

# Evolution de la sclérose en plaques en France depuis le début de la vaccination contre l'hépatite B



Dominique Le Houézec

Dominique Le Houézec

Publié en ligne le 14 novembre 2014. Cet article est publié en accès libre sur Springerlink.com

**Résumé:** Depuis la mise en place d'une campagne vaccinale massive contre l'hépatite B en France, la survenue de scléroses en plaques, apparaissant parfois dans les suites d'une vaccination, a conduit à la publication d'une dizaine d'études épidémiologiques internationales. Ceci était également justifié par la brusque augmentation de l'incidence annuelle des scléroses en plaques recensées par l'assurance maladie française dans le milieu des années 90. Près de vingt ans plus tard, une réflexion rétrospective peut être esquissée à partir de ces données officielles ainsi que de celles de l'agence nationale de pharmacovigilance. Les données statistiques de cette dernière source paraissent montrer une corrélation significative entre le nombre de vaccination anti-hépatite B réalisées et les déclarations à la pharmacovigilance de scléroses en plaques survenant entre une et deux années plus tard. L'application des critères de Hill à ces données indique qu'il pourrait exister une relation causale entre vaccination anti-hépatite B et sclérose en plaques.

**Mots clés:** vaccin anti-hépatite B, sclérose en plaques, affection démyélinisante, pharmacovigilance, effets indésirables post-vaccinaux.

## Abréviations :

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
IC	Intervalle de confiance
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
GPRD	General Practice Research Database
HB	Hépatite B
MBP	Protéine basique de la myéline
IRM	Image par résonance magnétique
SEP	Sclérose en plaques
OR	Odds ratio
<i>p</i>	Valeur- <i>p</i>
PLP	Protéine protéolipidique de la myéline
$R^2$	Coefficient de détermination $R^2$
RR	Risque relatif
REVAHB	Réseau Vaccin Hépatite B
VAERS	Vaccine Adverse Events Reporting System
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

## D. Le Houézec

REVAHB (Réseau Vaccin Hépatite B)

32 rue du Clos Herbert, 14000 Caen, France

E-mail: [dominique.le.houezec@freesbee.fr](mailto:dominique.le.houezec@freesbee.fr)

**Introduction:** Les premiers doutes à propos du rôle d'une vaccination comme cause possible d'une sclérose en plaque (SEP) ou du déclenchement d'une

poussée ont été émis par Miller il y a plus d'un demi-siècle [1]. Le vaccin contre l'hépatite B (HB) a fait l'objet des plus grandes préoccupations, particulièrement en France où une vaccination massive a été mise en place sur un court laps de temps. C'est en 1992 que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) avait recommandé d'entreprendre une vaccination universelle de tous les jeunes enfants afin d'éradiquer le virus de l'HB. L'OMS expliquait que la vaccination des adolescents pouvait être aussi utilisée, associée ou à la place de celle des jeunes enfants, dans les pays de faible endémie. En 1994, les autorités de santé françaises débutèrent une campagne nationale de vaccination de tous les élèves de classe de 6<sup>ème</sup>. L'année suivante, le vaccin anti-HB fut ajouté au programme national de vaccination concernant tous les nourrissons et les adolescents. Cette campagne intensive dépassa rapidement ses objectifs escomptés en encourageant également la population adulte à se faire largement vacciner tandis que la vaccination de la population infantile restera moins importante. Ceci aboutira à une « vague » vaccinale de la population adulte

française sans précédent, avec 20 millions de personnes vaccinées contre l'HB, en un laps de temps concentré sur quatre années, de 1994 à 1997.

Quelques cas de SEP chez des adultes vaccinés furent rapidement notifiés au système national français de pharmacovigilance (ANSM), occasionnant le déclenchement d'investigations par cette agence. Cette enquête, débutée en 1994, était donc déjà en cours lorsque les médias français ont rendu public la survenue éventuelle de SEP post-vaccinales en 1998. Les autorités françaises de santé interrompirent brutalement cette même année la vaccination de routine des pré-adolescents en milieu scolaire. Dès lors la vaccination contre l'HB devint moins répandue dans la population adulte.

Plusieurs études épidémiologiques ont évalué sur une dizaine d'années la corrélation entre la vaccination anti-HB et la SEP chez l'adulte. La plupart de ces publications ont retrouvé une absence de lien [2, 3, 4, 5, 6] ou un risque légèrement augmenté, mais pas suffisamment significatif sur le plan statistique [7, 8, 9]. Cependant, des avis différents ont également été formulés. Une étude visant à quantifier la sous-notification dans l'article de Fourrier [9] a été menée par D. Costagliola sur demande de la pharmacovigilance française. Cette étude non publiée a montré, par une méthode "capture-recapture", que le nombre réel de cas de SEP en lien avec une vaccination HB était de 2 à 2,5 fois plus important que le chiffre retenu officiellement [10]. Cette estimation supplémentaire permet ainsi à la publication de Fourier [9] de devenir nettement significative. Une autre étude épidémiologique cas-contrôle a été réalisée afin d'évaluer les événements indésirables post-vaccinaux graves enregistrés aux États-Unis dans la base de données du VAERS (système de déclaration spontané des événements indésirables post-vaccinaux). Les adultes qui avaient reçu une vaccination anti-HB ont une augmentation significative du risque (odds ratio) de survenue d'une SEP (OR = 5,2; IC = 1,9-20) par rapport à un groupe témoin non-exposé, n'ayant reçu qu'une vaccination antitétanique, apparié par rapport à l'âge, le sexe et l'année de vaccination [11]. Une publication de Hernan, étude cas-contrôle basée sur les données du GRPD britannique (base de données des médecins généralistes), a retrouvé un risque accru (OR = 3,1; CI = 1,5-6,3) de survenue d'une SEP dans les trois années suivant une vaccination contre

l'HB [12]. De la même façon, une étude française étudiant les affections démyélinisantes de l'enfant [13] a montré que le vaccin Engérix B® était associé à une fréquence accrue de SEP confirmée au-delà de 3 ans après son administration (OR = 2,77; CI = 1,23-6,24).

C'est pour ces raisons que nous avons comparé la distribution dans le temps des doses vaccinales vendues et la survenue de SEP dans la population française, grâce à l'utilisation des données officielles recueillies par le système de pharmacovigilance (ANSM) et par la caisse nationale d'assurance maladie (CNAM). Les résultats confirment, à l'échelle de l'ensemble de la population nationale, une corrélation significative entre le nombre de vaccinations et le nombre de cas de SEP notifiés à la pharmacovigilance un à deux ans plus tard, ainsi qu'une augmentation globale des cas de SEP identifiés en France.

## Matériel et méthodes :

**Bases de données:** Nous avons comparé les données chiffrées issues de deux bases de données nationales indépendantes: le système national d'assurance maladie (CNAM) [14] et le système national de pharmacovigilance (ANSM) [15].

**CNAM:** Le système général d'assurance maladie français fournit chaque année le nombre de nouveaux cas de SEP pour lesquels une prise en charge totale est accordée. Ces données sont disponibles en ligne sur le site web de la CNAM [14]. La population concernée représente une très large majorité des personnes prises en charge par le système d'assurance maladie (83% de la population française en 1996).

**ANSM:** Cette agence identifie les événements indésirables apparaissant dans les suites de vaccinations qui lui sont spontanément rapportés depuis le début de la mise en place de la vaccination HB (1981). Les pathologies les plus fréquemment rapportées ont été des atteintes neurologiques de la myéline, connues sous le terme générique de maladies démyélinisantes. Cette condition est appelée cliniquement SEP quand au moins deux attaques de démyélinisation se répètent.

Lorsque l'atteinte neurologique reste isolée, sans diffusion temporelle ni spatiale, on parle d'atteinte démyélinisante du système nerveux central.

La pharmacovigilance française est basée sur le signalement spontané des réactions indésirables aux médicaments. Ceci permet d'établir une possible imputabilité et de générer des alertes. Cependant, ce système sous-estime la fréquence réelle des effets indésirables (1-10% des effets secondaires graves sont signalés) [16].

D'autre part, depuis 1997, la notification par le REVAHB, association des victimes du vaccin anti-HB, a permis de compléter cette notification spontanée des effets secondaires potentiels. Depuis sa création, cette association a été en mesure de transmettre plus de 2000 fichiers de personnes qui avaient présenté un problème neurologique de démyélinisation post-vaccinale. Cependant, environ un tiers de ces fichiers ne sont pas utilisés par la pharmacovigilance française (étant classés comme "non documentés") lorsque le médecin traitant ne répond pas au questionnaire que lui envoie l'ANSM pour confirmer le diagnostic. Bien entendu, ce taux de fichiers « non documentés » est un facteur évident de sous-notification.

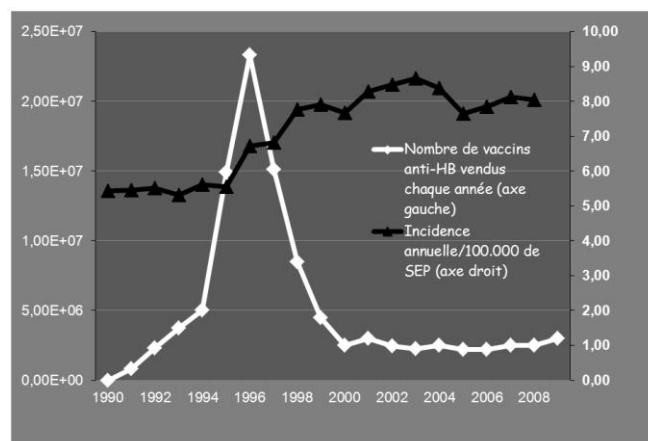
**Analyse statistique:** Nous avons utilisé le logiciel statistique R pour calculer des corrélations et effectuer des régressions linéaires.

### Résultats:

**Analyse des données de la CNAM:** Le nombre de SEP était très stable, environ 2.500 nouveaux cas chaque année jusqu'en 1993. A compter des années suivantes, et surtout à partir de 1996, il est apparu une augmentation progressive du nombre de nouvelles SEP enregistrées par l'assurance maladie. Ce chiffre a augmenté jusqu'à environ 4.500 cas en 2003 et reste stable depuis.

L'incidence annuelle qui était de  $5,3/10^5$  assurés sociaux en 1993 passe ainsi à  $8,7/10^5$  dix années plus tard (Figure 1). Ces chiffres sont en accord avec les données épidémiologiques publiées dans ce pays. En effet, l'incidence de la SEP en France était estimée à environ  $4,3/10^5$  habitants dans les années 1993-1997, à partir d'un échantillon représentatif de la région de Bourgogne [17]. Elle a été réévaluée par la même équipe, mais cette fois à partir des données

nationales de la CNAM, à un taux situé entre 7,6 et  $8,8/10^5$  habitants pour la période 2001-2007 [18].



**Figure 1:** Evolution de l'incidence annuelle des SEP prises en charge par le système d'assurance maladie français (CNAM), comparaison avec le chiffre de ventes annuelles de vaccin anti-HB en France (1990-2009).

Les études épidémiologiques mesurant la prévalence de cette maladie fournissent une augmentation du même ordre de grandeur. Ce chiffre était de  $40/10^5$  personnes assurées en 1994, au début de la campagne de vaccination de masse [19]. Il s'est accru rapidement jusqu'à  $95/10^5$  douze ans plus tard [20].

**Analyse des données de l'ANSM:** Depuis le début de la pratique de la vaccination anti-HB jusqu'au 31.12.2010, l'ANSM a enregistré 1.650 affections démyélinisantes centrales dont 1.418 SEP. Ces données sont disponibles sur le site web de l'ANSM, dans le rapport de la commission nationale de pharmacovigilance du 27 septembre 2011 [15].

Lorsque l'on trace une courbe de distribution du nombre de SEP signalées chaque année à l'ANSM dans les suites d'une injection vaccinale, on voit que cette distribution n'est ni linéaire, ni régulière, loin de là (Figure 2). Il existe un énorme pic de SEP déclarées culminant dans les années 1995 (229 observations) et 1996 (246 observations). Ce pic de pathologies neurologiques post-vaccinales durant la période 1994-1998 correspond, avec un décalage d'une année, au début de la campagne et de promotion intense de la vaccination généralisée en France (qui culminera en 1995 avec plus de 23 millions de doses vaccinales vendues).

Nous avons étudié la corrélation entre les données concernant les SEP (Y) et les données concernant les ventes vaccinales (X). Cette corrélation est élevée et maximum (0.9365863) entre le nombre de vaccins vendus au temps t (appelé  $X_t$ ) et le nombre de SEP apparaissant l'année suivante, t+1 (appelée  $Y_{t+1}$ ). Il existe aussi une corrélation forte, mais un peu plus basse (0.7350417), entre le nombre de vaccins vendus ( $X_t$ ) et le nombre de SEP déclarées deux années plus tard (appelé  $Y_{t+2}$ ).

Si l'on modélise cette relation de façon linéaire sans constante (puisque en l'absence de vaccination, il n'y aurait pas de cas de SEP enregistrées par la pharmacovigilance) le meilleur modèle est celui où le coefficient de détermination ( $R^2$ ) ajusté est le plus élevé (c'est-à-dire 0,9497).

Ce modèle est défini par la relation :

$$Y_{t+2} = \beta_1 X_t + \beta_2 X_{t+1} + \beta_3 X_{t+2}$$

La série de vaccins vendus au temps t ( $X_t$ ) et un an plus tard ( $X_{t+1}$ ) ont une influence significative ( $p = 0,00106$  pour  $X_t$  and  $0,02491$  pour  $X_{t+1}$ ) sur le nombre de SEP survenues deux ans plus tard, à t+2 années ( $Y_{t+2}$ ). On ne peut par contre pas affirmer que le nombre de vaccins vendus l'année t+2 ( $X_{t+2}$ ) ait une influence significative ( $p = 0.07014$ ). Graphiquement, cette relation est aussi le modèle qui correspond le mieux au pic de SEP déclarées à l'ANSM.

Il est difficile d'ajuster les données de SEP après l'année 2002. Il existe alors un écart assez important entre les séries théoriques (les modèles) et la série réelle. Ceci peut être expliqué par le fait que le nombre de ventes de vaccins fourni par l'ANSM est devenu un nombre moins précis, arrondi et plus approximatif. De plus, depuis 1999, la cible vaccinale s'est axée sur la population infantile. La vaccination des adultes est devenue rare, réservée aux seuls groupes à risque de contamination. Enfin, le nombre de SEP déclarées à la pharmacovigilance est sûrement devenu de plus en plus sous-estimé au fil des années. La problématique de l'apparition des SEP post-vaccinales a été très médiatisée dans les années 1996-1999. Par la suite, les années passant, ce problème a été banalisé voire oublié. Les personnes qui ont vu apparaître une possible complication post-vaccinale n'ont pas alors forcément pensé à signaler à leur médecin la réalisation d'une injection

de vaccin anti-HB dans les semaines ou mois précédents.

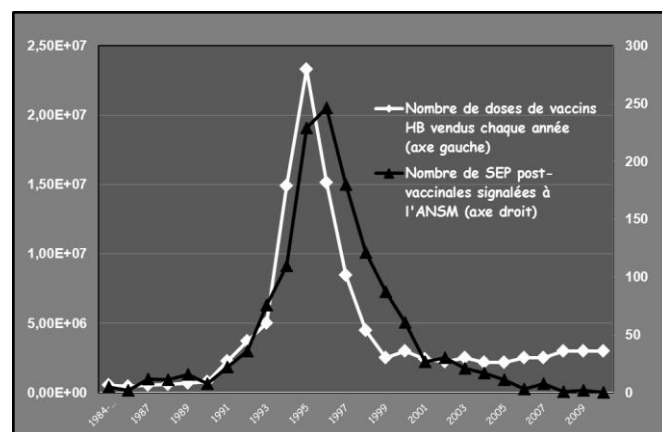


Figure 2 : Nombre annuel de doses de vaccin HB vendues en France, comparaison avec le nombre de SEP post-vaccinales signalées chaque année à l'agence de pharmacovigilance (ANSM) (1984-2010)

### Discussion:

Sommes-nous en mesure d'établir une relation entre ces résultats et les critères de Hill [21] ? Existe-t-il un lien de causalité entre la vaccination contre l'HB et l'incidence de la SEP en France? Les critères de causalité de Hill comprennent neuf items mentionnés dans le tableau 1. Nous allons détailler maintenant les critères les plus importants dans le texte qui suit, les autres feront appel à une simple référence bibliographique mentionnée dans ce tableau.

Cette étude remplit le premier critère de Hill. Il existe une association très significative statistiquement entre les SEP signalées à la pharmacovigilance ( $Y_{t+2}$ ) et la série de vaccins HB vendus les deux années précédentes ( $p < 0,01$  pour les vaccins vendus deux années avant ( $X_t$ ) et  $p < 0,05$  pour les vaccins vendus l'année précédente ( $X_{t+1}$ );  $R^2$  ajusté = 0,9497). Bien qu'il soit possible de démontrer ici une relation statistique entre le nombre de vaccins vendus et le nombre de SEP rapportées à la pharmacovigilance, ceci ne suffit pas pour affirmer une causalité absolue. Mais c'est un signal fort qui nécessite d'autres études épidémiologiques.

La corrélation à la fois positive et statistiquement significative entre l'exposition au vaccin anti-HB et l'incidence des SEP est régulièrement observée en différents lieux,

circonstances et périodes (critère 2). Tout d'abord, ce résultat est conforme à l'étude cas-contrôles d'Hernan [12] qui retrouve dans la population britannique un risque accru de SEP (OR= 3,1; IC= 0,5-6,3) dans les trois années qui suivent une vaccination anti-HB. En outre, dans cette même étude, le risque est plus important quand la dernière vaccination a eu lieu au cours des deuxième ou troisième années précédant les premiers symptômes de SEP (OR= 4,1; IC = 1,3-13,6).

L'étude de Costagiola [10] retrouve une sous-notification des cas de SEP post-vaccinales rapportées durant la période observée (1994-1996) par une précédente étude épidémiologique commanditée par la pharmacovigilance française [9]. La combinaison de ces deux études suggère un nombre réel de cas significativement plus élevé (RR = 1,66) que le nombre de cas attendus durant les trois années de ce recueil de données. Les résultats de l'étude cas-témoins de Geier [11] aux USA sont également compatibles avec les données de la pharmacovigilance française. Il existe une importante augmentation du risque de développer une SEP chez les adultes ayant reçu une vaccination anti-HB d'après la base de données du VAERS (OR= 5,2,  $p < 0,0003$ ; IC = 1,9-20).

La plupart des publications où il n'y a pas de lien entre une vaccination HB et la survenue d'une SEP [2-5] ont reçu des subventions de l'industrie pharmaceutique. L'autre critique qui peut être soulevée pour certaines de ces études cas-témoins négatives est le période limitée (2 à 24 mois) de la surveillance [4, 7-9]. D'ailleurs, la publication

d'Hernan [12] montre aussi un résultat négatif (OR= 1,8; IC= 0,5-6,3) pendant la période de la première année et ne devient significative qu'entre les 2 et 3 ans du suivi après la vaccination contre l'HB.

L'étude cas-témoins d'Asherio [4] utilisant les données de la «Nurses' Health Study», présente plusieurs biais. Le statut vaccinal a été obtenu de façon rétrospective de même que la date des premiers symptômes de la maladie recueillie par des questionnaires. Ce procédé peut occasionner des biais de sélection conduisant à un biais de diminution de l'OR tout autant que la spécificité (infirmières) de la population sélectionnée [22].

Enfin, une méta-analyse [23], regroupant six études épidémiologique cas-témoins [4-7, 11, 12], n'a pas retrouvé de risque significatif de développer chez l'adulte une SEP après vaccination anti-HB (OR= 0,92; IC= 0,84-1,004). Cet article peut être également critiqué. Étrangement, le calcul statistique de cette méta-analyse attribue une valeur non significative à l'étude Hernan [12], avec un OR = 1 (CI= 0,5-2,1), en utilisant la date du diagnostic à la place de la date des premiers symptômes du malade comme le fait l'auteur. Mais comme l'écrit Hernan [12], "L'utilisation de dates qui sont postérieures à la date réelle des premiers symptômes peuvent entraîner un biais de baisse de l'OR pour des expositions aiguës telles que les vaccinations". En outre, la plus importante étude de Geier [11] est retirée, étant considérée comme une "source d'hétérogénéité". Ainsi, retirer une étude positive et changer le résultat d'une autre permet plus facilement un résultat négatif.

**Tableau 1:** Etude des critères de HILL

CRITERES	RESULTATS	COMMENTAIRES
Puissance de l'association (tests statistiques appropriés)	oui	Voir texte
Cohérence de l'association observée	oui	Voir texte
Spécificité de l'association	non	Non applicable aux maladies telles que la SEP
Lien temporel de l'association	oui	Voir texte
Gradient biologique ou effet dose-réponse	non	Acceptable quand "la simple présence du facteur causal peut déclencher l'effet" (Hill, 1965) [21]
Vraisemblance biologique	oui	Voir texte
Cohérence avec les connaissances admises	oui	Possible rôle de l'adjuvant aluminique vaccinal (Exley, 2006) [24]
Preuves expérimentales ou semi-expérimentales	oui	Déclenchement d'une encéphalomyélite allergique expérimentales (Fujinami, 1985) [25] and (Olson, 2001) [26]
Analogie avec des manifestations similaires	oui	Survenue de syndromes de Guillain-Barré après vaccinations HB (Shaw, 1988) [27]

D'une manière générale, on sait qu'un faible risque d'effets indésirables post-vaccinal ne peut être démontré par des études de faible puissance statistique comportant un petit nombre de personnes exposées. Par conséquent, les résultats portant sur une population de plus de 20 millions de personnes vaccinées devraient attirer l'attention et susciter de plus amples études épidémiologiques. En outre, des études avec une courte période de surveillance post-vaccinale sont insuffisantes parce qu'elles ne tiennent pas compte de la longue biopersistence de composés immunostimulants de vaccins (comme l'hydroxyde d'aluminium) dans le corps. En cela, les vaccins dérogent à la règle généralement utilisée pour les effets indésirables médicamenteux.

La relation temporelle (critère 4) existe clairement : L'incidence annuelle des SEP enregistrées par l'assurance maladie française est restée stable à environ  $5,5/10^5$  jusqu'en 1995. Elle a fortement augmenté en 1996 pour se stabiliser autour de  $8/10^5$  à partir de 1998. Or cette forte augmentation (65%) suit de près un pic majeur dans le nombre de vaccins vendus entre 1995 et 1997 en France (Figure 1). Le nombre annuel de SEP apparaissant dans les suites d'une vaccination contre l'hépatite B notifiées à la pharmacovigilance française dessine presque le même pic avec un retard de une à deux années (Figure 2). En outre, certains articles rapportent des observations de poussées de SEP déclenchées par des injections successives de vaccin anti-HB [28,29].

L'explication officielle de l'augmentation de cette incidence est double. D'abord un meilleur dépistage de la SEP dont le diagnostic a été rendu plus facile et plus rapide à l'aide des données radiologiques fournis par IRM. Ceci est une explication douteuse. Cette nouvelle technique radiologique a commencé à se développer progressivement dans les hôpitaux français en 1990 et donc avant l'augmentation patente du recrutement de SEP par l'assurance maladie française (1996). Sinon, si ce diagnostic plus précoce avait été vraiment si important dans l'incidence accrue de la SEP, nous aurions observé en France une diminution de l'âge moyen des nouveaux cas diagnostiqués. Et ce rajeunissement n'a pas été observé [30]. Le deuxième facteur concerne les changements dans le protocole thérapeutique de

cette période, avec l'introduction de traitements avec l'interféron-bêta en 1995, une molécule innovante et très coûteuse qui a incité les praticiens à demander rapidement une prise en charge totale des soins par l'assurance maladie française. En 2004, l'émergence d'un nouveau médicament (glatiramer), indiqué pour les formes les plus communes de SEP (récurrente-rémittente), n'a pas été suivie par une augmentation des cas enregistrés par la CNAM cette année et les suivantes. L'incidence est restée la même. Cette explication ne peut pas expliquer à elle seule une augmentation aussi rapide et significative (65% sur 4 ans) de l'incidence d'une maladie comme la SEP.

Un troisième facteur doit être pris en compte dans une telle augmentation soudaine de l'incidence de la SEP. Et donc le changement d'un facteur étiologique environnemental doit être pris en compte sérieusement. Cela semble donc être le cas pour la question du rôle potentiel de la vaccination anti-HB réalisée en France sur une courte période et de façon massive, environ 20 millions de personnes concentrées sur quatre années. Il est intéressant de comparer ces chiffres avec ceux des pays où la vaccination généralisée n'a pas été recommandée. En Norvège, l'incidence de la SEP est plus élevée qu'en France au début des années 90 ( $8,7/10^5$  entre 1990 et 1995). Elle décroît ensuite légèrement dans les années suivantes ( $7,2/10^5$  de 1996 à 2000) [31]. Dans le comté de Värmland (Suède), l'incidence de la SEP est restée similaire ( $6,4/10^5$ ) au cours des périodes 1991-1995 et 1996-2000 [32].

La spécificité (critère 3) est plausible si à une population donnée est associée une maladie spécifique. Cela n'est pas applicable à des maladies telles que la SEP. Le risque génétique (HLA-DR2) et des facteurs environnementaux (carence en vitamine D) ou des facteurs infectieux (virus d'Epstein-Barr, rétrovirus endogènes) sont manifestement impliqués dans la survenue de la SEP bien que son étiologie et sa physiopathologie ne soient pas entièrement comprises. Ces autres facteurs génétiques et environnementaux peuvent avoir contribué à l'augmentation de l'incidence de la SEP et se doivent d'être mentionnés.

La vraisemblance biologique (critère 6) existe si l'on retrouve un mécanisme plausible entre la cause et l'effet. Y-a-t-il des explications concernant les mécanismes possibles par lesquels les vaccins et

notamment celui-ci pourraient induire un effet nocif? Cette question a été largement étudiée au cours des dernières années. Divers aspects de la causalité et des interactions temporelles entre les vaccins et les phénomènes auto-immuns sont connus, ainsi que les mécanismes possibles par lesquels différents composants des vaccins pourraient induire un phénomène d'auto-immunité [33]. Une première hypothèse pourrait être la similitude entre la protéine S (utilisée dans le vaccin contre l'HB) et certaines protéines de la myéline telles que la PLP (protéine protéolipidique) [34]. Une autre piste intéressante serait la contamination du vaccin par des fragments de polymérase du virus de l'HB. Et nous savons que la polymérase du virus de l'HB partage d'importantes similitudes en acides aminés avec la MBP humaine (protéine basique de la myéline) [35]. Ce processus est appelé mimétisme moléculaire: un antigène étranger partage des séquences ou des similitudes structurales avec un antigène du soi.

Une autre piste concernant la plausibilité biologique est à prendre en compte, c'est le métabolisme des adjuvants vaccinaux dans le corps humain. La persistance à long terme de l'aluminium au site de l'injection vaccinale est maintenant bien établie [36]. En outre, le transfert de particules d'aluminium du muscle au cerveau est démontré chez l'animal [37]. Un nouveau syndrome dénommé « ASIA » (Syndrome auto-immun (auto-inflammatoire) induit par les adjuvants), a été récemment décrit, regroupant quatre maladies similaires [38]. Ces maladies (siliconose, syndrome de la guerre du Golfe, myofasciite à macrophages et syndromes post-vaccinations) sont en lien avec une exposition antérieure à un adjuvant immunitaire (silicone, sels d'aluminium). Dans une autre publication, les mêmes auteurs retrouvent des critères cliniques communs au syndrome ASIA chez 93 patients porteurs d'un diagnostic de statut auto-immunitaire secondaire à une vaccination anti-HB, suggérant un dénominateur commun à ces pathologies [39].

### Conclusions:

Les données chiffrées disponibles en France

montrent donc un signal statistique certain en faveur d'un lien de causalité entre l'événement vaccin anti-HB et l'apparition de SEP, avec une corrélation maximale dans les deux années suivant la vaccination. L'impact des autres facteurs (nouvelle utilisation de l'IRM, début de l'utilisation de l'interféron-bêta) est probablement associé. La faiblesse de cette étude, c'est son caractère rétrospectif et par conséquent sujet à des biais de notoriété. Sa force est qu'elle est basée sur des données officielles incontestables, incluant un grand nombre de personnes, sur environ 12 années. La survenue d'une « vague » vaccinale spectaculaire en France est restée la seule dans son genre. Le lobbying intensif réalisé dans les années 1994-1997 a conduit à concentrer un aussi grand nombre de personnes vaccinées que possible dans la plus courte période de temps. Cette particularité est peut-être l'explication de l'émergence de la problématique des SEP post-vaccinales soulevée surtout dans ce pays. La faible fréquence globale de cet effet indésirable, non mesurable dans la plupart des études épidémiologiques, le rend ici plus évident à cause d'une espèce d'expérimentation involontaire réalisée à grande échelle, sur un tiers de la population française. Tout ceci devrait nécessiter d'autres études épidémiologiques, en particulier à partir des données de l'assurance maladie française. En effet, la CNAM possède des informations sur des millions d'assurés portant sur de nombreuses années et qui seraient utilisables si l'on pouvait y accéder plus facilement.

**Remerciements:** L'auteur remercie beaucoup M. A. Sesboüe (Département de Statistiques, Université de Caen, France) pour son interprétation statistique. Il est également très reconnaissant envers le Pr. C. Exley (Laboratoire de chimie bio-organique, Keele University, Staffordshire, GB) et le Pr. R.K. Gherardi (Service d'anatomo-pathologie, Hôpital universitaire de Créteil, France) pour leurs judicieuses relectures.

**Conflits d'intérêts:** L'auteur déclare qu'il n'a aucun conflit d'intérêt.

**Version française écrite par l'auteur de l'article original** « Evolution of multiple sclerosis in France since the beginning of hepatitis B vaccination ». [Dominique Le Houézec](#). Immunologic Research. 2014. DOI : 10.1007/s12026-014-8574-4

## Références

1. Miller H, Cendrowski W, Schapira K. Multiple sclerosis and vaccination. *Br. Med. J.* 1967;2:210-3.
2. Zipp F, Weil JG, Einhaupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat. Med.* 1999; doi:10.1038/12376.
3. Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet* 2000; doi:10.1016/S0140-6736(99)02991-8.
4. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA. et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N. Eng. J. Med.* 2001; doi: 10.1056/nejm200102013440502.
5. DeStephano F, Verstraeten T, Jackson LA. et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch. of Neurology.* 2003; doi:10.1001/archneur.60.4.504.
6. Ramagopalan SV, Valdar W, Dymont D.A. et al. Canadian Collaborative Study Group. Association of infectious mononucleosis with multiple sclerosis. A population-based study. *Neuroepidemiology.* 2008; doi: 10.1159/000201564.
7. Touzé E, Fourrier A, Rue-Fenouche C, Ronde-Oustau V, Bégaud B, Alperovitch A. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study. *Neuroepidemiology.* 2002; doi:10.1159/000059520.
8. Sturkenboom MCJM, Abenhaim L, Wolfson C, Roulet E, Heinzelf O, Gout O. Vaccinations, demyelination and multiple sclerosis study: a population-based study in the UK. *Pharmacoepidemiol. Drug Safety.* 1999; 8 (Suppl): S 170-1.
9. Fourrier A, Bégaud B, Alperovitch A, Verdier-Taillefer MH, Touzé E, Imbs JL. Hepatitis B vaccine and first episodes of central nervous system demyelinating disorders: a comparison between reported and expected number of cases. *British J of clinical Pharmacology.* 2001; doi: 10.1046/j.1365-2125.2001.01364.x.
10. ANSM. Vaccination anti-Hépatite B, mise à jour des données et des études de pharmacovigilance. Février 2000 [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/b460abed4a9a61d8dad78d4364033354.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b460abed4a9a61d8dad78d4364033354.pdf) (Consulté le 31 octobre 2014)
11. Geier DA, Geier MR. A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization. *Autoimmunity.* 2005; doi: 10.1080/0891693050014448438.
12. Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. *Neurology.*2004;doi: 10.1212/01.WNL.0000138433.61870.82
13. Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology.* 2009; doi: 10.1212/01.wnl.0000335762.42177.07.
14. CNAM. Nouveaux cas des affections de longue durée (ALD 30) de 1990 à 2006 - France entière. 2007. [http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Tableau\\_evolution\\_ald.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Tableau_evolution_ald.pdf). (Consulté le 31 octobre 2014)
15. ANSM. Commission nationale de pharmacovigilance. Compte-rendu de la réunion du 27 septembre 2011. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/de6b79ff2522754dd99ebc600d98794f.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de6b79ff2522754dd99ebc600d98794f.pdf) (Consulté le 31 octobre 2014)
16. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Bera AP, Beau-Salinas F, Pharmacovigilance of vaccines. *Arch. Pediat.* 2006; doi: 10.1016/j.arcped.2005.10.020.
17. Moreau T, Manceau E, Lucas B, Lemesle M, Urbinelli R, Giroud M. Incidence of multiple sclerosis in Dijon, France: a population-based ascertainment. *Neurol. Res.* 2000;22:156-9.
18. Fromont A, Binquet C, Sauleau E, et al. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001-2007). *Mult. Scler.* 2012; doi: 10.1177/1352458511433305.
19. Fender P, Paita M, Ganay D. Prevalence of thirty long term disorders for French health insurance members in 1994. *Rev. Epidemiol. Santé Publique.* 1997;45:454-64.
20. Fromont A. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain.*2010; doi:10.1093/brain/awq134
21. Hill AB. *Proc R Soc Med.* 1965; 58: 295-300
22. Bégaud B, Alperovitch A. Vaccinations and multiple sclerosis. *New Engl J Med.* 2001. doi: 10.1056/NEJM200106073442313.
23. Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J. Neurol.* 2011; doi: 10.1007/s00415-011-5984-2.
24. Exley C, Mamutse G, Korchazhkina O. et al. Elevated urinary excretion of aluminium and iron in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2006; doi: 10.1177/1352458506071323.
25. Fujinami RS, Oldstone MB. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. *Science.* 1985; doi: 10.1126/science.2414848.
26. Olson J, Croxford J, Miller S. Virus-induced autoimmunity: potential role of viruses in initiation, perpetuation, and progression of T-cell-mediated autoimmune disease. *Viral Immunol.* 2001; doi:10.1089/088282401753266756.
27. Shaw FE. Jr, Graham DJ, Guess HA. et al. Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. Experience of the first three years. *Am. J. Epidemiol.* 1988;127:337-52.
28. Kaplanski G, Retornaz F, Durand J, Soubeyrand J. Central nervous system demyelination after vaccination against hepatitis B and HLA haplotype. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1995;58:758-9.
29. Konstantinou D, Paschalis C, Maraziotis T, Dimopoulos P, Bassaris H, Skoutelis A. Two episodes of leukoencephalitis associated with recombinant hepatitis B vaccination in a single patient. *Clin. Infect. Dis.* 2001; doi: 10.1086/322617.
30. Debouverie M. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Mult. Scler.* 2007; doi: 10.1177/1352458507077938.
31. Smestad C, Sandvik L, Holmoy T, Harbo HF, Celius EG. Marked differences in prevalence of multiple sclerosis



- 
- between ethnic groups in Oslo, Norway. *J. Neurol.* 2008; doi: 10.1007/s00415-007-0659-6
32. Boström I, Callander M, Kurtzke JF, Landtblom AM. High prevalence of multiple sclerosis in the Swedish county of Värmland. *Mult. Sclerosis.* 2009; doi: 10.1177/1352458509345909.
33. Agmon-Levin N, Paz Z, Israeli E, Shoenfeld Y. Vaccines and autoimmunity. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2009; doi: 10.1038/nrrheum.2009.196.
34. Liblau R, Gautam AM. HLA, molecular mimicry and multiple sclerosis. *Rev. Immunogenet.* 2000; 2, 95-104.
35. Faure E. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination: could minute contamination of the vaccine by partial hepatitis B virus polymerase play a role through molecular mimicry? *Med. Hypotheses.* 2005; doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2005.02.044>.
36. Gherardi RK, Coquet M, Cherin P. et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain.* 2001; doi: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/124.9.1821>.
37. Khan Z, Combadière C, Authier FJ, et al. Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain. *BMC Med.* 2013. doi: 10.1186/1741-7015-11-99
38. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. "ASIA"- auto-immune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011. doi: 10.1016/j.jaut.2010.07.003.
39. Zafir Y, Agmon-Levin N, Z Paz, Shilton T, Shoenfeld Y. Auto-immunity following hepatitis B vaccine as part of the spectrum of « Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants » (ASIA): analysis of 93 cases. *Lupus.* 2012. doi: 10.1177/0961203311429318.