

VACCINATION ANTI HEPATITE B

MISE A JOUR DES DONNEES

ET DES ETUDES DE PHARMACOVIGILANCE

Février 2000

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a organisé en février 2000 une réunion rassemblant des cliniciens, des épidémiologistes français et étrangers et des représentants de l'Afssaps, de la Direction Générale de la Santé et de l'Institut de Veille Sanitaire, afin d'analyser les données de la notification spontanée et les résultats des études épidémiologiques réalisées depuis le bilan de septembre 1998.

Bilan des données nationales de pharmacovigilance sur les notifications spontanées d'effets indésirables après une vaccination contre l'hépatite B

a) Chiffres de ventes – Estimation du nombre de vaccinés en France

Environ 83 millions de doses vaccinales ont été vendues en France depuis la date de commercialisation des vaccins contre l'hépatite B (1984) jusqu'au 31 décembre 1999. On peut estimer que 20,7 à 27,5 millions de personnes, selon le nombre d'injections considéré [3 ou 4], ont été vaccinées, soit 34 à 45 % de la population française. Le nombre d'enfants vaccinés, âgés de 15 ans ou moins, est d'environ 8,9 millions (dont 1,8 millions d'enfants de 2 ans ou moins).

L'évolution des chiffres de vente montre une décroissance depuis 1995. En effet, le nombre global de doses vaccinales vendues était de l'ordre de 23 millions en 95, puis 8 millions en 97 et 4,5 millions en 98. En 1999, ce chiffre est estimé à 2,5 millions de doses vendues, correspondant à environ 800 000 personnes vaccinées. L'estimation du nombre d'enfants de 15 ans ou moins, vaccinés en 1999 est de 500 000, dont 300 000 âgés de 2 ans ou moins.

b) Atteintes démyélinisantes du système nerveux central (ADSNC) et périphériques

Sont successivement présentés :

- les cas notifiés au système de pharmacovigilance,
- une comparaison du nombre de cas observés au nombre de cas attendus sans prise en compte de la sous-notification,
- une estimation du nombre total de cas et de la sous-notification par la méthode de capture-recapture,
- une synthèse prenant en compte les résultats apportés par ces deux analyses.

1) Cas rapportés entre le début de la commercialisation et le 31 décembre 1999

636 cas d'affections démyélinisantes centrales et 87 cas d'atteintes périphériques ont été retenus après expertise par les neurologues (confirmation du diagnostic d'ADSNC). Il faut rappeler qu'en septembre 98, l'analyse n'avait pris en compte que les notifications spontanées rapportées entre la date de commercialisation et le 31 mars 98. Un bilan intermédiaire, en juin 99, avait permis une mise à jour de ces données jusqu'au 31/12/98 et inclus 201 cas supplémentaires pour les atteintes centrales et 13 pour les atteintes périphériques. Il faut noter que sur l'ensemble des cas notifiés en 1999 (soit 197 atteintes démyélinisantes centrales et périphériques), seuls 4 d'entre eux, dont une seule SEP, sont survenus en 1999.

Parmi les cas d'atteintes démyélinisantes centrales notifiés en 1999, 7 ont concerné des enfants de 15 ans ou moins, tous entre 11 et 15 ans. Ainsi le nombre total de SEP survenues chez des enfants de 15 ans ou moins, entre la date de commercialisation et le 31 décembre 1999, est de 16, dont 15 premières poussées.

Chez les enfants de moins de 3 ans, le nombre de cas rapportés est inchangé par rapport au dernier bilan. Il faut rappeler qu'une seule observation avait été retenue comme étant réellement une affection démyélinisante centrale. Il s'agissait d'une enfant âgée de 25 mois sans antécédent notable chez laquelle est survenue, 22 jours après l'administration d'HB Vax DNA® (P1), une "variante de la sclérose en plaques". Par ailleurs, seule la survenue d'une atteinte démyélinisante périphérique avait été rapportée chez un garçon de 28 mois. Il s'agissait d'un syndrome de Guillain-Barré.

L'augmentation des notifications (29,2 % de cas supplémentaires d'atteintes démyélinisantes centrales en 1999) correspondant le plus souvent à des cas survenus aux cours des années précédentes, est probablement liée à la médiatisation de ce sujet.

Au total, si des atteintes démyélinisantes centrales ont été rapportées chez les enfants âgés de 15 ans ou moins, aucune observation n'a été rapportée chez le nourrisson (enfant âgé de 1 à 24 mois) à la date d'aujourd'hui, pour un total de nourrissons vaccinés estimé à 1 800 000. De plus, il faut rappeler que seul 1 cas d'atteinte démyélinisante du système nerveux central a été rapporté chez un enfant âgé de 25 mois.

2) Comparaison du nombre de cas observés au nombre de cas attendus (A Fourrier, Service de pharmacologie, Bordeaux)

Cette étude a comparé le nombre de cas notifiés de premiers épisodes d'atteintes démyélinisantes centrales au nombre de cas attendus sous l'hypothèse de l'absence de relation entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'atteintes démyélinisantes. L'objectif de cette comparaison est d'étudier dans quelle mesure, la prise en compte de l'ensemble des cas notifiés est compatible avec cette hypothèse d'absence de lien.

Les cas retenus correspondaient aux cas vaccinés entre le 1 janvier 1994 et le 31 décembre 1996, ayant présenté un épisode de démyélinisation centrale dans un délai maximal de 60 jours après une injection de vaccin contre l'hépatite B. Ils ne devaient pas avoir d'antécédents pouvant faire évoquer un premier épisode de démyélinisation, et être âgés de 20 à 44 ans.

L'estimation du nombre de cas attendus a été faite sous l'hypothèse d'une prévalence de 60 pour 100 000 habitants.

L'estimation du nombre de cas attendus est de 102,73 ; ce nombre est à comparer aux 111 cas observés correspondant aux critères d'inclusion. Ces résultats montrent que le nombre de cas observés est très légèrement supérieur au nombre de cas attendus, sans que cet excès atteigne le niveau de la signification statistique. Cependant, peu de cas supplémentaires seraient nécessaires pour que l'excès devienne statistiquement significatif : une multiplication du nombre de cas par seulement 1,1 suffirait pour atteindre le seuil de signification statistique.

Toutefois, comme pour tout système de notification volontaire, les cas notifiés ne représentent qu'une fraction de l'ensemble total des cas survenus. Il existe un phénomène de sous-notification qu'il est nécessaire de prendre en compte pour interpréter valablement les résultats de cette étude. C'est l'objectif de l'approche capture-recapture.

3) Capture-Recapture (D Costagliola, INSERM SC4 et Afssaps)

Dans le cadre des études portant sur l'évaluation du risque éventuel d'atteintes démyélinisantes du système nerveux central à la suite d'une vaccination contre l'hépatite B, il était donc important de pouvoir évaluer le nombre total de cas survenus ainsi que le taux de sous-notification au système de pharmacovigilance.

L'approche capture-recapture utilise l'information connue de manière *exclusive* par plusieurs sources, ainsi que l'information *commune* de ces sources pour produire une estimation du nombre total de cas existants.

Cette étude correspond à l'extension à 3 sources de l'étude capture-recapture réalisée en 1998.

Trois sources de données étaient disponibles, les cas notifiés aux laboratoires commercialisant des vaccins (source 1), les cas notifiés aux Centres de Pharmacovigilance (source 2), et les cas connus de l'association de malades REVAHB (source 3). Les diagnostics retenus pour cette étude ont été sclérose en plaques, 1^{ère} poussée de sclérose en plaques, myélite, papillite, névrite optique, encéphalite et atteinte démyélinisante. Au 30 juin 1999, 449 cas survenus entre le 4 octobre 1984 et le 31 décembre 1998 étaient connus dont 128 connus de la source 1, 314 de la source 2 et 112 de la source 3.

L'existence de trois sources a permis d'utiliser une approche basée sur l'utilisation de modèles log-linéaires. Les résultats correspondants aux modèles les mieux ajustés aux données, dont un des modèles à 2 sources, et à ceux d'une approche bayésienne sont présentés dans le tableau suivant :

Modèle	Cas connus	Cas estimés	IC à 95%	Facteur de sous-notification	IC à 95%
2 sources (1 vs 2)	396	864	684-1043	2,18	1,73-2,63
3 sources (interaction 1-3)	449	887	745-1029	1,98	1,66-2,29
3 sources (interactions 1-3 et 2-3)	449	1141	810-1471	2,54	1,80-3,28
3 sources pondéré (bayésien)	449	1093	796-1390	2,43	1,77-3,10

Les résultats obtenus avec les différents modèles sont voisins les uns des autres. Des analyses de sensibilité (selon le délai entre vaccination et survenue de l'événement, la nature de l'événement, le sexe et l'année de vaccination) conduisent à des résultats semblables. **Quel que soit le modèle retenu, le facteur de sous-notification est compris entre 2 et 2,5.** Ce facteur est faible par rapport à ce que l'on observe habituellement, ce qui s'explique sans doute par la notoriété du problème étudié.

Les résultats de la comparaison observés/attendus montrent un excès faible non statistiquement significatif du nombre de cas observés par rapport aux cas attendus. Cependant, il suffirait d'une multiplication du nombre de cas par un facteur de 1,1 pour que l'excès devienne statistiquement significatif. L'estimation du taux de sous-notification par l'approche capture-recapture montre que le nombre de cas notifiés doit être multiplié par un facteur d'au moins 1,66 (valeur la plus faible des bornes inférieures des intervalles de confiance) pour obtenir une estimation du nombre réel de cas. Ainsi, la combinaison de ces deux études suggère un nombre réel de cas significativement supérieur au nombre de cas attendus.

c) Autres maladies auto-immunes

1) Maladies systémiques à composante auto-immune rapportées entre la date de commercialisation et le 31 décembre 1999

La liste des différentes affections auto-immunes rapportées est longue. Cependant, seules trois d'entre elles ont fait l'objet d'une analyse en raison du nombre de cas rapportés. Il s'agit de : lupus (59 cas), polyarthrite rhumatoïde (57 cas) et de thyroïdites (22 cas).

Aucun cas de maladies auto-immunes n'a été rapporté chez les enfants âgés de 15 ou moins depuis le dernier bilan. Pour rappel, chez l'enfant de moins de 15 ans, une cinquantaine d'observations regroupant différentes

pathologies auto-immunes (diabète de type I, vascularites, dermatomyosites, ...) avaient été dénombrées en septembre 98.

Tout comme les atteintes démyélinisantes du système nerveux central et périphérique, les observations rapportées en 1999 depuis le dernier bilan sont en majorité des cas survenus au cours des années précédentes. De plus, outre les difficultés résultant de la sous-notification classique en pharmacovigilance, d'autres paramètres caractéristiques des affections auto-immunes sont à prendre en compte : l'hétérogénéité de ces affections et la difficulté d'estimer leur incidence.

2) Atteintes hématologiques rapportées entre la date de commercialisation et le 31 décembre 1999

Aucun cas supplémentaire d'aplasie médullaire idiopathique n'a été rapporté depuis le dernier bilan. Pour rappel, il avait été dénombré 14 cas d'aplasie médullaire idiopathique dont 7 observations chez des enfants âgés de 15 ou moins.

Par ailleurs, seuls 7 cas supplémentaires de thrombopénies ont été rapportés depuis le dernier bilan dont aucune chez des enfants âgés de 15 ans ou moins. Au total, chez l'enfant de 15 ans ou moins, il y a donc toujours 20 cas de purpura thrombopénique auto-immun (PTAI) et 13 cas de thrombopénies isolées.

L'incidence annuelle maximale des notifications entre 1992 et 1999 (6.4 cas par million d'enfants vaccinés) demeure nettement inférieure à l'incidence annuelle estimée dans la littérature (31.9 cas par million d'enfants âgés de 15 ans ou moins, *Cohn J. Thrombocytopenia in childhood : an evaluation of 433 patients. Scand J Haematol 1976; 16 : 226-40.*).

Aucune conclusion ne peut être portée sur les atteintes hématologiques. Cependant, le nombre d'aplasies médullaires observées chez les vaccinés est comparable au nombre de cas attendus dans la population générale si l'on se réfère à une étude épidémiologique de 1990 (Incidence annuelle de l'ordre de 1,5 cas/million). La relation entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'aplasies médullaires fait actuellement l'objet d'une étude réalisée à partir des cas survenus en France en 1996, 1997 et 1998, (J.Y. Mary, INSERM U444). Les résultats de cette étude devraient être disponibles au début de l'année 2001.

d) Atteintes auditives rapportées depuis la date de commercialisation jusqu'au 31 décembre 1999

Pour rappel, il avait été dénombré 45 cas d'atteintes auditives et seuls 4 cas supplémentaires, dont aucun chez l'enfant de 15 ans ou moins, ont été rapportés depuis le dernier bilan. Il s'agit de 1 cas de surdité et 3 cas d'atteinte vestibulaire.

Au total, chez les enfants âgés de 15 ou moins, on dénombre 8 cas d'atteintes auditives, tous rapportés chez des enfants de plus de 24 mois.

Chez le nourrisson, aucun cas d'atteinte auditive n'a été rapporté à la date d'aujourd'hui.

Le faible nombre de cas rapportés par rapport à l'incidence de survenue de ce type de pathologie dans la population générale (Incidence annuelle des surdités brusques : 5 à 20 cas/100 000) ne suggère pas l'existence d'une association.

B) Résultats des études épidémiologiques

a) Atteintes démyélinisantes du système nerveux central

1) Etudes françaises

(1) Rappel des résultats antérieurs

En 1997, une étude cas-témoins « pilote », menée à la *Fédération de Neurologie* (Pr. O. Lyon-Caen, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière) sur 121 cas et 121 témoins avait permis d'estimer un odds-ratio statistiquement non significatif de 1,7 (IC95 % = [0,8 ; 3,7]) entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'une première poussée d'atteinte démyélinisante centrale (A. Alperovitch).

En 1998, une étude de type cas-témoin multicentrique a inclus 242 cas présentant une première poussée d'atteinte démyélinisante et 407 témoins appariés sur le sexe, l'âge, le service de neurologie et la date d'hospitalisation. Lorsque les données de l'ensemble des patients étaient analysées, l'odds-ratio était estimé à 1,8 (IC 95% = [0,7 ; 4,6]).

L'étude réalisée en 1998 par le Pr L. Abenhaim et M. Sturkenboom a porté sur la base de données anglaise GPRD du *United Kingdom Department of Health* a inclus 520 cas de sclérose en plaques et de démyélinisation, et 2505 témoins. Celle-ci a montré un odds-ratio de 1,4 (IC 95% = [0,8 ; 2,4]) à 1,6 (IC 95% = [0,6 ; 3,9]) pour l'association avec la vaccination contre l'hépatite B (selon que la « fenêtre de temps » pour la vaccination était de 2 ou 12 mois).

(2) Projet de méta-analyse

Le Pr. B. Bégaud a présenté des résultats montrant la faible puissance des études réalisées pour mettre en évidence des odds-ratios inférieurs à 2. C'est pourquoi il serait nécessaire de réaliser une méta-analyse qui combinerait l'ensemble des résultats. Cette méta-analyse disposerait d'une puissance supérieure aux études prises une à une, cependant sa puissance pour mettre en évidence un odds-ratio inférieur à 2 restera modérée.

2) Etudes étrangères

(1) Nurses Health Study (National Institute of Health, Harvard University)

Il a été présenté au cours de la réunion les résultats très préliminaires d'une étude cas-témoins menée au sein de la cohorte de la *Nurses Health Study* qui regroupe des données sur plus de 110 000 infirmières aux Etats-Unis. Cette étude qui a inclus 301 cas n'a pas mis en évidence d'élévation du risque. Cependant le nombre de cas inclus reste modéré, ce qui s'accompagne d'une puissance limitée compte tenu de l'ordre de grandeur de l'odds-ratio à mettre en évidence. Par ailleurs, la fenêtre de temps considérée pour l'exposition était longue (24 mois), ce qui a pu entraîner un effet de "dilution" du risque. Enfin, la population incluse dans cette cohorte bénéficiant d'une recommandation de la vaccination, il peut être envisagé que les personnes vaccinées diffèrent des non vaccinées notamment sur leur état de santé. Cela pourrait introduire un biais dans l'étude de l'association entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'une sclérose en plaques. Il est important que les résultats définitifs et complets de cette étude soit publiés afin qu'ils puissent être pris en compte.

(2) Littérature

(a) Zipp F, Weil JG, Einhäupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nature Medicine* 1999; 5(9): 964-5.

Cette étude a été déjà soumise à l'Affsaps le 5 mai 1998 et déjà critiquée lors de la présentation effectuée le 21 septembre 1998. Ce travail a été réalisé aux Etats-Unis, dans une cohorte rétrospective constituée sur la période 1988-1995. L'analyse a porté sur 134 698 sujets (27229 vaccinés et 107 469 non vaccinés). Aucune différence

statistiquement significative n'a été mise en évidence sur l'incidence des atteintes démyélinisantes quel que soit le délai considéré après la vaccination. La présence de nombreux problèmes méthodologiques doit faire considérer les résultats de cette étude avec beaucoup de circonspection (absence de discussion sur la comparabilité des groupes, pas de prise en compte de facteurs de confusion, pas de validation des diagnostics, puissance très limitée, discordances majeures entre l'article publié dans *Nature Medicine* et le rapport préliminaire ...). Ces défauts rendent cette étude très critiquable et ont fait rejeter la prise en compte de ses résultats dans l'évaluation.

(b) Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. Lancet 2000 ; 355 : 549-50.

Cette étude canadienne (cohortes rétrospectives) dont les résultats n'ont pas été discutés au cours de la réunion, a étudié l'existence d'une augmentation du risque de sclérose multiple chez l'adolescent associée à la vaccination contre l'hépatite B. Pour cela, elle a comparé l'incidence de la sclérose en plaques chez des adolescents entre 11 et 17 ans après et avant la mise en place d'une campagne de vaccination chez les enfants de 11-12 ans. Les cas de sclérose en plaques ont été retrouvés avec les dossiers de l'hôpital pédiatrique de la province et avec le concours des neuropédiatres de la province. Les résultats montrent que pendant la période précédant la campagne vaccinale (janvier 1986 à septembre 1992), 9 cas de sclérose en plaques ont été retrouvés pour une population estimée de 288 657 enfants. Cela est à comparer aux 5 cas de sclérose en plaque retrouvés pendant la période correspondant à la campagne vaccinale (octobre 1992 à septembre 1998) parmi 289 651 enfants vaccinés (dont 92.3 % ont reçu les doses de vaccins). La différence entre les deux périodes n'est pas statistiquement significative.

Les résultats concernant l'encéphalite postinfectieuse font comparer 29 cas survenus pendant la période précédant la campagne vaccinale à 31 cas survenus pendant la période de la campagne vaccinale.

Ces résultats non significatifs sont à considérer avec prudence compte tenu des difficultés de réalisation de ce type d'étude rétrospective et de la puissance limitée, attestée par le petit nombre de cas retrouvés. Cependant, à ces réserves près, la conclusion des auteurs est acceptable, cette étude menée chez les adolescents, ne suggère pas l'existence d'un risque accru de sclérose en plaques ou d'encéphalites postinfectieuses avec la vaccination contre l'hépatite B.

L'ensemble de ces résultats maintient inchangée l'évaluation réalisée en 1998, les études présentées ne permettent pas de conclure à l'existence d'un risque, ni de l'exclure. En effet, l'observation d'odds-ratios supérieurs à 1, bien que non significatifs, dans les 3 premières études peut être le résultat d'une élévation faible du risque, l'effet du hasard ou encore l'action de biais agissant dans le même sens pour les 3 études. Cependant, l'ensemble des résultats convergent pour indiquer que si un risque existe, il est nécessairement faible.

b) Maladies auto-immunes : étude V.A.I.D. (Vaccinations and autoimmune disorders)

Cette étude, financée par l'Afssaps, a étudié l'existence d'une relation entre la vaccination contre l'hépatite B et le lupus érythémateux disséminé (LE), la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Basedow. Elle a été menée sur les données de la base GPRD (*General Practitioners Research Database*) au Royaume-Uni. Une approche cas-témoins a été réalisée pour estimer l'odds-ratio de chaque association. Les témoins ont été sélectionnés au hasard dans la base de données en appariant sur l'année de naissance, le sexe et le cabinet médical fréquenté par les cas.

1) Lupus érythémateux disséminé

L'étude cas-témoins pour étudier l'association entre la vaccination contre l'hépatite B et le LE a inclus 255 cas et 2337 témoins. Parmi les cas, 8 avaient été vaccinés contre l'hépatite B versus 41 témoins. Globalement, l'odds-ratio ajusté a été estimé à 1.6 (IC95 % = [0.8 ; 3.3]), non significatif. Les analyses réalisées dans différents sous-groupes ne font pas apparaître de résultat significatif hormis chez les patients âgés de plus de 40 ans, chez lesquels l'odds-ratio est significativement supérieur à 1 (O.R. = 2.6, IC95 % = [1.1 ; 6.0]). L'odds-ratio est relativement faible, d'un ordre de grandeur tel qu'il est possible que les biais et facteurs de confusion non pris en compte puissent jouer un rôle important. Par ailleurs, dans ce sous-groupe, le nombre de cas vaccinés est faible (6 cas seulement).

2) Polyarthrite rhumatoïde

L'étude cas-témoins pour étudier l'association entre la vaccination contre l'hépatite B et la polyarthrite rhumatoïde a inclus 2814 cas et 27040 témoins. Parmi les cas, 52 avaient été vaccinés contre l'hépatite B versus 449 témoins. Globalement, l'odds-ratio ajusté a été estimé à 1.1 (IC95 % = [0.8 ; 1.4]) non statistiquement significatif. Les analyses par sous-groupes ne font pas apparaître de résultats significatifs.

3) Maladie de Basedow

L'étude cas-témoins pour étudier l'association entre la vaccination contre l'hépatite B et la maladie de Basedow a inclus 314 cas et 2998 témoins. Parmi les cas, 13 avaient été vaccinés contre l'hépatite B versus 77 témoins. Globalement, l'odds-ratio ajusté a été estimé à 1.5 (IC95 % = [0.9 ; 2.7]) non statistiquement significatif. Les analyses réalisées dans différents sous-groupes ne font pas apparaître de résultat significatif hormis chez les patients vaccinés depuis plus de 12 mois (OR = 1.8, IC95 % = [1.0 ; 3.4]).

L'étude V.A.I.D. n'a pas établi l'existence d'un accroissement significatif du risque pour le lupus érythémateux, la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Basedow. Cependant, les résultats d'analyses par sous-groupes suggèrent la possibilité d'une élévation du risque pour le lupus chez les patients âgés âgés de plus de 40 ans vaccinés contre l'hépatite B, et une élévation du risque de maladie de Basedow associée à la vaccination contre l'hépatite lorsque la fenêtre de temps considérée est supérieure à 12 mois. Ces résultats, même s'ils atteignent le seuil de signification statistique, ne peuvent être considérés comme probants en raison de problèmes méthodologiques qui les rendent également compatibles avec des résultats fortuits (résultats d'analyse en sous-groupe, sous-groupes avec très peu de cas vaccinés, absence d'hypothèse *a priori*, odds-ratios faiblement augmentés et donc susceptibles d'être liés à des biais et facteurs de confusion non pris en compte).

Cependant, l'étendue des intervalles de confiance ne permet pas pour ces pathologies non plus, d'exclure la possibilité d'un accroissement du risque.

C) Conclusion

Actuellement :

- Le réexamen des données tant épidémiologiques qu'issues de la notification de pharmacovigilance ne permet pas de conclure sur l'existence d'une association entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'atteintes démyélinisantes ou de maladies auto-immunes.
- Les résultats permettent d'exclure l'existence d'un risque élevé d'atteintes démyélinisantes ou d'affections auto-immunes associés à la vaccination contre l'hépatite B.

- L'existence d'un risque faible d'atteintes démyélinisantes ou d'affections autoimmunes associé au vaccin contre l'hépatite B ne peut pas être exclu, ni l'existence de certaines sous-populations présentant des facteurs de sensibilité particuliers.

Dans le futur :

- Une estimation du nombre de cas d'atteintes démyélinisantes potentiellement attribuables à la vaccination contre l'hépatite B sera prochainement réalisée.
- Il est nécessaire que l'ensemble des résultats des études soit publié dans des revues internationales à comité de lecture.
- Les experts n'ont pas jugé utile le lancement de nouvelles études épidémiologiques, mais les résultats des études actuellement en cours sous l'égide des *Centers for Disease Control* seront analysés avec attention, au moment de leur disponibilité vers l'été 2000.
- Les débats ont souligné à nouveau la difficulté pour l'approche épidémiologique de mettre en évidence des élévations faibles de risques. Pour compenser la puissance limitée des études cas-témoins, une méta-analyse de ces études va être réalisée, bien que les estimations de puissance statistique suggèrent que cette méta-analyse disposera, elle aussi, d'une puissance modérée pour mettre en évidence des odds-ratios inférieurs à 2.
- Même si, jusqu'à présent, l'examen des données de pharmacovigilance n'a pas permis de mettre en évidence de caractéristiques particulières, des efforts doivent être réalisés pour tenter, à partir de ces données, d'identifier des sous-groupes potentiellement à risque, par la recherche de marqueurs biologiques, notamment génétiques. Les patients ayant présenté des épisodes de démyélinisation avec réadministration positive du vaccin feront l'objet d'une attention particulière. Sachant que de telles études relèvent de la loi Huriet, les consentements écrits des personnes concernées devront être recueillis.
- Par ailleurs, la recherche de mécanismes par une approche biologique fondamentale doit être poursuivie, et notamment sur le rôle possible de différents adjuvants des vaccins, particulièrement ceux à base d'aluminium (avec la suggestion d'une différence entre le phosphate et l'hydroxyde d'aluminium).
- Cette réévaluation du risque doit être complétée prochainement par une mise à jour de l'évaluation du rapport bénéfice-risque, prenant en compte ces nouvelles données. Son évaluation, par l'InVS, va être d'autant plus difficile qu'en sus des incertitudes concernant les différentes mesures du risque, le bénéfice même de la vaccination sera probablement modifié dans les prochaines années, avec la mise au point de nouveaux traitements antiviraux dont l'efficacité ne peut être prévue aujourd'hui.