

La question du lien entre vaccination contre l'hépatite B et la survenue de la sclérose en plaques

Calibrer sa confiance face à une information /une rumeur

E.TREHIOU, 01/2021

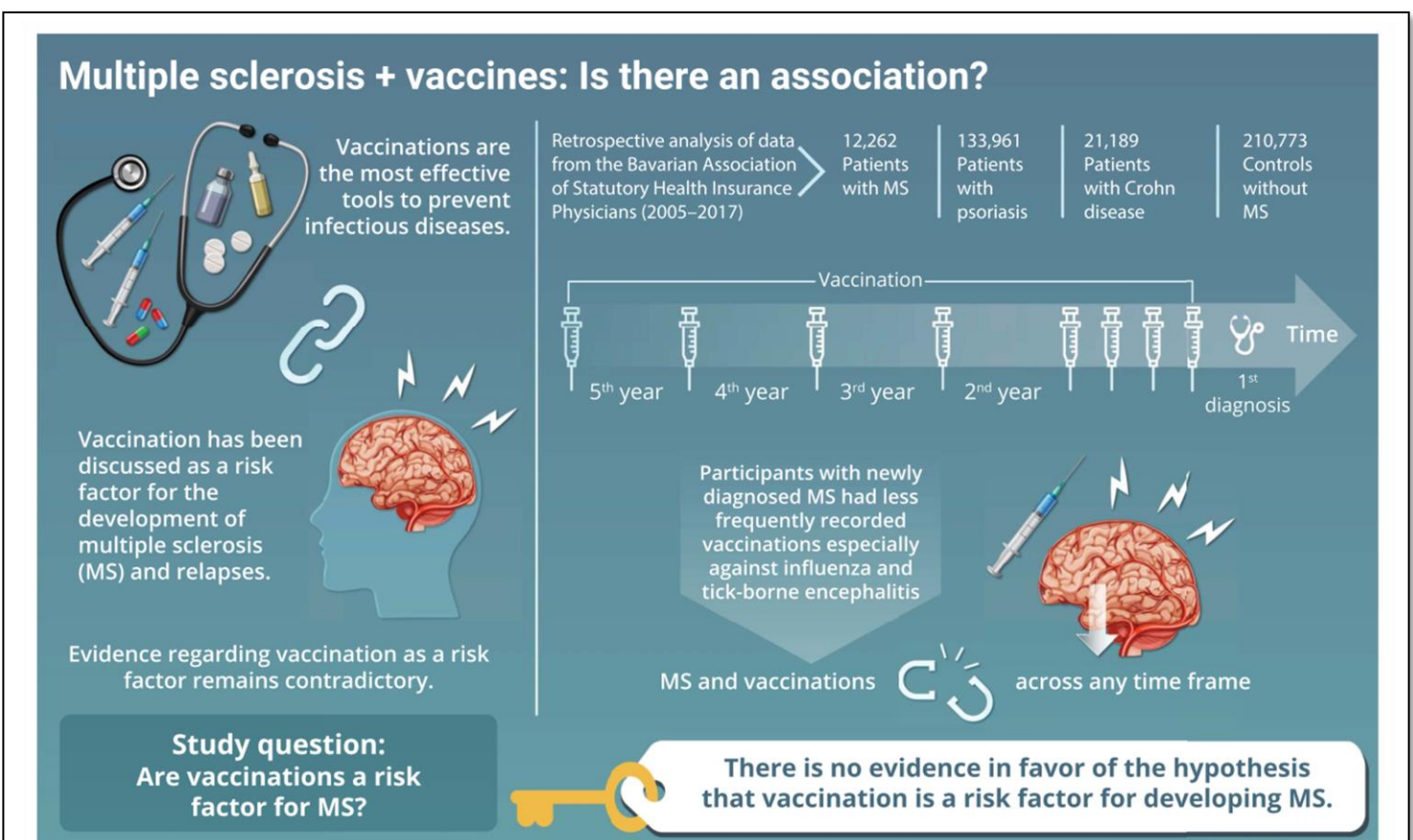
QUESTION : En mettant en œuvre une pensée méthodique, faites-vous une opinion concernant un lien éventuel entre vaccination contre l'hépatite B (VHB) et la survenue de sclérose en plaques (SEP)

Consigne : Vous répondrez à la question posée en vous intéressant à ce que nous dit la science mais aussi en cherchant à expliquer la persistance de l'idée de ce lien en France actuellement.

Les documents (ce que nous dit la science)

☞ Relevez pour chaque document les conclusions des recherches menées sous forme d'un tableau récapitulatif (référence, nombre total de sujets étudiés, conclusion -OUI ou NON -quant au lien entre vaccination contre l'hépatite B (VHB) et la survenue de sclérose en plaques et la survenue de sclérose en plaques (SEP).

☞ Comparez le niveau de preuves des 3 documents.



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. »

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

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.

Document 2. Références, éléments et conclusions de 12 études épidémiologiques ayant interrogé le lien VHB-SEP entre 1999 et 2014 (par ordre chronologique)

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

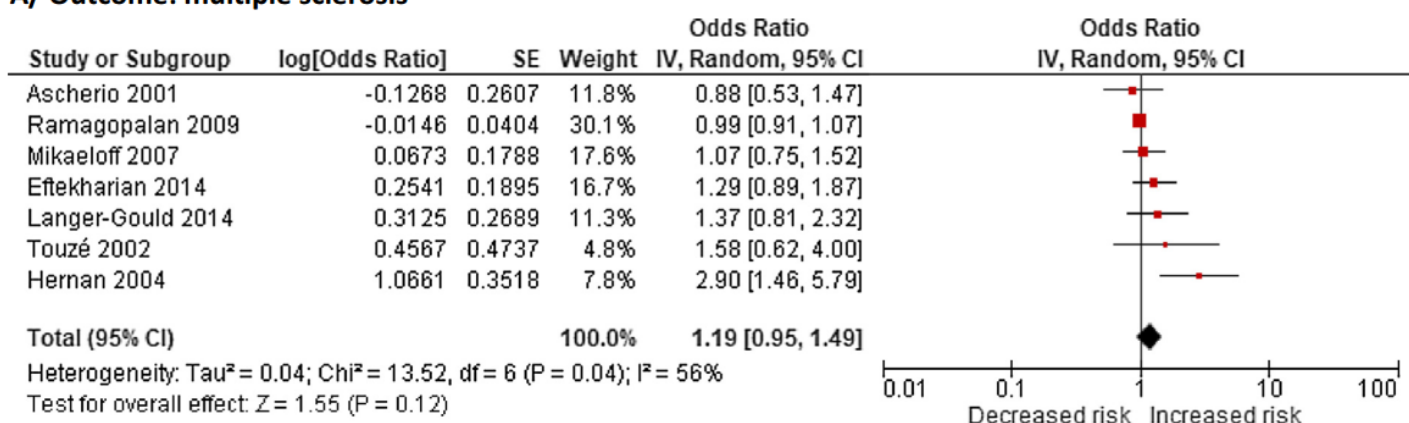
Contexte : On s'intéresse au lien possible entre ce vaccin anti-hépatite B et la survenue de sclérose en plaques. Cette étude fournit une estimation groupée de ce risque basée sur un examen complet et une méta-analyse de toutes les études épidémiologiques disponibles.

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.

Document 3. Traduction du résumé et extrait de résultats d'une méta-analyse questionnant le lien VHB-SEP. Référence scientifique : Mouchet (2018)¹⁴

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.

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.

Document 4. Les avis d'agences sanitaires nationales concernant le lien VHB-SEP

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.

Document 5. Références scientifiques des documents 1 à 3



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