 2014 (par ordre chronologique)

Année de publication	Référence de l'article scientifique (Auteur principal, revue scientifique)	Éléments (Type d'étude, effectifs) et conclusion de l'étude
1999	Zipp, <i>Nature Medicine</i> ²	Étude rétrospective comparant l'incidence de maladie démyélinisante chez 27229 sujets vaccinés et 107469 non vaccinés contre le VHB : pas de sur-risque deux mois, six mois, un an, deux ans ou trois ans après vaccination
2000	Sadovnik, <i>Lancet</i> ³	Comparaison de l'incidence de la SEP chez deux populations : les enfants qui avaient 11 à 12 ans sur la période 1986-1992 (288657 enfants, non vaccinés) et les enfants qui avaient 11 à 12 ans sur la période 1992-1998 (289651 enfants, vaccinés à plus de 92%) : pas de différence d'incidence jusqu'à l'âge de 17 ans entre les deux populations
2001	Ascherio, <i>NEJM</i> ⁴	Étude cas-témoins comparant 192 cas de SEP et 645 contrôles : absence de lien entre SEP et vaccin anti-VHB.
2001	Confavreux, <i>NEJM</i> ⁵	Étude rétrospective des facteurs associés à une poussée de SEP chez 643 patients déjà porteurs de cette maladie : pas de sur-risque de poussée dans les deux mois suivant une vaccination anti-VHB.
2002	Touzé, <i>Neuroepidemiol</i> ⁶	Étude cas-témoins comparant 402 cas de maladie démyélinisante et 722 contrôles : pas de sur-risque de première poussée de maladie dans les deux mois suivant une vaccination anti-VHB.
2003	DeStefano, <i>Arch Neurol</i> ⁷	Étude cas-témoins comparant 440 cas de SEP et de névrite optique et 950 témoins : pas de sur-risque de SEP dans l'année ou dans les cinq ans suivant une vaccination anti-VHB.
2004	Hernan, <i>Neurology</i> ⁸	Étude cas-témoins comparant 163 cas de SEP et 1604 contrôles : il y a 3,1 fois plus de vaccinés dans le groupe SEP [IC95% ; 1,5-6,3] mais sur des effectifs trop faibles (11 vaccinés dans le groupe SEP, soit 6,7 % de cette population) pour conclure à un sur-risque.
2007	Mikaeloff, <i>Brain</i> ⁹	Suivi d'une cohorte de 356 enfants ayant eu une première poussée de maladie démyélinisante : pas de sur-risque d'évolution ultérieure vers un diagnostic confirmé de SEP en cas de vaccination anti-VHB
2007	Mikaeloff, <i>Arch Pediat Adol Med</i> ¹⁰	Étude cas-témoins comparant 143 cas de SEP et 1122 témoins : pas de sur-risque de première poussée de SEP dans les trois ans suivant une vaccination anti-VHB.
2009	Mikaeloff, <i>Neurology</i> ¹¹	Étude cas-témoins comparant 349 cas de maladie démyélinisante de l'enfant et 2941 contrôles : pas de sur-risque lié au vaccin anti-VHB, quelle qu'en soit la marque (une analyse <i>a posteriori</i> des patients d'un sous-groupe ayant reçu d'autres vaccins, et parmi eux d'un sous-groupe ayant reçu une marque particulière de vaccin anti-VHB, détecte avec une faible marge de significativité [IC95 % ; 1,03-2,95] un sur-risque, mais cette sous-analyse a été considérée comme invalide sur le plan méthodologique).
2009	Ramagopalan, <i>Euroepidemiology</i> ¹²	Étude cas-témoins comparant 14362 cas de SEP et 7671 contrôles : absence de lien entre SEP et vaccin anti-VHB
2014	Langer-Gould, <i>JAMA Neurology</i> ¹³	Étude cas-témoins comparant 780 cas de maladie démyélinisante et 3885 contrôles : absence de lien entre SEP et vaccin anti-VHB.

Traduction du résumé et extrait de résultats d'une méta-analyse questionnant le lien VHB-SEP. Référence scientifique : Mouchet (2018)¹⁴



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Hepatitis B vaccination and the putative risk of central demyelinating diseases – A systematic review and meta-analysis

Julie Mouchet^{a,*}, Francesco Salvo^a, Emanuel Raschi^b, Elisabetta Poluzzi^b, Ippazio Cosimo Antonazzo^b, Fabrizio De Ponti^b, Bernard Bégaud^a

^a Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team Pharmacoepidemiology, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France
^b Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

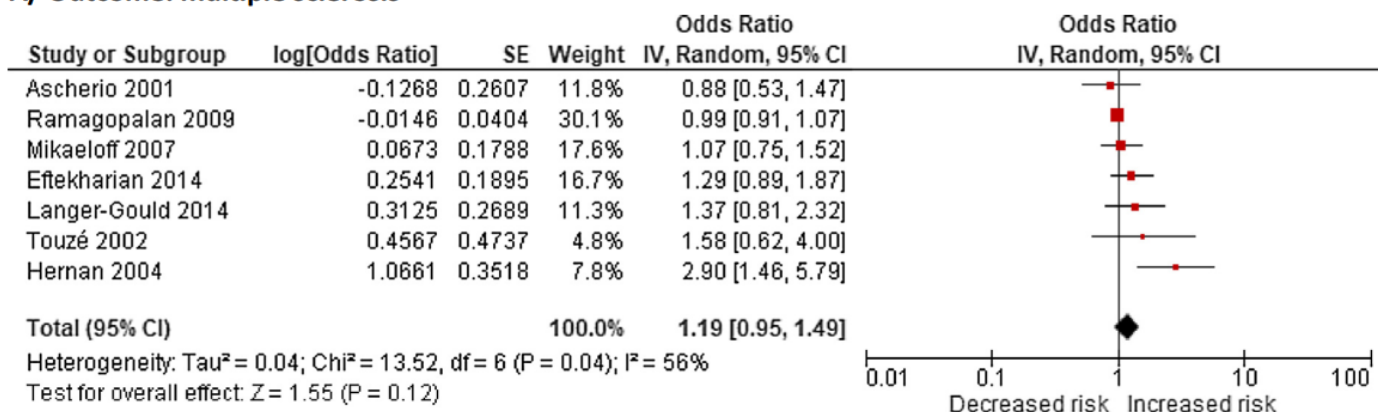
Contexte : On s'intéresse au lien possible entre ce vaccin anti-hépatite B et la survenue de sclérose en plaques. Cette étude fournit une estimation groupée de ce risque basée sur un examen complet et une méta-analyse de toutes les études épidémiologiques disponibles.

Méthodes: Une revue systématique a été menée dans Medline, Embase, ISI Web of Science et la Cochrane Library depuis la création de la base de données jusqu'au 10 mai 2017. Seules les études observationnelles incluant un groupe témoin ont été retenues. En tout le nombre total de sujets pris en compte est de 16 799 cas et 15 908 témoins pour les études cas-témoins et 134 698 personnes pour l'étude de cohorte rétrospective. La sélection des études a été effectuée par deux examinateurs indépendants, les désaccords ayant été résolus par la discussion.

Résultats: Sur les 2804 références examinées, 13 études avec un groupe témoin ont été analysées. Aucune des estimations de risque regroupées pour la sclérose en plaques n'a atteint une signification statistique. En considérant les ratios de risque ajustés, les chiffres non significatifs suivants ont été obtenus: 1,19 (IC à 95%: 0,93 - 1,52) pour la sclérose en plaques.

J. Mouchet et al./Vaccine xxx (2018) xxx-xxx

A/ Outcome: multiple sclerosis



Conclusions: Aucune preuve d'association entre la vaccination contre l'hépatite B et la démyélinisation centrale n'a été trouvée.

Apport méthodologique. Une méta-analyse est un article scientifique (donc dont la méthode suivie et les résultats obtenus sont validés par d'autres experts) qui fait la synthèse d'une série d'études indépendantes sur une même question de recherche. La méta-analyse permet une analyse plus complète par l'augmentation du nombre de cas étudiés et permet d'énoncer une conclusion plus robuste.

Les avis d'agences sanitaires nationales concernant le lien VHB-SEP

La Commission nationale de pharmacovigilance française a estimé, en 2011, que les données scientifiques disponibles n'avaient pas permis de démontrer l'existence d'une association significative entre le risque de survenue d'affections démyélinisantes centrales et la vaccination contre l'hépatite B.

Cet avis est en accord avec les avis rendus par les Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis, le National Health System et le Multiple Sclerosis Trust du Royaume-Uni, le National Center for Immunisation Research & Surveillance australien, ou l'Agence de santé publique canadienne. À ce jour, environ 1,5 milliard de doses de vaccin anti-VHB ont été administrées dans le monde.

Références scientifiques des documents 1 à 3

1. Hapfelmeier, A., Gasperi, C., Donnachie, E., & Hemmer, B. (2019). *A large case-control study on vaccination as risk factor for multiple sclerosis. Neurology*,
2. Zipp F., Weil J.G., Einhaupl K.M. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nature Medicine*, 1999; 5(9): p. 964-965.
3. Sadovnick A.D., Scheifele D.W. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet*, 2000; 355(9203): p. 549-550.
4. Ascherio A., Zhang S.M., Hernan M.A., Olek M.J., Coplan P.M., Brodovicz K., et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 2001; 344: p. 327-332.
5. Confavreux C., Suissa S., Saddier P., Bourdes V., Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 2001; 344(5): p. 319-326.
6. Touze E., Fourrier A., Rue-Fenouche C., Ronde-Oustau V., Jeantaud I., Begaud B., et al. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study. *Neuroepidemiology*, 2002; 21(4): p. 180-186.
7. DeStefano F., Verstraeten T., Jackson L.A., Okoro C.A., Benson P, Black S.B., et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Archives of Neurology*, 2003; 60 (4): p. 504-509.
8. Hernan M.A., Jick S.S., Olek M.J., Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*, 2004; 63(5): p. 838-842.
9. Mikaeloff Y., Caridade G., Assi S., Tardieu M., Suissa S. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain*, 2007;130(Pt 4) : p. 1105-1110.
10. Mikaeloff Y., Caridade G., Rossier M., Suissa S., Tardieu M. Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2007; 161(12): p. 1176-1182.
11. Mikaeloff Y., Caridade G., Suissa S., Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology*, 2009; 72(10): p. 873-880.)
12. Ramagopalan S.V., Valdar W., Dymont D.A., DeLuca G.C., Yee I.M., Giovannoni G., et al. Association of infectious mononucleosis with multiple sclerosis. A population-based study. *Neuroepidemiology*, 2009; 32(4): p. 257-262.
13. Langer-Gould A., Qian L., Tartof S.Y., Brara S.M., Jacobsen S.J., Beaber B.E., et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurology*, 2014; 71(12): p. 1506-1513.
14. Mouchet J, Salvo F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo IC, De Ponti F, et al. *Hepatitis B vaccination and the putative risk of central demyelinating diseases - A systematic review and meta-analysis. Vaccine*. 14 mars 2018;36(12):1548-55.

Outil de référence. Un exemple de pyramide des preuves en médecine.
 Source : Krivine (2019)¹⁶



Références

(voir document-élève 5 pour les références scientifiques complètes utilisées avec les élèves)

1. Shen SC, Dubey V. Répondre à l'hésitation face à la vaccination: Conseils cliniques à l'intention des médecins de première ligne qui travaillent avec les parents. *Can Fam Physician*. 2019;65(3):e91-e98.
2. Lecointre, Guillaume, Savoirs, opinions, croyances, une réponse laïque aux contestations de la science en classe, Belin, 2018.
3. Condorcet, Cinq mémoires sur l'instruction publique (1791), mémoire V.
Version numérique : https://www.laicite-aujourd'hui.fr/IMG/pdf/Cinq_memoires_instr_pub.pdf
4. Article « Les campagnes de vaccination émaillées de ratés, avérés ou non », Cabut S., Foucard S., Morin H., et Santi P., *Le Monde*, 20-21/12/2020
<https://journal.lemonde.fr/data/1185/reader/reader.html?t=1610313894303#!preferred/0/package/1185/pub/1592/page/10/alb/87494>
5. Ressources du Groupe Esprit critique de l'Académie de Strasbourg.
<http://www.svt.site.ac-strasbourg.fr/dossiers/pensee-critique>
6. Article Vaccination info-services, en ligne (Revue de littérature)
<https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Sclerose-en-plaques>
7. Article scientifique (Étude cas-témoin). Hapfelmeier, A., Gasperi, C., Donnachie, E., & Hemmer, B. (2019). A large case-control study on vaccination as risk factor for multiple sclerosis. *Neurology*, 10.1212/WNL.0000000000008012. doi:10.1212/wnl.0000000000008012
<https://n.neurology.org/content/93/9/e908>
Article de vulgarisation correspondant :
<https://sante.lefigaro.fr/article/une-etude-confirme-l-absence-de-lien-entre-vaccins-et-sclerose-en-plaques/>
8. Article scientifique (Méta-analyse). Mouchet J, Salvo F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo IC, De Ponti F, et al. Hepatitis B vaccination and the putative risk of central demyelinating diseases - A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 14 mars 2018;36(12):154855.
9. Guillon N., Sclérose en plaques : une défense venue de l'intestin, *Pour la science*, Janvier 2021
Article en ligne (15/12/2020, consulté le 10/01/2021) : https://www.pourlascience.fr/sd/biologie/sclerose-en-plaques-une-defense-venue-de-lintestin-20606.php?login_success=1#
10. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
11. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d/articles/prevalence-de-l-hepatite-b>
12. Guimier L., Les antivax, des sectes religieuses aux écolos new-age, *Le Un*, 7 octobre 2020.
13. <http://www1.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/les-polemiques-et-les-fake-news-concernant-la-vaccination/sclerose-en-plaques-et-vaccination-contre-l-hepatite-b/>
14. Kieny M.-P., Entretien, *Le Un*, 7 octobre 2020.
15. Rouxel R., Pourquoi cette peur des vaccins, *SPS n°319*, janvier 2017
Article en ligne : <https://www.pseudo-sciences.org/Pourquoi-cette-peur-des-vaccins>
16. Krivine J.-P., La qualité de la preuve en médecine, *Science et pseudosciences*, N°326, octobre-décembre 2018.
Article en ligne publié en ligne le 6 mars 2019, consulté le 10/01/2021: <https://www.pseudo-sciences.org/La-qualite-de-la-preuve-en-medecine>