

Vaccination contre le Virus de l'Hépatite B (VHB): avantages et risques potentiels

Stanislas Pol, MD, PhD

Unité d'Hépatologie, Université Paris Descartes,
Inserm U-1016 & Hôpital Cochin, Paris, France

Paris, le 14.10.2010

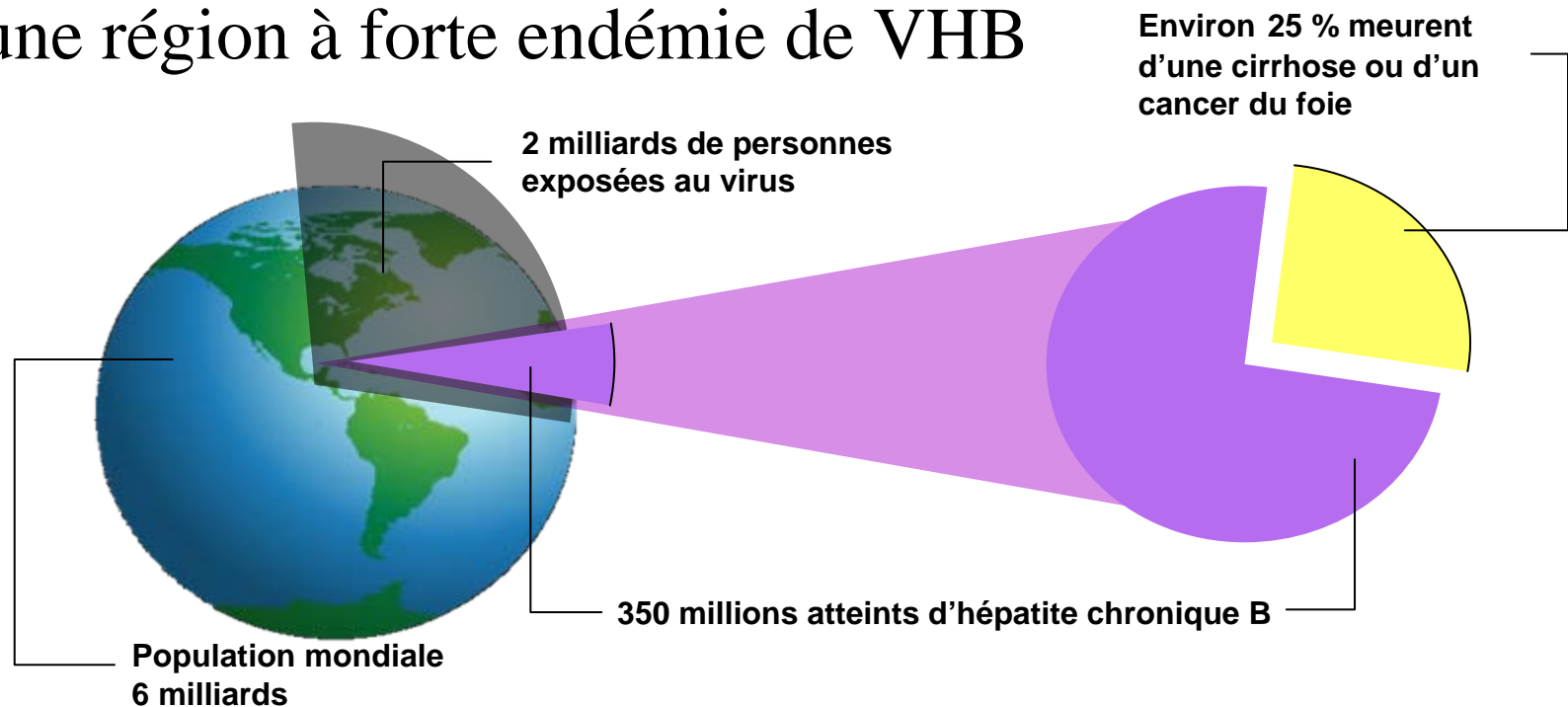


Objectifs du plan Hépatites B et C lancé le 24 Février 2009 par la DGS

- Réduire la morbidité et la mortalité liées aux hépatites chroniques B et C
- Par la combinaison d'une meilleure prévention et d'un dépistage plus accessible
- Tout en améliorant l'accès aux traitements efficaces et les prises en charge
- Actions de surveillance, d'évaluation et de recherche pour piloter cette démarche de santé publique.

Le VHB : Une forte prévalence dans le monde^(1,2)

- Près de la moitié de la population mondiale vit dans une région à forte endémie de VHB

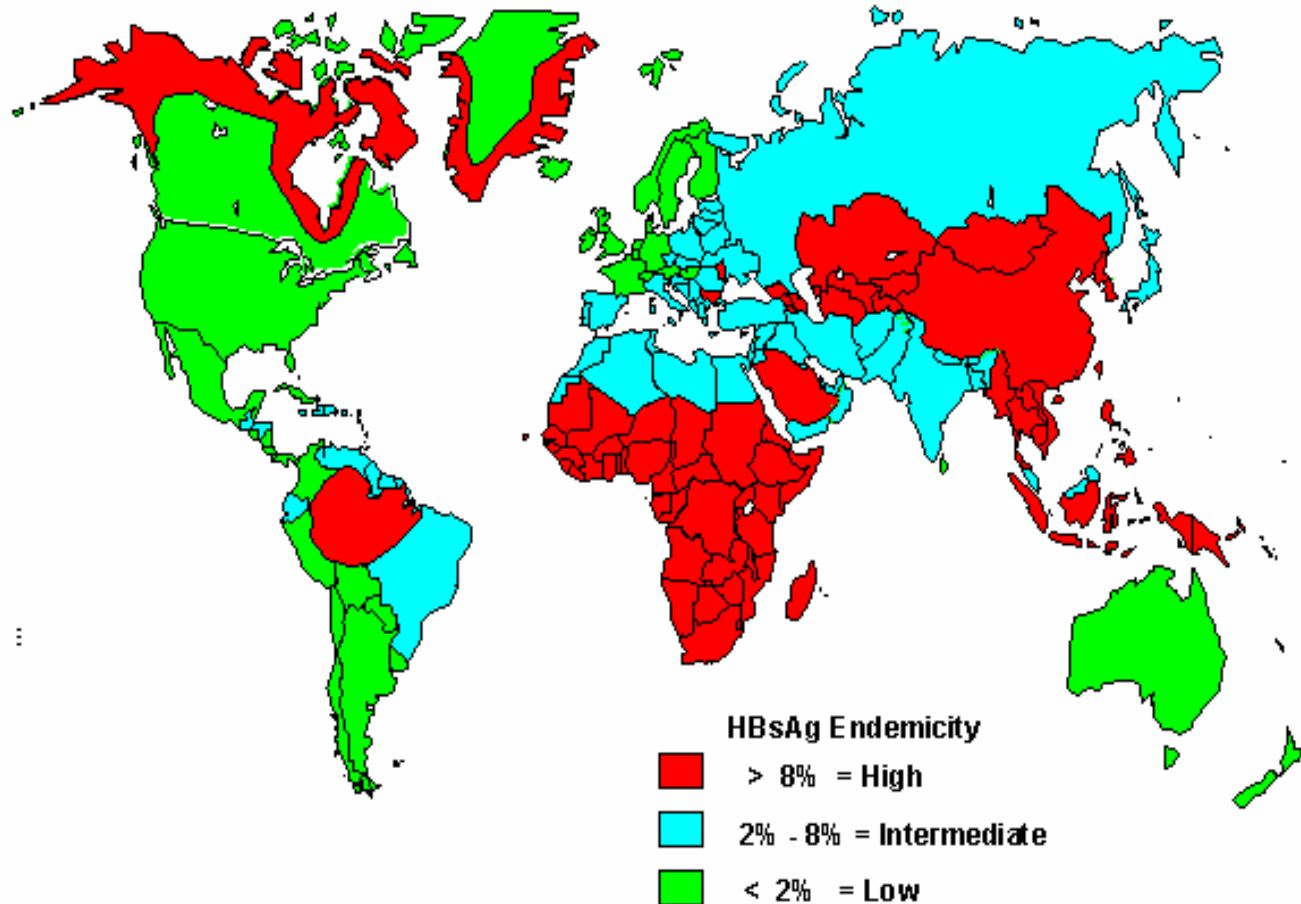


500.000 à 1.200.000 décès chaque année dus à des complications du VHB dans le monde

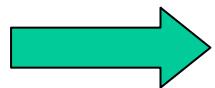
1. Lavanchy D; Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measure; *J Viral Hepatitis* 2004; 11: 97-107.
2. WHO. World Health Organization, Department of communicable Disease Surveillance and response. Hepatitis B. 2002; 1-76.

Epidémiologie du VHB

Geographic Pattern of Hepatitis B Prevalence, 1997

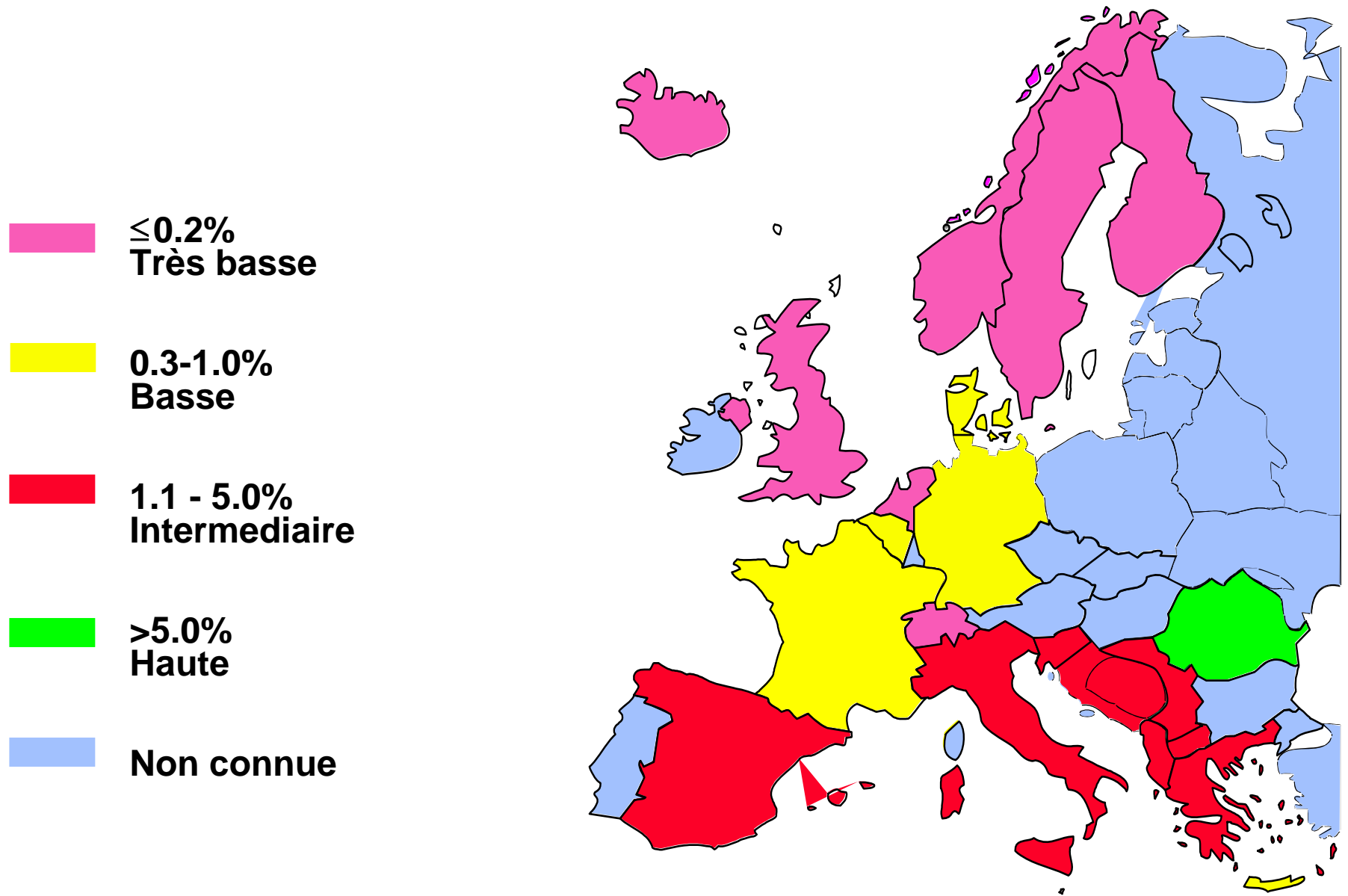


Data as of 06/04/98



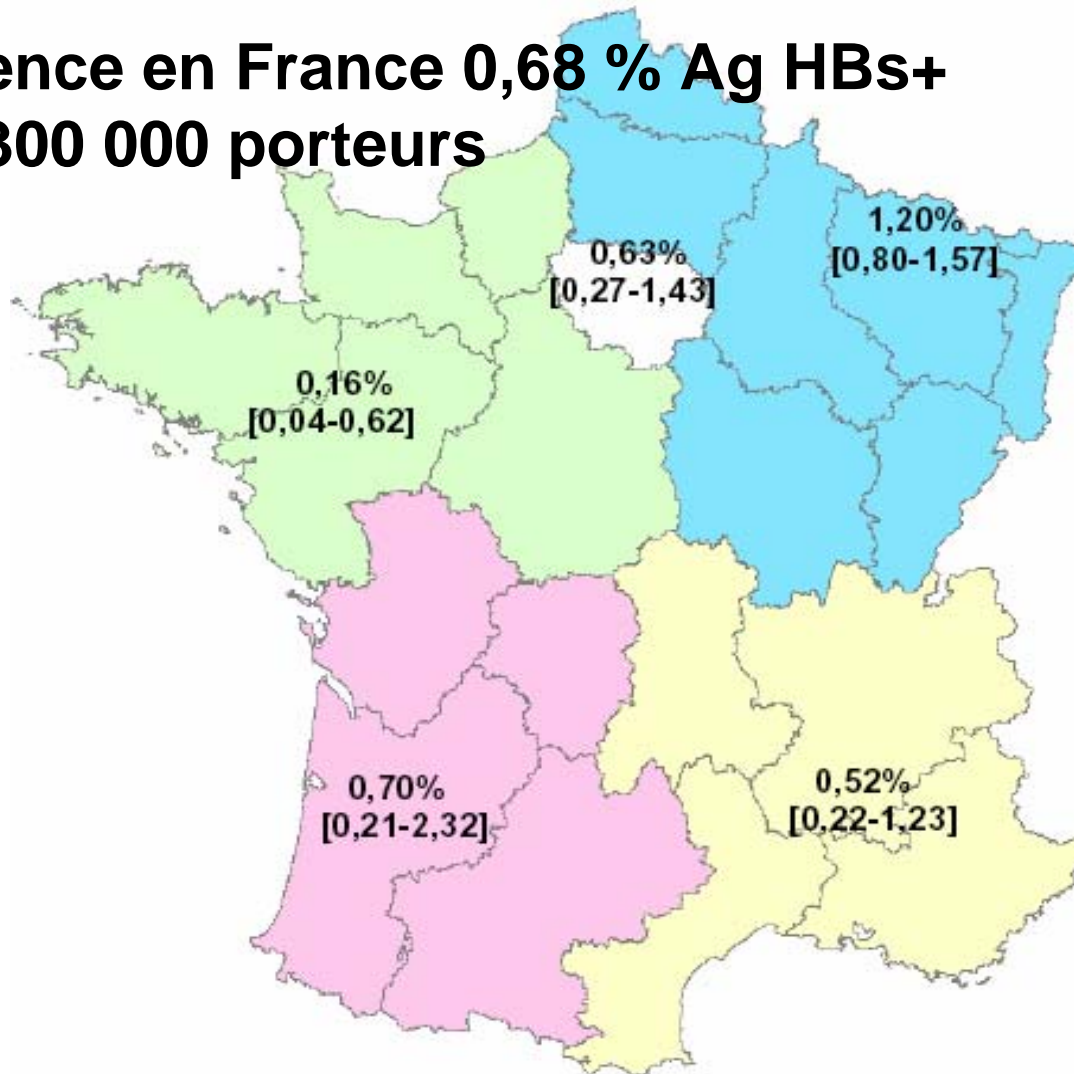
370.000.000 de porteurs chroniques du VHB

Prévalence de l'AgHBs en Europe



Epidémiologie du VHB en France

Prévalence en France 0,68 % Ag HBs+
300 000 porteurs



Rapport INVS 2005 : Estimation du taux de prévalence du portage de l'AgHBs en France (2003-2004)

Épidémiologie en France

En France, 0,7% de la population générale
AgHBs+

en 2001

→ 1507 décès associés au VHC

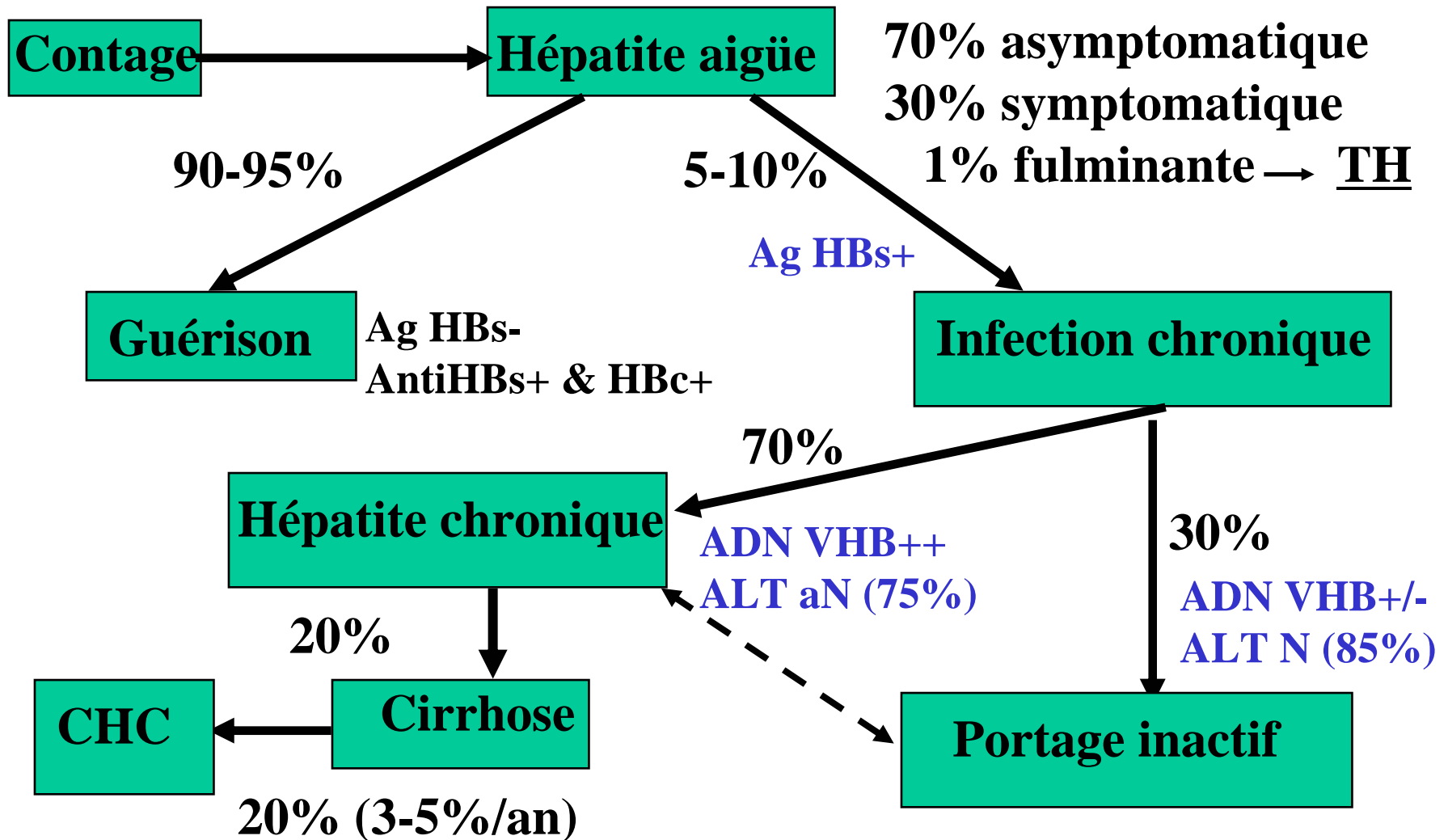
→ 1327 décès imputables au VHB

- Présence d'une cirrhose dans 93% des cas

- Présence d'un CHC dans 35% des cas

- Alcool et VIH : co-morbidités importantes

Histoire naturelle du VHB



Le risque de passage à la chronicité de l'infection à VHB

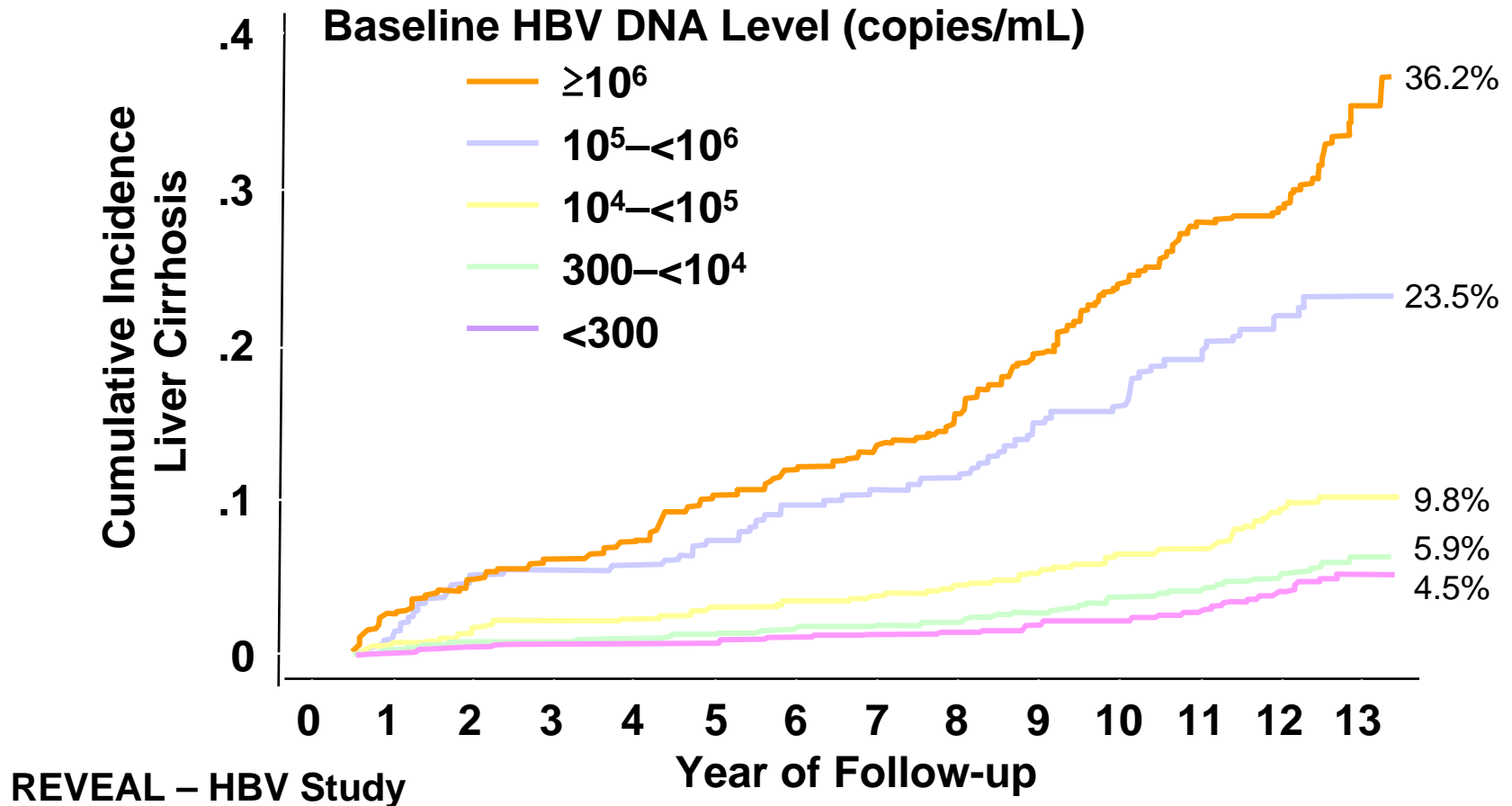
Tableau 1.

Évolution de l'infection à VHB vers la chronicité [1].

Population	Âge, facteurs favorisants	Évolution vers la chronicité
Adultes	Immunocompétents	5 % - 10 %
	Immunodéprimés	30 % → 40 %
	Hémodialysés, diabétiques	45 % → 60 %
Enfants	Nouveau-nés	90 %
	Enfants :	
	- de 0 à 6 mois	70 %
	- de 7 à 12 mois	50 %
	- de 1 à 4 ans	30 %

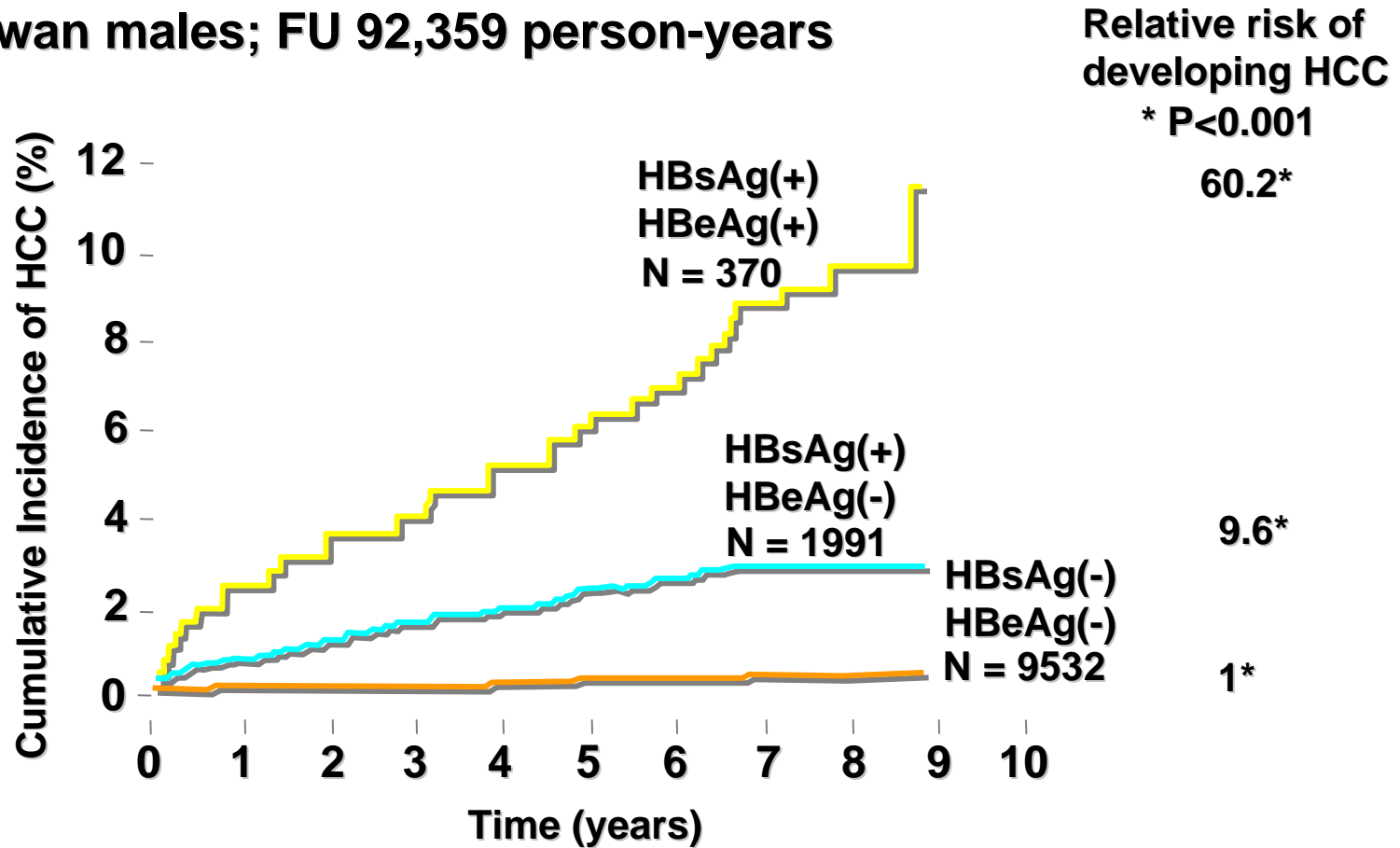
Influence de la réplication sur la morbidité

All participants (N=3,582)



Influence de la réplication sur la morbidité

11,893 Taiwan males; FU 92,359 person-years

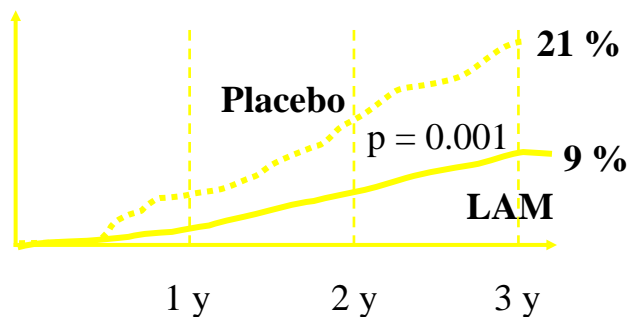


Statut HBe/anti-HBe à l'entrée dans l'étude

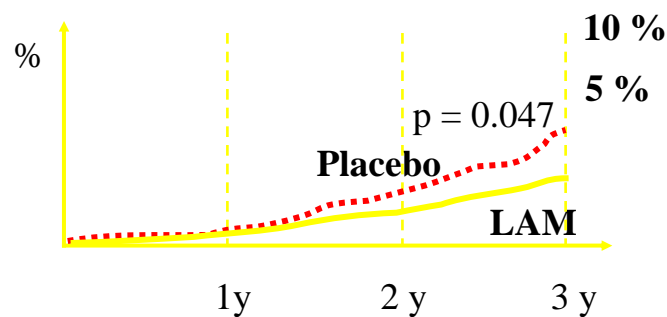
Bénéfices associés à la virosuppression

Randomized study of lam. vs placebo in 651 patients with HBV-related severe fibrosis (Ishak ≥ 4)

ITT disease progression

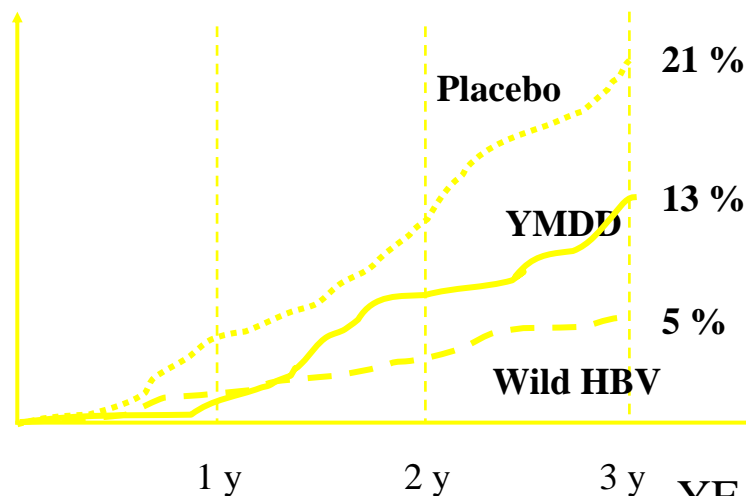


Hepatocellular carcinoma



ITT disease progression

Placebo n = 215
YMDD n = 209 (49 %)
Wild type n = 221



Le traitement antiviral B réduit le risque de CHC

Méta-analyse de 12 études IFN et 4 études d'analogues

	Nombre de CHC		RR	IC 95 %	p
	IFN	PBO			
Population totale	59/1292	131/1450	0,66	0,48-0,89	0,006
Cirrhotique	28/241	102/475	0,51	0,35-0,74	0,001
	Analogues	PBO			
Population totale	31/1125	117/898	0,22	0,09-0,53	0,0008
Cirrhotique	17/436	71/317	0,17	0,04-0,79	0,02
Non cirrhotique	9/488	31/386	0,21	0,10-0,47	0,0001
Sans résistance	9/313	31/410	0,36	0,17-0,77	0,009
AgHBe+	9/445	34/344	0,20	0,09-0,45	< 0,0001

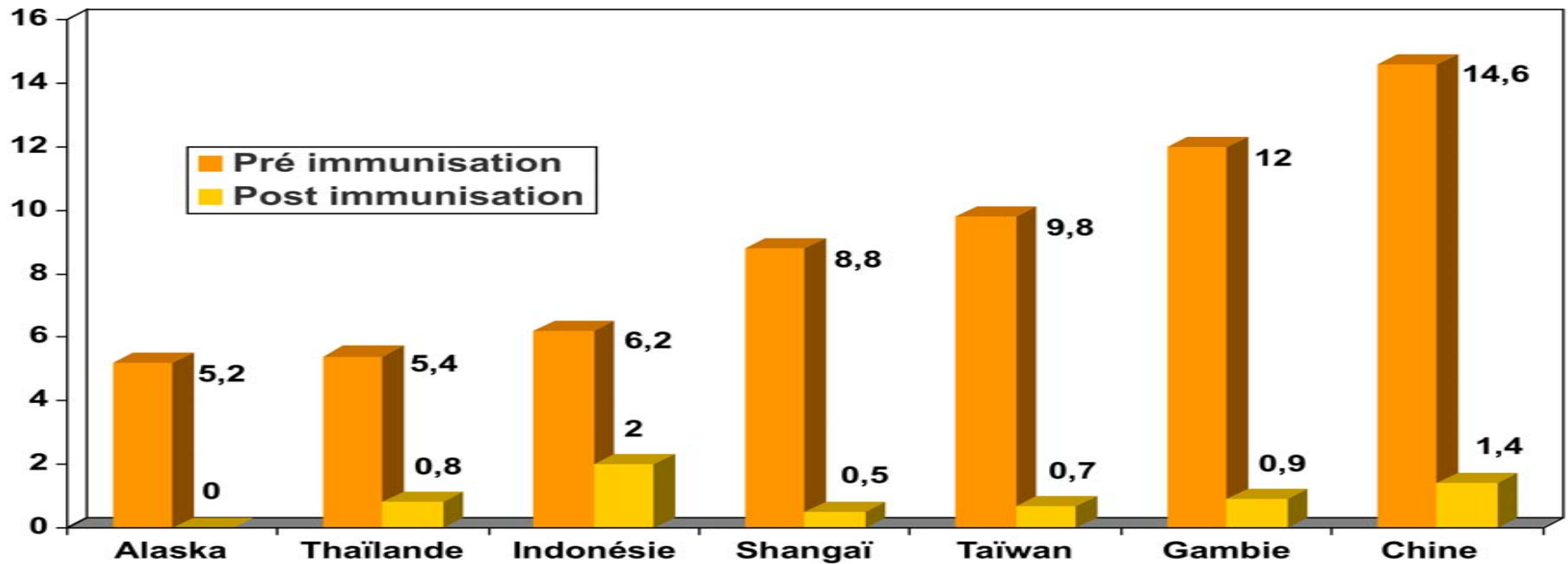
Protection vaccinale contre l'hépatite B :
Quel a été l'impact
de l'introduction de la vaccination ?

Un vaccin qui a démontré son efficacité clinique

- Sur le portage chronique/les infections chroniques
- Sur les hépatocarcinomes
- Sur les hépatites aiguës (dont fulminantes)

Efficacité vaccinales même en zone hyper endémique

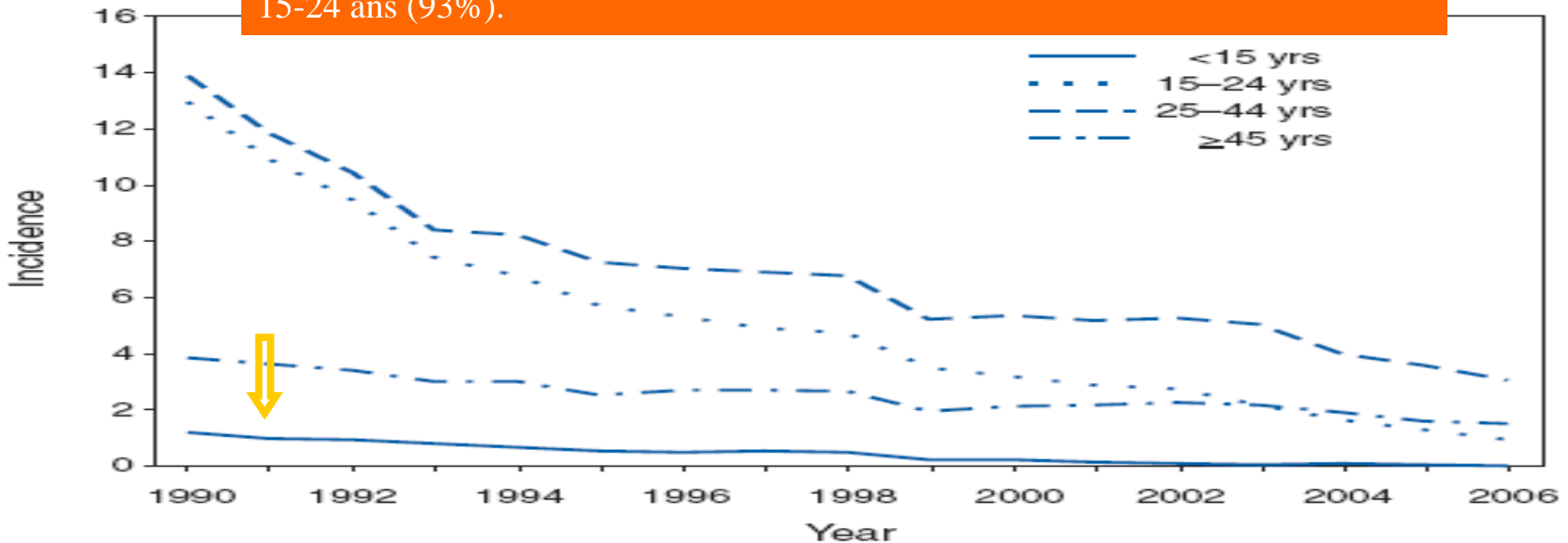
Prévalence de l'AgHBs avant et après introduction de la vaccination dans des régions à haut risque



Parmi ces populations vaccinées, on a obtenu en fonction du taux de couverture (66 à 96 %) des réductions de l'infection chronique allant de 69 à 100 % (moyenne 87 %)

Évolution aux US de l'incidence des hépatites B aiguës entre 1990 et 2006

Depuis 1990, la baisse la plus importante de l'incidence de l'hépatite B aiguë a été observé dans le groupe de sujets de < 15 ans (98%) et dans la tranche d'âge 15-24 ans (93%).

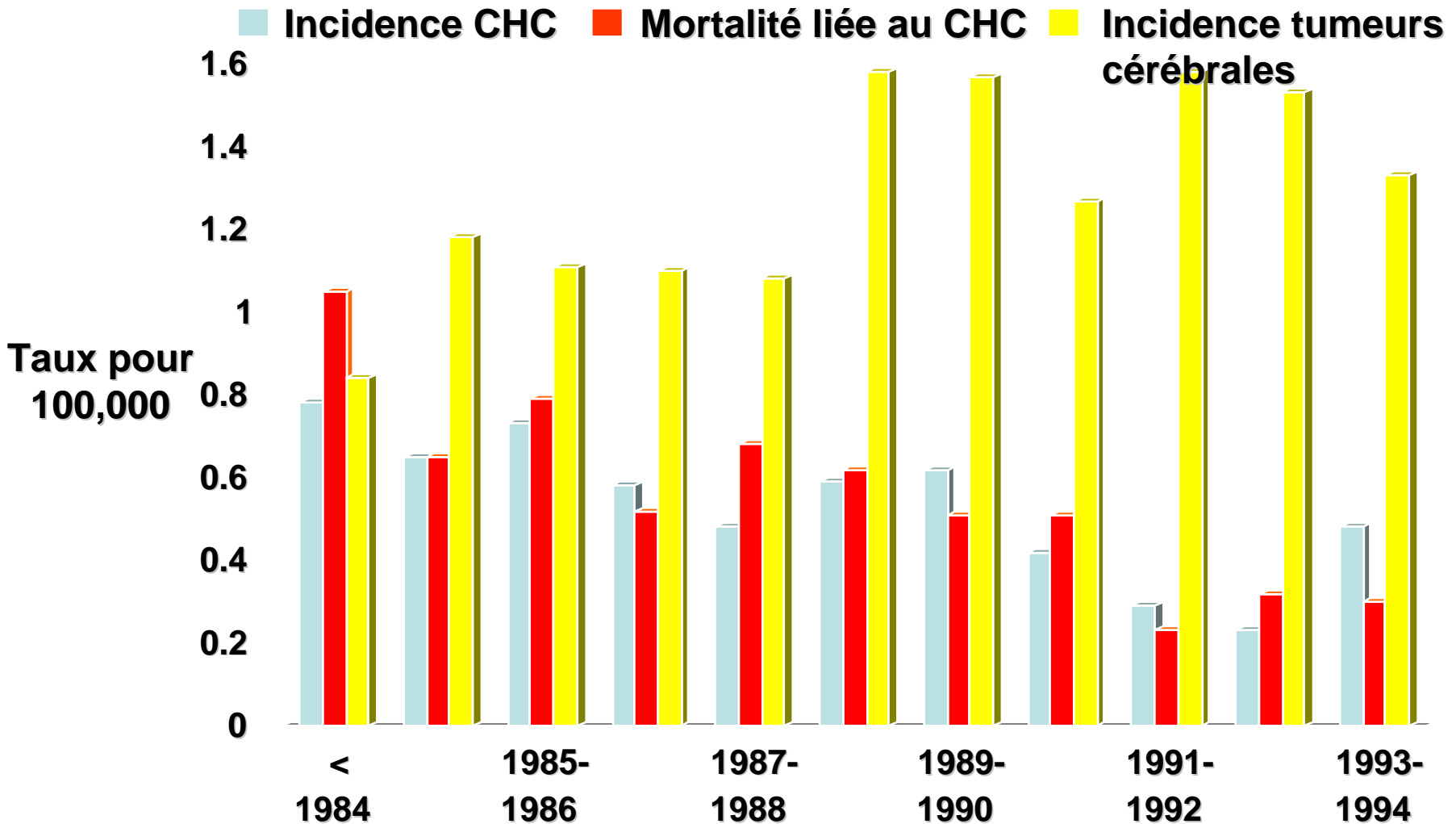


* Per 100,000 population.

La vaccination contre l'hépatite B a été mise en place chez les nourrissons à partir de 1991. La couverture vaccinale des enfants âgés de 19 à 35 mois a augmenté très rapidement avec des taux de plus de 80 % dès 1996 pour atteindre 92,4 % en 2004.

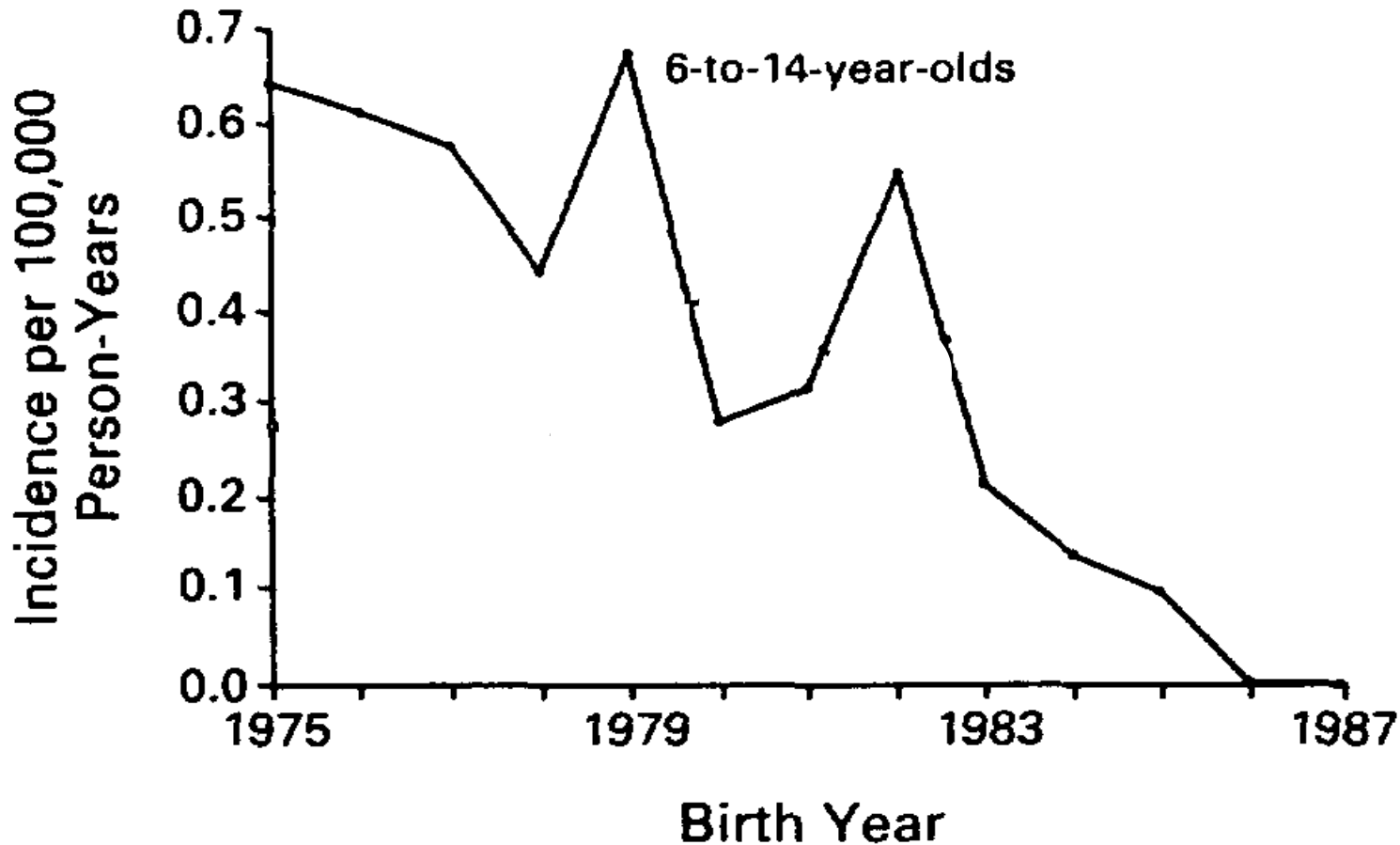
Bénéfices associés à la vaccination

Réduction du taux de carcinome hépatocellulaire (CHC)



Bénéfices associés à la vaccination

Réduction du taux de carcinome hépatocellulaire (CHC)



Augmenter la couverture vaccinale contre l'hépatite B et faire ainsi diminuer l'incidence de l'hépatite B aiguë

- Actuellement, **la vaccination**, disponible depuis plus de 20 ans, **constitue la mesure de prévention la plus efficace contre l'infection par le VHB**
- Un vaccin efficace existe mais il convient, en priorité, de **restaurer la confiance**, notamment des médecins, **vis-à-vis de cette vaccination**

Un bénéfice de la vaccination contre l'hépatite B qui pourrait s'estomper dès 2009

- L'analyse de l'InVS montre également que le bénéfice annuel de la vaccination contre l'hépatite B pourrait diminuer à partir de 2009, si la couverture vaccinale restait à son niveau actuel, d'environ 40 %.
- Les enfants qui avaient été vaccinés dans les années 1990 vont progressivement quitter la tranche d'âge des adultes de 20 à 29 ans, tranche d'âge correspondant à la période de risque maximal d'infection par le virus de l'hépatite B
- Ce constat plaide en faveur d'un renforcement de la mise en œuvre des stratégies de vaccination contre l'hépatite B, à travers en particulier l'amélioration de la couverture vaccinale des enfants et des préadolescents

Augmenter la couverture vaccinale et faire ainsi diminuer l'incidence de l'hépatite B

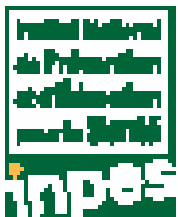
- Les Objectifs :
 - restaurer la confiance des médecins et du public et réaffirmer la place de la vaccination contre l'hépatite B dans la prévention
 - informer les médecins, y compris les pédiatres, sur l'hépatite B, sa fréquence, ses complications, sa mortalité, et sur l'intérêt de la vaccination des enfants et des adolescents (rattrapage), en application des recommandations vaccinales officielles
 - obtenir, d'ici 2012, une augmentation de la couverture vaccinale contre l'hépatite B, notamment dans les cohortes scolaires, chez les nourrissons et chez les usagers de drogues par voie intraveineuse.

Action 1 : Information des médecins relative à la vaccination contre l'hépatite B des nourrissons et des enfants

- La circulation du virus dans une population et la diminution de l'incidence d'une infection à prévention vaccinale sont liées au taux de couverture vaccinale
- La vaccination contre l'hépatite B est recommandée notamment chez les enfants (2 mois à moins de 13 ans)
- Toutefois, la vaccination contre l'hépatite B est peu réalisée en France et différentes données montrent une couverture vaccinale vis-à-vis de l'hépatite B très insuffisante

Des patients souvent très mal informés sur le risque lié à l'hépatite B

- L'hépatite B ne fait pas partie des préoccupations de santé évoquées spontanément,
- Le **niveau de connaissance** des participants est **très faible sur la maladie et ses modes de transmission** et ils s'estiment mal informés,
- On note une **sous-estimation de la gravité et de la prévalence de l'hépatite B** en France.



Des patients favorables à la vaccination et qui font confiance en leur médecin

- La majorité des personnes interrogées semblent favorable à la vaccination mais ne connaissent pas leur propre statut vaccinal,
- La polémique sur le risque de sclérose en plaques est peu connue dans l'échantillon interrogé et ne semble pas constituer un frein à la vaccination,
- Le choix de se faire vacciner, est confié au médecin traitant, perçu comme une source d'information fiable et digne de confiance.



Des médecins qui connaissent l'hépatite B, mais qui ne proposent pas systématiquement la vaccination

- Pour les médecins, l'hépatite B est connue mais n'est **pas perçue comme un enjeu de santé publique majeur**,
- Une attitude « passive » vis-à-vis de la vaccination :
 - Si leur patient demande la vaccination, les médecins interrogés la réalisent volontiers,
 - Mais la majorité d'entre eux ne la proposent pas spontanément car ils pensent que la controverse sur la SEP est ancrée dans les mémoires des patients,
- La question du risque de sclérose en plaques reste très présente sous forme d'un doute persistant.



Vaccination hépatite B... une situation paradoxale ?

- D'après cette étude on observe :
 - d'un côté une population française :
 - demandeuse d'information
 - qui semble prête à recevoir la vaccination contre l'hépatite B
 - et pour qui l'initiative de cette prévention doit émaner du médecin traitant
 - de l'autre côté, des médecins :
 - peu à l'aise avec cette pathologie et ses controverses
 - qui ressentent la population comme globalement réticente

L'OMS a recommandé
dès 1992 la vaccination
généralisée

Où en est la couverture
vaccinale
vis-à-vis de l'hépatite B ?

Taux de couverture vaccinale en 2007 vis-à-vis de l'hépatite B chez les nourrissons

Pays	Vaccination des nourrissons	Taux de CV (3 doses)
Allemagne	Depuis 1995	87 %
Italie	Depuis 1991	96 %
Espagne	Depuis 1992	96 %
Portugal	Depuis 2000	97 %
États-Unis	Depuis 1995	92 %
France	Depuis 1994	29 %

WHO-UNICEF estimates of HepB3 coverage <http://www.who.int/vaccines/globalsummary/immunization/timeseries/tswucoveragehepb3.htm>

L'Observatoire 2008 des couvertures vaccinales des enfants en France et dans les régions



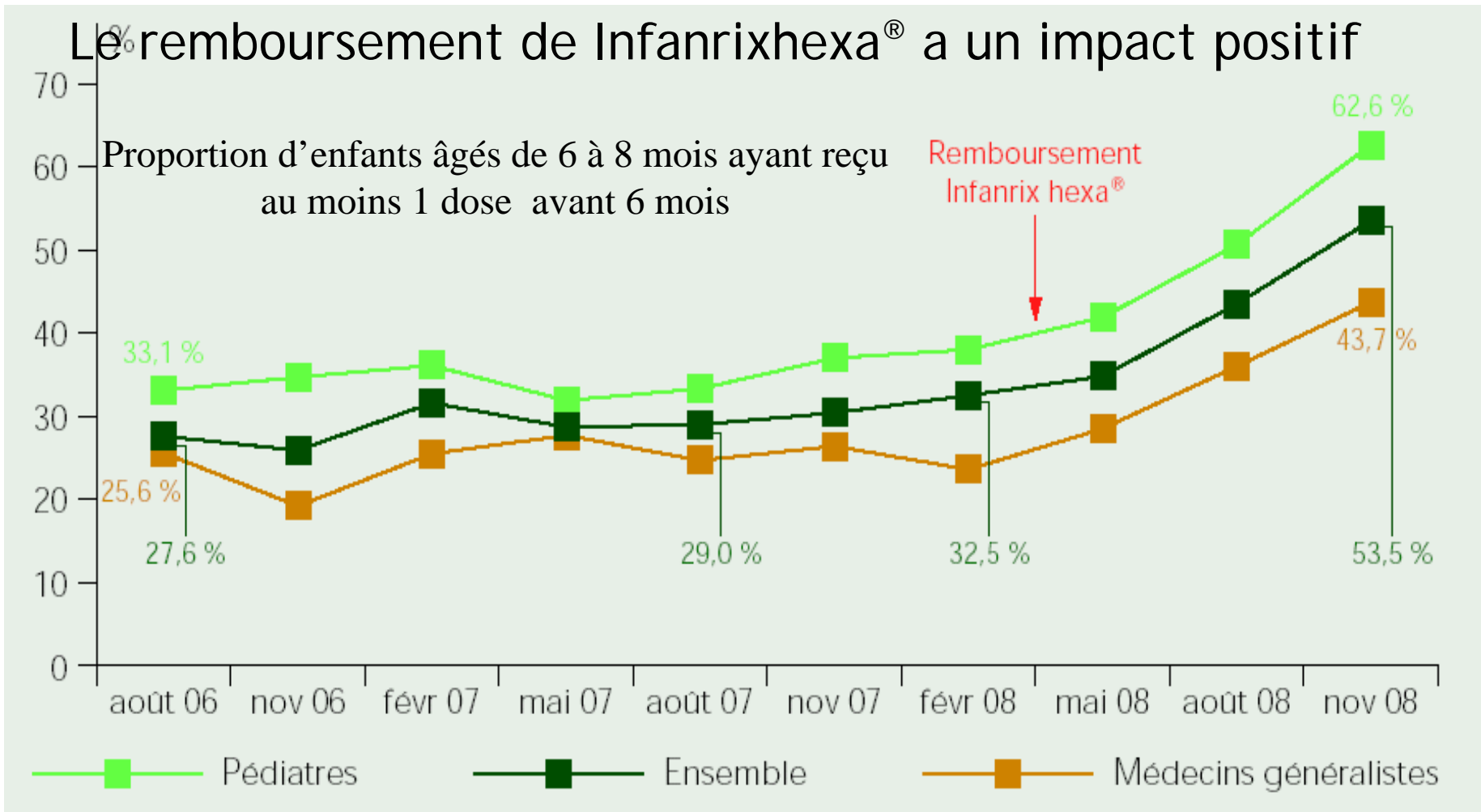
Méthodologie de



VaccinoScopie

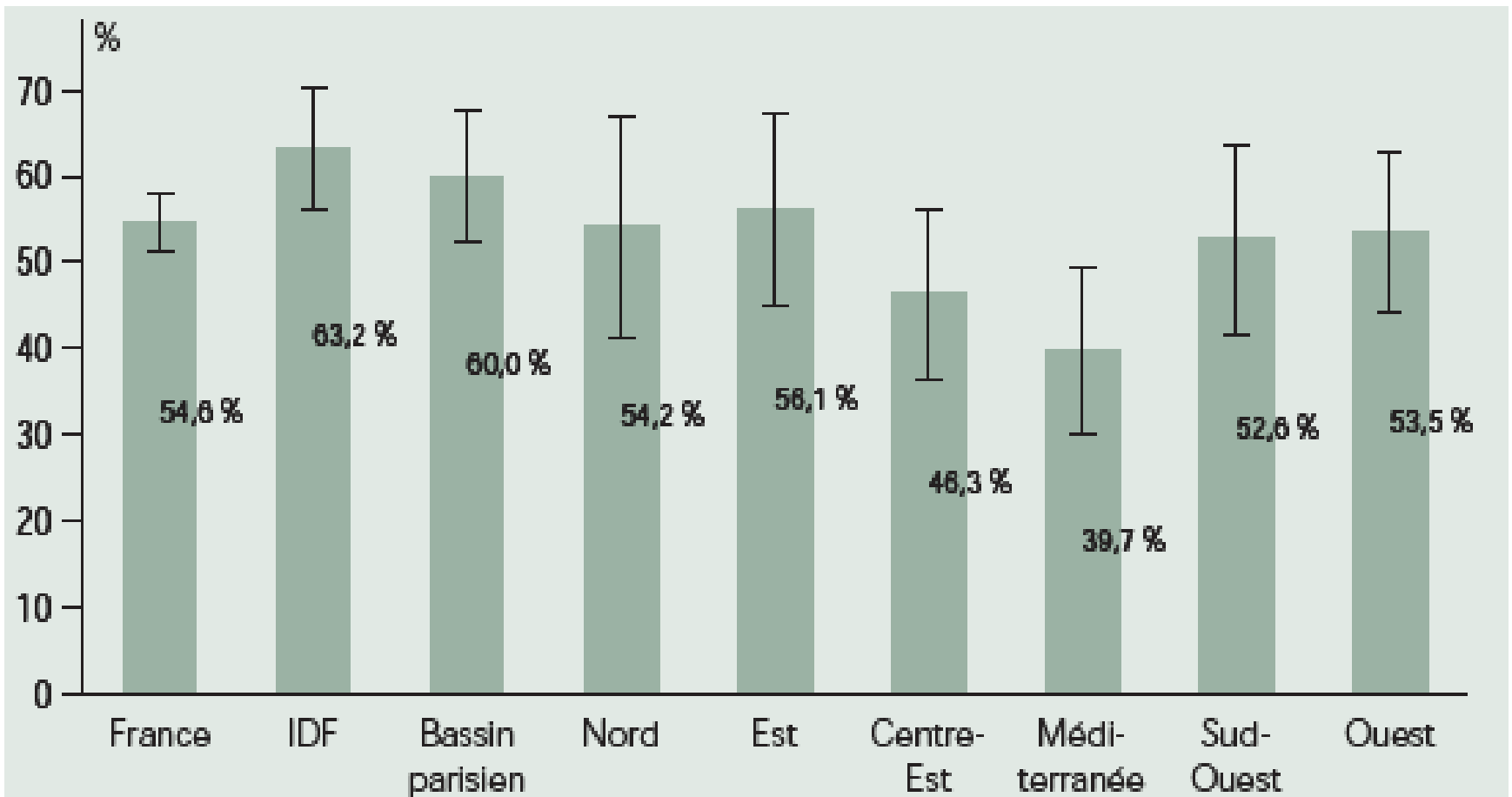
- 7000 mères impliquées qui ont relevé les vaccins inscrits dans les carnets de santé de leur enfants :
 - 5000 mères d'enfants de 0-35 mois
 - 1000 mères d'enfants de 6 ans
 - 1000 mères d'enfants de 13-15 ans
- Mode de recueil : Internet par questionnaire auto-administré
- Des données récentes : recueil des données du 1er novembre au 4 décembre 2008
- Une analyse régionale : l'ensemble du territoire est concerné en respectant les zones géographiques de la DREES

Couverture vaccinale contre l'hépatite B



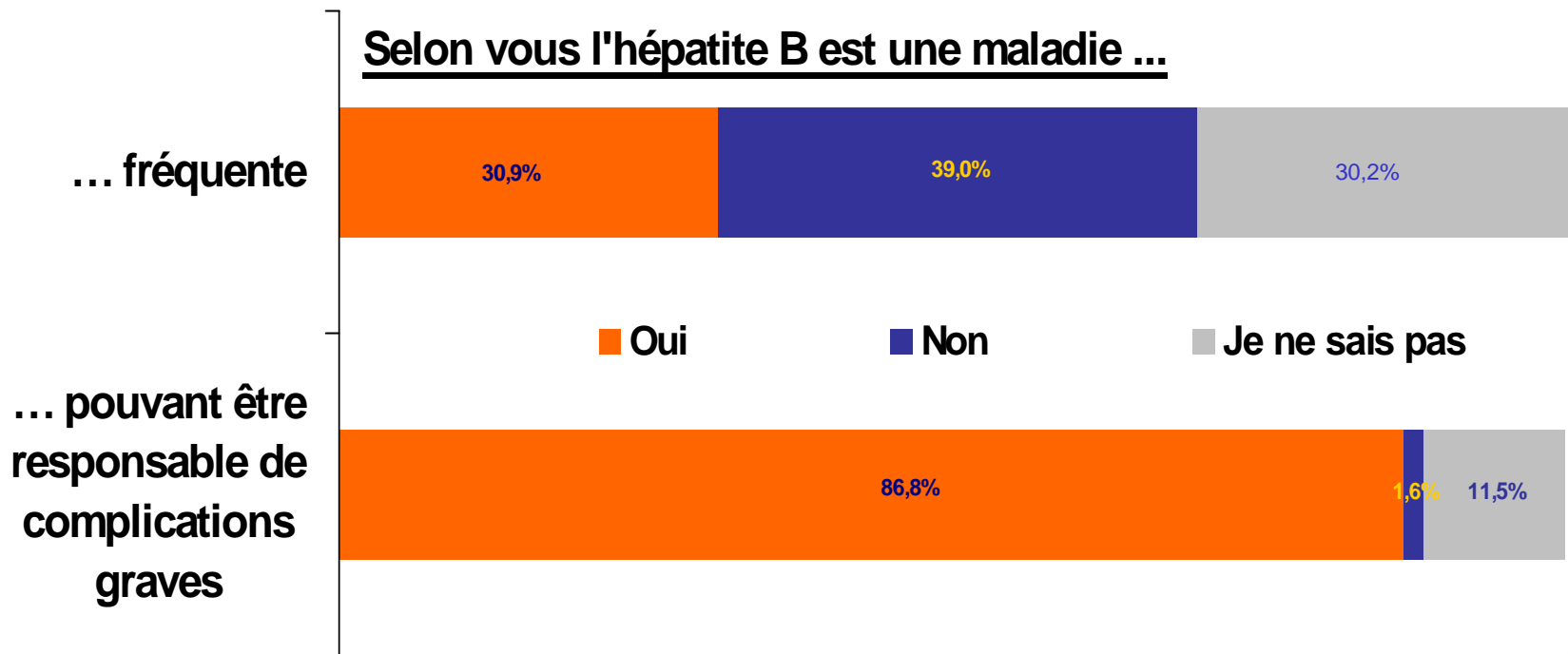
Hépatite B : Couverture vaccinale régionale* chez les enfants de 6-11 mois

* Couverture vaccinale (au moins une dose)



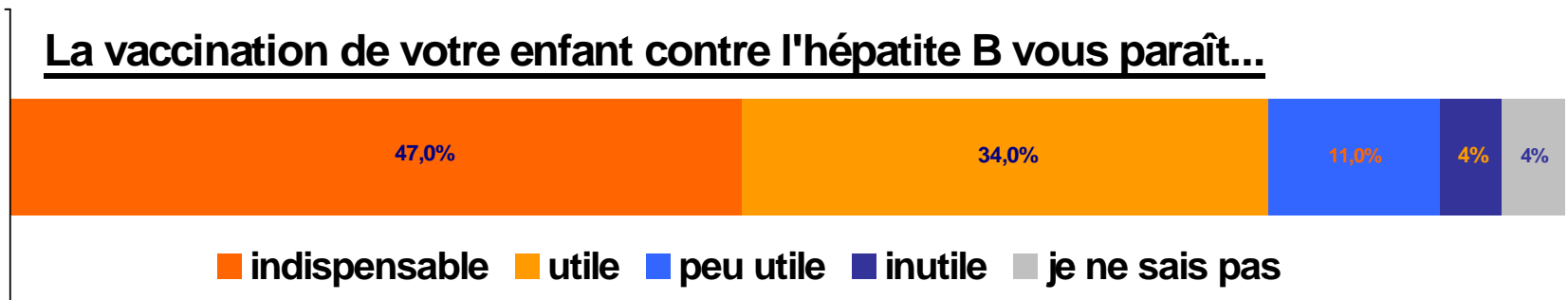
Hépatite B: Connaissances et perceptions des mamans

- Elles sont convaincues de la gravité de l'hépatite B bien que leurs connaissances semblent incertaines:



Hépatite B: Connaissances et perceptions des mamans

- Elles jugent la vaccination contre l'hépatite B justifiée...



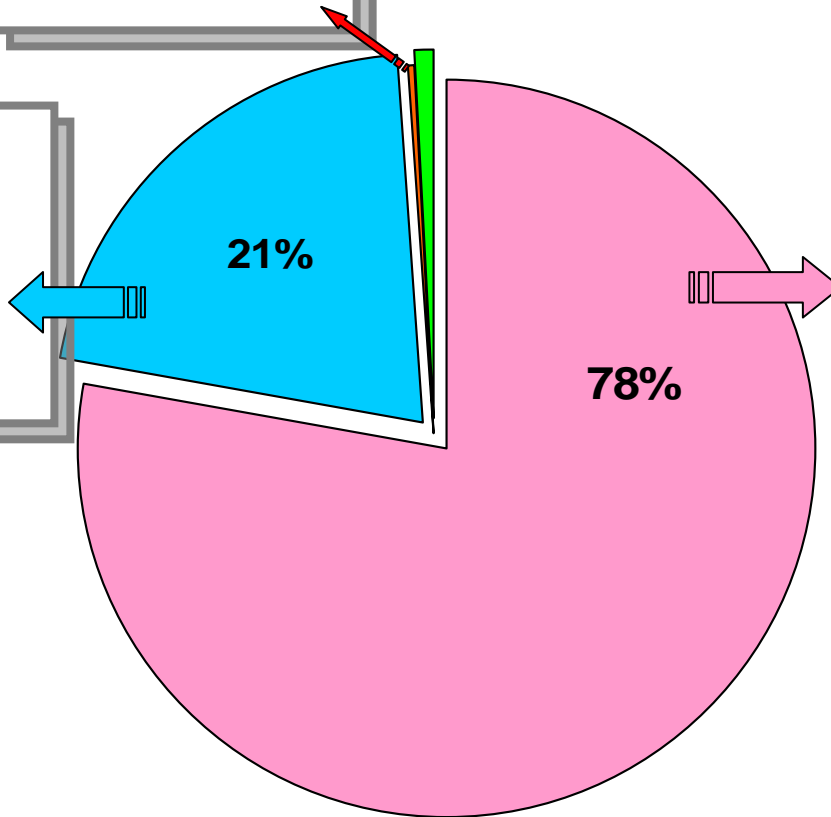
Attitudes des mamans vis-à-vis de la vaccination

Que pensez-vous des vaccins ?
(question fermée à choix simple)

*Je suis opposée
à tous les
vaccins (0,2%)*

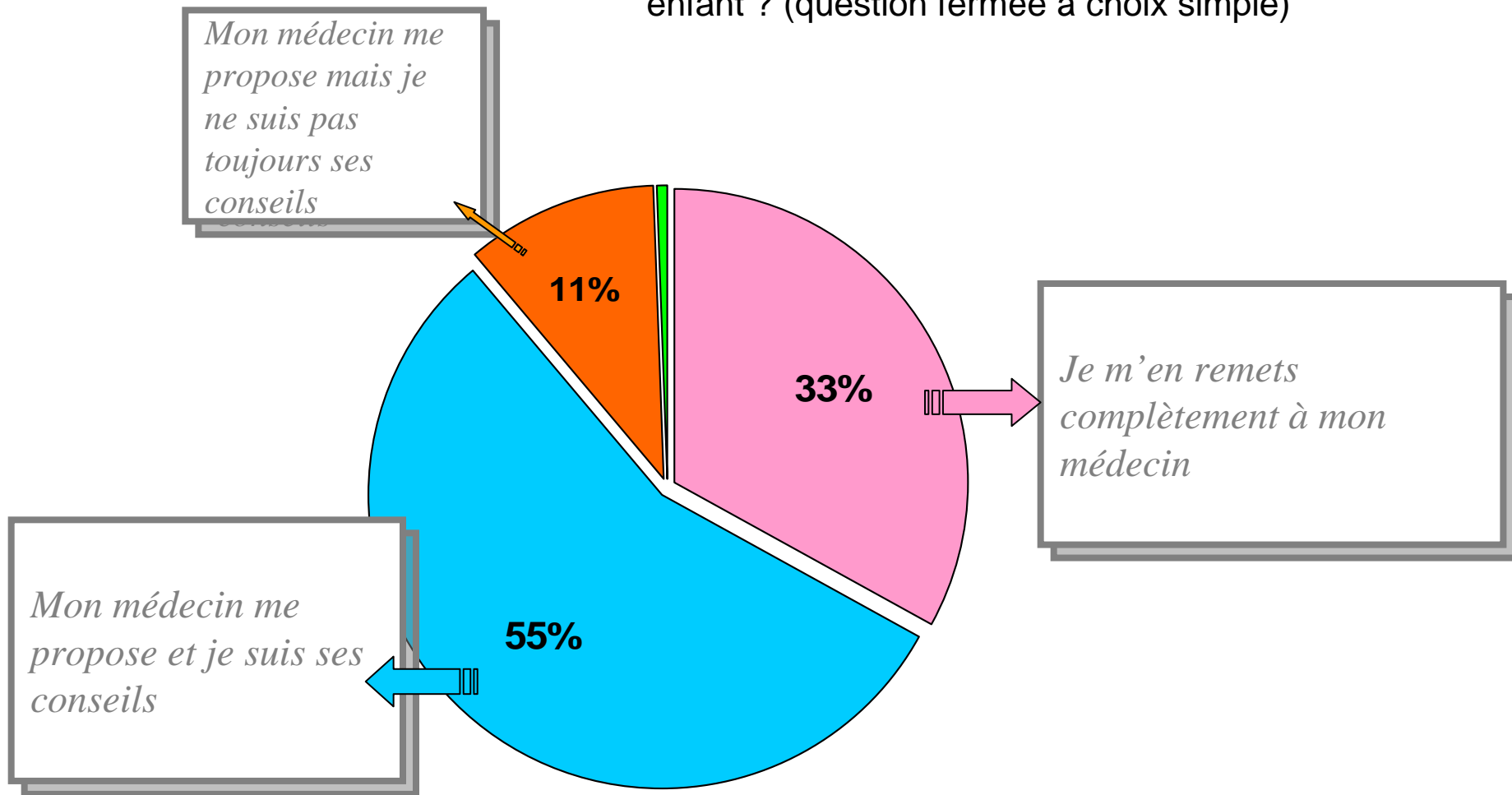
*Je suis plutôt pour
minimiser le
nombre de vaccins*

*Je suis pour vacciner
contre toutes les maladies
dangereuses*



Qui décide de la vaccination ?

Comment décidez-vous des vaccins à faire à votre enfant ? (question fermée à choix simple)



Vaccination contre l'hépatite B : Quel rôle pour le pédiatre ?

Rôle clé dans l'information des parents sur:

- La maladie et les risques de transmission
- et surtout sur l'intérêt majeur :
 - de la vaccination contre l'hépatite B chez tous les nourrissons (+ pop à risque)
 - du rattrapage de la vaccination contre l'hépatite B chez les enfants et les adolescents jusqu'à 15 ans révolus (non antérieurement vaccinés)

Schéma vaccinal

Calendrier vaccinal 2009

20 avril 2009 / n° 16-17

Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2009 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique

Le HCSP/CTV recommande que la vaccination contre l'hépatite B:

- continue de s'appliquer **en priorité à tous les nourrissons.**
- Il recommande aussi que le **rattrapage** de la vaccination contre l'hépatite B soit poursuivi **chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus.**
- Tout enfant ou adolescent âgé de moins de 16 ans, non antérieurement vacciné, devrait se voir proposer la vaccination contre l'hépatite B à l'occasion d'une consultation médicale ou de prévention. **Dans ce contexte, pour les adolescents de 11 à 15 ans révolus, un schéma simplifié à deux injections séparées de 6 mois peut être utilisé.**

20 avril 2009 / n° 16-17

Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2009 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique

Pour les nourrissons dont les parents préfèrent que la vaccination contre l'hépatite B soit faite en même temps que les autres vaccins → **Vaccin Hexavalent** (DTPCoq-Hib-HepB)

Calendrier de vaccination contre l'hépatite B chez les nourrissons

Âge	Vaccin	Valences
Deux mois	Vaccin hexavalent	Diphthérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, infections à <i>Haemophilus influenzae b</i> , Hépatite B
Trois mois	Vaccin pentavalent	Diphthérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, infections à <i>Haemophilus influenzae b</i>
Quatre mois	Vaccin hexavalent	Diphthérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, infections à <i>Haemophilus influenzae b</i> , Hépatite B
Seize à dix-huit mois	Vaccin hexavalent	Diphthérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, infections à <i>Haemophilus influenzae b</i> , Hépatite B

20 avril 2009 / n° 16-17

Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2009 selon l'avis du
Haut conseil de la santé publique

Avis du CTV/HCSP relatif à la **vaccination de rattrapage** chez les adolescents

➔ **Prolongation du rattrapage jusqu'à l'âge de 15 ans (antérieurement: 13 ans)**

Pour les adolescents âgés de 11 à 15 ans révolus, non antérieurement vaccinés,
la vaccination est réalisée en suivant :

- soit le schéma classique à 3 doses (délai de 1 mois entre Doses 1 et 2 et de 5 à 12 mois entre Doses 2 et 3 ➔ ex: schéma 0-1-6)
- soit un schéma à 2 doses, avec un des 2 vaccins ayant l'AMM pour cette indication (ENGERIX B® 20 µg ou vaccin GENHEVAC B® Pasteur 20 µg) **en respectant un intervalle de six mois entre les deux doses, et en l'absence de risque élevé*** d'infection par le virus de l'hépatite B dans les six mois qui séparent les deux injections.

* Risque élevé = ado accueillis dans les services et institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées, ou dans les institutions psychiatriques, exposés à des relations sexuelles avec des partenaires multiples, toxicomanes utilisant des drogues parentérales, voyageurs ou résidents dans des pays de moyenne ou de forte endémie (après évaluation des risques), susceptibles de recevoir des transfusions massives ou itératives, dans l'entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B (famille vivant sous le même toit) ou des partenaires sexuels d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B.

Le pédiatre face aux questions des parents

- Le vaccin protège t'il à long terme?
 - Pourquoi vacciner le nourrisson ?
 - Quelle réponse apporter aux questions sur la polémique française/lien avec la survenue de SEP?
- Cf divers avis officiels / positions sociétés savantes
- Confirmant l'absence de lien entre Vaccination Hep B et survenue de SEP,
 - Réaffirmant l'importance de soutenir / renforcer la vaccination contre l'hépatite B conformément aux recommandations vaccinales Françaises.

La persistance des Ac dépend du taux 1 mois après une vaccination complète

- Le succès de la vaccination contre l'hépatite B peut être objectivé directement par la détermination des titres d'anticorps anti-HBs
- Le seuil minimal de protection est défini par un titre d'anticorps ≥ 10 UI/l
- La durée de persistance de ces anticorps est directement liée au taux atteint un mois après la troisième dose vaccinale

C.A. Siegrist : Protection vaccinale contre l'hépatite B : la durée de protection est-elle suffisante pour envisager de vacciner des nourrissons ?

Médecine & Enfance – Février 2001

Durée de la protection post-vaccinale

- la durée de la persistance des Ac anti-HBs conférée par la vaccination d'un sujet immunocompétent dépasse 10 ans,

Pic en Ac anti-HBs en UI / l (1 à 2 mois après la vaccination)	< 100	500	1000	2000
Durée pendant laquelle Ac anti-HBs > 10 UI / l	< 5	> 15	> 20	> 40

- la disparition des Ac anti-HBs ou passage en dessous du seuil de 10 UI/l:
 - n'entraîne pas une perte de protection face à la maladie,
 - et l'efficacité à long terme de la vaccination contre l'hépatite B est maintenue grâce à l'induction de cellules B mémoires.

Une très bonne immunogénicité

Taux élevés d'anticorps avec Infanrixhexa®

Évolution des anticorps post-vaccinaux dosés 1 mois après l'administration d'Infanrixhexa® chez des nourrissons sains

	% Nourrissons avec taux d'Ac anti-HBs \geq 10 UI/l	GMT (UI/l)
1- Résultats avec le schéma vaccinal Français (Infanrixhexa® à l'âge de 2 et 4 mois suivi d'un rappel entre 16 et 18 mois – étude en co-administration avec vaccin pneumococcique Pn7): ¹		
Avant le rappel	67,2%	54,4
1 mois après le rappel	93,8% (dont 90,6% avec taux d'Ac anti-HBs \geq 100 mUI/ml)	3 111,88
2- Résultats avec un schéma de primovaccination entre 3 doses suivi d'une dose de rappel: ^{2,3}		
1 mois après primo-vaccination (schéma allemand en 3 doses*)	98,5%	567
1 mois après la dose de rappel	98,7%	3 793,5

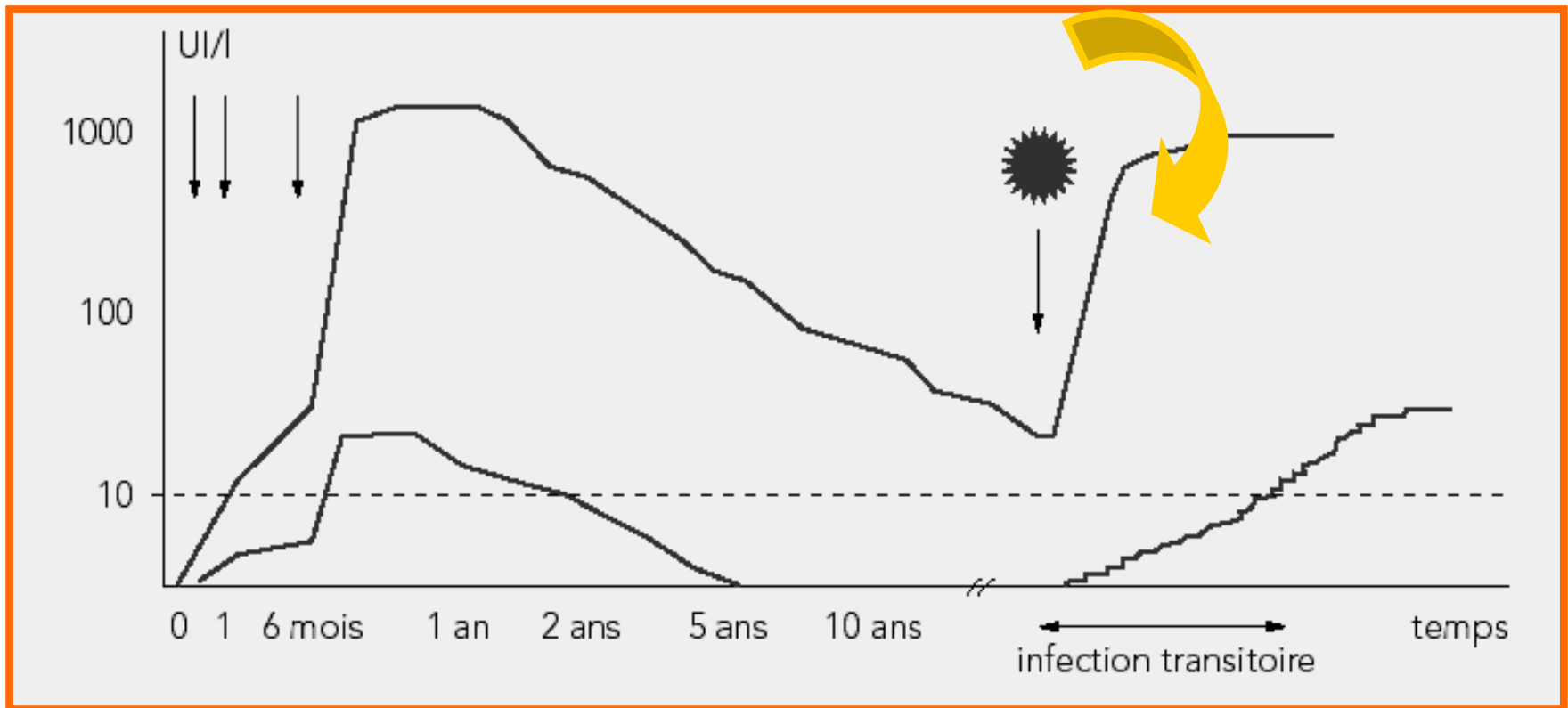
1 – Reinert P et al. Immunogénicité et réactogénicité des vaccins DTCa-HepB-P/Hib et DTCa-P/Hib co-administrés avec le vaccin pneumococcique osidique conjugué, adsorbé, chez des nourrissons en primovaccination et en rappel selon le calendrier vaccinal français, Archives de Pédiatrie 2008;15:263-70

2- Zepp F. et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants. Vaccine 2004; 22; 2226-33.

3-Heininger U. et al. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and haemophilus influenzae type b conjugate combination vaccine in the second year of life: safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. Vaccine 2007; 25: 1055-62.

Évolution des anticorps en cas d'exposition au virus

En cas d'exposition au virus de l'hépatite B, lorsque les taux d'anticorps sont encore ≥ 10 UI/l, les particules virales sont directement neutralisées



C.A. Siegrist : Protection vaccinale contre l'hépatite B : la durée de protection est-elle suffisante pour envisager de vacciner des nourrissons ?

Médecine & Enfance – Février 2001

Points importants

- La baisse progressive des anticorps anti-HBs dans le temps est un phénomène inéluctable qui peut conduire à leur disparition
- La disparition des anticorps anti-HBs ne signifie pas nécessairement la perte de la protection

La protection à long terme conférée par la vaccination

- 1. La persistance des anticorps
 - reflète la persistance des plasmocytes
 - durée proportionnelle au taux d'anticorps initial
 - études de cohorte : > 15 ans
 - modèles mathématiques : > 30 ans si pic > 2000 m UI / ml
 - ⇒ elle protège de l'infection virale initiale
- 2. L'induction de la mémoire immunitaire
 - proportionnelle au taux d'anticorps initial
 - réactivation rapide, en 4-7 jours
 - ⇒ elle prévient le passage à la chronicité et ses complications

Consensus européen sur la stratégie vaccinale contre l'hépatite B

- Pas de nécessité de rappel chez les nourrissons, les enfants et les adolescents après une primo-vaccination complète (quel que soit le niveau d'endémicité dans le pays),
- Réponse vaccinale d'autant meilleure que celle-ci est pratiquée précocement.
- Du point de vue de la santé publique et de la prévention, le contrôle de l'infection chronique à VHB reste la priorité
- En outre, la surveillance et le suivi prolongé devrait continuer dans les pays d'endémicités différentes.

Pourquoi vacciner le nourrisson / si tôt ?

Plusieurs raisons:

1. La protection induite par les vaccins contre l'hépatite B dure des dizaines d'années (A ce jour, aucun pays ne recommande de rappel à l'adolescence ou à l'âge adulte dans la population générale).
2. Existence de vaccins combinés (pas d'injection supplémentaire nécessaire)
3. Seule la vaccination des nourrissons peut conduire à un taux de couverture vaccinale élevé, condition essentielle pour faire disparaître cette maladie.
4. Si le risque de contracter le VHB après la période néonatale et avant l'âge des rapports sexuels est faible, il n'est pas nul. (cas de contaminations intrafamiliales à partir d'autres membres de la famille porteurs du virus, ou des contaminations à la suite de piqûres accidentelles avec des aiguilles contaminées ou lors d'expositions soignants contaminés/soignés).
5. Le risque principal de l'infection par le VHB est qu'elle devienne chronique. Ce risque est particulièrement important (jusqu'à 90 %) chez les nourrissons de moins de un an.
6. Enfin, cette vaccination est particulièrement bien tolérée chez les nourrissons.



Vaccination Hépatite B et l'hypothèse d'une association à un
risque majoré de SEP....



Vaccin Hépatite B - SEP

Étude cas-témoins multicentrique française

17 centres de neurologie

Cas et témoins idem étude Salpêtrière

Données sur les vaccinations : Tel + certificat

64 % des cas 71 % des témoins

	402cas	722 témoins
validés		
Non contactés	17 %	30 %
Refus parmi les contactés	5 %	8%
Après appariement	236 cas	355 témoins
Sujets avec certificat vaccin	152	253

OR ajusté 2 mois 1,4 IC 95 % (0,4-4,5)

OR ajusté 2-12 mois = 1

Vaccin Hépatite B - SEP

Synthèse des études (1)

Touze / Alperovitch	121 cas / 121 témoins	< 2 mois OR = 1,7 (0,8 - 3,7)
Touze	402 cas / 722 témoins	0-2 mois OR = 1,8 (0,7 - 4,6) 2-12 mois OR = 0,9 (0,4 - 2,0)
Abenhaim	520 cas / 2505 témoins	> 2 mois OR = 1,4(0,8 - 2,4) 12 mois OR = 1,6(0,6 - 3,9)
Ascherio	192 cas / 645 témoins	OR = 0,9 (0,5 - 1,6) < 2 ans OR = 0,7(0,3 - 1,8)
De Stefano	440 cas/950 témoins	OR = 0,9 (0,6 - 1,5) < 1 an =0,8 (0,4 - 1,8) 1 - 5 ans =1,6 (0,8 - 3) > 5 ans =0,6 (0,2 - 1,4)

Vaccin Hépatite B - SEP

Synthèse des études (2)

Zipp	Cohorte de 134 698 sujets	1 an RR = 1,0 (0,3 - 3,0) 2 ans RR = 1,0 (0,4 - 2,4) 3 ans RR = 0,9 (0,4 - 2,1)
Sadovnick	Cohorte d'enfants	9 cas / 288 657 versus 5 cas / 289 651
Confavreu x	643 patients étude cas cross- over	RR = 0,71 (0,4 - 1,26)
Hernan	163 cas / 1604 témoins	OR = 3,1 (1,5 - 6,3)

Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination

Yann Mikaeloff,¹ Guillaume Caridade,¹ Saada Assi,¹ Marc Tardieu and Samy Suissa² on behalf of the KIDSEP study group of the French Neuropaediatric Society*

¹Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital de Sud II, Le Kremlin Bicêtre, France and ²Duke University, Montreal, Canada

Correspondence to: Yann Mikaeloff, MD, PhD, Hôpital de Paris, 78 avenue du Général Leclerc, 94000 Créteil, France
E-mail: yann.mikaeloff@bct.aphp.fr

*Members listed at end of the article

356 enfants, suivis en moyenne 5,8 ans
2^{ème} épisode chez 146 enfants
HR=0,78 (0,32 – 1,89) dans les 3 ans
et 1,09 (0,53 – 2,24) qq soit la durée

Public concern about possible increases in the risk of multiple sclerosis associated with hepatitis B vaccination has led to low vaccination coverage. We investigated whether this vaccination after a first episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood increased the risk of conversion to multiple sclerosis. We studied the French Kid Sclérose en Plaques (KIDSEP) neuropaediatric cohort of patients enrolled between 1994 and 2003 from their first episode of acute CNS inflammatory demyelination (inclusion in the cohort) until the occurrence of a second episode, up to 2005. A Cox proportional hazards model of time-dependent vaccine exposure was used to evaluate the effect of vaccination (hepatitis B, tetanus) during follow-up on the risk of second episode occurrence (conversion to multiple sclerosis). The cohort included 356 subjects with a mean follow-up of 5.8 years (SD 2.7). Relapse occurred in 146 (41%) subjects during follow-up; 33 subjects were exposed to hepatitis B vaccine and 28 to tetanus vaccine at some time during follow-up. The adjusted hazard ratio (HR) for relapse occurring within 3 years of hepatitis B vaccination was 0.78 (0.32–1.89) and during any time period was 1.09 (0.53–2.24). The adjusted HR for relapse occurring within 3 years of tetanus vaccination was 0.99 (0.58–1.67) and during any time period was 1.08 (0.63–1.83). We conclude that vaccination against hepatitis B or tetanus after a first episode of CNS inflammatory demyelination in childhood does not appear to increase the risk of conversion to multiple sclerosis, although the possibility of a small increase in risk cannot be excluded.

Hepatitis B Vaccination and the Risk of Childhood-Onset Multiple Sclerosis

Yann Mikaeloff, MD, PhD; Guillaume Samy Suissa, PhD; Marc Tardieu,

146 Sep, 1122 temoins

Taux de vaccination chez Sep, et temoins: 32%
1er episode OR=1,03 (0,62-1,69)

Objective: To investigate whether vaccination against hepatitis B (HB) increases the risk of incident multiple sclerosis (MS) in childhood in the short and long terms.

Design: Case-control study.

Setting: Population-based study conducted in France from January 1, 1994, to December 31, 2003.

Participants: The case patients had incident MS with onset before age 16 years. Each case was individually matched for age, sex, and geographic location (current place of residence) to 12 control participants randomly selected from the general population of France.

Exposure: Hepatitis B vaccine.

Main Outcome Measure: The risk of MS associated with HB vaccine exposure.

Results: One hundred forty-three case patients with MS were matched to 1122 control participants. The rate of HB vaccination in the 3 years before the index date was approximately 32% for both cases and controls. Vaccination against HB within the 3-year study period was not associated with an increased rate of a first episode of MS (adjusted odds ratio, 1.03; 95% confidence interval, 0.62-1.69). The rate was also not increased for HB vaccination within 6 months of the index date or at any time since birth or as a function of the number of injections or the brand of HB vaccine.

Conclusion: Vaccination against HB does not seem to increase the risk of a first episode of MS in childhood.

Arch Pediatr Adolesc Med. 2007;161(12):1176-1182

Troisième étude Neurology Oct 2008

- Reprise de la cohorte, complétée
- Étude portant dans les 3 ans et > 3 ans après la vaccination
- Critère principal: la vaccination HBS n'est pas associée à un risque accru de survenue d'un épisode de démyélinisation (OR: 0,74 IC 0,54-1,02), quels que soient :
 - La marque de vaccin
 - Le nombre de doses
 - Le délai entre vaccination et 1^o signe neurologique

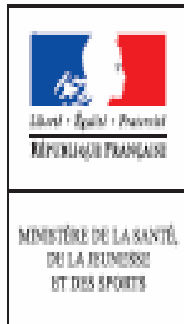
De multiples études en sous groupe...

- **Multiples tests « de sensibilité »** réalisés (!)
- Identification (a posteriori (!)) d'un sous-groupe d'enfants « compliants à la vaccination »
- Dans ce sous-groupe particulier, augmentation du risque
 - de poussée de démyélinisation (**OR 1,74 - CI95 1,03- 2,95**)
 - de SEP confirmée (**OR 2,77 - CI95 1,23- 6,24**)
 - Chez les enfants :
 - **vaccinés avec Engerix B®** (peu interprétable pour les autres)
 - **plus de 3 ans avant la première manifestation neurologique**

Les suites

- Groupe d'experts méthodologistes nationaux et internationaux (24 septembre)
- Commission nationale de pharmacovigilance (30 septembre, communiqué de presse du 1^o octobre):
 - **Le résultat principal majeur de cette étude ne fait PAS apparaître de lien entre la vaccination contre l'hépatite B et le risque de SEP**
 - En raison des multiples limites évoquées lors de la séance, les résultats de l'analyse du sous-groupe d'enfants ayant respecté le calendrier vaccinal **présentent les caractéristiques d'un résultat fortuit**
 - ...confirme que l'ensemble des données de pharmacovigilance et de pharmaco épidémiologie, évaluées depuis plus de 13 ans chez l'enfant et chez l'adulte, **ne remet pas en cause le bénéfice/risque du vaccin contre le virus de l'hépatite B**

Hépatite B - SEP



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à la vaccination contre l'hépatite B

2 octobre 2008

Hépatite B - SEP

L'InVS attire l'attention sur le fait qu'en l'absence d'augmentation de la couverture vaccinale chez l'enfant (actuellement inférieure à 30 % chez les nourrissons et de l'ordre de 40 % chez les pré-adolescents [5]), les effets bénéfiques de la vaccination ne se maintiendront pas à la hauteur des cas évités mentionnés ci-dessus. En effet, les enfants ayant bénéficié des couvertures vaccinales élevées atteintes entre 1994 et 1997 vont progressivement quitter la tranche d'âge des 20-29 ans, période de risque maximal d'infection par le virus de l'hépatite B.

En conclusion, le Haut Conseil de la santé publique :

- considère
 - que cette nouvelle publication n'apporte aucun élément scientifiquement fondé en faveur d'un lien entre la vaccination contre l'hépatite B du sous-groupe visé et la survenue d'atteinte démyélinisante du système nerveux central ;
 - que l'hépatite B reste un problème de santé publique en France ;
- recommande :
 - le maintien de la politique vaccinale vis-à-vis de l'hépatite B chez l'enfant, telle qu'elle est définie dans le calendrier vaccinal ;
 - le renforcement de la mise en œuvre de cette politique, compte tenu des faibles couvertures vaccinales actuelles.

Les effets bénéfiques observés (InVS)

- Chez les enfants vaccinés entre 1994 et 1997, ont été évitées:
 - environ 20 000 infections
 - 8000 hépatites aiguës
 - 800 infections chroniques
 - 40 hépatites fulminantes
- Ces résultats ont été obtenus en grande partie grâce à la couverture vaccinale élevée obtenue chez les adolescents à cette époque (76% à 11 ans, 65% chez les adolescents plus âgés)...

Risque relatif (odd ratio [OR]) de neuropathie démyélinisante associé à la vaccination anti-VHB

Incidence des formes aiguës symptomatiques

	1994 (7800)		1996 (3100)	
HF évitées	29	7	12	3
Cirrhoses et CHC évités	147	29	58	12

**Neuropathies
imputables vaccin**

1 à 2

Vaccinations et sclérose en plaques

- Pas de démonstration d'un risque accru
- Risque de SEP /100.000/2 mois:
 - 0,60 = attendu
 - 0,67 = observé
- incidence SEP = 1 à 5/100 000
25 à 27 millions de sujets vaccinés (7.300.000 enfants)
- 3 études indépendantes
 - Odds ratio = 1,4 to 1,8

Toute vaccination est immunostimulante

antécédents personnels ou familiaux

DR2

Sources des données de tolérance

