

Premier épisode de démyélinisation du système nerveux central et vaccination contre l'hépatite B

Étude cas-témoins pilote

INTRODUCTION

Les maladies démyélinisantes du système nerveux central (SNC) telles que l'encéphalomyélite allergique aiguë disséminée ou la sclérose en plaques (SEP) sont généralement considérées comme des maladies auto-immunes, mais leur cause est encore inconnue (Kesslerling *et al.*, 1990 ; Liblau et Fontaine, 1998). Le rôle des vaccins dans le déclenchement de ces maladies est débattu depuis longtemps (Bamford *et al.*, 1978 ; Andersen *et al.*, 1981 ; Fenichel, 1982 ; Riikonen, 1989 ; Svenningsson *et al.*, 1990 ; Hopkins *et al.*, 1991). Ce débat a conduit certains neurologues à recommander d'éviter les vaccinations chez les patients atteints de SEP (Miller *et al.*, 1967). Cependant, ce point de vue est discuté (Myers *et al.*, 1976 ; Quast *et al.*, 1991 ; Miller *et al.*, 1997). Devant l'ampleur mondiale des problèmes de santé engendrés par le virus de l'hépatite B (HB) et l'échec des premières stratégies de vaccination contre l'HB visant seulement les groupes à risque, différentes instances ont révisé les politiques de prévention de l'HB (Immunization Practices Advisory Committee, 1991). En 1992, l'OMS a ainsi recommandé d'incorporer la vaccination contre l'HB dans les calendriers vaccinaux des nourrissons et/ou des adolescents (Halsey, 1993 ; Iwarson, 1993 ; Kane, 1995). En 1994, les autorités sanitaires françaises ont lancé une campagne de vaccination universelle des nourrissons accompagnée d'une campagne de rattrapage chez l'adolescent. Cependant, de nombreux adultes ont également été vaccinés. Plusieurs cas d'épisodes de démyélinisation du SNC, révélateurs ou non d'une SEP, survenus après une vaccination contre l'HB ont été rapportés en France (Kaplanski *et al.*, 1995 ; Gout *et al.*, 1997) et dans d'autres pays (Herroelen *et al.*, 1991 ; Nadler, 1993 ; Anonymous, 1997). Ces observations peuvent correspondre à des coïncidences ou à de réelles complications de la vaccination contre l'HB. Afin d'examiner la relation entre la vaccination contre l'HB et la survenue d'un premier épisode de démyélinisation du SNC, nous avons réalisé une étude cas-témoins au sein de la Fédération de Neurologie de l'Hôpital X.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Définition et identification des cas

Les cas de premier épisode de démyélinisation du SNC ont été identifiés de manière rétrospective par un examen minutieux de tous les dossiers des patients ayant été hospitalisés ou ayant consulté pour la première fois entre le 1^{er} janvier 1994 et le 31 décembre 1995 à la Fédération de Neurologie (Hôpital X). Le choix de cette période était doublement justifié :

- a. avant 1996, la population française n'était pas encore informée de l'existence d'une éventuelle association entre la vaccination contre l'HB et la survenue d'une maladie démyélinisante du SNC, ce qui permettait d'éviter les biais potentiels dus à une liaison entre la vaccination et la consultation ou l'hospitalisation, et/ou à une liaison entre la vaccination et le diagnostic d'épisode de démyélinisation du SNC ;
- b. les grandes campagnes de vaccination contre l'HB ont été lancées au début de l'année 1994, ce qui permettait d'avoir une fréquence d'exposition suffisamment élevée.

Les sujets qui avaient eu un premier épisode de démyélinisation du SNC dans les six mois précédant la date de consultation ou d'hospitalisation, soit entre le 1^{er} juillet 1993 et le 31 décembre 1995, ont été inclus dans l'étude. Un premier épisode de démyélinisation du SNC était défini ainsi :

1. Symptômes neurologiques ayant nécessité une consultation auprès d'un médecin, témoignant d'une atteinte du SNC et compatibles avec une atteinte de la substance blanche.
2. De durée supérieure ou égale à 24 heures.

1

3. Éventuellement associés à des anomalies sur les différents examens complémentaires (imagerie par résonance magnétique cérébrale ou médullaire, examen du liquide céphalo-rachidien, explorations électrophysiologiques).

4. Sans autre explication. Les critères cliniques correspondent à ceux habituellement utilisés pour définir une poussée de sclérose en plaques. La date index du cas a été définie comme la date de début de l'épisode de démyélinisation du SNC.

Définition et identification des témoins

Les témoins ont été identifiés de la même manière que les cas par un examen de tous les dossiers des patients ayant consulté ou ayant été hospitalisés entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 1995 à la Fédération de Neurologie. Un témoin apparié sur l'âge (± 5 ans), le sexe et la date de consultation ou d'hospitalisation (± 6 mois) a été attribué à chaque cas. Les pathologies retenues pour les témoins ne devaient pas être liées aux vaccinations, ni constituer une contre indication aux vaccinations. La date index du témoin était égale à la date index du cas auquel il était apparié.

Collection des informations

Chaque sujet a reçu un courrier expliquant que le but de l'étude était de déterminer si les vaccinations pouvaient influencer l'évolution de certaines maladies neurologiques. Un auto-questionnaire standardisé portant sur les vaccinations effectuées entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 1995 était joint à ce courrier. Les vaccinations recherchées étaient les suivantes : hépatite A, hépatite B, tétanos, poliomyélite, diphtérie, typhoïde, fièvre jaune, méningocoque, grippe et BCG. Le questionnaire permettait également de recueillir des renseignements sur le lieu de naissance, l'habitat, le niveau d'études, le statut marital, le nombre d'enfants et les antécédents familiaux de maladie neurologique. Cet auto-questionnaire est disponible auprès des auteurs. Les sujets étaient également invités à envoyer une photocopie de leur certificat de vaccination. Les sujets qui n'avaient pas renvoyé le questionnaire étaient relancés par téléphone quelques semaines plus tard. Un an plus tard, les sujets qui n'avaient pas envoyé de photocopie de leur certificat de vaccination ont été interrogés par téléphone pour vérifier la reproductibilité de leurs réponses.

Définition de l'exposition

Deux périodes précédant la date index ont été examinées: 0-60 jours et 61-180 jours. La période 0-60 jours correspond à un délai compatible avec une réponse immunologique aiguë. L'exposition au vaccin contre l'HB au sein de chaque période a été définie comme toute injection d'une ou plusieurs doses de vaccin contre l'HB au cours de la période. L'exposition aux autres vaccins a été définie au sein de chaque période de la même manière : toute injection d'une ou plusieurs doses d'un vaccin quelconque, autre que celui contre l'HB.

Analyse statistique

Une analyse appariée a été réalisée. La description de l'échantillon a été effectuée par des méthodes classiques d'analyse univariée. Les risques relatifs de survenue d'un premier épisode de démyélinisation du SNC associés aux vaccinations ont été estimés par des calculs d'odds ratio (OR) obtenus par régression logistique conditionnelle. Un ajustement a été effectué sur les facteurs de confusion retenus à partir de l'analyse univariée. Afin de mesurer l'effet propre de l'exposition dans chacune des deux périodes de temps (0-60 jours et 61-180 jours), un ajustement sur la période a été effectué. En effet, chaque sujet a pu être exposé dans chacune des deux périodes. Tous les tests ont été réalisés de façon bilatérale et avec un risque de première espèce fixé à 5 p. 100. Le logiciel SAS (version 6.11) et le logiciel Epi-info (version 6.0) ont été utilisés pour les analyses.

RÉSULTATS

Au total, 160 cas et 160 témoins ont été inclus dans l'étude. L'information concernant les vaccinations a été obtenue pour 132 cas (82,5 p. 100) et 123 témoins (77 p. 100). Il n'y avait pas de différence significative entre les non-répondants et les répondants en ce qui concerne l'âge ($30,5 \pm 8,6$ ans vs $32,6 \pm 9,2$ ans, $p = 0,11$) ou le sexe ($67,7$ p. 100 vs 76 p. 100 de femmes, $p = 0,17$). Les causes de non-réponses étaient les suivantes : déménagement (10 cas et 16 témoins), refus (3 témoins) et impossibilité de contacter le sujet (18 cas et 18 témoins). Les pathologies des 123 témoins se répartissaient de la façon suivante : migraine (84), autres céphalées en dehors de la névralgie du trijumeau (17), rachialgie (5), radiculalgie (12), tremblement essentiel (3), syncope vaso-vagale (1), paralysie du grand dentelé (1). Parmi les répondants, 11 cas n'avaient pas de témoins appariés (9 hommes et 2 femmes, 32,5 ans d'âge moyen) et 2 témoins n'avaient pas de cas appariés (2 femmes, 52 ans d'âge moyen). Ces sujets ont tous été exclus. L'analyse a finalement porté sur 121 cas et 121 témoins appariés.

L'information concernant les vaccinations a été confirmée chez 179 sujets (74 p. 100) des 242 sujets inclus dans l'analyse. Quarante-deux avaient envoyé leur certificat de vaccination et 137 ont été interrogés par téléphone un an plus tard. Parmi ces 137 sujets, deux ne donnèrent pas les mêmes réponses qu'un an auparavant, mais les renseignements donnés la deuxième fois étaient issus d'un

certificat de vaccination. L'exclusion de ces deux sujets ne changeait pas les résultats. Parmi les 63 sujets (35 cas et 28 témoins) qui n'ont pu être contactés par téléphone un an plus tard, 31 (49 p. 100) avaient rapporté n'avoir reçu aucune vaccination pendant la période janvier 1993-décembre 1995 et 32 (51 p. 100) avaient rapporté avoir reçu au moins une vaccination au cours de cette période.

Les cas et les témoins ne différaient pas en ce qui concerne l'âge, le statut marital, le nombre d'enfants, le niveau d'études et le lieu de naissance. La proportion de professionnels de santé était semblable dans les deux groupes. Par contre les témoins vivaient plus souvent que les cas en milieu urbain *tableau I*.

Sur l'ensemble de la période des 180 jours précédant la date index, 17,4 p. 100 des cas contre 10,7 p. 100 des témoins ont rapporté avoir reçu au moins une vaccination quelconque ($\div 2$ pour séries appariées = 1,92, $p = 0,17$). Ces proportions étaient respectivement égales à 12,4 p. 100 et 7,4 p. 100 ($\div 2$ pour séries appariées = 1,60, $p = 0,21$) pour le vaccin contre l'HB *tableau I*.

L'analyse par régression logistique conditionnelle a montré une association non significative entre la survenue d'un premier épisode de démyélinisation du SNC et une vaccination quelconque effectuée dans la période 0-60 jours (OR = 1,4 ; IC 95 p. 100 : 0,5 ; 4,3) et pour une vaccination quelconque effectuée dans la période 61-180 jours (OR = 2,1 ; IC 95 p. 100 : 0,7 ; 6,0). Ces résultats sont ajustés sur l'âge, le statut marital, le pays de naissance et l'habitat. Pour le vaccin contre l'HB, ces OR étaient respectivement égaux à 1,7 (0,5 ; 6,3) et 1,5 (0,5 ; 5,3) *tableau II*.

DISCUSSION

Dans cette étude, nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre la survenue d'un premier épisode de démyélinisation du SNC et une vaccination contre l'HB ou une vaccination contre l'hépatite A, le tétanos, le poliomyélite, la diphtérie, la typhoïde, la fièvre jaune, le méningocoque, la grippe ou par le BCG, effectuée dans les semaines ou mois qui précèdent. Cependant, les OR obtenus par régression logistique conditionnelle multivariée étaient tous supérieurs à 1 et il n'est donc pas possible d'exclure avec certitude une telle association. En effet, la puissance statistique de notre étude était très faible. La probabilité de détecter un risque relatif de 2 était égale à 35 p. 100 seulement.

Les biais de sélection doivent être discutés avec attention dans les études cas-témoins. Les consultations ou hospitalisations des cas n'étaient pas liées à la connaissance d'une récente vaccination contre l'HB, puisque les effets secondaires possibles de la vaccination contre l'HB n'avaient pas encore été révélés au public. La décision d'inclure un cas était également indépendante de la vaccination contre l'HB puisque les renseignements concernant les vaccinations ne sont qu'exceptionnellement notés dans le dossier médical. Les caractéristiques générales des cas et des témoins étaient comparables, à l'exception du fait que les cas vivaient plus souvent en milieu rural que les témoins. Ce biais entraîne une sous-estimation de la relation car les sujets qui habitent en milieu rural sont moins souvent vaccinés contre l'HB.

L'incidence annuelle de la vaccination contre l'HB chez les témoins de notre étude était de 15 p. 100, taux très proche de celui de la population générale, au cours de la même période, et pour les mêmes tranches d'âge (Guérin *et al.*, 1996). Des témoins de population générale auraient présenté l'avantage théorique d'être plus proches d'une population de référence idéale. Cependant, chez ce type de témoins, le taux de réponse est souvent médiocre en raison d'une moindre motivation ou d'une impossibilité de contacter certains sujets. Des biais de sélection liés aux non-répondants sont donc également possibles.

Des biais de mémoire sont possibles. Les cas ont pu rechercher de façon plus active que les témoins leurs antécédents de vaccination, voire raccourcir le délai entre la vaccination et le début de la maladie. Cependant, l'information concernant les vaccinations a pu être confirmée chez plus de 70 p. 100 des sujets un an plus tard.

L'influence de l'ensemble de ces biais est impossible à déterminer. Ils ont pu entraîner aussi bien une sur-estimation qu'une sous-estimation de la relation.

Notre étude confirme que les sujets ayant un antécédent de SEP dans la famille ont un risque plus élevé de développer un épisode de démyélinisation du SNC. La proportion de cas ayant un antécédent familial de SEP (7 p. 100) était similaire à celle qui est rapportée dans la littérature (Compston, 1997). Aucun de ces patients n'avait reçu de vaccination au cours de la période étudiée.

En conclusion, nos résultats n'apportent pas d'arguments en faveur d'une association entre la vaccination contre l'HB et la survenue d'un premier épisode de démyélinisation du SNC. Néanmoins, la faible puissance statistique de notre étude ne permet pas d'exclure définitivement cette hypothèse. Des études plus importantes sont nécessaires afin d'évaluer cet important problème de santé publique.

	Cas (n = 121)	Témoins (n = 121)	P
Âge moyen (DS)	32,5 (8,9)	32,7 (9,4)	0,86
Sexe			
Femmes/hommes	92/29	92/29	
Statut marital			
Seul/en couple	43/77*	53/68	0,21
Nombre d'enfants			
0	55	62	0,72
1-2	49	45	
>= 3	16	14	
Pays de naissance			
Étranger/France	11/110	17/104	0,23
Habitat			
Urbain/rural	97/24	117/4	0,001
Niveau d'études			
Primaire	5	7	0,35
Secondaire	20	28	
Supérieur	94	85	
Inconnu	2	1	
Profession de santé	10	6	0,30
Antécédent familial de SEP	8	0	< 0,01\$
Nombre de sujets exposés dans les 180 jours			
Tous les vaccins**	21	13	0,17\$\$
Vaccin HB seulement***	15	9	0,21\$\$
Autres vaccins	11	6	0,23\$\$

\$: Test exact de Fisher ; \$\$: Chi-2 pour séries appariées.
 * Manquant pour un sujet.
 ** Au moins une injection de n'importe quel vaccin (HB inclus).
 *** Au moins une injection de vaccin contre l'HB.

Période (jours)	Nombre de sujets vaccinés cas/témoins	OR non ajusté (IC 95 p. 100)	OR ajusté* (IC 95 p. 100)
61-180	10/7	1,6 (0,5 ; 4,8)	1,5 (0,5 ; 5,3)
0-60	6/4	1,5 (0,4 ; 5,3)	1,7 (0,5 ; 6,3)

* Ajustement sur âge, statut marital, pays de naissance, habitat, autres vaccinations et période.
 OR = odds ratio

REFERENCE(S)

- Andersen E, Isager H, Hyllested K (1981). Risk factors in multiple sclerosis: tuberculin reactivity, age at measles infection, tonsillectomy and appendectomy. *Acta Neurol Scand*, 63 : 131-135.
- Anonymous (1997). Expanded programme on immunization (EPI). Lack of evidence that hepatitis B vaccine causes multiple sclerosis. *Wkly Epidemiol Rec*, 72: 149-152.
- Bamford CR, Sibley WA, Laguna JF (1978). Swine influenza vaccination in patients with multiple

sclerosis. *Arch Neurol*, 35: 242-243.

- Compston A (1997). Genetic epidemiology of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62: 553-561.
- Fenichel GM (1982). Neurological complications of immunization. *Ann Neurol*, 12: 119-128.
- Gout O, Théodorou I, Liblau RS, Lyon-Caen O (1997). Central nervous system demyelination after recombinant hepatitis B vaccination : report of 25 cases. *Neurology*, 48: A424.
- Guérin N, Nicolas L, Aufère A (1996). Impact des recommandations sur la couverture vaccinale contre l'hépatite B. *BEH*, 27 : 11-12.
- Halsey NA (1993). Discussion of immunization practices Advisory Committee American Academy of Pediatrics Recommendations for universal infant hepatitis B vaccination. *Pediatr Infect Dis J*, 13: 339-340.
- Herroelen L, de Keyser J, Ebinger G (1991). Central nervous system demyelination after immunization with recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet*, 338: 1174-1175.
- Hopkins RS, Indian RW, Pinnow E, Conomy J (1991). Multiple sclerosis in Galion, Ohio: prevalence and results of a case-control study. *Neuroepidemiology*, 10: 192-199.
- Immunization Practices Advisory Committee (1991). Hepatitis B virus : a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through childhood vaccination: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep*, 40 (RR-13): 1-25.
- Iwarson S (1993). Strategies for immunization against hepatitis B in western Europe. *Vaccine*, 11: S18-S20.
- Kane M (1995). Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine*, 13: S47-S49.
- Kaplanski G, Retornaz F, Durand JM, Soubeyrand J (1995). Central nervous system demyelination after vaccination against hepatitis B and HLA haplotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58: 758-759.
- Kesselring J, Miller DH, Robb SA, Kendall BE, Moseley IF, Kingsley D, George EP, Du Boulay H, McDonald WI (1990). Acute disseminated encephalomyelitis. *Brain*, 113: 291-302.
- Liblau RS, Fontaine B (1998). Recent advance in immunology in multiple sclerosis. *Curr Opinion in Neurol*, 11 (4): 293-298.
- Miller AE, Morgante LA, Buchwald LY, Nutile SM, Coyle PK, Krupp LB, Doscher CA, Lublin FD, Knobler RL, Trantas F, Kelley L, Smith CR, La Rocca N, Lopez S (1997). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis. *Neurology*, 48: 312-314.
- Miller H, Cendrowski W, Schapira K (1967). Multiple sclerosis and vaccination. *Br Med J*, ii: 210-213.
- Myers LW, Ellison GW, Lucia M, Novom S (1976). Swine-influenza vaccination in multiple sclerosis [letter]. *N Engl J Med*, 295: 1204.
- Nadler JP (1993). Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination. *Clin Infect Dis*, 17: 928-929.
- Quast U, Herder C, Zwisler O (1991). Vaccination of patients with encephalomyelitis disseminata. *Vaccine*, 9: 228-230.
- Riikonen R (1989). The role of infection and vaccination in the genesis of optic neuritis and multiple sclerosis in children. *Acta Neurol Scand*, 80: 425-431.
- Svenningsson A, Runmarker B, Lycke J, Andersen O (1990). Incidence of MS during two fifteen-year periods in the Gothenburg region of Sweden. *Acta Neurol Scand*, 82: 16-168.