

**FACULTE DE MEDECINE  
TOULOUSE-RANGUEIL  
TOULOUSE-PURPAN**

**Année universitaire 2006-2007**

# ***DCEM II***

## **MODULE I**

### ***VALIDATION DU SEMINAIRE LECTURE CRITIQUE D'ARTICLE***

***Mercredi 20 Décembre 2006***

### ***RESUME DE TEXTE ET QUESTIONS***

***Le résumé se fait sur la feuille quadrillée  
Les réponses aux questions sur une copie séparée***

# Vaccin recombinant contre l'hépatite B et risque de sclérose en plaques : une étude prospective

Miguel A. Hernan, MD, DrPH; Susan S. Jick, DSc; Michael J. Olek, DO; Herschel Jick, MD

Plus de 350 millions de personnes dans le monde présentent une infection chronique par le virus de l'hépatite B. Parmi elles, 65 millions vont décéder de cirrhose ou de cancer du foie. Le vaccin de l'hépatite B est efficace à plus de 95% pour prévenir l'infection chronique par le VHB, et est le premier vaccin chez l'homme permettant la prévention d'un cancer.<sup>1</sup> Il a aussi été considéré comme l'un des vaccins commercialisés les plus sûrs.<sup>2,3</sup> L'Organisation Mondiale de la Santé recommande que la vaccination contre l'hépatite B fasse partie des programmes nationaux de vaccination, ce qui est le cas dans plus de 140 pays dans le monde.

En 1996, environ 200 cas de maladies démyélinisantes du système nerveux central (SNC) suite à une vaccination contre l'hépatite B ont été rapportés au système français de Pharmacovigilance<sup>4</sup>, et le gouvernement français a suspendu la campagne de vaccination dans les écoles 2 ans plus tard.<sup>2</sup>

Depuis, le lien potentiel entre vaccination contre l'hépatite B et risque de sclérose en plaques (SEP) ou de maladie démyélinisante a été étudié dans plusieurs études.<sup>5-11</sup> La plupart des études concluent à l'absence d'association entre vaccination et SEP, mais certaines d'entre elles présentent des limites méthodologiques : statut vaccinal rapporté de façon rétrospective, utilisation de la date du diagnostic ou d'une date imprécise des premiers symptômes de SEP, échantillon de petite taille. Nous avons effectué une étude cas-témoins au sein d'une cohorte britannique suivie de façon prospective afin d'évaluer l'association entre la vaccination par le vaccin recombinant contre l'hépatite B et le risque de SEP.

**Méthodes. Population d'étude.** La Base de Données de Médecine Générale (GRPD) inclut plus de 3 millions de Britanniques sélectionnés à partir de leur médecin généraliste.<sup>12</sup> Ces médecins ont été formés à recueillir de manière standardisée les informations médicales et démographiques de leurs patients, et ont accepté de les enregistrer anonymement pour les utiliser dans des projets de recherche. De plus, les médecins impliqués dans cette étude ont accepté de participer à des recherches spécifiques en fournissant des photocopies des dossiers médicaux de leurs patients après suppression des éléments d'identification. Les informations recueillies dans la GPRD comportent sur ordonnateur, les vaccins, les diagnostics médicaux codés selon une classification compatible avec la Classification Internationale des Maladies (CIM), et des

informations démographiques. Les informations enregistrées dans la GPRD concernant les médicaments, les vaccinations et les diagnostics ont été reconnues de qualité satisfaisante pour les études de sécurité des médicaments.<sup>13,14</sup>

**Définition des cas.** L'identification des cas a été réalisée en 2 étapes. Dans un premier temps, les individus de tout âge ayant un premier diagnostic de SEP enregistré dans la base de données entre le 1<sup>er</sup> janvier 1993 et le 31 décembre 2000 ont été sélectionnés. Tous les dossiers informatiques ont ensuite été revus pour déterminer la date des premiers symptômes de chaque individu. Dans un second temps, les médecins traitants de chaque sujet potentiel ont été contactés pour fournir les photocopies des éléments du dossier médical ayant trait au diagnostic de SEP : les comptes-rendus de toutes les consultations, les demandes de consultations spécialisées, les résultats des examens, les hospitalisations. Les éléments sur papier du dossier médical, souvent disponibles depuis la naissance ou l'enfance, couvrent une plus longue période que les éléments informatisés. Deux médecins investigateurs ont relu les éléments sur papier de façon indépendante et en aveugle par rapport aux éléments informatiques, pour remplir un questionnaire incluant les informations sur les symptômes et les procédures diagnostiques, et classer les patients en trois catégories selon des critères de recherche standardisés : diagnostic de SEP, SEP possible, pas de SEP.<sup>15,16</sup> Les critères proposés par Poser ont été utilisés pour déterminer la date de début des symptômes de SEP.<sup>17</sup> Les cas non concordants ont été discutés jusqu'à ce qu'un consensus soit obtenu. La relecture des dossiers médicaux a confirmé 438 (61,4%) des 713 cas présélectionnés lors de la première étape avec un premier diagnostic de SEP à partir du 1<sup>er</sup> janvier 1993. Parmi ces 438 cas de SEP, 282 ont présenté leurs premiers symptômes après l'enregistrement informatique de leurs données médicales, dont 163 patients avec un délai d'au moins trois ans.

**Schéma d'étude.** Nous avons effectué une étude cas-témoins au sein de la cohorte GPRD. Les cas étaient les patients de la base GPRD ayant un diagnostic de SEP confirmée entre le 1<sup>er</sup> janvier 1993 et le 31 décembre 2000, et avec au moins 3 ans d'enregistrement continu dans la base de données avant la date de leurs premiers symptômes de SEP. Jusqu'à 10 témoins par cas ont été sélectionnés de façon aléatoire, avec appariement sur l'âge ( $\pm 1$  an), le sexe, le médecin généraliste, et la date de rattachement à ce généraliste ( $\pm 1$  an). Les témoins devaient être en vie et

sans diagnostic de SEP à la date index, et devaient avoir un enregistrement continu dans la base de données dans les 3 ans précédant la date des premiers symptômes de leur cas correspondant (cas index).

**Définition de la vaccination.** L'exposition au vaccin contre l'hépatite B a été déterminée à partir des éléments informatisés. Les sujets ont été classés en « jamais vacciné » ou « vacciné dans les 3 ans qui précèdent la date index ». Ils ont aussi été classés en fonction du moment auquel ils ont reçu la dernière vaccination (jamais, >0 à 1 an, >1 à 2 ans, >2 à 3 ans avant la date index) et par le nombre d'injections reçues (0, 1 à 2, 3 ou plus) durant les 3 années avant la date index. Les données concernant les vaccinations contre le tétanos et la grippe, les deux vaccinations les plus fréquentes dans cette population, ont aussi été recueillies.

**Méthodes statistiques.** Une régression logistique conditionnelle a été effectuée pour l'estimation des odds ratio (OR) et de leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%), avec ajustement sur les critères d'appariement. Etant donné le schéma d'étude, l'OR est un estimateur robuste du rapport de taux d'incidence de SEP chez les sujets vaccinés vs les non vaccinés. Le seuil de significativité est fixé selon la valeur conventionnelle (et arbitraire) de 0,05.

**Aspects éthiques.** Cette étude a été approuvée par le Human Subjects Committee de l'École de Santé Publique de Harvard, et par le Groupe Ethique Consultatif du GPRD.

**Résultats.** Notre analyse inclut 163 cas de SEP et 1604 témoins appariés (tableau 1). Tous les sujets vaccinés avaient plus de 18 ans à l'âge de leurs premiers symptômes. Un cas non vacciné avait 16 ans au début de ses symptômes.

**Tableau 1. Caractéristiques des cas et des témoins**

	SEP cas	témoins
Femmes, %	68,7	69,5
Age, années		
moyenne (ET)	36,2 (9,5)	36,3 (9,5)
<30, %	31,3	30,8
30-39, %	33,7	34,1
40-49, %	25,8	25,4
50 ou plus, %	9,2	9,7
Fumeurs, %	44,4	39,8
Nb moyen (médiane) de recours médicaux avant la date index	26,2 (19)	26,5 (20)
Premiers symptômes*, %		
névrite optique, diplopie	25,8	
symptômes sensitifs	49,1	
déficit moteur	17,2	
ataxie, dysarthrie	20,2	

\* Le total ne correspond pas à 100, car certains sujets peuvent présenter plus d'un symptôme au début de la maladie.

L'association entre les différentes vaccinations étudiées et le risque de SEP est présentée dans le tableau 2.

**Tableau 2. Association entre vaccinations et risque de SEP**

Vaccinations dans les 3 ans avant la date index	Cas de SEP (%)	Témoins (%)	OR (IC95%)
<b>Hépatite B</b>			
Non	152 (93,3)	1565 (97,6)	1,0 (ref.)
Oui	11 (6,7)	39 (2,4)	3,1 (1,5-6,3)
<b>Grippe</b>			
Non	153 (93,9)	1508 (94,0)	1,0 (ref.)
Oui	10 (6,1)	153 (6,0)	1,0 (0,5-2,0)
<b>Tétanos</b>			
Non	144 (88,3)	1325 (82,6)	1,0 (ref.)
Oui	19 (11,7)	279 (17,4)	0,6 (0,4-1,0)

Les résultats ne changeaient pas de façon importante après ajustement sur le tabagisme, et ne changeaient pas significativement selon le sexe, l'âge (<40, 40 ans ou plus), l'année (1988 à 1994, 1995 à 2000), et le type des premiers symptômes (troubles visuels, symptômes sensitifs, autres).

Un nombre plus important d'injections n'était pas clairement associé avec une augmentation du risque (tableau 3).

**Tableau 3. Nombre d'injections de vaccin hépatite B en relation avec le risque de SEP**

Vaccination hépatite B dans les 3 ans avant la date index	Cas de SEP (%)	Témoins (%)	OR (IC95%)
Pas de vaccination	152 (93,3)	1565 (97,6)	1,0 (ref.)
<b>Nb d'injections avant la date index</b>			
1-2	5 (3,1)	19 (1,2)	2,8 (1,0-7,8)
≥3	6 (3,7)	20 (1,2)	3,3 (1,3-8,5)

L'âge à la date index était similaire chez les cas et les témoins en fonction du statut vaccinal. La moyenne d'âge (dérivation standard) était de 37,0 ans (10,0) chez les cas vaccinés et de 36,1 ans (9,7) chez les cas non vaccinés (p=0,76). La moyenne d'âge était de 34,9 ans (9,5) pour les témoins vaccinés et 36,4 ans (9,7) pour les témoins non vaccinés (p=0,35).

**Discussion.** Nous avons estimé que l'immunisation contre l'hépatite B était associée à une augmentation par trois de l'incidence de SEP dans les 3 ans qui suivent la vaccination. Les autres vaccinations usuelles n'étaient pas associées à un risque augmenté de SEP.

Notre étude ne permet pas de savoir si le vaccin contre l'hépatite B a précipité le début d'une SEP chez des personnes destinées à en développer une plus tard, ou s'il provoque de nouveaux cas de SEP. Cependant, la comparabilité de l'âge des premiers symptômes chez les cas vaccinés et les non vaccinés n'est pas en faveur de la première hypothèse.

Elucider les raisons de l'association entre le vaccin contre l'hépatite B et la SEP peut éventuellement contribuer à une meilleure compréhension de l'étiologie de la SEP, mais toute décision concernant le vaccin

**Tableau 4. Précédentes études cas-témoins sur vaccin contre l'hépatite B et risque de maladies démyélinisantes du système nerveux central.**

Référence de l'étude	Détermination de la date index	Critère de jugement	Période avant la date index	OR (IC95%)
5	Dossier médical	Démyélinisation	>0-2 mois	1,7 (0,5-5,3)
6	Dossier médical	Démyélinisation	>2-6 mois	1,5 (0,5-5,3)
			>0-2 mois	1,4 (0,4-4,5)
7*	Dossiers informatisés	SEP	>2-12 mois	1,0 (0,6-4,0)
			>0-12 mois	1,6 (0,4-5,6)
9	Questionnaire	SEP ou démyélinisation	1 an	1,6 (0,6-4,0)
			>0-2 ans	0,6 (0,2-1,5)
8	Dossiers médicaux, entretiens téléphoniques	Démyélinisation	jamais	0,7 (0,4-1,3)
			<1 an	0,8 (0,4-1,8)
			1-5 ans	1,6 (0,8-3,0)
			>5 ans	0,6 (0,2-1,4)

\* Certains cas de notre étude peuvent être inclus dans celle-ci.

contre l'hépatite B doit prendre en compte les importants bénéfices liés à la prévention d'une infection largement répandue et potentiellement mortelle. Il est aussi important de noter que 93% des cas de SEP dans notre étude n'ont pas été vaccinés.

L'utilisation d'une enquête cas-témoins au sein d'une cohorte minimise le biais de sélection des témoins, et l'utilisation d'enregistrements prospectifs et informatisés concernant la vaccination prévient du biais de mémorisation. D'autres erreurs de classification du statut vaccinal sont elles aussi peu probables, car l'information concernant cette exposition était recueillie de façon prospective avant les premiers symptômes de la maladie. Un certain nombre d'erreurs (aléatoires) de classification est possible dans l'histoire vaccinale (une petite proportion de personnes peut avoir été vaccinée sans que leur médecin traitant en ait connaissance), mais la conséquence pratique serait une atténuation de l'association entre vaccination et SEP. Comme dans toutes les études observationnelles, un facteur de confusion peut expliquer de façon théorique l'association trouvée. Nos analyses sont donc réalisées de façon appariée et avec ajustement sur différents facteurs de risque de SEP connus ou suspectés.

Plusieurs études cas-témoins ont évalué l'association entre vaccination contre l'hépatite B et risque de SEP ou de démyélinisation. Deux études françaises ont trouvé une augmentation de 1,5 fois du risque de premier épisode de démyélinisation du SNC dans les 2 mois suivant la vaccination hépatite B.<sup>5,6</sup> Dans les 2 études, la date des premiers symptômes était déterminée par une lecture des dossiers médicaux, et les dates de vaccination étaient obtenues de façon rétrospective par questionnaire et entretien téléphonique avec les participants. De façon concomitante aux premiers résultats des études françaises, une évaluation préliminaire de l'association vaccination contre l'hépatite B et SEP dans la GRPD trouvait une augmentation par 1,6 (IC% 0,6-4,0) du risque de SEP ou de démyélinisation dans les 12 mois suivant une vaccination contre l'hépatite B.<sup>7</sup> Les dates et les diagnostics de SEP étaient obtenus par analyse des enregistrements informatiques uniquement. Plus récemment, une étude cas témoins réalisée dans 3 organisations de santé nord-américaines a trouvé une

augmentation non significative du risque de SEP ou de névrite optique un à cinq ans après une vaccination contre l'hépatite B, et pas d'augmentation avant un an ou après 5 ans.<sup>8</sup> La date des premiers symptômes était déterminée à partir des dossiers médicaux et d'entretiens téléphoniques, et les antécédents vaccinaux incluaient à la fois les vaccins effectués dans les centres de santé et ceux rapportés par les patients dans les entretiens téléphoniques.

Une étude cas-témoins réalisée au sein d'une cohorte d'infirmières ne trouvait pas d'augmentation de risque de SEP associée à la vaccination contre l'hépatite B chez les femmes.<sup>9</sup> Le statut vaccinal était obtenu de façon rétrospective et l'analyse incluait seulement les femmes qui rapportaient n'avoir jamais été vaccinées dans un questionnaire, et celles qui rapportaient avoir été vaccinées et pour lesquelles un certificat de vaccination était disponible. Ce schéma d'étude peut induire un biais de sélection, conduisant à une sous-estimation de l'OR.<sup>18-20</sup> Il est peut être encore plus discutable que la date des premiers symptômes de la maladie soit déterminée rétrospectivement à partir de questionnaires envoyés à chaque cas, et au neurologue ou à l'interniste en charge de la patiente.

Deux autres études n'ont pas conclu à une augmentation de risque de SEP après vaccination contre l'hépatite B. Une étude réalisée à partir d'une base de données comportant des informations pharmaceutiques et médicales de 6 organisations de santé aux Etats-Unis ne trouvait pas de différence de risque de maladie démyélinisante dans les 3 ans entre les sujets vaccinés et les non-vaccinés contre l'hépatite B.<sup>10</sup> Une étude écologique a comparé le nombre d'adolescents ayant développé une SEP avant (1986-1992) et après (1992-1998) la mise en place d'un programme de vaccination scolaire en Colombie Britannique, au Canada.<sup>11</sup> Neuf des 288 657 adolescents vaccinés et 5 des 289 651 non vaccinés ont eu des premiers signes de SEP, mais les non vaccinés avaient une durée de suivi allant jusqu'à 13 ans, tandis que les jeunes vaccinés n'en avaient que 7.

## Références

1. Kane M, Clements J, Hu D. Hepatitis B. In: Jamison DT, Mosley WH, Measham AR, Bobadilla JL, eds. Disease control priorities in developing countries. New York: Oxford University Press, 1993.
2. Dittmann S. Special address: safety of hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2000; 18:S10-1.
3. Viral Hepatitis Prevention Board. Meeting report. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccine? *Vaccine* 1999; 17:2473-75.
4. Fourrier A, Begaud B, Alperovitch A, et al. Hepatitis B vaccine and first episodes of central nervous system demyelinating disorders: a comparison between reported and expected number of cases. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51:489-90.
5. Touze E, Gout O, Verdier-Taillefer MH, Lyon-Caen O, Alperovitch A. Premier épisode de démyélinisation du système nerveux central et vaccination contre l'hépatite B : étude cas-témoins pilote. *Rev Neurol (Paris)* 2000; 156:242-6.
6. Touze E, Fourrier A, Rue-Fenouche C, et al. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study. *Neuroepidemiology* 2002; 21:180-6.
7. Sturkenboom MCJM. Vaccinations, Demyelination, and Multiple Sclerosis Study (VDAMS). A population-based study in the UK. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999; 8:S170-1.
8. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003; 60:504-9.
9. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344:327-32.
10. Zipp F, Weil JG, Einhaupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat Med* 1999; 5:964-5.
11. Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet* 2000; 355:549-50.
12. Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S. Use of the UK General Practice Research Database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45:419-25.
13. Jick H, Jick SS, Derby LE. Validation of information recorded on general practitioner based computerised data resource in the United Kingdom. *Bmj* 1991; 302:766-8.
14. Jick SS, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, et al. Validity of the general practice research database. *Pharmacotherapy* 2003; 23:686-9.
15. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13:227-31.
16. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121-7.
17. Poser CM. The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. *Ann Neurol* 1994; 36:S180-93.
18. Begaud B, Alperovitch A. Vaccinations and multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1793; author reply 1795.
19. Sturkenboom MC, Fourrier A. Vaccinations and multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1794; author reply 1795.
20. Ascherio A, Zhang SM, Walker AM. Vaccinations and multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1975. Letter.
21. Medicine Io. Hepatitis B vaccine and demyelinating neurologic disorders. In: Stratton K, Almarino DA, McCormick MC, eds. Immunization safety review. Washington: The National Academies Press, 2002.

## Epreuve de lecture critique

### Vaccin recombinant contre l'hépatite B et risque de sclérose en plaques : une étude prospective

#### Question 1 :

Pour répondre à la question concernant le lien entre la vaccination contre l'hépatite B et le risque de sclérose en plaques, les auteurs ont choisi un schéma d'étude particulier.

Quel est ce schéma d'étude ? Justifiez ce choix.

#### Question 2 :

Quels sont les critères d'inclusion de chacun des deux groupes de sujets comparés dans l'étude ?

Quelles méthodes ont été utilisées assurer au mieux la comparabilité de ces deux groupes ?

Quels résultats vous permettent de vérifier que ces deux groupes sont effectivement comparables ?

#### Question 3 :

Comment est définie l'exposition à la vaccination ? Quels sont les avantages et les limites de ce type de recueil d'information ?

#### Question 4 :

Précisez quel est l'indicateur de risque utilisé dans cette étude et justifiez ce choix.

A partir des données présentées dans le tableau 2, quelles sont les valeurs de cet indicateur obtenues pour les 3 vaccinations étudiées ?

#### Question 5 :

Concernant plus spécifiquement l'hépatite B, le tableau 3 précise les valeurs de l'indicateur de risque utilisé en fonction du nombre d'injections.

Comment interprétez-vous ces résultats ?

#### Question 6 :

A la lumière des résultats de cette étude et des données de la littérature sur le lien potentiel entre vaccination et risque de sclérose en plaques, faut-il envisager une suspension de la vaccination contre l'hépatite B ?

#### Résumé

Faire un résumé structuré de cet article (sans dépasser 250 mots).

**Epreuve de lecture critique décembre 2006**  
**Réponses aux questions**

**Vaccin recombinant contre l'hépatite B**  
**et risque de sclérose en plaques : une étude prospective**

**Question 1 :**

Etude cas-témoins au sein d'une cohorte

L'étude cas-témoins est justifiée car il s'agit d'une maladie rare (sclérose en plaques). L'utilisation d'une base de données permet un recueil prospectif de l'information (meilleure qualité qu'un recueil rétrospectif).

**Question 2 :**

Critères d'inclusion des cas :

- Patients enregistrés dans le GPRD
- ayant un diagnostic de SEP confirmée entre le 1<sup>er</sup> janvier 1993 et le 31 décembre 2000
- avec au moins 3 ans d'enregistrement continu dans la base avant la date des 1<sup>ers</sup> symptômes

Critères d'inclusion des témoins :

- Sélectionnés de façon aléatoire dans le GPRD
- avec appariement sur âge, sexe, médecin généraliste, date de rattachement au généraliste,
- sans SEP à la date index
- avec enregistrement continu dans les 3 ans précédents la date index du cas correspondant

Eléments permettant d'assurer la comparabilité des deux groupes :

- Les cas et les témoins sont issus d'une même cohorte
- Les témoins sont sélectionnés de façon aléatoire afin de minimiser les biais et de s'assurer qu'ils sont proches des cas
- Les cas et les témoins sont appariés sur différents facteurs, ce qui augmente leur comparabilité

Les résultats permettant de vérifier la comparabilité des cas et des témoins concernent la comparaison de leurs caractéristiques : pas de différences statistiquement significatives concernant le sexe, l'âge, le tabagisme, le nombre moyen de recours médicaux avant la date index.

**Question 3 :**

L'exposition à la vaccination est définie en fonction des éléments informatisés du GPRD (comptes-rendus de toutes les consultations)

Les vaccinations prises en compte sont les vaccins contre l'hépatite B, la grippe, et le tétanos.

Les participants sont classés selon le statut « jamais vacciné » ou « vacciné dans les 3 ans précédant la date index », et en fonction de la date de la dernière injection (jamais, 1 an, 2 ans, 3 ans).

Le principal avantage de ce type de recueil d'information réside en son caractère prospectif et continu. Ce recueil d'information permet de minimiser les données manquantes ainsi que le biais de mémorisation.

En revanche, certaines vaccinations peuvent ne pas être enregistrées dans le GPRD.

**Question 4 :**

L'indicateur de risque utilisé dans cette étude est le rapport des cotes (RC) ou l'Odds Ratio (OR). Il est utilisé dans cette étude car le risque relatif n'est pas calculable dans une étude cas-témoins. De plus, c'est un estimateur fiable du risque relatif lorsque la maladie est rare, ce qui est le cas dans cette étude.

Les valeurs de cet indicateur obtenues pour les 3 vaccinations étudiées sont les suivantes :

Hépatite B : RC = 3.1

Grippe : RC = 1

Tétanos : RC = 0.6

**Question 5 :**

Valeurs de l'indicateur de risque utilisé en fonction du nombre d'injections :

En regardant uniquement le rapport des cotes, on a l'impression d'une augmentation du risque en fonction du nombre d'injections avant la date index. Mais cela n'est pas confirmé si on regarde les intervalles de confiance à 95% de ces indicateurs. Il n'y a donc pas de relation dose-effet, qui serait un argument fort pour présumer du lien entre vaccination et survenue de l'événement étudié.

**Question 6 :**

Les réponses à cette question restaient ouvertes en fonction de l'argumentation proposée.

Toutefois, dans l'article, plusieurs éléments suggèrent que le maintien de la vaccination se justifie par le fait que le bénéfice apporté par ce vaccin est important, ainsi que par le fait que plusieurs études précédentes n'ont pas mis en évidence de lien entre vaccination contre l'hépatite B et survenue de sclérose en plaques.

**Proposition de résumé :**

Introduction :

Le lien entre vaccin recombinant contre l'hépatite B et risque augmenté de démyélinisation a été évoqué dans plusieurs études. Cependant, certaines d'entre elles présentent des limites méthodologiques. L'objectif de notre travail concerne la réalisation d'une étude sur ce lien potentiel, avec un recueil de données prospectif concernant l'exposition.

Méthodes :

Nous avons effectué une étude cas-témoins nichée dans la base de données de médecine générale (GPRD). Les cas sont les patients ayant un premier diagnostic de sclérose en plaques (SEP) entre janvier 1993 et décembre 2000 et enregistrés dans la GPRD pendant au moins 3 ans avant la date des premiers symptômes (date index). Environ 10 témoins sélectionnés aléatoirement dans la GPRD sont appariés par cas sur l'âge, le sexe, le médecin traitant. Les témoins doivent être vivants et sans SEP à la date index. Les données sur les vaccinations (hépatite B, tétanos, grippe) sont obtenues à partir des enregistrements informatiques. Une régression logistique est effectuée pour l'estimation des rapports de cotes (RC) et de leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%).

Résultats :

163 cas et 1604 témoins sont inclus. Le RC concernant le risque de SEP après une vaccination contre l'hépatite B dans les 3 ans est de 3,1 (IC95%=1,5-6,3). Il n'y a pas d'augmentation de risque en fonction du nombre d'injections. Il n'y a pas d'augmentation de risque avec les vaccinations antitétanique et antigrippale.

Conclusion :

Cette étude est la première à trouver une association significative entre vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaques.