



**HAL**  
open science

# La sclérose en plaques et la vaccination contre l'hépatite B : à propos de 14 observations nancéennes

Karine Collin Auffret

► **To cite this version:**

Karine Collin Auffret. La sclérose en plaques et la vaccination contre l'hépatite B : à propos de 14 observations nancéennes. Sciences du Vivant [q-bio]. 2001. hal-01732553

**HAL Id: hal-01732553**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732553>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**DOUBLE**

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
2001

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY  
N° 56

**THESE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**Karine COLLIN AUFFRET**

le

1<sup>er</sup> juin 2001

**LA SCLEROSE EN PLAQUES ET LA  
VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B  
A propos de 14 observations nancéennes**

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 184980 6

Examineurs de la thèse :

**Monsieur Michel WEBER**

**Monsieur Pierre GILLET**

**Monsieur Jean-Pierre BRONOWICKI**

**Monsieur Marc DEBOUVERIE**

**Professeur**

**Professeur**

**Professeur**

**Docteur en Médecine**

**Président**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

95- 78 ref

---

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
2001

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY  
N°

**THESE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**Karine COLLIN AUFFRET**

le

1<sup>er</sup> juin 2001

**LA SCLEROSE EN PLAQUES ET LA  
VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B  
A propos de 14 observations nancéennes**

Examineurs de la thèse :

**Monsieur Michel WEBER**  
**Monsieur Pierre GILLET**  
**Monsieur Jean-Pierre BRONOWICKI**  
**Monsieur Marc DEBOUVERIE**

**Professeur**  
**Professeur**  
**Professeur**  
**Docteur en Médecine**

**Président**  
**Juge**  
**Juge**  
**Juge**

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

-----  
Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET  
Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON  
Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE  
Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT  
Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT  
Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ  
Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT  
Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI  
Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET  
Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES  
Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Max WEBER - Daniel ANTHOINE - Pierre GAUCHER - René-Jean ROYER  
Hubert UFFHOLTZ - Jean-Claude HUMBERT - Jacques LECLERE - Francine NABET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -  
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

-----

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, Cytogénétique*)

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

-----

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et Biologie Moléculaire*)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Jean-Louis GUEANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE  
Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses - maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (*Médecine du travail et des risques professionnels*)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (*Médecine légale*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section (*Biostatistiques et informatique médicale*)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

(*Génie biologique et médical*)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : (*Cancérologie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(*Radiothérapie*)

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*génétiq*ue)

Professeur Philippe JONVEAUX

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION**

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

-----

**50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ - Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

-----

**51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE**

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie et maladies vasculaires*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

-----

**52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

1ère sous-section : (*Hépatologie, gastro-entérologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

-----

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE  
MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

1ère sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

-----

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN  
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN  
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie et obstétrique*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie du développement et de la reproduction*)

-----

**55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES**

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

-----

**27ème section : INFORMATIQUE**

Professeur Jean-Pierre MUSSE

-----

**64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Daniel BURNEL

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ**

**Hygiène et santé publique**

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES**

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, cytogénétique*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

-----



**43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

-----

**44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

-----

**45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES**

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX - Docteur Alain LOZNIOWSKI

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

-----

**46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE**

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER

-----

**47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE**

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

-----

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE**

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

-----

**19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Michèle BAUMANN .

-----

**32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE**

Monsieur Jean-Claude RAFT

-----

**40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

-----

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE  
Monsieur Alain DURAND

-----

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE  
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE  
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD  
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

-----

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE  
Madame Nadine MUSSE

-----

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES  
Madame Tao XU-JIANG

=====

#### MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale  
Docteur Alain AUBREGÉ  
Docteur Louis FRANCO

=====

#### PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN  
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT  
Professeur Michel PIERSON - Professeur Alain GAUCHER - Professeur Michel BOULANGE  
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC - Professeur Michel WAYOFF

=====

#### DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Paul MICHIENSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	
Professeur Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>	
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>	

## **A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE**

**Monsieur le Professeur M. WEBER**  
**Professeur de neurologie**  
**Chevalier de l'ordre des Palmes Académiques**

Vous nous faites le grand honneur de nous confier ce travail et d'accepter la présidence de notre jury.

Ayant eu la chance de travailler avec vous et votre équipe pendant six mois, j'ai pu bénéficier de votre dynamisme, de votre rigueur du raisonnement médical et votre humanisme.

Nous avons apprécié votre aide, votre confiance, et votre accueil au cours de nos rencontres. Nous vous en remercions vivement.

Nous vous prions de trouver, l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Monsieur le Professeur P. GILLET**  
**Professeur de pharmacovigilance clinique**

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant spontanément de faire parti du jury de notre travail.

Nous vous remercions de votre aide précieuse pour la réalisation de notre travail.

Nous vous prions de croire en notre profonde reconnaissance.

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Monsieur le Professeur J.P. BRONOWICKI**  
**Professeur d'hépatogastro-entérologie**

Nous vous sommes profondément reconnaissant de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Nous vous prions de trouver ici, l'expression de notre gratitude et notre respectueuse estime.

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Monsieur le Docteur M. DEBOUVERIE**  
**Praticien Hospitalier en Neurologie**

Tu m'as fait l'honneur de me confier ce travail de thèse, de me diriger et d'être mon juge.

Je te remercie très sincèrement pour ta grande contribution et ton aide précieuse pour l'élaboration de ce travail.

J'ai apprécié particulièrement ton dynamisme, ta sympathie et ta disponibilité lors de nos différentes rencontres.

Je suis très heureuse d'avoir travaillé en ta collaboration.

A travers notre travail, trouve l'expression de mes plus vifs sentiments et mon respect.

### **A mes parents,**

Vous êtes partis avec moi dans l'aventure de la médecine. Vous m'avez donné la volonté de poursuivre ces années d'études, vous m'avez soutenu, encouragé et fait confiance.

Je vous remercie de votre soutien pour la réalisation de ce travail.  
Je vous dédie cette thèse en témoignage de toute mon affection.

### **A Thierry, mon mari,**

Je te remercie pour ta présence et pour ton aide précieuse dans l'élaboration de ce travail.

Tu as su m'encourager, me soutenir tout au long de mon parcours, et aussi tu as su préserver ma liberté professionnelle.

Je te dédie cette thèse en témoignage de mon amour.

### **A Virginie, ma sœur et Franck son mari,**

Votre soutien m'a été précieux durant ces années de médecine.

Je vous remercie très profondément de votre aide, de tous vos encouragements et de votre confiance.

Je suis heureuse de partager ce moment actuel avec vous.  
Recevez toute ma plus grande affection.

### **A ma famille, belle-famille**

J'ai apprécié votre gentillesse et votre encouragement.  
Je vous adresse tous mes remerciements.

**A Stéphane,**

Je te remercie tout particulièrement de ton aide précieuse apportée à l'élaboration de cette thèse qui fait suite à ton travail.

Merci pour ton dynamisme et ta gentillesse.

**A Karine, Catherine, Vincent,  
Anne-Sophie, Pascale,**

Merci beaucoup pour votre soutien, pour votre aide et de tous vos conseils nécessaires à la réalisation de ce travail.

Je suis heureuse de partager ce moment avec vous.  
Toutes mes amitiés.

**A tous mes amis,  
De Verdun, de Nancy, de Metz, du Cher...**

Je suis heureuse de partager ce travail avec vous.  
Je vous remercie de tous vos encouragements et de votre soutien.

Je vous adresse mes amitiés.



## SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

# TABLE DES MATIERES

## INTRODUCTION

## PREMIERE PARTIE

### A. IMPLICATION DES VIRUS DANS LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES EVOCATRICE DE SCLEROSE EN PLAQUES

1. Généralités
2. Des facteurs infectieux
3. D'autres facteurs pouvant être responsables
4. Immunologie

### B. LES DIFFERENTS VACCINS.

1. HEVAC B
2. GENHEVAC B
3. ENGERIX B
4. HB VAX DNA

### C. STRATEGIE VACCINALE

1. Les mesures de prévention de l'hépatite B
2. Evolution du programme de vaccination contre l'hépatite B
3. Le schéma vaccinal

### D. DES CHIFFRES

### E. LA SCLEROSE EN PLAQUES ET LA JUSTICE

## SECONDE PARTIE

### A. LES CAS DANS LA LITTERATURE : INTRODUCTION

### B. LES ATTEINTES MEDULLAIRES

### C. LES ATTEINTES ENCEPHALIQUES

### D. LES NEVRITES OPTIQUES

### E. LES ATTEINTES DES NERFS CRANIENS

F. AUTRES ATTEINTES NEUROLOGIQUES

G. LES ATTEINTES NON NEUROLOGIQUES

## **TROISIEME PARTIE**

A. LES 14 OBSERVATIONS

B. ANALYSE DE LA POPULATION

1. Population vaccinée
2. Distribution en fonction du sexe et de l'âge
3. Antécédents personnels et familiaux
4. Topographie de l'atteinte
5. Date de survenue des premiers symptômes
6. Délai d'apparition des manifestations par rapport à la vaccination
7. Distribution en fonction du rang d'injection
8. Type de vaccin
9. Examens paracliniques
10. Rechute

## **QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION**

A. LES CAS RAPPORTES SONT-IL LE FRUIT DU HASARD ?

B. LA THEORIE IMMUNOLOGIQUE DE PRESOMPTION

C. L'IMPUTABILITE DU VACCIN DANS LE DECLENCHEMENT DES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

D. NOS PROPOSITIONS

## **CONCLUSION**

## **ANNEXE**

## **BIBLIOGRAPHIE**

# INTRODUCTION

La sclérose en plaques est une pathologie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central, généralement considérée comme une maladie auto-immune, cependant de cause encore inconnue. Des études épidémiologiques ont souligné l'importance du facteur environnemental, mais ont mis aussi en évidence une susceptibilité génétique.

Parmi les maladies virales, l'infection par le virus de l'hépatite B tient une place particulière et pose un problème majeur de santé publique par sa fréquence et sa gravité (2 milliards de sujets infectés, 350 millions de porteurs chroniques selon les données de l'OMS).

La vaccination contre l'hépatite B introduite en France en 1980, a montré son efficacité dans la prévention du cancer du foie.

Du fait des campagnes récentes pour la vaccination et du grand nombre de personnes vaccinées, des manifestations neurologiques comme la sclérose en plaques (SEP) ont été observées après vaccination contre l'hépatite B. La possibilité d'un lien direct de causalité entre la survenue de la SEP et la vaccination demeure un sujet d'actualité, lié à une forte pression des médias, de l'informatique (internet), et des associations de patients (ou de parents) porteurs d'une SEP. Nous sommes en plein cœur d'un véritable débat. Il est même question depuis peu de temps d'obtenir une indemnisation par l'Etat de dommages causés par une vaccination "obligatoire" lorsque l'existence d'une relation de causalité est admise.

Ces manifestations neurologiques secondaires à une vaccination contre l'hépatite B sont colligées de façon tout à fait classique par les services de pharmacovigilance depuis la mise sur le marché des différents vaccins. Ces derniers sont soumis à la surveillance de leur tolérance dans des conditions réelles d'utilisation. Ce phénomène apparaît sous haute surveillance depuis 1994, et plus d'une centaine de cas de manifestations neurologiques démyélinisantes survenant après vaccination contre l'hépatite B ont déjà été répertoriés entre janvier 1989 et décembre 1999. Dès 1994 a été mise en place une enquête nationale par la Commission Nationale de Pharmacovigilance. Sous la pression de certains groupes de patients, l'Agence française du Médicament (devenue l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssps)) a publié un communiqué de presse en décembre 1996 indiquant l'absence de lien statistiquement

significatif entre ces épisodes et la notion de vaccination. D'autres communiqués de presse s'appuyant sur des études de cas-témoins, mais aussi des rapports de la Commission nationale de Pharmacovigilance seront par la suite publiés, comme celui du 6 mars 2000, confirmant ces données et n'apportant pas d'arguments nouveaux scientifiques sur un lien de causalité entre la vaccination et la survenue de pathologies démyélinisantes. Ceci ne remet pas en cause les stratégies vaccinales adoptées en octobre 1998 en supprimant la politique d'une vaccination de masse. Il semble exister cependant une sous-évaluation de la fréquence de ce phénomène liée à l'absence de déclaration de cas. La pharmacovigilance regroupe 149 observations au 31 mars 1997, alors que certaines associations présentent quelque 600 cas. Au 21 septembre 1998, elle relève 249 notifications spontanées d'atteintes démyélinisantes et en décembre 99, elles sont au nombre de 636. Les dernières études cas-témoins menées dès 1997 ont publié leurs résultats en 2000, ne mettant pas en évidence d'association directe entre la vaccination et le développement d'une sclérose en plaques, tout comme les deux dernières études (une franco-canadienne et une américaine) publiées en février 2001.

Ainsi le propos de ce travail est de rapporter et d'analyser 14 observations nancéennes, pour lesquelles sont survenues des manifestations neurologiques faisant évoquer une SEP à la suite d'une vaccination contre l'hépatite B. Il s'agit d'établir dans notre population, s'il existe ou non une relation entre la vaccination et la sclérose en plaques par comparaison avec les données dans la littérature.

Dans la première partie de ce sujet, nous exposerons donc les données chiffrées telles qu'elles peuvent apparaître au sein des différents rapports, afin d'exposer l'ampleur du problème, nous parlerons aussi de l'implication des virus dans la SEP, et de la politique vaccinale en France. Dans une seconde partie, nous effectuerons une revue de la littérature et dans une troisième partie nous exposerons nos observations nancéennes et les analyserons. Enfin nous aboutirons à une discussion montrant l'absence d'un lien de causalité direct entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'une SEP. Nous discuterons de la théorie immunologique de présomption et nous tenterons d'apporter des propositions permettant de "dédramatiser" le phénomène afin de mener au mieux cette vaccination dont le but est avant tout préventif chez des sujets à risque.

# **PREMIERE PARTIE**

# A. IMPLICATION DES VIRUS DANS LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES EVOCATRICES DE SEP

## 1. GENERALITES

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire du système nerveux central, résultant d'une attaque immunitaire suivie d'une destruction de la gaine de myéline qui enrobe normalement les fibres nerveuses, dont l'étiologie semble être multifactorielle. (77)

Des études épidémiologiques contribuèrent à apporter des arguments en faveur de la responsabilité d'infections bactériennes ou virales. Ces dernières pourraient jouer un rôle dans l'initiation de la SEP ou dans le déclenchement des poussées. Mais un seul virus, peut-il être le seul responsable ?

## 2. LES FACTEURS INFECTIEUX

Certains modèles animaux de maladies démyélinisantes induites par des virus ont contribué à cette hypothèse. Deux modèles retiennent particulièrement l'attention : le virus de l'encéphalite murine de Theiler (un picornavirus de la même famille que le virus de la poliomyélite humaine, infectant la souris), et l'encéphalite à coronavirus (ce modèle ayant l'avantage d'une correspondance chez l'homme) (69). On parle aussi d'encéphalomyélite allergique expérimentale. D'après de nombreux travaux, il semblerait que cette maladie expérimentale soit induite par immunisation avec la protéine basique de la myéline, (*myelin basic protein*, une lipoprotéine constituant environ 40% de la composition moléculaire de la myéline), une des cibles pathologiques lors du développement de la SEP. (69, 77)

Durant ces dernières années, plusieurs virus ont été considérés comme facteurs pouvant intervenir dans la survenue de la SEP. Des études ont fait l'objet d'isolements de virus à partir de tissus malades. D'autres travaux ont mis en évidence des taux d'anticorps viraux

significativement élevés dans le liquide céphalorachidien et/ou dans le sérum de patients porteurs de sclérose en plaques. On répertorie environ une quinzaine de virus pouvant être associés à la SEP : Rougeole, Rubéole, Oreillons, Influenzae type C, Rage, Para-influenzae type 1, Respiratoire syncytial, Flavivirus, Coronavirus, T-lymphocyte type 1, Cytomégalovirus, Epstein-Barr, Herpes-simplex, Varicelle, HHV6, Vaccine (variole), MSRV.

Tous ces virus ne peuvent pas à eux seuls expliquer l'ensemble de la physiopathologie de la sclérose en plaques. Cette dernière résulte probablement de l'interaction d'un ou plusieurs facteurs environnementaux et de facteur(s) propre(s) à l'individu comme la susceptibilité génétique que l'on peut aborder grâce aux progrès de la génétique humaine.

### 3. D'AUTRES FACTEURS POUVANT ETRE RESPONSABLES

Actuellement il existe des arguments en faveur du rôle de facteurs environnementaux à l'origine de la SEP sans pour autant être spécifiques : la prévalence augmentant géographiquement selon la latitude au nord et au sud de l'équateur (77), la fréquence de la sclérose en plaques dans des populations ayant migré (69), la nature épidémique de la maladie notamment entre 1940 et 1945 en Islande et aux îles Féroë. (77)

Des études épidémiologiques ont donc mis en évidence une susceptibilité génétique (résultats apportés par l'étude du complexe majeur d'histocompatibilité) : sexe féminin, groupage HLA DR2 (surreprésenté dans la population caucasioïde), formes familiales estimées environ à 7%.

Cette polémique sur la vaccination contre l'hépatite B survient après avoir mis en évidence des cas de sclérose en plaques faisant suite à des injections de ce vaccin. Il est difficile de le rendre coupable tout seul. Il ne faut pas oublier, que des mécanismes auto-immuns, impliqués dans des pathologies démyélinisantes, ont pu être étudiés et compris après vaccination antirabique (28). Des lésions identiques ont été décrites également après vaccination contre la variole et la rubéole (35). Or l'hépatite B en tant que maladie n'est pas responsable de lésions démyélinisantes.



#### 4. IMMUNOLOGIE

De nombreux arguments suggèrent qu'une réaction immunitaire spécifique d'antigène soit responsable de la SEP. Des progrès de l'immunologie ont été obtenus au cours de ces dernières années et ont permis d'analyser les différents mécanismes dysimmunitaires de la SEP. Nous ne détaillerons pas ce sous-chapitre, mais il faut signaler qu'il y a 4 types d'arguments pour l'origine dysimmunitaire de la SEP : (77)

- l'infiltration de la substance blanche par des cellules immunocompétentes.
- des signes d'activation des lymphocytes T et des lymphocytes B dont témoigne la présence de bandes d'immunoglobulines oligoclonales dans le liquide céphalo-rachidien.
- génétiquement, il existe une liaison de la SEP avec la région HLA du complexe majeur d'histocompatibilité.
- l'effet bénéfique de traitements immunosuppresseur et immunomodulateur (interféron bêta) et l'effet délétère de l'interféron gamma.

La sclérose en plaques semble principalement une maladie de l'immunité cellulaire, et le rôle des cellules T a été particulièrement étudié tant dans l'encéphalomyélite allergique expérimentale que chez les patients.

Schématiquement les effets immunitaires induits par les virus se résumeraient alors à une destruction immunitaire des oligodendrocytes infectés, suivie d'une sensibilisation aux antigènes de la myéline. On obtient un relargage des composants de la myéline ce qui entraîne la constitution de nouvelles structures immunologiques (soit association de protéines virales à des protéines de la myéline, soit incorporation de la myéline dans l'enveloppe virale). Comme pour le modèle animal, l'infection virale induit l'expression d'antigènes d'histocompatibilité sur les cellules nerveuses et gliales qui ne les expriment pas normalement. De ce fait il y aurait une similitude des séquences protéiques entre des protéines virales et celles de la myéline comme la protéine basique de la myéline. On parle de mimétisme moléculaire virus-myéline.

Dans une étude, Gran et coll. (29) ont mis en évidence, chez un patient qui a présenté un premier évènement démyélinisant puis une SEP définie après une vaccination contre l'hépatite B, une réactivité croisée entre les lymphocytes T issus du sang périphérique, spécifiques de la protéine "s" du virus de l'hépatite B et un fragment peptidique du protéolipide de la myéline (PLP 179-197), ce qui pourrait suggérer que le mimétisme moléculaire rend compte des manifestations neurologiques observées après vaccination contre l'hépatite B.

## **B. LES DIFFERENTS VACCINS DISPONIBLES**

Les vaccins sont soumis à une surveillance assez stricte de leur tolérance, ceci dans des conditions réelles d'utilisation, qui est réalisée par les centres régionaux de Pharmacovigilance et de ceux de l'industrie pharmaceutique en France.

### **1. VACCIN HEVAC B.**

Ce vaccin a été commercialisé en mars 1981 par les laboratoires Pasteur-Mérieux.

C'est un vaccin préparé à partir d'un sérum de donneurs porteurs sains du virus hépatite B, avec des antigènes HBs positifs, purifié, traité pour inactivation virale et concentré. Il a été retiré du marché en juin 1993 au profit du Genhevac. Il faut savoir que ce vaccin, demeurant peu coûteux, continue à être utilisé dans les zones d'endémie comme par exemple dans le sud de l'Asie.(28)

### **2. VACCIN GENHEVAC B**

Ce vaccin est commercialisé depuis 1989 par les laboratoires Pasteur-Mérieux, et appartient alors aux vaccins de deuxième génération.

C'est un vaccin dit recombinant, préparé à partir d'une fraction antigénique virale non infectante, purifiée et inactivée, sécrétée par des cellules de mammifères (cellules d'ovaires d'Hamsters recombinées ou cellules CHO). Cet antigène HBs est associé à un antigène pré-S2, qui semblerait renforcer le pouvoir immunogène.

La dose recommandée pour chaque injection, et quel que soit l'âge du sujet, est de 20µg. Le mode d'administration est intramusculaire, recommandée dans la région deltoïdienne pour les adolescents et adultes, et la région antéro-latérale de la cuisse pour les nouveau-nés et nourrissons.(78)

### 3. VACCIN ENGERIX B

Ce vaccin de deuxième génération, dit aussi recombinant, est commercialisée depuis 1989 par les laboratoires Smithkline Beecham.

Il est constitué d'antigènes protéiques fabriqués par biologie moléculaire à partir d'un ADN recombinant sur une souche de levure (*Saccharomyces cerevisiae*).

La dose d'injection recommandée est de 20µg pour les adultes et de 10 µg pour les enfants de moins de 15 ans.

### 4. HB VAX DNA

Ce vaccin, plus récent, est disponible en France depuis septembre 1995 est commercialisé depuis 1996 par les laboratoires Pasteur-Mérieux.

Il est constitué d'antigènes protéiques HBs obtenus par la technique dite de l'ADN recombinant sur une souche de levure (*Saccharomyces cerevisiae*).

La dose de chaque injection est de 5 µg pour les nouveau-nés, nourrissons et les moins de 15 ans, la dose de 10µg pour les enfants de plus de 15 ans et adultes. Il existe une dose de 40 µg par injection réservée pour les sujets dialysés ou en attente de dialyse.(78)

## C. LA STRATEGIE VACCINALE

L'hépatite B, une des maladies la plus fréquente dans le monde, demeure actuellement un véritable problème de santé publique. En France, la vaccination contre l'hépatite B a fait l'objet de nombreuses modifications, notamment entre 1991 et 1998. Cette vaccination anti hépatite B dans notre pays est restée longtemps sans support "directif".

## 1. LES MESURES DE PREVENTION DE L'HEPATITE B EN FRANCE

Elles ont été mises en route successivement, par un dépistage de l'antigène HBs chez les donneurs de sang depuis 1971, un dépistage des anticorps anti-HBc et dosage des transaminases chez les donneurs de sang depuis 1988.(55)

## 2. EVOLUTION DU PROGRAMME DE VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B (8, 11, 20, 55)

Le vaccin a franchi plusieurs étapes avant de connaître une large diffusion. La politique vaccinale des années 1980 a eu pour cible des sujets à risque comme le personnel de santé et les personnes exposées à des risques de contamination (Centres de Transfusion Sanguine, laboratoires de biologie, centres de dialyse, patients hémodialysés, polytransfusés...). Ceci fut rapidement un échec.

A partir de 1991, sur les recommandations de l'OMS, la France passa rapidement d'une stratégie d'immunisation sélective des sujets à haut risque, à une véritable politique de vaccination collective.

En 1991, la vaccination contre l'hépatite B est rendue "obligatoire" pour les professionnels de santé par la loi du 18 janvier 1991 (code de la Santé Publique. Article L10. n° 91.73 du 18/01/1991).

En 1992 est mis en place un décret (celui du 14 février 1992) (17), qui consiste en un dépistage obligatoire de l'antigène HBs chez les femmes enceintes (identifier les nouveau-nés à risque et les séro-vacciner dès la naissance ou dans les 48 heures).

En 1994, devant un premier constat d'efficacité insuffisante de cette vaccination ciblée (évolution non favorable de l'incidence de l'hépatite B), des mesures gouvernementales sont instaurées, afin de sensibiliser au mieux le corps médical d'une vaccination élargie : l'ensemble des élèves-adolescents en classe de sixième, et l'intégration du vaccin pour nourrissons et adolescents dans le calendrier vaccinal en 1995. Le but de cette stratégie serait de diminuer l'incidence de l'hépatite B de 90% ceci sur un délai de 15 ans.

En 1995, suite à des notifications de troubles neurologiques évoquant un processus de démyélinisation de type sclérose en plaques, une enquête nationale est instituée par la Commission nationale de Pharmacovigilance. Il est conclu dans un communiqué de presse du

13 décembre 1996, le maintien du programme de vaccination. Avec les éléments scientifiques de l'époque, aucun lien de causalité entre la vaccination contre l'hépatite B et la SEP n'a pu être établi, sans pouvoir l'exclure formellement. (3)

Fin 1997, on répertorie 1/3 de la population française vaccinée, avec 75-79% de vaccinés dans le milieu scolaire et 80% chez les 16-20 ans. A cette époque la France est de loin le pays dans lequel la vaccination contre l'hépatite B a été la plus massive (plus de 35% de la population française vaccinée soit 5 à 7 fois plus qu'en Angleterre).(10)

L'année 1998 est l'année "des précisions" : indications de la vaccination, "redéfinition" des groupes à risque, suppression des injections de rappel, suspension de la recommandation de vacciner les pré-adolescents en milieu scolaire.

Le dernier communiqué de presse du 6 mars 2000 (4) est une mise à jour des données et des études de pharmacovigilance : "Aucun argument nouveau ne remet en cause les stratégies de vaccination adoptées en 1998".

- \* vaccination pour le personnel de santé.

- \* recommandation pour les personnes présentant un risque individuel de contamination par le virus HB, soit en fonction de leurs comportements, ou en fonction d'une exposition particulière (traitement, activité professionnelle, voyage en zone de forte endémie...)

- \* recommandation chez les nourrissons dans la première année de vie.

- \* arrêt de la vaccination de "masse" dans le secteur scolaire (campagne collective de vaccination des enfants en classe de sixième).

Toutes les différentes informations concernant le vaccin contre l'hépatite B et la survenue des effets secondaires, le rôle des médias ont eu un impact considérable sur la population générale, ce qui a eu pour conséquence une réduction importante du nombre des vaccinations (environ une diminution de moitié du nombre de vaccination entre septembre et octobre 98) (11). Il s'installe très rapidement un sentiment de doute chez les médecins qui se trouvent en situation délicate face à des patients bien plus informés et probablement inquiets de la situation. Certes il faudra du temps pour restaurer une confiance, et utiliser un message clair et convaincant pour tenter une reprise de la vaccination.

### 3. LE SCHEMA VACCINAL

Le schéma vaccinal traditionnel, depuis la mise sur le marché des vaccins en 1981, est représenté selon un modèle de 3 injections à un mois d'intervalle (J0, J1, J2) suivi d'un rappel à 5 ans.

En 1998, le Comité Technique des Vaccinations en accord avec le Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France, a revu ce schéma de vaccination. C'est un schéma unique qui est alors instauré : 3 injections, dont les deux premières avec un intervalle de 1 mois, et la troisième s'effectuant avec un délai moyen de 6 mois (soit 5 à 12 mois) après la deuxième injection. Ce schéma est adopté par la majorité des pays d'Europe et des Etats-Unis.

L'injection de rappel à 5 ans n'est plus réalisée de façon systématique. Il existe une mémoire immunologique suffisante lors de la primo-vaccination qui permet alors une réponse protectrice et rapide en cas de contact avec le virus. (8)

Des données dans la littérature ont montré une efficacité comparable du schéma de vaccination à 3 doses et à 4 doses (pas de différence de pourcentage de séroconversion).

On préconise un schéma vaccinal particulier pour certaines personnes, incluant 3 doses rapprochées et une quatrième dose un an plus tard (valable pour une immunité rapidement acquise notamment chez les étudiants des filières médicales ou lors d'un départ imminent pour un séjour prolongé en zone à risque moyenne ou forte endémie).

En ce qui concerne le rappel, le Comité Technique des Vaccinations recommande de ne plus effectuer un rappel systématique de vaccin contre l'hépatite B, au-delà des 3 injections : il n'existe pas plus d'infections aiguës symptomatiques ou d'infections chroniques chez des sujets non immuno-déprimés ayant répondu à la primo-vaccination de même que les sujets ayant des contacts fréquents avec le virus (avis du comité de 1998).

Cependant pour les professionnels de santé ou les personnes assujettis à l'article L10 du Code de Santé Publique, cette attitude est modulable en fonction de l'âge de la primo-vaccination : après l'âge de 25 ans et quelque soit le nombre d'injections reçues, le rappel est alors effectué suivi d'un dosage des anticorps anti-HBs 1 à 2 mois après. Si le taux est supérieur ou égal à 10mUI/ml (taux considéré comme protecteur) (55) aucun rappel, sinon c'est au médecin du travail de discuter de nouvelles doses additionnelles en fonction du

contexte. N'est-il pas plus logique de faire d'abord un dosage d'anticorps puis discuter d'un rappel en fonction des résultats, du contexte et du risque individuel ? Si la vaccination est réalisée avant 25 ans, il n'y a pas lieu de faire un rappel.

Concernant les insuffisants rénaux chroniques, il est recommandé une sérologie annuelle avec un rappel dès que le taux d'anticorps est en dessous du seuil protecteur.

## **D. DES CHIFFRES :**

" Dans l'histoire de la médecine, la vaccination est l'une des découvertes qui a le plus contribué à diminuer la souffrance et à augmenter l'espérance de vie".(24)

La vaccination contre l'hépatite B a un effet bénéfique sur la diminution de la pathologie, mais elle occasionne des effets indésirables déjà connus et observés à travers différentes études. Dans la littérature, les publications faisant état de la fréquence de ces manifestations secondaires après vaccination contre l'hépatite B sur une population globale, deviennent plus fréquentes en 2000 par rapport à 1998.

Une étude prospective aux Etats-Unis et publiée par Shaw (61) en 1988, a colligé les manifestations secondaires à une vaccination par le vaccin Heptavax-B sur une population de 850 000 personnes pour une période de 3 ans (du 01/06/1982 au 31/05/1985). Quarante et une personnes ont présenté des événements indésirables neurologiques : 5 crises d'épilepsie, 10 paralysies faciales périphériques, 9 syndromes de Guillain et Barré, 3 atteintes du plexus brachial, 5 névrites optiques, 5 radiculopathies, et 4 myélites transverses.

McMahon (42) a publié en 1992 une étude menée en Alaska sur 43 618 individus ayant cumulé 101 360 injections de vaccins Heptavax. Il est noté 39 effets indésirables dont une seule manifestation neurologique : une crise d'épilepsie chez un épileptique connu. A noter un syndrome de Guillain et Barré survenu trois mois après l'injection, non pris en compte dans les effets de cette étude.

Une étude menée par Niu (51) et publiée en 1996 rapporte un total de 12 250 effets indésirables, secondaires à une injection de vaccin recombinant contre l'hépatite B sur un total de 12 000 000 de doses administrées. Parmi cette population, 14% sont des enfants et on ne

retrouve que 49 effets indésirables graves parmi lesquels uniquement 5 incidents neurologiques sous la forme d'une crise d'épilepsie chez des nouveau-nés.

En 1995, Dobson (22) publie une analyse portant sur la vaccination de 41 594 enfants de 10-12 ans par le vaccin Engérix. Il répertorie alors 69 effets indésirables sévères mais aucun trouble neurologique.

Concernant les études en France, plusieurs ont été menées et publiées dont la plus ancienne est de 1983, les suivantes sont plus récentes et ont bénéficié de la participation de l'Agence du médicament, des différents services de neurologie, et d'enquêtes de Pharmacovigilance. L'étude de 1983 par Nutini (52) concerne la survenue d'effets indésirables entre mai 1981 et septembre 1983 chez les patients vaccinés. 295 observations sont répertoriées et il n'est mentionné qu'un seul tableau neurologique sous la forme d'une atteinte radiculaire douloureuse de topographie C5-C6 bilatérale.

Deux analyses plus récentes concernent les cas déclarés aux services de pharmacovigilance. Un rapport de la commission de Pharmacovigilance, ayant fait l'objet d'un communiqué de presse en décembre 1996 (3), rapporte un recueil de 106 atteintes démyélinisantes du système nerveux central, dans les suites d'une vaccination contre l'hépatite B par vaccin recombinant sur une période de janvier 1989 à décembre 1996. Ces 106 épisodes se regroupent en 69 manifestations évocatrices de poussées de sclérose en plaques, 27 manifestations ophtalmologiques et 10 myélites. Un rapport complémentaire de juillet 1997 répertorie au 31 mars 1997, 35 cas supplémentaires de survenue antérieure au 01 janvier 1997. Ces cas se répartissent en 19 épisodes aigus de démyélinisation, 7 poussées de sclérose en plaques et 6 manifestations oculaires.

Au 31 décembre 1996, on recense donc 149 épisodes de démyélinisation centrale déclarés sur le territoire au service de la pharmacovigilance sous forme de 103 épisodes de démyélinisation aiguë ou poussée de SEP, 13 myélites et 33 atteintes ophtalmologiques.

Dès 1994, l'Agence française du médicament (63) a mené une enquête nationale de pharmacovigilance et financé, alors trois études épidémiologiques de type cas-témoins chez des adultes : deux dans des services neurologiques français et une en Grande-Bretagne. Le but de ces études était de savoir s'il existait une augmentation du risque de survenue d'une affection démyélinisante dans les suites d'une injection d'une dose de vaccin contre l'hépatite B.



L'étude anglaise réalisée par Sturkenboom (68), regroupe des données médicales de plus de 4 millions de personnes suivis par des médecins généralistes. Les patients inclus étaient âgés de 20 à 60 ans, devaient être inscrits dans les bases de données depuis un an au moment du diagnostic, et auraient présenté une première poussée démyélinisante (sclérose en plaques, névrite optique ou myélite transverse). Le diagnostic était établi par un médecin spécialiste, et validé par trois experts neurologues, à l'insu des données concernant la vaccination contre l'hépatite B. Six témoins étaient appariés à chaque cas selon l'âge, le sexe et le cabinet médical. Au total, l'étude incluait 520 cas de SEP et d'autres pathologies démyélinisantes, et 2 505 témoins. L'estimation du risque relatif d'une première atteinte de démyélinisation centrale après une vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) varie entre 1,4 (intervalle de confiance à 95% : IC 95% = (0,8 ; 2,4)) et 1,8 (IC 95% = (0,6 ; 3,9)), selon un délai de 2 à 12 mois. Ceci semble être inférieur au risque pour la relation entre une vaccination quelle qu'elle soit et la survenue d'une infection démyélinisante, qui est de 1,7 pour une fenêtre de temps de 2 mois précédent le survenue des troubles.

La deuxième menée en 1998 est une étude cas-témoin multicentrique réalisée dans 18 services de neurologie français. Elle inclut 242 cas adultes et 407 témoins appariés sur le sexe, l'âge, le service et la date d'hospitalisation. Lorsque seuls les patients pour lesquels la vaccination était validée par un carnet étaient inclus dans l'étude, le risque relatif pour la relation entre la survenue d'atteinte démyélinisante et la vaccination contre l'hépatite B était de 1,4 (IC 95% = (0,4 ; 4,5)), ceci dans un délai de 2 mois.

La troisième analyse comparait le nombre de cas notifiés à la Pharmacovigilance entre 1994 et 1997, d'adultes âgés de 20-40 ans sans antécédent et ayant présenté un premier épisode de maladie démyélinisante dans les deux mois suivant une injection de vaccin contre le VHB, et le nombre de cas attendus en fonction de l'incidence et de l'estimation du nombre de patients vaccinés dans la même période et pour la même tranche d'âge. Sur 3,9 millions de femmes vaccinées, 60 cas ont été observés contre 73 ou 55, selon l'incidence choisie, de cas attendus. Sur 3,3 millions d'hommes, 23 cas observés proche du nombre des attendus, 31 ou 23 suivant le niveau d'incidence.

Ces trois études aboutissent à une estimation du risque relatif de première atteinte démyélinisante centrale après vaccination variant entre 1,4 et 1,8 selon les enquêtes et les modalités d'analyse retenues. Elles n'ont pas permis de conclure à l'existence d'une corrélation entre la vaccination et la survenue d'atteinte démyélinisante centrale (il n'existait pas

d'augmentation significative du nombre d'affections démyélinisantes dans la population vaccinée). (8, 63)

Dans une autre étude française prospective, conduite en 1997 et 1998 et portant sur une cohorte de 735 patients observés à Rennes, Coustans (16) a trouvé 92 patients vaccinés contre l'hépatite B. 46 patients ont eu leur premier événement démyélinisant après vaccination dont 20 dans les deux mois qui ont suivi la vaccination. 46 patients ont été vaccinés alors qu'ils étaient porteurs d'une SEP probable ou définie, 24 ayant une SEP définie. Parmi ces derniers, il n'existait pas de différence entre le nombre de poussées dans les deux ans avant vaccination et le nombre de poussées après vaccination (0,62 avant, et 0,50 après). Il n'existait pas non plus de différence épidémiologique significative entre les patients ayant présenté un premier événement démyélinisant après vaccination et ceux l'ayant présenté sans vaccination préalable. Deux patients porteurs d'une SEP avec une première poussée après une première injection vaccinale, ont eu une deuxième poussée après la seconde injection (on parle de réintroduction positive).

A travers une analyse de cas-témoins réalisée au sein de la Fédération de Neurologie de l'Hôpital de la Salpêtrière, Touzé (74) rapporte des résultats ne permettant pas d'exclure avec certitude une association entre la vaccination contre l'HB et la survenue d'un premier épisode de démyélinisation centrale. C'est une étude rétrospective incluant 121 cas survenus entre le 1er juillet 1993 et le 31 décembre 1995, et 121 témoins appariés sur l'âge, le sexe et la date de consultation.

Deux rapports viennent d'être publiés dans le *New England Journal of Medicine* en février 2001, ne mettant pas en évidence, eux aussi, de relation entre la SEP et la vaccination. La première (6) est une étude américaine menée au sein de cohortes d'infirmières suivies aux Etats-Unis depuis 1976 (étude cas-témoins : 192 femmes atteintes de SEP, parmi lesquelles 32 avaient reçu un vaccin contre l'hépatite B avant diagnostic, et 645 femmes recrutées comme témoins dont 111 atteintes d'un cancer du sein). Les auteurs de cette étude en concluent que leurs résultats "ne démontrent pas d'association entre la vaccination contre l'hépatite B et la SEP".

La seconde, menée par Confavreux (15) est franco-canadienne et s'intéresse à la vaccination en général (vaccins antitétaniques, anti-hépatite B, antigrippe) et leurs effets sur le risque de rechute à court terme, les données provenant de la *European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS)*. Le but était de rechercher un éventuel rôle causal de la vaccination dans

les rechutes en analysant l'intervalle séparant l'une de l'autre, ceci chez des malades en rémission depuis douze mois et ayant reçu au moins un vaccin. Il a été recherché un excès de vaccination dans les deux mois précédant la rechute (ceci par rapport à 4 périodes antérieures de 2 mois chacune) : 643 patients en rémission entre 1993 et 1997, dont 39 ayant reçu un vaccin anti-hépatite B. Ce qui sort de cette étude, c'est que la période d'un mois est probablement la plus sensible dans cette population atteinte de SEP et le risque relatif semble décroître lorsque la période considérée s'allonge (risque relatif de 1,18 pour un mois, 0,71 pour 2 mois, et 0,58 pour trois mois). Peut-être un effet de "dilution" ? Celle-ci a montré qu'il n'existait pas d'accroissement du risque de rechute après vaccination chez les patients atteints de SEP et en rémission depuis douze mois.

On peut également noter l'absence d'effets indésirables notés pour le vaccin HB VAX DNA commercialisé depuis septembre 1995. (65)

## **E. LA SEP ET LA JUSTICE**

Depuis les années 90, l'association de "la SEP et de la vaccination contre l'hépatite B" a fait parler bien dès fois d'elle. La polémique à travers les émissions télévisées, et articles de presse, a traversé nos frontières et suscité de nombreuses interrogations en France mais aussi en Europe et aux Etats-Unis.

Très rapidement des associations anti-vaccins apparaissent dénonçant les souffrances de centaines de victimes, criant au scandale. Une de ces associations a été créée par un médecin en janvier 1997 : REVAHB (association de défense des victimes du vaccin contre l'hépatite B), à laquelle s'allient d'autres médecins. L'influence des médias locaux ou nationaux dans le développement de la polémique est clairement mise en évidence.(11)

Les autorités de santé s'y appliquent. En 1998, le Secrétaire d'Etat à la Santé de l'époque se justifiait à plusieurs reprises, à travers les médias ou par des communiqués de presse, afin d'établir "au mieux" une campagne de vaccination contre l'hépatite B : on est passé en quelques années d'une stratégie d'immunisation sélective (patients à haut risque) à une politique de vaccination collective centrée en premier lieu sur les adolescents en milieu scolaire, puis sur les nourrissons. Puis rapidement il prend la décision d'interrompre cette vaccination sauf chez les

nourrissons car aucun effet indésirable n'avait été observé. Il comptait sur les médecins traitants pour expliquer objectivement la nouvelle stratégie vaccinale aux familles. Il semble exister alors un dérapage de la responsabilité de l'Etat sur les médecins. On note une certaine perte de confiance vis à vis de cette vaccination et en un mois ( entre septembre et octobre 1998) le nombre des vaccinations a diminué de moitié. Il s'installe rapidement un sentiment de doute chez les Français.

Les premières affaires juridiques font parler d'elles en 1998. Les analyses bénéfice/risque essayent de ramener un climat de confiance par des résultats plutôt satisfaisants. En juin 98, le Tribunal de Grande Instance de Nanterre reconnaît la responsabilité d'un vaccin (Engérix B des laboratoires Smithkline Beecham) dans le déclenchement d' une SEP chez deux patientes. Elles se voient allouer une indemnisation par le Tribunal (11).

En juillet 1998, une plainte est déposée par les associations et médecins hostiles à la vaccination, afin d'obtenir l'arrêt de la campagne des vaccinations.

Le 25 avril 2000, le Ministère de la Santé indemnise huit personnes dont trois porteuses d' une SEP et une présentant une névrite optique rétrobulbaire (46, 75). Cette décision "avait été prise dans l'intérêt des malades, alors même que les experts (...) n'ont pu conclure jusqu'à présent sur l'existence d'une association entre la vaccination et la survenue d'une pathologie démyélinisante ou autre affection auto-immune" (75). Auparavant on note déjà l'indemnisation pour six personnes ayant présenté des affections neurologiques ou rhumatologiques après une vaccination contre l'hépatite B, mais c'était la première fois pour la SEP.

Un autre fait public, le 19 septembre 2000, une femme de 44 ans soutient devant le Tribunal de Paris que sa vaccination contre l'hépatite B en 94 est la cause du déclenchement de sa maladie (38). Le Tribunal devait se prononcer le 6 novembre dernier quant à une indemnisation.

Dans un communiqué de presse du 23 mai 2000, "le Code de la santé publique prévoit l'indemnisation par l'Etat des dommages liés aux vaccinations obligatoires (46). Les affaires vont "fleurir" ! Toutes ces plaintes constituent inconsciemment un climat "de peur scientifique". Le risque nul en médecine n'existe pas. Ce comportement n'est-il pas annonciateur d'un futur inquiétant avec une médiatisation qui s'impose ? Rappelons-nous les affaires de l'amiante, du sang contaminé et maintenant l'encéphalopathie spongiforme bovine ou la fièvre aphteuse. Comme dirait Dr Sicard (62), "l'amiante, les prions, les virus les plus nouveaux rythment notre inquiétude, et celle de la société au détriment du bon sens". La médecine doit garder son calme et surtout mettre en parallèle les bénéfices attendus et les inconvénients éventuels.

# **DEUXIEME PARTIE**

## **A. INTRODUCTION**

Certes durant ces dernières années, plusieurs études ont été menées et n'ont pas permis de conclure à l'existence d'une corrélation entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'une SEP ou d'une autre maladie dysimmunitaire.

De plus en plus dans la littérature, on signale des effets indésirables dans les suites de cette vaccination, qu'ils soient neurologiques ou non. Toutes ces manifestations sont colligées de façon classique par les services de Pharmacovigilance, en collaboration avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssps) et l'Association de malades Revahb.

A partir de cette liste d'observations publiées dans la littérature, nous allons tenter une approche exhaustive et détaillée afin d'argumenter la discussion secondaire à la présentation de nos cas.

## **B. LES ATTEINTES MEDULLAIRES**

Trevisani (72) publie en 1993 le cas d'une enfant de 11 ans aux antécédents personnels et maternels d'eczéma atopique. Vingt et un jours après une première dose d'un vaccin Hevac B, elle manifeste des céphalées, une rétention urinaire et présente cliniquement une paraplégie brutale flasque. D'un point de vue biologique, immunologique et sérologique, il n'existe pas d'anomalie notable. La ponction lombaire objective une discrète augmentation de la protéinorachie. L'IRM encéphalique et médullaire est dépourvue d'anomalie. L'évolution clinique est spontanément favorable avec récupération des troubles moteurs et sensitifs. Il persiste des séquelles urodynamiques avec hypertonie du détrusor et du sphincter vésical. Les examens biologiques à distance retrouvent une séroconversion pour le virus influenzae A. A noter que la mère de la patiente, qui a été vaccinée le même jour, a présenté trois semaines après l'injection, un rash cutané diffus d'évolution spontanément favorable.

Mahassin (43) a publié durant la même période en 1993 le cas d'un patient de 56 ans aux antécédents d'insuffisance rénale sur polykystose et d'hypertension artérielle.

Ce patient a bénéficié d'une vaccination contre l'hépatite B en 1991, soit trois injections d'un vaccin Genhevac et une deuxième série de trois injections avec le même vaccin en 1992 du fait de l'absence d'anticorps anti-HBs. Trois semaines après la troisième injection, il présente une paraparésie d'aggravation progressive accompagnée de troubles sphinctériens. La biologie, les sérologies et le bilan immunologique sont sans anomalie notable. La ponction lombaire retrouve 56 cellules à prédominance lymphocytaire et une protéinorachie à 0,45 g/l sans profil oligoclonal des immunoglobulines. L'IRM encéphalique et médullaire réalisée sans et avec injection de gadolinium est dépourvue d'anomalie tout comme les potentiels évoqués visuels, auditifs et somesthésiques. L'évolution clinique est favorable sous un traitement associant Aciclovir et corticoïdes à forte dose, avec disparition rapide du syndrome génito-urinaire mais il persiste cependant, des troubles de la marche avec réduction du périmètre.

Nadler (49) décrit en 1993 l'observation d'une patiente âgée de 43 ans, sans antécédent particulier, qui présente 10 jours après une injection de vaccin Engérix une fièvre avec apparition rapidement progressive d'une hémiparésie droite associée à des troubles sensitifs homolatéraux et une adiadococinésie. La ponction lombaire retrouve une hyperprotéinorachie isolée à 1,09 g/l avec profil oligoclonal des immunoglobulines. Les potentiels évoqués visuels sont perturbés et les potentiels auditifs sont normaux. L'IRM révèle une lésion de la substance blanche du tronc cérébral s'étendant de la jonction bulbo-médullaire au mésencéphale. L'évolution initiale sous corticothérapie est défavorable avec apparition d'une paralysie faciale droite et des troubles phasiques, suivis par la suite d'une récupération lente avec persistance de séquelles motrices et phasiques sévères.

Tartaglino (70) publie en 1995 le cas d'un patient âgé de 40 ans, qui présente deux semaines après une première injection d'un vaccin recombinant contre l'hépatite B, des troubles de la marche d'aggravation progressive en rapport avec des troubles sensitifs profonds des deux membres inférieurs. Ce patient bénéficie d'une deuxième injection un mois plus tard et quatre semaines après, il signale une accentuation des troubles. L'examen clinique révèle des difficultés à la marche, des troubles sensitifs proprioceptifs et une hypopallesthésie des 2 membres inférieurs de niveau D4, s'accompagnant d'une paraparésie modérée et d'une diminution des réflexes ostéo-tendineux. L'IRM médullaire met en évidence un aspect œdémateux de la moelle s'étendant de C3 à D9 en hyposignal T1 et en hypersignal T2, avec un rehaussement par le gadolinium de C6 à T8.

Sénéjoux (60) rapporte en 1996 le cas d'une patiente de 64 ans, aux antécédents de diabète de type 2 non traité, d'hypertension artérielle et d'une hépatite chronique virale C au stade de cirrhose non compliquée. Elle présente six jours après une deuxième injection de vaccin type Genhevac B, des paresthésies du pied droit s'étendant rapidement à l'hémicorps droit en 24 heures réalisant cliniquement un syndrome de Brown-Séquard de niveau métamérique D2 gauche. La ponction lombaire est dépourvue d'anomalie, de même que l'IRM médullaire réalisée sans et avec injection de gadolinium à deux reprises au 1er et au 7<sup>ème</sup> jour. Les sérologies des virus neurotropes sont négatives. L'évolution est lente et favorable avec persistance de discrètes séquelles sensitives dans le même territoire.

Le cas de Song (64) en 1997 concerne un patient de 31 ans, sans antécédent particulier, qui présente deux semaines après une troisième injection d'un vaccin contre l'hépatite B (vaccin dérivé du plasma), des troubles proprioceptifs distaux des quatre membres d'évolution progressive, associés à un signe de Lhermitte. La ponction lombaire retrouve une cytochimie normale, sans profil oligoclonal des immunoglobulines. L'IRM médullaire objective un œdème et un hypersignal T2 au niveau de la moelle cervicale en regard de C4-C5, associé à une prise de contraste après injection de gadolinium au niveau des cordons postérieurs. L'IRM encéphalique était normale. L'évolution sous traitement par corticoïdes est favorable avec persistance de paresthésies distales. Un contrôle d'imagerie médullaire est réalisé à douze semaines montrant une réduction de la lésion avec disparition de la prise de contraste.

Shaw (61) dans sa série de complications neurologiques secondaires à la vaccination contre l'hépatite B par Heptavax, décrit 4 cas de myélite transverse dont on ne peut retenir l'imputabilité du vaccin pour un seul cas survenant 6 semaines après la première injection. Les autres épisodes surviennent à 12 et 20 semaines après la deuxième, et 27 semaines après une troisième injection.

En 1999, Renard (57) signale l'observation d'une adolescente âgée de 16 ans, sans antécédent personnel, dont le père a présenté une forme paralytique de poliomyélite antérieure aiguë de l'enfance. Huit heures après une injection de rappel d'un vaccin recombinant Engérix, surviennent des paresthésies diffuses des quatre membres et du tronc. L'examen clinique réalisé 9 jours après objective un syndrome tétrapyrimal et cérébelleux. La ponction lombaire ramène un liquide inflammatoire avec un profil oligoclonal des immunoglobulines. La patiente était porteuse d'un haplotype A3-B7. L'IRM de la moelle cervicale met en évidence un hypersignal en T2 en regard de C2 (image cordonale postérieure avec élargissement de la



moelle à ce niveau). L'IRM encéphalique était dépourvue d'anomalie de même que les potentiels visuels et auditifs. L'évolution clinique est favorable sous corticoïdes à forte dose avec régression complète hormis un signe de Lhermitte présent à cinq mois. L'IRM de contrôle montre une atténuation du signal à 12 mois.

## **C. LES ATTEINTES ENCEPHALIQUES**

Herroelen (34) publie en 1991 deux observations cliniques avec atteinte encéphalique. Dans le premier cas, il s'agit d'une patiente de 26 ans qui présentait depuis 1984, une sclérose multiloculaire évoluant sous une forme rémittente avec notion de plusieurs poussées avec atteinte médullaire à type de myélite transverse incomplète. En 1987, elle bénéficie d'une vaccination contre l'hépatite B par un vaccin Engérix. Six semaines après sa troisième injection, elle présente une hémiparésie gauche avec troubles sensitifs homolatéraux. L'IRM encéphalique retrouve de multiples lésions disséminées de la substance blanche en hypersignal T2. L'évolution clinique est favorable après un traitement par corticoïdes à forte dose, avec une récupération incomplète. Deux semaines plus tard, elle présente une rechute avec une hémiparésie gauche et des troubles de la conscience. L'IRM révèle une nouvelle lésion volumineuse pariéto-frontale droite en hypersignal T2. A nouveau est instaurée une corticothérapie suivie d'une amélioration de la symptomatologie, il persiste cependant un déficit modéré séquellaire de l'hémicorps gauche. La patiente n'a pas refait de nouvelle poussée durant les quatre années suivantes.

Le deuxième cas concerne une jeune femme de 28 ans, aux antécédents d'hypertension artérielle traitée, qui présente six semaines après une première injection de vaccin Engérix, une hémiparésie droite, des troubles sensitifs superficiels homolatéraux et une quadranopsie inférieure droite. Les investigations hématologique et chimique sont normales. La ponction lombaire retrouve 9 leucocytes et une protéinorachie à 0,61 g/l sans profil oligoclonal des immunoglobulines. Les potentiels évoqués auditifs et visuels sont normaux. L'IRM encéphalique met en évidence 3 lésions hyperintenses dans la substance blanche de l'hémisphère gauche en pondération T2. L'évolution est initialement favorable sous corticothérapie. Une nouvelle poussée survient un mois plus tard avec apparition d'une autre localisation sur l'imagerie.

Deisenhammer (18) signale en 1994 le cas d'une patiente de 26 ans sans antécédent notamment neurologique, qui présente 10 jours après une seconde injection d'un vaccin Engérix, une ataxie progressive. L'examen neurologique retrouve un syndrome cérébelleux statique et dynamique des quatre membres sans atteinte motrice ni sensitive. L'IRM encéphalique est dépourvue d'anomalie de même que les potentiels évoqués auditifs et somesthésiques. La ponction lombaire retrouve 32 cellules mononuclées sans profil oligoclonal des immunoglobulines. L'évolution est spontanément favorable en quelques mois avec normalisation de la clinique et de la cytochimie du liquide céphalo-rachidien.

En 1995, Kaplanski (37) rapporte le cas d'un patient de 35 ans sans antécédents médicaux particuliers, qui présente deux semaines après une troisième injection de vaccin Hevac B, un déficit moteur des deux membres inférieurs s'accompagnant d'une diplopie. L'examen neurologique retrouve une paraparésie spastique avec atteinte pyramidale des deux membres inférieurs et un signe de Babinski bilatéral. La ponction lombaire ramène un liquide avec 9 cellules à prédominance lymphocytaire sans profil oligoclonal des immunoglobulines. Les potentiels évoqués visuels, auditifs et somesthésiques sont perturbés. L'IRM encéphalique objective de multiples lésions en hypersignal T2 disséminées dans la substance blanche. Le patient répond bien au traitement par corticoïdes à forte dose, mais persiste un syndrome pyramidal séquellaire de l'hémicorps droit. A noter la présence d'un haplotype B7-DR2.

Manna (44) décrit en 1996 l'observation d'une jeune patiente de 18 ans ayant présenté une arthrite juvénile dans l'enfance, qui signale une diminution de l'acuité visuelle de l'œil droit avec parésie et paresthésies du membre supérieur droit, six semaines après la première injection et deux semaines après la deuxième injection d'un vaccin Engérix B. La patiente est porteuse d'un haplotype A1, B, DR3, DRw52. Le fond d'œil est normal, les potentiels évoqués visuels retrouvent une augmentation des latences. Le liquide céphalo-rachidien est normal. L'IRM encéphalique objective trois lésions dans la substance blanche avec rehaussement par le gadolinium. Il existe une amélioration des signes cliniques après traitement par corticoïdes. La patiente présente 2 mois plus tard, une seconde "poussée" avec paresthésies des membres inférieurs dont l'évolution est favorable sous corticothérapie. L'année suivante, la récupération est complète avec absence de nouvelle poussée.

L'étude de Tourbah (73) en 1999 a pour but de rapporter les résultats cliniques et d'imagerie de huit patients présentant une atteinte encéphalique après une vaccination contre l'hépatite B. Il isole le cas d'un patient âgé de 31 ans qui présente des paresthésies des quatre

membres, ceci deux semaines après une première injection. Les signes disparaissent spontanément en 10 jours. L'IRM encéphalique retrouve de nombreuses lésions disséminées, en hypersignal T2, dans la substance blanche. Il continue la vaccination 3 mois plus tard et présente à nouveau les mêmes symptômes après le rappel. L'IRM de contrôle retrouve de multiples lésions disséminées en hypersignal T2 dans la substance blanche (les 2 hémisphères, corps calleux, au niveau cérébelleux, en péri-ventriculaire, en sub-cortical et le cortex).

## **D. LES NEVRITES OPTIQUES**

Berkman (12) signale en 1996 le cas d'une jeune patiente de 13 ans, sans antécédent particulier, qui présente six jours après la première injection de vaccin Engérix, une baisse brutale et bilatérale de l'acuité visuelle en rapport avec un œdème papillaire. L'angiographie à la fluorescéine confirme le diagnostic de neuropapillite. L'IRM encéphalique retrouve un hypersignal en pondération T2 du nerf optique gauche dans sa portion intra-orbitaire. Le traitement par corticothérapie est suivi d'une guérison.

Le cas d'Albitar (5) en 1997 concerne un jeune homme de 28 ans aux antécédents d'insuffisance rénale terminale, qui présente une semaine après une injection de vaccin Genhevac, une diminution de l'acuité visuelle avec scotome central et des douleurs oculaires rapportées à une névrite optique rétrobulbaire (NORB). L'évolution clinique est favorable sous corticothérapie.

Shaw (61) a rapporté cinq cas de névrite optique survenant après une injection de vaccin Heptavax, dont l'imputabilité ne peut être raisonnable que dans trois cas survenant respectivement un mois (2 cas) et 6 mois après la première injection.

Tourbah (73) décrit l'observation d'un enfant de 7 ans atteint d'une perte brutale bilatérale de la vision six semaines après une troisième injection d'un vaccin contre l'hépatite B. L'IRM encéphalique retrouve des lésions hyperintenses en T2 au niveau du nerf optique et du chiasma optique, et des lésions de la substance blanche en temporal, s'accompagnant d'un rehaussement après gadolinium en T1. Il a reçu un traitement par corticoïdes dont l'évolution

est favorable. Deux mois plus tard, il présente une nouvelle poussée avec une hémiparésie droite. L'IRM met en évidence de nouvelles lésions nodulaires disséminées (soit 21 lésions) dans les deux hémisphères. Il bénéficie à un nouveau d'une corticothérapie. A 9 mois de cette poussée, l'IRM confirmait la persistance de 5 lésions non actives après injection de gadolinium.

Le cas de Stewart (67) en 1999 concerne une patiente de 44 ans ayant présenté, 7 jours après un vaccin contre l'hépatite B et contre la polio, une baisse de la vision progressive des deux yeux, et des douleurs oculaires. L'examen ophtalmologique retrouvait une acuité visuelle de 6/18 à droite et 6/12 à gauche. Ceci était compatible avec une névrite optique bilatérale. Elle bénéficie alors d'un traitement par corticoïdes.

## **E. LES ATTEINTES DES NERFS CRANIENS**

Une patiente de 20 ans sans antécédent médical notable présente une paralysie faciale périphérique isolée quelques heures après une troisième injection de vaccin Genhevac. Le scanner encéphalique est normal. L'évolution clinique est favorable sous corticothérapie avec récupération incomplète à trois semaines. (Ganry en 1992 (26))

Pirmohamed (54) publie en 1997 l'observation d'un sujet de 35 ans qui présente cinq jours après une infection des voies respiratoires supérieures, d'allure virale, et quatre jours après une injection de rappel d'un vaccin Engérix, un syndrome vertigineux d'installation progressive sur quelques jours associé à des nausées. L'examen clinique met en évidence une paralysie faciale périphérique gauche et un nystagmus. L'IRM encéphalique est normale sans aucune lésion visible de même que le contrôle réalisé trois mois plus tard. La ponction lombaire est sans anomalie cytochimique et sans profil oligoclonal des immunoglobulines. Les potentiels évoqués visuels n'apportent pas d'arguments supplémentaires. La symptomatologie vestibulaire régresse spontanément en 5 jours et la paralysie faciale disparaît en 2 mois.

Shaw (61) rapporte 10 cas de paralysie faciale survenues au sein d'une cohorte de 850 000 personnes ayant subi ce type de vaccination sur une période de trois ans (Heptavax). 4 des 10 cas surviennent dans un délai inférieur à cinq jours et 6 dans un délai inférieur à dix jours.

## **F. LES AUTRES ATTEINTES NEUROLOGIQUES**

Deux cas de réaction méningée ont été rapporté par Marsaudon (45) en 1996 et Heinzlef (33) en 1997. Dans le premier cas, il s'agit d'une patiente de 23 ans qui a présenté un syndrome méningé franc fébrile dès la première injection de vaccin Engérix (48 heures après). Dans le deuxième cas, c'est chez un patient de 25 ans que survient la réaction méningée dans le même délai et après un rappel de vaccin Genhevac. Dans les deux cas, la ponction lombaire ramène un liquide clair stérile avec respectivement 20 et 28 éléments sans autre anomalie de la cytochimie. L'imagerie est normale. Les sérologies des virus neurotropes sont négatives. On note cependant l'existence d'une cytolyse hépatique chez la première patiente. L'évolution est spontanément favorable chez les deux personnes.

Ribera (58) publie en 1983 une observation d'un patient de 29 ans qui présente 10 jours après une seconde injection de vaccin Heptavax, des paresthésies distales des 4 membres et un déficit bilatéral du court abducteur du pouce. L'électromyogramme retrouve des blocs de conduction canaux bilatéraux au niveau des deux canaux carpiens, des gouttières épitrochléo-olécraniennes et du sciatique poplité externe en arrière de la tête du péroné. L'évolution clinique a été spontanément favorable en plusieurs semaines.

Shaw (61) dans sa série décrit 9 cas de syndrome de Guillain et Barré survenant dans tous les cas moins de 5 semaines après la dernière injection de vaccin. Il décrit par ailleurs 3 cas de neuropathie plexuelle et 5 épisodes de convulsion.

## **G. LES AUTRES ATTEINTES NON NEUROLOGIQUES**

Les études les plus anciennes rapportent des complications au décours de la vaccination contre l'hépatite B par vaccins dérivés du plasma, mais plus récemment après utilisation des vaccins recombinants. Les effets secondaires graves sont rares et leur fréquence réelle est difficile à estimer. A noter que les complications les plus sévères sont essentiellement neurologiques.

Les effets indésirables les plus souvent décrits dans les suites d'une vaccination contre le virus de l'hépatite B sont mineurs : manifestations inflammatoires locales au point d'injection, ou plus rarement générales comme l'asthénie, la fièvre, les céphalées, les myalgies. (78)

Des manifestations systémiques ont été signalées : le lupus érythémateux disséminé (quatre cas cités dans la littérature), de rares observations de vascularites pulmonaires ou cutanées, des vascularites cutanées leucocytoclasiques (2 cas) (39, 59), une cryoglobulinémie, 2 cas de périartérite noueuse (19, 36, 50), le purpura thrombopénique (9 cas répertoriés en 1997 (19), dont deux cas ont été rapportés par Poullin en 1994) (56), un cas en 1999 d'une Maladie de Raynaud, et le cas en 1998 d'une vascularite de Churg-Strauss (Italie).

Des manifestations rhumatologiques ont aussi été rapportées comme des polyarthralgies, un psoriasis articulaire, un syndrome Fiessinger Leroy Reiter (2 cas en 1994), un cas de polyarthrite rhumatoïde érosive en 1997. (71)

Il est décrit dans la littérature des manifestations néphrologiques (syndrome néphrotique, un cas de glomérulonéphrite), des manifestations cardiaques avec 4 cas de péricardites aiguës induites par la vaccination contre l'hépatite B (53). Certains auteurs insistent sur la possibilité de manifestations allergiques (urticairique et asthme, choc anaphylactique), et des manifestations hématologiques (un cas d'anémie hémolytique auto-immune et thrombocytopénie).

Des cas d'accidents cutanés survenant chronologiquement après une vaccination contre l'hépatite B ont été signalés : le lichen plan (une dizaine de cas dont trois observations décrites en 1997 (27)), le cas d'un granulome annulaire disséminé. (79)

Les complications oculaires (30) méritent d'être connues, même si elles demeurent exceptionnelles : 4 cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine survenant après injection d'un vaccin recombinant en 1997; une observation faite en 1994 d'occlusion parcellaire de la veine centrale de la rétine (12). Les autres manifestations oculaires incluent les uvéites postérieures bilatérales, les névrites optiques et un cas de neuropapillite. (13)

Nous venons d'énumérer de façon exhaustive une liste d'événements indésirables survenant chronologiquement après une vaccination contre l'hépatite B. Il se peut que la liste dans la littérature soit plus étoffée que la notre. En France, plusieurs Centres Régionaux de Pharmacovigilance répertorient les différentes manifestations survenant après une vaccination

contre l'hépatite B. C'est ainsi qu'à Nancy, le centre s'occupe de regrouper toutes les maladies systémiques, qui lui sont signalées, après expertise auprès de praticiens spécialisés.

Si la précaution de vacciner est respectée, les effets secondaires sérieux devraient probablement devenir plus rares.

# **TROISIEME PARTIE**



## A. LES OBSERVATIONS NANCEENNES

### OBSERVATION N° 1

Mademoiselle Hélène C. âgée de 20 ans ne présentant aucun antécédent médical notable ni d'antécédent familial de maladie démyélinisante ou dysimmunitaire, a présenté le 20/07/1997 un épisode transitoire de paralysie faciale gauche au réveil, ceci régressif en quelques heures. On retrouve à l'interrogatoire une vaccination contre l'hépatite B selon un schéma à 3 injections d'un vaccin Genhevac : la première injection le **15/11/1996**, seconde injection le **12/12/1996** et la troisième injection le **29/05/1997**.

Le 21/07/1997 au réveil, elle présente une hémiparésie gauche avec une participation faciale ce qui motive une hospitalisation au service des urgences du centre hospitalier de Dinan, puis sera transférée au centre hospitalo-universitaire de Rennes. L'examen d'entrée retrouve une patiente avec une fébricule à 38°5 sans foyer infectieux évident. L'examen général est sensiblement normal. L'examen neurologique, quant à lui, objective une hémiparésie gauche avec participation faciale sans signe méningé. Le scanner encéphalique réalisé sans et avec injection de produit de contraste est dépourvu d'anomalie. Le liquide céphalo-rachidien contient 7 leucocytes sans anomalie de la protéinorachie. L'IRM encéphalique objective de multiples lésions de topographie péri-ventriculaire, parfois de grande taille en hyposignal T1 et hypersignal T2. Une angio-IRM est alors réalisée, éliminant une thrombose veineuse cérébrale. Il n'y a pas eu d'injection de Gadolinium.

La patiente a bénéficié d'une corticothérapie par voie intraveineuse à haute dose soit Solumédrol 1 g par jour pendant 5 jours.

Cette dernière est transférée le 29/07/1997 en neurologie à Nancy, pour rapprochement familial. L'examen clinique retrouve une hémiparésie gauche à participation faciale cotée à 4/5, et au membre supérieur au niveau distal (2/5). Les réflexes ostéo-tendineux sont très vifs aux quatre membres, asymétriques prédominants à gauche. Il existe un signe de Babinski gauche associé à une trépidation épileptoïde de la cheville.

L'évolution initiale est plutôt favorable, l'examen clinique de contrôle réalisé le 18/09/97 retrouve un tétrasyndrome pyramidal non déficitaire.

Le 01/02/98, la patiente a présenté une nouvelle poussée avec déficit distal du membre supérieur gauche, des troubles sphinctériens et une diminution de la pallesthésie des deux membres inférieurs. Une cure de corticoïdes à hautes doses fut alors réalisée (soit Solumédrol 1500mg/j à J1, J2, et J5). L'IRM encéphalique du 07/04/98 montre une réduction en nombre et en taille des lésions initialement notées en juillet 1997, puis la patiente bénéficiera d'un traitement par Interféron qui sera rapidement arrêté. Elle a été placée sous Avonex depuis septembre 1998.

La patiente a été revue en consultation en novembre 1999 avec un examen clinique marqué d'un déficit sensitivo-moteur du membre supérieur droit.

Elle fait à nouveau une poussée en février 2000 avec une névrite optique rétrobulbaire sans séquelle, il existe toujours un syndrome pyramidal, des troubles sensitifs, et la patiente est surtout gênée par une asthénie. A sa dernière consultation du 11 décembre 2000, l'examen clinique reste inchangé, elle ne signale pas de nouvelle poussée. On note un EDSS (annexe) à 2.0.

## OBSERVATION N° 2

Madame Nicole S. âgée de 46 ans a comme antécédents une migraine et une tuberculose pulmonaire en 1991. A l'interrogatoire, il n'existe pas d'antécédent familial de maladie démyélinisante ou dysimmunitaire. Elle a bénéficié d'une vaccination contre l'hépatite B en 1989 par vaccin Genhevac : la première injection le **18/07/1989**, la seconde le **10/08/1989** et la troisième injection le **08/12/1989** avec un rappel le **03/02/1991**. Elle reçoit à nouveau un rappel le **18/12/1995** par une injection de vaccin Engérix.

Le 12/02/1996 apparaît brutalement une amaurose de l'œil gauche motivant son hospitalisation à l'hôpital de Thionville. L'examen clinique est normal, hormis les troubles visuels, tout comme l'examen neurologique qui ne met pas en évidence de signe de focalisation. Le scanner cérébral et l'électroencéphalogramme sont dépourvus d'anomalie. La ponction lombaire retrouve 36 leucocytes, une protéinorachie à 0,43 g/l sans profil oligoclonal des immunoglobulines. Les potentiels évoqués visuels montrent une augmentation des latences distales. L'IRM encéphalique objective de multiples plages disséminées dans la substance blanche, en hypersignal sur les séquences T2 et en hyposignal en T1. Le reste du bilan avec l'électrocardiogramme, l'échographie cardiaque, l'écho-doppler des vaisseaux du cou et

l'enregistrement holter-ECG sont dépourvus d'anomalie.

Un traitement par corticoïdes en intraveineux à haute dose entraîne une amélioration clinique avec cependant la persistance d'une baisse de l'acuité visuelle (surtout gêne à la lecture).

L'examen clinique de contrôle effectué le 15/04/1996 est strictement normal. L'examen ophtalmologique montre une acuité visuelle à 1/10<sup>ème</sup> à l'œil gauche avec au fond d'œil, une pâleur de la papille principalement dans le secteur temporal et des remaniements pigmentaires en interpapillomaculaire.

Le 08/04/1997, la patiente est vue pour la première fois dans le service dans le cadre d'une seconde poussée depuis 15 jours, se caractérisant par une instabilité à la marche avec un signe de Romberg positif, une hypoesthésie et hypopallesthésie du membre inférieur gauche, ainsi qu'une sensation de faux besoins, ceci sans atteinte pyramidale.

L'IRM encéphalique du 29/04/1997 met en évidence de multiples lésions péri-ventriculaires en hyposignal T1, hypersignal T2, et en séquence Flair dont certaines sont rehaussées par l'injection de gadolinium. L'IRM médullaire montre une lésion en hyposignal T1 et en hypersignal T2 postérieur soit à la jonction bulbo-médullaire et en regard de C1. Les potentiels évoqués somesthésiques sont allongés aux deux membres inférieurs avec amplitude faible. Les examens biologiques usuels (numération-formule sanguine, le ionogramme, la vitesse de sédimentation, le dosage de la protéine C réactive et la crase sanguine) sont normaux. Le bilan immunitaire (les anticorps anti-nucléaires, les anticoagulants circulants et les facteurs rhumatoïdes) est négatif de même que la sérologie de Lyme.

L'indication d'un traitement "de prévention" de nouvelles poussées est posée. La patiente a donc bénéficié d'un traitement par Interféron depuis le 11/08/1997 dont la tolérance est bonne. Elle est revue en consultation en janvier 1998, en février 1999, en janvier 2000, période durant laquelle elle n'a pas présenté de nouvelle poussée. Le 28/06/2000 lors d'une nouvelle consultation, la patiente signale toujours les mêmes signes : la persistance de troubles oculaires marqués par une baisse de l'acuité visuelle, une asthénie, une constipation et des paresthésies des membres inférieurs sans problème de déambulation associée. Le 13 décembre 2000, elle se plaint entre autre d'une dysurie. Elle avait un EDSS à 3.0.

## OBSERVATION N° 3

Monsieur Martial C., âgé de 48 ans présente comme antécédents une hernie discale L4-L5 opérée en 1982, une hernie discale cervicale opérée en 1984 et une allergie à l'aspirine. L'interrogatoire ne retrouve pas d'antécédent familial de maladie démyélinisante ou dysimmunitaire. Il a bénéficié d'une première injection par le vaccin Engérix le **14/02/1997**.

Le 22/02/1997 apparaissent des paresthésies des deux membres inférieurs progressivement ascendantes jusqu'au périnée évoluant depuis une huitaine de jours, ce qui motive son hospitalisation le 28/02/1997. L'examen neurologique objective une démarche instable, ataxique avec un élargissement du polygone de sustentation. Il n'existe pas de déficit moteur, les réflexes ostéo-tendineux sont vifs avec une extension de la zone réflexogène et le réflexe cutané-plantaire est en flexion. On note alors une hypoesthésie à la piqure et au froid remontant jusqu'à la racine des membres ainsi qu'une hypoesthésie en selle.

La numération-formule sanguine, la crase sanguine, la vitesse de sédimentation, la protéine C réactive, le ionogramme, le bilan hépatique et l'électrophorèse des protéines sont normaux. Les sérologies de Lyme, du CMV, des virus de l'herpès et varicelle-zona, du HIV, des hépatites B et C sont négatives. La sérologie EBV est plutôt en faveur d'une infection ancienne.

Le liquide céphalorachidien contient 13 éléments/mm et une discrète hyperprotéinorachie à 0,88 g/l avec un profil oligoclonal des immunoglobulines.

L'IRM médullaire retrouve des séquelles chirurgicales au niveau cervical, associées à une lésion en hypersignal T2 intramédullaire au niveau des cordons postérieurs en regard de D6. Quant à l'IRM encéphalique, elle objective deux lésions en hyposignal sur les séquences pondérées en T1 et en hypersignal en T2 (une localisée dans la région frontale gauche et la seconde au niveau du carrefour ventriculaire droit).

Un traitement corticoïde intraveineux à forte dose par Solumédrol (1500 mg à J1, J3 et J5) a entraîné une évolution initialement favorable avec régression des troubles de la marche. A l'examen clinique du 16/10/1997, il y a une récupération quasi complète.

Le patient est hospitalisé le 28/01/1998 pour une nouvelle poussée avec sensation d'ébriété et instabilité à la marche avec un signe de Romberg non latéralisé, et une hypoesthésie de l'hémicorps droit ainsi qu'un petit déficit moteur du membre inférieur droit (4/5). Il a bénéficié d'une cure de corticoïdes par Solumédrol dont l'évolution est défavorable avec une récupération incomplète.

↳ Une IRM encéphalique et médullaire a été réalisée le 13/03/1998, objectivant une nouvelle lésion au carrefour ventriculaire gauche rehaussée par l'injection de gadolinium. C'est alors qu'est décidée la mise en route d'un traitement par Interféron.

Depuis cette période, aucune nouvelle poussée n'a été signalée. Il est revu en consultation le 29/09/1999, le tableau clinique étant marqué par un syndrome cérébelleux et des troubles sensitifs persistants. Le traitement par BETAFERON est maintenu (EDSS à 1.5).

#### OBSERVATION N° 4

Monsieur Alfred Z., patient de 49 ans sans antécédent notable, hormis un canal carpien gauche opéré, a bénéficié en 1994 d'une vaccination contre l'hépatite B (Engérix) : la première injection fut réalisée le **03/08/1994**, la seconde le **03/09/1994** et la troisième le **04/10/1994**. Il a par la suite subi un vaccin de rappel à un an le **10/10/1995**. A noter l'absence d'antécédent familial de maladie démyélinisante ou dysimmunitaire.

Monsieur Z. est hospitalisé dans le service le 02/01/1996 pour un tableau neurologique, évoluant de façon progressive depuis le 02/12/1995, marqué par des douleurs de la face dorso-latérale du pied gauche avec ascension de cette douleur, accompagnée d'une hypoesthésie des deux membres inférieurs.

A l'examen clinique, on retrouve une démarche ataxique avec un Romberg positif, non latéralisé et majoré à la fermeture des yeux. Il n'existe pas de déficit moteur, les réflexes étant très vifs non diffusés. On met en évidence une trépidation épileptoïde des deux chevilles et un signe de Hoffman bilatéral. Le réflexe cutané-plantaire est indifférent à droite comme à gauche. L'examen des paires crâniennes est normal. Sur le plan sensitif, on retrouve une hypoesthésie à tous les modes d'un niveau D4. Il signale depuis un an une diminution de l'acuité visuelle.

Le bilan biologique (la numération-formule sanguine, le ionogramme, la vitesse de sédimentation, le bilan hépatique, la crase sanguine, et l'électrophorèse des protéines) est dépourvu d'anomalie. Les dosages de la vitamine B12 et des folates sanguines et érythrocytaires sont dans les limites physiologiques.

L'IRM médullaire met en évidence trois lésions intra-médullaires, en hypersignal en pondération T2 : une lésion cervicale en regard de C2-C3, latéralisée à gauche sans prise de contraste, une seconde lésion, moins bien limitée du fait d'un œdème péri-lésionnel, étendue de

D4 à D5, se rehaussant après injection de gadolinium, et une troisième localisée en regard de D10-D11 prenant le contraste.

Les potentiels évoqués visuels et auditifs sont dépourvus d'anomalie, de même que l'examen ophtalmologique (fond d'œil, acuité visuelle et champ visuel).

Le patient a bénéficié d'un traitement par corticoïde à forte dose par voie intraveineuse, soit Solumédrol 1500 mg/j à J1, J3 et J5.

L'évolution clinique est plutôt favorable avec cependant la persistance de trouble de l'équilibre gênant la marche et des douleurs des membres inférieurs à type de brûlure nécessitant un traitement par Rivotril.

L'IRM encéphalique du 23/02/1996 met en évidence de multiples lésions d'hypersignal T2 situées dans la substance blanche au niveau péri-ventriculaire.

Le patient est revu dans le service en janvier 1998. Durant cette période, il a présenté trois épisodes avec majoration des troubles, ayant motivé un traitement par Solumédrol prescrit par le médecin traitant. A l'interrogatoire, le patient signale une discrète réduction du périmètre de marche évalué à 1 km sans aide ni arrêt. L'examen clinique est superposable au précédent avec des troubles sensitifs, une hypoesthésie de D4, et une hypopallesthésie distale. Il existe des troubles sphinctériens avec une dysurie, une asthénie, et toujours un syndrome pyramidal.

Le tableau clinique reste inchangé lors des consultations suivantes en avril 1999 et janvier 2000, sans survenue de poussée. Aucun traitement de fond n'a été proposé jusqu'à ce jour (EDSS à 3.5).

## OBSERVATION N° 5

Mademoiselle Sandrine T. âgée de 27 ans présente comme seul antécédent une spasmophilie se caractérisant par des manifestations de dysesthésies distales des doigts lors d'épreuve de stress. Il n'existe pas de maladie neurologique ni dysimmunitaire dans la famille. Une vaccination contre l'hépatite B est débutée en 1992 selon un schéma de trois injections à un mois d'intervalle (**juin, juillet et août** 1992).

En septembre 1992, la patiente présente une symptomatologie vertigineuse aiguë. Les potentiels évoqués auditifs sont dépourvus d'anomalie et l'électronystamogramme révèle un nystagmus gauche spontané. Le diagnostic de neuronite vestibulaire est retenu.

Les manifestations vestibulaires régressent en deux mois.

Fin décembre 1992, au décours d'un épisode de gastro-entérite aiguë, elle ressent à nouveau des vertiges, et décrit des paresthésies de la main gauche rapidement étendues à tout l'hémicorps gauche, qui s'estompent en quelques jours.

Le 13/01/1993, la survenue d'une paralysie faciale gauche motive l'hospitalisation. L'examen neurologique objective un déficit moteur facio-brachial gauche. On relève une hyperréflexie ostéo-tendineuse des quatre membres, diffusée et asymétrique au dépend de la droite. Le réflexe cutanéoplantaire est en flexion des deux côtés et on note un signe de Hoffman bilatéral. Il existe une dysmétrie au membre supérieur gauche. L'examen de la sensibilité est normal tout comme l'examen des paires crâniennes.

Le liquide céphalorachidien est inflammatoire avec 25 lymphocytes, une protéinorachie à 0,42 g/l associée à un profil oligoclonal des immunoglobulines.

Le bilan biologique est dépourvu d'anomalie. Les sérologies HIV et toxoplasmose sont négatives.

Il existe au scanner cérébral de multiples lésions disséminées de la substance blanche péri-ventriculaire, avec un œdème péri-lésionnel et prise de contraste.

L'IRM encéphalique confirme la présence de ces lésions au niveau de la substance blanche sus et sous-tentorielle (tronc cérébral et cervelet), en hyposignal T1 et hypersignal T2, dont certaines sont rehaussées par le gadolinium.

L'évolution est défavorable puisqu'il n'y a pas d'amélioration sous corticothérapie à forte dose (Solumédrol 1500 mg/j à J1, J3 et J5).

Compte tenu de la fréquence des poussées, un traitement par Imurel a été instauré en mars 1993 et sera arrêté en octobre 1995 pour absence d'efficacité. La patiente est alors mise sous Interféron dès mars 1996, avec une bonne tolérance et absence de nouvelle poussée. Elle présente durant l'année 1999 deux poussées. Lors d'une consultation en décembre 99, l'état de la patiente est stationnaire (syndrome pyramidal, troubles sensitifs, asthénie, impériosité mictionnelle). Le traitement par Interféron est arrêté fin 99 en raison d'une grossesse, qui sera menée à terme. Elle reprend à nouveau son traitement en août 2000. En janvier 2001, l'EDSS est à 1.5.

## OBSERVATION N° 6

Madame Nicole P., présente comme antécédents un canal carpien bilatéral opéré en octobre 1995 et janvier 1996, un ulcère gastrique et un zona ophtalmique. L'interrogatoire ne retrouve pas d'antécédent familial de maladie démyélinisante ou dysimmunitaire. Elle a bénéficié d'une vaccination contre l'hépatite B par un vaccin Genhevac en 1995 : la première injection le **26/05/1995**, la seconde le **27/06/1995** et la troisième le **28/12/1995**.

En février 1996 la patiente rapporte l'apparition de dysesthésies de l'hémithorax droit irradiant à l'abdomen et la racine de la cuisse, à type de brûlure, qui motive la mise en route d'un traitement par Zovirax, sans aucune amélioration.

Devant la persistance des symptômes, la patiente est hospitalisée le 20/03/1996 au centre hospitalier de Verdun. L'examen trouve une hypoesthésie suspendue dans le territoire T6 à T9 droit ainsi qu'au niveau de la face antérieure de la cuisse du même côté. Il n'existe pas de déficit moteur. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs et symétriques, le réflexe cutanéopiantaire est en flexion.

La numération-formule sanguine est sans anomalie notable, tout comme le ionogramme, la vitesse de sédimentation, la protéine C réactive et l'électrophorèse des protéines.

Le liquide céphalorachien a ramené 26 cellules et une protéinorachie à 0,33 g/l avec un profil oligoclonal des immunoglobulines.

Une IRM médullaire est alors réalisée, mettant en évidence un canal cervical étroit avec de multiples lésions punctiformes en hypersignal T2, notamment en intramédullaire en regard de la vertèbre D3. L'IRM encéphalique est normale.

Les potentiels évoqués auditifs ne retrouvent pas d'anomalie, alors que les potentiels évoqués somesthésiques objectivent une discrète augmentation des latences au membre inférieur droit.

Les sérologies HIV, MNI, Cocksacki, Mycoplasme, et Herpès sont négatives. La sérologie de la maladie de Lyme est douteuse.

Le diagnostic, à l'époque, de méningoradiculite est retenu, et la patiente bénéficie d'un traitement par Pénicilline associé à un traitement par Tégrétol pour les douleurs.

Madame P. est hospitalisée en neurologie à Nancy le 21/11/1996, devant la persistance des manifestations dysesthésiques. L'examen neurologique objective et confirme l'hypoesthésie suspendue dans le territoire D4 à D9 gauche associée à une instabilité à la manœuvre de Romberg, non latéralisée. On retrouve aussi des réflexes ostéo-tendineux vifs et



un réflexe cutanéoplantaire en flexion. Il n'existe pas de déficit moteur ni de troubles sphinctériens, les paires crâniennes sont normales.

Du côté biologique, on ne relève aucune anomalie. On note l'absence d'anticoagulants circulants et d'anticardiolipines. Le dosage des anticorps anti-nucléaires demeure faiblement positif à 1/256 et les anticorps anti-DNA natifs sont négatifs, tout comme la sérologie de Lyme par méthode Elisa et Western-Blott. La ponction lombaire ramène un liquide clair contenant 6 lymphocytes et une protéinorachie à 0,33 g/l avec un profil oligoclonal des immunoglobulines.

Les potentiels évoqués visuels et auditifs ne retrouvent pas d'anomalie. Quant aux potentiels évoqués somesthésiques, ils sont allongés aux membres inférieurs (p40 à 46 à gauche et 49,6 à droite). L'examen oculaire avec fond d'œil et champ visuel est normal.

Une nouvelle IRM encéphalique a été pratiquée le 14/11/1996 objectivant trois lésions en hypersignal T2 de localisation frontale droite et péri-ventriculaire bilatérale.

Une corticothérapie à forte dose en intraveineux (Solumédrol 1500 mg à J1, J3 et J5) est proposée avec une évolution clinique satisfaisante : régression des douleurs mais persistance d'une instabilité à la marche.

La patiente est revue dans service en mars 1997, n'ayant présenté aucun épisode pouvant faire évoquer une poussée. L'examen clinique reste inchangé. L'IRM médullaire de contrôle objective un signal anormal intra-médullaire en regard de C3 sur les séquences T2. Par contre on ne retrouve pas le signal en D3.

Lors de sa consultation en novembre 1998, le tableau clinique est identique avec cependant une asthénie et des troubles de l'humeur. Elle n'a pas eu de poussées depuis. Le 23 août 2000, lors de sa dernière consultation, il n'existe pas de problème de déambulation. (EDSS à 3.5)

## OBSERVATION N° 7

Mademoiselle Mylène S., patiente âgée de 35 ans ne présente comme antécédents qu'un traumatisme cervical secondaire à une chute de cheval en 1983 et une migraine ophtalmique. Il n'existe pas d'antécédent familial de maladie de démyélinisation ou dysimmunitaire.

Le protocole vaccinal contre l'hépatite B (Genhevac) administré à cette patiente est le suivant : une primo-vaccination par 3 injections sans rappel soit le **02/10/1992**, le **03/11/1992** et le **04/12/1992**.

En mars 1993, la patiente se plaint d'une baisse de l'acuité visuelle de l'œil droit avec douleur lors de la mobilisation oculaire. L'examen ophtalmologique est en faveur d'une névrite optique rétrobulbaire.

Les potentiels évoqués visuels retrouvent un allongement de la latence au niveau de l'œil droit. L'IRM encéphalique sans injection de gadolinium retrouve une plage d'hypersignal isolée dans la substance blanche péri-ventriculaire droite.

L'évolution sous corticothérapie par voie orale est favorable avec disparition complète de la symptomatologie.

La patiente a été revue en consultation dans le service en janvier 1994 et juin 1997 sans aucune manifestation de poussée, avec un examen strictement normal. Elle n'a pas consulté depuis.

## OBSERVATION N° 8

Madame Christiane G. âgée de 52 ans est connue essentiellement pour des antécédents chirurgicaux : un strabisme opéré en 1956 et en 1983, une chirurgie d'un carcinome canalaire infiltrant rétro-aréolaire gauche (T1 N0 M0) avec une mastectomie partielle et curage ganglionnaire, suivie d'une radiothérapie complémentaire. On ne retrouve pas à l'interrogatoire d'antécédent familial de pathologies démyélinisante ni dysimmunitaire. Cette patiente reçoit en 1995 une vaccination contre l'hépatite B (Engérix) : la première injection a lieu en **avril 1995**, la seconde en **mai 1995** et la troisième le **09/10/1995**.

Fin décembre 1995, elle se plaint de paresthésies plantaires progressivement ascendantes aux deux jambes puis aux cuisses et au thorax, à type d'engainement. Le 18/01/1996, la patiente est hospitalisée au centre hospitalier de Thionville, avec à l'examen d'entrée, la présence d'un syndrome pyramidal aux deux membres inférieurs et un niveau sensitif D10.

Le bilan sanguin est normal. Le liquide céphalorachidien montre alors 4 cellules leucocytaires, une discrète hyperprotéinorachie à 0,47 g/l sans profil oligoclonal des immunoglobulines.

Le scanner cérébral montre une prise de contraste millimétrique de localisation droite. L'IRM encéphalique objective de multiples lésions diffuses de la substance blanche péri-ventriculaire en hypersignal T2 et en hyposignal T1. Au niveau médullaire, on trouve aussi des lésions disséminées s'étendant de D1 à D8 et rehaussées au gadolinium. L'hypothèse d'une atteinte médullaire post-radique est écartée après étude des différents champs d'irradiations.

L'évolution est satisfaisante sous une corticothérapie à forte dose (Solumédrol 1000 mg/j à J1, J3 et J5). Il persiste cependant un discret syndrome cordonal postérieur séquellaire. La patiente présente une nouvelle poussée en juin 1996 avec l'apparition de paresthésies de la main droite de régression quasi-complète après corticothérapie. Elle est revue dans le service en octobre 1996 avec toujours une instabilité à la marche. Une IRM de contrôle montre alors une stabilité des lésions encéphaliques et la disparition complète des lésions médullaires.

Un traitement par Interféron est instauré en novembre 1996 et madame G. n'a pas représenté de nouvelles poussées depuis. Elle est revue en consultation à plusieurs reprises avec un examen clinique plus ou moins stable (un syndrome pyramidal, une discrète ataxie cérébelleuse, des troubles de la sensibilité, une asthénie). Le 30 octobre 2000, elle présente un EDSS à 3.5.

## OBSERVATION N° 9

Monsieur Jean-Pierre B. âgé de 49 ans présente comme antécédents un rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 13 ans, une rhinoplastie en 1990, une résection de polypes coliques en 1991, 1992 et 1993, et un diabète de type 2 sous régime. Il n'y a pas d'antécédent de maladies démyélinisante ou dysimmunitaire dans la famille. Il a bénéficié d'une vaccination contre l'hépatite B en 1995 (Genhevac) : la première injection le **04/04/1995**, la seconde le **03/05/1995** et la troisième le **25/10/1995**.

Le 20/08/1995, le patient présente des troubles de l'équilibre avec une instabilité se majorant par l'obscurité, et des dysesthésies des deux membres inférieurs rapidement progressives, motivant alors son hospitalisation dans le service.

A l'examen clinique, on retrouve une démarche talonnante, instable avec une tendance à la chute à gauche lors de l'épreuve du Romberg, ceci accentué à la fermeture des yeux. Sur le plan du lit, il existe un discret déficit moteur du membre inférieur gauche avec

chute à la manœuvre de Mingazzini. On note une hypoesthésie tactile et une hypopallesthésie des deux membres inférieurs de niveau D12-L1. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs et symétriques, non diffusés et le réflexe cutanéopiantaire est en flexion à droite comme à gauche. Il n'y a pas d'atteinte cérébelleuse et les paires crâniennes sont normales.

La ponction lombaire ramène un liquide clair avec 36 cellules à majorité lymphocytaire avec une glycorachie à 0,91 g/l et une hyperprotéinorachie discrète à 0,49 g/l sans profil oligoclonal des immunoglobulines.

Les examens biologiques usuels (numération-formule sanguine, ionogramme, vitesse de sédimentation, la protéine C réactive, la crase sanguine, bilan hépatique et fonction rénale, électrophorèse et immuno-électrophorèse des protéines) sont normaux. Les diverses sérologies parasitaires et virales pratiquées sont négatives : Entérovirus, brucellose, herpétiques (zona-varicelle, cytomégalovirus, herpès simplex), EBV, HIV, les hépatites, syphilis, Lyme (sérum et LCR). Le bilan immunitaire est normal : les anticoagulants circulants, les complexes immuns circulants, les anticorps antinucléaires et les anti-DNA natifs. Le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est dans les fourchettes physiologiques. La recherche du bacille tuberculeux est négative.

Les potentiels évoqués visuels sont dépourvus d'anomalie.

Quant au bilan d'imagerie, l'IRM encéphalique est normale alors que l'IRM médullaire met en évidence deux lésions intra-parenchymateuses en hyposignal T1 et hypersignal T2, localisée pour la première au niveau D10-D11, allongée s'accompagnant d'une déformation du cône et d'un petit rehaussement de gadolinium. La seconde est située plus haut en regard de C7-D1 sans déformation du cordon médullaire ni prise de contraste.

Le patient a été mis sous corticoïdes à forte dose par voie intra-veineuse (Solumédrol 1500 mg/j à J1, J3 et J5).

L'évolution est plutôt favorable avec récupération complète des troubles moteurs mais il persiste des troubles sensitifs.

Le patient a présenté dans les suites, deux poussées en 1996 : une en janvier avec une diplopie et une baisse de l'acuité visuelle de l'œil gauche, d'évolution favorable à l'issue d'une nouvelle corticothérapie à forte dose, la seconde en décembre avec une majoration des troubles sensitifs des deux membres inférieurs et apparition de troubles sphinctériens d'évolution favorable après un traitement par corticoïdes effectué à domicile. En octobre 1997, il est revu en consultation avec un examen superposable, sans nouvelles poussées au cours de l'année 97. Il persiste cependant des troubles sensitifs des jambes pour lesquels un traitement par Rivotril est proposé.

Monsieur B. a présenté par la suite deux nouvelles poussées en juin 1998 avec majoration des troubles sensitifs et en février 1999 avec une atteinte oculaire de type névrite optique rétro-bulbaire (NORB). C'est alors qu'il bénéficie d'un traitement immuno-suppresseur par Endoxan de mai 1999 jusqu'en mai 2000. Depuis il est traité par méthotrexate pour cette forme secondaire progressive (un EDSS à 6.0 en octobre 2000).

## OBSERVATION N° 10

Madame Catherine C. âgée de 35 ans, ne présentant comme seul antécédent une intervention par coélioscopie pour un kyste ovarien bénin, a bénéficié en 1995 d'une vaccination contre l'hépatite B par vaccin Engérix selon le protocole de trois injections à un mois d'intervalle et un rappel à un an soit le **13/06/1996**. On note par ailleurs, dans les antécédents familiaux une sclérose en plaque chez une tante paternelle.

Au cours du mois d'août 1996, soit trois semaines après le rappel de un an, la patiente se plaint d'une asthénie croissante s'accompagnant d'une instabilité à la marche qui motive une consultation chez le médecin traitant puis chez un neurologue. Une IRM encéphalique est réalisée le 24/10/1996, montrant de multiples lésions péri-ventriculaires en hypersignal T2 au niveau de la substance blanche et une lésion identique au niveau du pédoncule cérébelleux droit. La patiente bénéficie d'une corticothérapie à haute dose par voie intra-veineuse, soit trois perfusions de Solumédrol à J1, J3 et J5. La récupération est incomplète.

Devant la persistance des symptômes, la patiente consulte alors dans le service pour la première fois le 09/01/1997. L'examen clinique objective une paraparésie associée à des troubles sensitifs tactiles, épicritiques, termo-algésiques et des troubles de la sensibilité profondes des deux membres inférieurs.

Le 24/01/1997, madame C. est hospitalisée pour une nouvelle poussée avec sensation d'instabilité à la marche, une tendance à la chute lors de la manœuvre de Romberg, et une maladresse de la main droite avec difficultés à l'écriture. Une corticothérapie à forte dose par voie veineuse sur 3 jours (J1, J3, J5) est proposée avec une évolution clinique favorable.

La patiente est sous traitement par Interféron depuis le 30/03/1997, la tolérance est bonne. En décembre 1997, elle présente une poussée modérée avec des troubles mictionnels à type d'impériosité, et une gêne motrice du membre supérieur droit de résolution spontanée sans traitement spécifique.

Elle est revue en consultation en décembre 1999 et en juin 2000 avec un état clinique stable et sans notion de nouvelles poussées. Il existe un contexte dépressif réactionnel dans les suites du décès de son père.

Concernant le traitement de fond par immunomodulateur, il est arrêté en septembre 1998 et substitué par Avonex. Il n'y a pas eu de fait nouveau. Le 9 juin 2000, elle présente un EDSS à 2.5.

## OBSERVATION N° 11

Madame Nicole A. âgée de 33 ans, sans antécédent familial de maladie démyélinisante ni dysimmunitaire, a subi une intervention sur le genou droit en 1990. Cette personne subit en 1995 une vaccination contre l'hépatite B de type Genhevac B. Elle reçoit la première injection le **16/03/1995**, la seconde le **18/04/1995** et la troisième le **27/10/1995**, toutes les trois selon les mêmes modalités.

Courant avril 1995, la patiente est hospitalisée au centre hospitalier de Neufchâteau, pour des troubles de l'équilibre, instabilité à la marche, et des troubles sensitifs à type de paresthésies du membre supérieur droit. A l'examen neurologique on retrouve les troubles sensitifs du membre supérieur droit mais aussi un déficit moteur du membre inférieur homolatéral avec une chute modérée lors de l'épreuve du Mingazzini.

Du point de vue biologique, on note une discrète lymphopénie à 1300/mm<sup>3</sup>, le reste du bilan est dépourvu d'anomalie (vitesse de sédimentation, protéine C réactive, la crase sanguine, les fonctions rénale et hépatique, l'électrophorèse du sérum). L'examen ophtalmologique est strictement normal.

L'examen tomодensitométrique de l'encéphale montre des anomalies de densité au niveau de la fosse postérieure. L'IRM encéphalique objective de multiples lésions en hyposignal T1 et hypersignal T2, disséminées dans la substance blanche péri-ventriculaire, le corps calleux et le cervelet (à noter une prise de contraste après injection de gadolinium), et une volumineuse lésion au niveau de la moelle cervicale avec les mêmes caractéristiques.

La patiente reçoit un traitement par corticothérapie à forte dose par voie intraveineuse (Solumédrol 500 mg/j pendant 5 jours). L'évolution est lente avec une récupération complète en deux mois.

En janvier 1996, elle présente une nouvelle poussée avec trouble de l'équilibre et une tendance à la chute, des paresthésies de la joue droite et une hypoacousie à droite d'allure centrale. Elle bénéficie à nouveau d'un traitement par corticothérapie selon les mêmes modalités que la première hospitalisation avec récupération complète.

Le 02/03/1996, une troisième poussée avec apparition d'une paralysie faciale gauche centrale et un nystagmus droit motive une nouvelle hospitalisation. L'examen ophtalmologique avec fond d'œil et champ visuel est normal. L'examen ORL est perturbé avec une surdité de perception à droite. L'évolution clinique est favorable sous corticothérapie par Synacthène soit 1 mg 6 fois par jour, la récupération étant complète.

L'examen neurologique demeure stable le 28/03/1996, avec une discrète instabilité à la manœuvre de Romberg et une hypoesthésie du membre inférieur gauche.

Un traitement par Interféron est instauré en juillet 1996 avec une bonne tolérance dans les suites.

Depuis madame A. a présenté d'autres poussées : la première en juin 1997 avec un déficit moteur à type de faiblesse du membre inférieur gauche et une maladresse de la main droite d'évolution spontanément favorable, la seconde en février 1998 avec des troubles sensitifs de l'hémicorps gauche motivant une corticothérapie par voie intra-veineuse. Deux autres poussées en 1999 (mars et juillet) sont marquées par une aggravation des troubles sensitifs de l'hémicorps gauche et des troubles sphinctériens. Pour celle de juillet, il existe en plus une baisse de l'acuité visuelle à droite. L'évolution est à chaque fois favorable de façon spontanée.

L'examen clinique d'avril 2000 est stable avec un EDSS à 3.0 (sans problème de déambulation). La patiente est toujours sous Interféron en octobre 2000 (EDSS stable à 3.0).

## OBSERVATION N° 12

Mademoiselle Géraldine N. âgée de 26 ans ne présente aucun antécédent personnel ni familial, notamment pas de maladie démyélinisante ni dysimmunitaire. Elle a bénéficié d'une vaccination contre l'hépatite B en 1994 : la première injection se fait le **23/08/1994** par un vaccin type Genhevac B, les deux autres injections sont de type Engérix B le **20/09/1994** et **19/10/1994**. Elle reçoit un vaccin de rappel à un an (Genhevac B) le **13/11/1995**.

En janvier 1996, la patiente est hospitalisée dans le service pour une poussée inaugurale avec apparition brutale d'une baisse de l'acuité visuelle bilatérale et un scotome central. L'examen ophtalmologique retrouve une acuité visuelle à 7/10<sup>ème</sup>, et au fond d'œil on note une discrète papille oedématiée bilatérale. Le diagnostic de névrite optique rétrobulbaire (NORB) est retenu et la patiente est traitée par corticoïdes à forte dose par voie intra-veineuse dont l'évolution clinique est favorable, la baisse de la vision persistant.

En juillet 1999, une deuxième poussée se caractérise par une diplopie à gauche associée un déficit sensitivo-moteur de l'hémicorps gauche. L'examen objective une hémiparésie gauche avec des troubles sensitifs, une dysmétrie au niveau du membre supérieur gauche.

Une troisième poussée apparaît au cours du mois de novembre 1999 avec des troubles mictionnels à type d'impériosité et une instabilité à la marche. Elle signale des dysesthésies du membre inférieur droit. A l'examen on retrouve des troubles de la proprioception, des troubles de la coordination (talon-genoux à droite), et un signe de Lhermitte.

La patiente est revue en consultation en avril 2000 avec un examen clinique stable sans signalement d'autre poussée. Elle présente à distance des poussées, une fatigue, une séquelle de NORB avec un signe d'Uhthoff et des troubles sensitifs profonds du membre inférieur droit (EDSS à 1.5).

### OBSERVATION N° 13

Monsieur Pierre M. âgé de 37 ans, sans antécédent personnel ni familial de maladie démyélinisante et dysimmunitaire, a bénéficié d'une vaccination contre l'hépatite B en 1995 par un vaccin dont on ne connaît pas le nom commercial : la première injection le **06/01/1995**, la seconde le **11/02/1995** et la troisième le **21/07/1995**.

Le patient signale l'apparition de troubles de l'équilibre au cours de l'été 95 qui se sont aggravés progressivement jusqu'en 1996, période pendant laquelle il était dans l'impossibilité de courir, avec un périmètre de marche très limité. Il s'y ajoute des impériosités urinaires, sans fuites, des troubles sexuels à type de dysérection ainsi que des troubles cognitifs. Ce patient est suivi par un neurologue à Metz. Il est vu pour la première fois en consultation dans le service en juin 2000. A l'examen clinique, on retrouve un déficit moteur



des membres inférieurs, un syndrome cérébelleux et un nystagmus des deux côtés. Il présente un EDSS à 3.5. Cette forme évolutive est clairement une forme primaire progressive. Ce patient est actuellement inclus dans un essai thérapeutique comparant la COPAXONE à un placebo dans cette forme évolutive particulière.

L'IRM encéphalique réalisée à Metz montre de multiples lésions en hypersignal T2 et en hyposignal T1, au niveau péri-ventriculaire, sous corticale et du corps calleux, ainsi que des lésions étagées au niveau bulbaire et des pédoncules cérébelleux. L'IRM médullaire est normale. A noter que la ponction lombaire effectuée sur Metz révèle une hyperprotéinorachie avec un profil oligoclonal des immunoglobulines.

## OBSERVATION N° 14

Madame Marie W. âgée de 24 ans, actuellement étudiante en licence de lettres et surveillante en lycée ne présente aucun antécédent. Elle est suivie durant cette année 2000 pour une grossesse. Il n'existe pas d'antécédent familial de maladie démyélinisante ni dysimmunitaire. On note une vaccination de prévention contre l'hépatite B en 1994 par un vaccin Genhevac B : la première injection a eu lieu le **30/11/1994**, la seconde le **28/12/1994** et la troisième le **27/01/1995**. Elle a bénéficié d'un rappel à un an par le même vaccin le **03/01/1996**.

En mars 1995, la patiente consulte son médecin traitant pour des paresthésies des membres inférieurs disparaissant spontanément.

Un an plus tard une deuxième poussée a lieu avec l'apparition brutale d'une paralysie faciale droite sans séquelle. Et en avril 1998, elle signale un déficit sensitif de l'hémicorps droit avec une hémiparésie du même côté sans paralysie faciale associée. L'évolution est identique à chaque poussée avec une régression complète des symptômes spontanément.

En ce qui concerne son traitement, elle est traitée depuis novembre 1998 par Avonex avec une excellente efficacité puisqu'il n'y a pas eu de nouvelles poussées durant les quinze mois de traitement.

Ce dernier a été interrompu fin janvier 2000 pour la mise en route d'une grossesse. La patiente est vue en consultation dans le service pour la mise en route d'un dossier de pharmaco-vigilance. L'examen clinique neurologique est alors normal (EDSS à 0).

## **B. ANALYSE DE LA POPULATION NANCEENNE**

Notre population est de relative petite taille avec 14 observations. Il sera ainsi difficile de faire une analyse statistiquement satisfaisante à côté d'autres études qui ont été menées avec des populations plus importantes comme par exemple celle de Soubeyrand (66) avec 187 cas de pathologies démyélinisantes du système nerveux central survenant après une vaccination contre l'hépatite B par le vaccin Genhevac ceci sur dix ans.

Nous nous efforcerons de faire une analyse descriptive des données relatives à notre population vaccinée et aux événements indésirables notifiés. Dans un même temps, nous évoquerons les résultats donnés par les observations de la littérature. Nous prendrons alors arbitrairement en compte les manifestations encéphaliques, médullaires et les névrites optiques, soient 14 observations (5, 12, 18, 34, 37, 43, 44, 49, 57, 60, 64, 70, 72).

Ces données seront confrontées aux résultats obtenus dans l'étude de Soubeyrand.

Toutes nos observations ont fait l'objet d'une notification dans un centre de Pharmacovigilance.

### **1. POPULATION VACCINEE**

Entre 1993 et 1997, près de 90% des vaccinations ont été réalisées (66). Dans notre population, la vaccination s'étend entre 1989 et 1997 : 86% (12 patients) ont reçu un vaccin contre l'hépatite B sur la même période de 5 ans (1993-1997), 14% des patients ont été vaccinés avant 1992 (1 patient vacciné en 1989).

Dans la littérature, une majorité des vaccinations a été effectuée entre 1993 et 1997 soit 11 patients (85%). Pour les autres cas, la vaccination est réalisée en 1991 et en 1999. Les années 1994-1995 correspondent à l'ouverture de l'enquête officielle de pharmacovigilance, à une grande information de la vaccination aux médecins et au début de la médiatisation des événements.

Cette vaccination a donc été réalisée chez les 20-40 ans pour 36% de nos patients (21% avaient moins de 20 ans, et 43% plus de 40 ans).

Dans la littérature, les 20-40 ans sont représentés pour 50%, 21% ont plus de 40 ans dont 7% étaient gérontins (60). Les moins de 20 ans représentent 29%.

Dans l'étude de Soubeyrand, 52% des vaccinés ont entre 20 et 40 ans.

## 2. DISTRIBUTION EN FONCTION DU SEXE ET DE L'AGE

La répartition selon le sexe de nos 14 observations retrouve 10 femmes (71%) et 4 hommes (29%), ce qui demeure un peu plus élevé que le sexe-ratio habituellement retrouvé dans la sclérose multiloculaire (2,4 dans notre population alors qu'il est compris entre 1,5 à 2 femmes pour 1 homme (77)). Nos chiffres sont voisins de ceux retrouvés par Soubeyrand. L'analyse des 14 cas de la littérature retrouve 64% de femmes (44% jeunes adolescentes) ce qui correspond à l'incidence retrouvée dans la population générale.

L'âge moyen de survenue des manifestations pour nos patients varie de 17 à 47 ans avec une moyenne de 33 ans. L'analyse dans la littérature retrouve une moyenne de 31 ans (11 à 64 ans). L'âge moyen de la population de Soubeyrand est de 31,7 ans avec des âges extrêmes identiques à ceux de la littérature.

## 3. LES ANTECEDENTS PERSONNELS ET FAMILIAUX

L'interrogatoire de nos patients ne permet de retrouver des antécédents familiaux et/ou personnels de maladie démyélinisante ou de pathologie dysimmunitaire que dans un seul cas (7%), chiffre voisin des formes familiales de la sclérose en plaques. (77)

Dans les observations de la littérature, 3 patients (21%) présentent des antécédents (1 cas de SEP connue, un eczéma atopique familial, une arthrite juvénile). Peut-être à part, mais on relève le cas d'une patiente aux antécédents paternels de poliomyélite antérieure aiguë. (57)

## 4. TOPOGRAPHIE DE L'ATTEINTE

L'analyse des manifestations cliniques et des résultats de l'imagerie de nos observations retrouvent une majorité d'atteintes encéphaliques pour 8 cas (57%) dont deux cas représentent un tableau de névrite optique rétrobulbaire (14%). Les atteintes médullaires se manifestent chez 6 patients (43%). Cette répartition est sensiblement identique à celle retrouvée dans la sclérose en plaques avec une prédominance de l'atteinte encéphalique, surtout en péri-ventriculaire. Les atteintes médullaires ne sont pas négligeables et intéressent principalement le niveau cervical. A noter que l'IRM encéphalique est positive dans 95% des SEP cliniquement définies contre 60 % dans les SEP probables. (41)

Dans la littérature, les chiffres fournis sont respectivement de 50% (7 cas) et de 21% (3 cas). Dans 4 observations, l'IRM encéphalique et/ou médullaire est dépourvue d'anomalie. La normalité de l'imagerie n'exclut pas le diagnostic d'une pathologie démyélinisante du système nerveux central (SNC) notamment dans les formes débutantes et progressives de la maladie. On note aussi 2 cas de névrite optique.

Dans l'étude de Soubeyrand, sur un total de 187 pathologies démyélinisantes du SNC survenues dans les suites de vaccination par Genhevac, il répertorie 142 SEP notifiées (soit 76% correspondant en fait pour 74% à des encéphalites aiguës monophasiques), 34 névrites optiques (18%) et 11 myélites (6%).

## 5. DATE DE SURVENUE DES PREMIERS SYMPTOMES

La date de survenue des premiers symptômes d'une pathologie démyélinisante notifiée est connue pour tous nos cas. 71% des manifestations sont survenues entre 1994 et 1996. 14% des patients ont consulté pour les premiers signes avant 1994.

Pour Soubeyrand, 50% des pathologies démyélinisantes étaient survenues entre 1996 et 1998.

## 6. DELAI D'APPARITION DES MANIFESTATIONS PAR RAPPORT A LA VACCINATION

Le délai entre la dernière injection vaccinale et la survenue des manifestations cliniques, faisant évoquer une pathologie démyélinisante type sclérose en plaques, est connu pour toutes nos observations tout comme dans la littérature. Dans l'étude de Soubeyrand (66), ce délai n'est connu que dans 90% (168 cas).

L'analyse du délai moyen dans notre population est de 7,7 semaines, avec un délai qui s'échelonne de 1 à 14 semaines (54 jours en moyenne). Dans la littérature, le délai moyen est de 2,5 semaines, avec un délai compris entre huit heures et 6 semaines (17,8 jours).

Pour Soubeyrand, les délais de survenue s'échelonnent régulièrement entre un jour et 1826 jours (5 ans), soit pour 10% entre 1 à 5 ans et pour 90% entre quelques heures à 12 mois. Le délai moyen est de 60 jours ce qui est proche de notre délai moyen.

Dans un bilan de notifications spontanées d'atteintes démyélinisantes donné par la Pharmacovigilance (2), le délai de survenue est inférieur ou égal à 2 mois dans 67,9%.

## 7. DISTRIBUTION EN FONCTION DU RANG D'INJECTION

Dans nos observations, le rang d'injection est connu pour tous (100%). Les manifestations cliniques sont survenues dans 2 cas (14%) après la première injection, dans 1 cas (7%) après la seconde, dans 7 cas (50%) après la troisième et, dans 4 cas (29%) après l'injection de rappel à un an, sachant que tous les patients ont bénéficié d'un protocole de vaccination standard à 0, 1, 2 et 12 mois.

Dans la littérature, les signes apparaissent dans 29% des cas après une première injection, dans 21% après une deuxième injection, 29% après une troisième et 7% après le rappel (cette analyse est valable pour 12 des 14 observations).

Dans l'étude de Soubeyrand, le rang de l'injection est connu pour 160 cas soit 86% (18% après la première, 27% après la seconde, 29% après la troisième et 26% après le rappel).

## 8. LE TYPE DE VACCIN

Dans nos observations, il s'agit dans 7 cas d'un vaccin Genhevac (50%) et dans 6 cas d'un vaccin Engérix (43%). Il y a 1 cas pour lequel le type de vaccin n'est pas connu (7%). Dans la littérature, ces chiffres sont respectivement de 29%, 50% et 21% d'un vaccin type Hevac (vaccin retiré du marché au profit de Genhevac).

## 9. LES EXAMENS PARACLINIQUES

On a pu retrouver dans nos observations des anomalies de la ponction lombaire avec une hypercytose dans 100% des cas où elle a été réalisée (8 cas). Dans 50% de ces cas, il existe un profil oligoclonal des immunoglobulines.

L'IRM encéphalique et/ou médullaire de nos patients objective des anomalies évocatrices d'une sclérose multiloculaire dans 100% des cas.

## 10. LES RECHUTES

Nous pouvons noter une rechute sous la forme d'une nouvelle poussée dans 11 de nos observations (79%). Ces 11 patients cumulent 26 poussées s'échelonnant de 3 mois à 7 ans. Un patient (le n° 13) présente d'emblée une forme primaire progressive. Il n'a signalé aucune poussée jusqu'à ce jour. Le délai moyen séparant la première rechute de l'épisode initial est de 7,7 mois (3 à 13 mois).

Il est intéressant de noter que deux de nos patients (observations n° 9 et 11) ont bénéficié d'une nouvelle injection de vaccin à l'issue des premières manifestations cliniques, respectivement à 5 mois et 9 mois du début des troubles. Ils ont refait des poussées successives dans les suites de ces injections qui pourraient bien être rapportées comme des réadministrations positives.

**QUATRIEME PARTIE :**

**DISCUSSION**

Nous avons évoqué en introduction les problèmes d'apparition de manifestations neurologiques au décours d'une vaccination contre l'hépatite B, et plus particulièrement sur l'apparition de lésions démyélinisantes évoquant une poussée de sclérose en plaques (SEP).

Les années 94-95 correspondent à l'ouverture des enquêtes officielles de pharmacovigilance, à l'introduction d'une précaution d'emploi dans les mentions légales des vaccins (Genhevac et Engérix les 2 plus fréquemment utilisés), à une large information du corps médical (associée à un sentiment d'inquiétude), et à une importante médiatisation de tous ces événements. Dès 1995, les notifications de pathologies démyélinisantes du système nerveux central ne font qu'augmenter. Tous les cas notifiés par les médecins généralistes, les spécialistes et les associations comme REVAHB sont rapportés au système régional de pharmacovigilance, font ensuite l'objet d'une évaluation par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance et passent en cours de validation par des experts neurologues. C'est ainsi qu'entre le début de la commercialisation du vaccin et le 31 décembre 1999, le bilan des notifications spontanées d'effets indésirables neurologiques après vaccination était de 636 cas correspondant à des atteintes démyélinisantes centrales et 87 cas d'atteintes périphériques (63). Sur l'ensemble des cas notifiés en 1999 (197 cas), seuls 4 cas sont survenus pendant cette année 99, dont une seule SEP. Dans le communiqué de l'Agence du Médicament de septembre 1998 (2), le bilan est de 249 cas d'atteintes centrales (dont 74 étaient une première poussée de SEP) et 63 cas d'atteintes périphériques. Il est signalé début janvier 1999, 390 cas de pathologies démyélinisantes du système central (PDSNC) (47). A noter un certain nombre de cas rapportés sont survenus surtout avant 1995 avec l'existence d'un lien chronologique.

Actuellement on n'hésite plus à signaler le moindre effet secondaire de tel ou tel produit pharmaceutique. L'augmentation du nombre de cas notifiés est probablement liée à la médiatisation du sujet.

Les 14 observations colligées dans ce travail ne constituent pas une "grande" série, si l'on en croit d'autres études effectuées en France (comme Soubeyrand avec 187 cas dont 142 cas de SEP, survenus après une vaccination par Genhevac B), en Grande-Bretagne, ou aux Etats-Unis, les différents cas déclarés à la pharmacovigilance depuis 1989, et toutes les autres références bibliographiques citées. Plus de 90% des notifications ont été faites entre 1996 et 1998, et plus de la moitié ont été effectuées pendant la seule année 1998. Ceci apparaît d'autant plus curieux si l'on prend en compte la politique de vaccination de masse pendant cette même période avec 2.500.000 doses de vaccins utilisées entre décembre 1996 et juillet 1997



(rapports de Pharmacovigilance), soit 80 millions de doses de vaccins contre l'hépatite B entre 1989 et 1998 (1/3 de la population française vaccinée).

A travers notre discussion, nous allons tenter de répondre à différents problèmes que pose la vaccination contre l'hépatite B dans la survenue de pathologies neurologiques.

- les cas rapportés dans notre population, sont-ils le fruit du hasard ?
- que penser de la théorie immunologique de présomption ?
- quelle est l'imputabilité du vaccin dans le déclenchement de ces manifestations ?
- que peut-on proposer pour instaurer une confiance dans la vaccination ?
- le rappel est-il une obligation ?
- renforcer le message de l'intérêt d'une vaccination la plus précoce possible.
- qu'en est-il des patients porteurs de pathologies neurologiques et/ou dysimmunitaires ?

## **A. EST-CE-LE FRUIT DU HASARD ?**

Les notifications spontanées de pathologies démyélinisantes retenues dans la littérature, rapportaient des effets indésirables neurologiques à type de manifestations visuelles, de céphalées, de migraine, de paralysie faciale, de trouble de la sensibilité, de polyradiculonévrite, de syndrome méningé, de trouble de la marche, pouvant faire évoquer une première poussée de sclérose en plaques. Concernant notre étude, il existe peu de doute sur le diagnostic de sclérose en plaques dans nos 14 observations. Les manifestations neurologiques, les résultats de l'imagerie et de la ponction lombaire lorsqu'elle est pratiquée, la dissémination dans l'espace et dans le temps de la symptomatologie, sont d'autant d'arguments allant dans le sens de ce diagnostic. L'étude détaillée de notre population, si elle n'est pas statistiquement significative, permet cependant quelques remarques.

L'incidence de la SEP ne peut être considérée comme un reflet correct du nombre de cas de sclérose multiloculaire en raison du délai diagnostique de la maladie (41), mais elle est souvent utilisée sous forme d'une estimation. L'incidence de la SEP, en l'absence de vaccination, varie sensiblement en fonction de l'âge avec un pic d'incidence entre 20 et 40 ans (à noter qu'elle varie selon les pays et au sein d'un même pays ou d'une région).

Ainsi l'estimation de l'incidence annuelle de la maladie est de 1,7 pour 100.000 habitants selon l'Unité 360 de l'INSERM. Soubeyrand a montré dans son étude, que la distribution des cas notifiés en fonction de l'âge était superposable à celle rapportée pour la SEP en l'absence de vaccination (52% des vaccinés sont dans cette tranche des 20-40 ans alors que notre population des 20-40 ans représente 36% des vaccinés). Le début des manifestations de SEP se manifeste pour 70% des cas durant cette tranche d'âge, qui constitue 37% de la population vaccinée (77). Les plus de 40 ans constituent 10% des cas (43% pour notre population), et pour les moins de 20 ans, la distribution des cas rapportés est comparable à celle rapportée pour la SEP en l'absence de vaccination soit 20% (21% pour nos effectifs).

L'âge moyen des vaccinés lors de la survenue des pathologies démyélinisantes du système nerveux central (PDSNC) est de 33 ans pour notre population, 31 ans dans la littérature et 31,7 ans pour Soubeyrand, ce qui est comparable ou identique à l'âge rapporté pour la SEP en absence de vaccination. La prépondérance féminine avec un sexe ratio de 2,4 dans notre population est quasi identique à celui retrouvé dans la population générale (77). Aussi ces deux éléments (jeune âge et le sexe féminin) sont plutôt en faveur d'une SEP "classique" et la notion de vaccination contre l'hépatite B semble ne pas être un facteur de risque de survenue de PDSNC.

Un autre élément peut nous réconforter dans cette affirmation : celui de l'atteinte encéphalique qui prédomine dans les 3 types de population (57% pour nos cas, 50% dans la littérature et 74% d'encéphalites aiguës pour Soubeyrand). Ce pourcentage est retrouvé de manière identique dans la SEP décrite habituellement avec une prédominance encéphalique (41), même en l'absence de chiffres précis.

Le type de vaccin (Engérix et Genhevac) ne semble pas intervenir, ce qui est peu étonnant du fait que ce sont deux vaccins de dernière génération, à forme recombinante. Ils sont constitués d'un antigène HBs non glycosylé, et fabriqués par biologie moléculaire après transfert du gène d'enveloppe du virus à des cellules de mammifères pour l'un (Genhevac) et à des cellules de levures pour l'autre (Engérix). Concernant le vaccin de première génération HB-VAX DNA, il n'a jamais été rapporté de signalement d'effets indésirables en France (65).

Les premières manifestations cliniques ont été signalées pour notre population dans 71% des cas entre 1994 et 1996 (Soubeyrand signale 50% de survenue de pathologies démyélinisantes durant une période de 1989 à 1996). Ces années correspondent au début des

modifications de la campagne de vaccination contre l'hépatite B (lancement de la vaccination chez les adolescents puis les nourrissons), aux premières enquêtes nationales officielles mises en place par la commission de pharmacovigilance. 1996 est l'année des premiers résultats des enquêtes débutées en 94. Puis on voit arriver les premières affaires juridiques (1998). Seulement depuis 1999, peu de cas de SEP ont été décrits dans la littérature. Nous avons surtout des chiffres rapportés par les données nationales de Pharmacovigilance lors des mises à jours. A Nancy, nous n'avons pas répertorié depuis 1999 d'autres cas de SEP survenant après vaccination contre l'hépatite B.

Le délai moyen de survenue des manifestations neurologiques devrait être un délai à priori constant d'un vacciné à l'autre, entre le moment de l'injection et la survenue des premiers troubles neurologiques. Ce délai dans notre population est de 7,7 semaines (54 jours), de 2,5 semaines dans la littérature. Par contre pour Soubeyrand, il n'existe pas de régularité de distribution des délais de survenue puisque le délai s'échelonne de 1 à 1826 jours. Dans les différentes études élaborées en France (1<sup>ère</sup> partie), on retrouve un délai de 2 mois. Cette donnée reste d'interprétation difficile puisque seul 14% des manifestations de nos patients surviennent après une première injection, 29% dans la littérature et 18% pour Soubeyrand (alors que le rang d'injection n'est connu que pour 86%). L'absence d'augmentation régulière du nombre de cas notifiés en fonction du rang de l'injection (7% après la seconde, 50% pour la troisième et 29% après le rappel) ne semble pas indiquer qu'il existe un phénomène de sensibilisation contre un déterminant du SNC par injections vaccinales répétées. Indiscutablement une injection peut suffire à déclencher une poussée, mais qu'en est-il de la participation des autres injections si elles sont réalisées ? Et que dire des manifestations neurologiques survenant 6, 11, 36 mois ou plus après la première injection? Quel mécanisme physiopathologique peut sous-tendre un tel phénomène hormis.... peut-être une coïncidence ?

11 de nos patients ont cumulé à eux 26 poussées dans les suites de l'épisode initial, s'échelonnant de 3 mois à 7 ans. Certes, il est difficile d'interpréter un tel chiffre car le nombre de rechute dépend étroitement, d'une part de la population concernée (et dans notre population l'effectif reste petit), et d'autre part de la durée du suivi qui n'est pas homogène au sein des patients. Un patient (n° 13) présente d'emblée une forme progressive primaire qui est retrouvée chez 15% des patients et qui est prédominante chez l'homme le plus souvent, avec un début tardif de la maladie vers l'âge de 40 ans. On note aussi dans notre population, que deux patients ayant présenté plus d'une rechute ont reçu à cette époque une nouvelle injection de vaccin, alors qu'ils avaient déjà eu des manifestations neurologiques. Il s'avère qu'ils présentent

une nouvelle poussée dans les semaines suivant le vaccin. Mais ce qui est surprenant, est que d'autres patients ayant aussi manifesté des épisodes de rechute, n'avaient pas reçu de nouvelle injection; et pourtant ils ont présenté une nouvelle poussée, ceci avec des délais voisins. L'analyse des poussées successives de PDSNC dans les suites d'une vaccination répétée pourrait faire évoquer la notion de réadministration positive, si on tient compte de l'histoire naturelle de la SEP (rythme moyen des poussées évalué à 1,6 (66)). L'étude franco-canadienne a bien démontré dans son analyse qu'il n'existait aucun accroissement du risque de rechute après vaccination (15), tout comme Coustans. (16)

Environ 10 à 15% des patients atteints de SEP ont un membre de leur famille touché par la maladie. Une seule patiente (cas n°10) (7%) a un antécédent familial de SEP (une tante), ceci est voisin du chiffre retrouvé dans la population générale atteinte de la maladie. La prudence quand à cette affirmation est encore d'actualité du fait d'un effectif faible.

## **B. LA THEORIE IMMUNOLOGIQUE DE PRESOMPTION**

Comme nous l'avons déjà signalé antérieurement, la sclérose en plaques semble être multifactorielle. Autant les signes cliniques et neuropathologiques de la maladie sont bien connus, autant la cause demeure encore aujourd'hui inconnue. Actuellement l'étude génétique de la SEP suscite un intérêt croissant. Nous avons parlé de la susceptibilité génétique apportée par l'étude du complexe majeur d'histocompatibilité (avec une surreprésentation de l'allèle HLA-DR2 chez les patients atteints de SEP). Plusieurs théories, même les plus avancées, dans l'hypothèse d'une responsabilité de la vaccination dans l'induction d'une poussée de SEP, seraient de nature immunitaire. Qu'en est-il de cette théorie immunologique de présomption ? En fait il y aurait une destruction de la myéline soit secondaire à une précipitation de complexes immuns circulants contenant l'antigène HBs (AgHBs), soit à l'activation par l'AgHBs de lymphocytes T auto-réactifs. Mais le mécanisme d'une vaccination consiste schématiquement à exposer le système immunitaire à l'AgHBs (protéine de plusieurs acides aminés de structure et de conformation identiques à celles de l'AgHBs constituant l'enveloppe du virus de l'hépatite B). Une injection d'un vaccin (Genhevac B) correspondrait une antigénémie HBs de l'ordre de  $10^{-9}$  g/ml d'une durée de quelques jours. L'infection par le virus hépatite B correspond à une antigénémie HBs de l'ordre de  $10^{-4}$  g/ml en fin d'incubation dont la durée peut varier de quelques mois à plusieurs années (Soubeyrand). Si on considère

l'activation du système immunitaire par l'Ag HBs comparable lors d'une infection par le virus HB ou lors de la vaccination, cette activation est nettement plus importante quand il y a une infection par le virus et sans induire de SEP. Nous avons signalé dans la première partie de notre exposé, l'existence de plus d'une dizaine de virus incriminés dans l'étiopathogénie de la SEP. Pourtant jamais dans la littérature, il n'a été signalé une responsabilité de l'infection par le virus de l'hépatite B dans la SEP. Et même dans le cas d'un patient atteint à la fois d'une SEP et d'une hépatite B, a-t-on décrit une aggravation des poussées de la SEP ?

### **C. L'IMPUTABILITE DU VACCIN DANS LE DECLEN- CHEMENT DES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES**

Concernant un problème d'ordre plus général, l'imputabilité de la vaccination contre l'hépatite B dans l'apparition de poussées de sclérose en plaques a été exposée à multiples reprises depuis 1994 : tous les rapports de la Commission de Pharmacovigilance en 1994, de décembre 1996 (3), de juillet 1997 (1), de juillet et septembre 1998 (63), de mars 2000 (4) et les différentes études cas-témoins effectuées (40, 68, 74). Les deux dernières études de février 2001 publiées dans la littérature médicale (le *New England Journal of Medicine*) rapportent des résultats tout à fait satisfaisants. Confavreux (15) s'était intéressé à la vaccination en général et à leurs éventuels effets sur le risque de rechute à court terme chez des patients atteints d'une SEP mais en rémission au moins depuis 12 mois. L'étude américaine par Ascherio (6) menée au sein d'une cohorte d'infirmières visait directement l'association des 2 phénomènes (vaccination contre l'hépatite B et la SEP). De toutes ces études, il en est conclu qu'il n'existe pas de relation de cause à effet entre la survenue d'une SEP (ou autres pathologies démyélinisantes du système nerveux central) et la vaccination. Par conséquent, la stratégie vaccinale actuelle, en respectant certaines précautions (que nous allons revoir plus loin), ne doit pas être remise en question. Cette argumentation se fonde sur l'analyse faite des études cas-témoins conduites en 1997 et 1998 qui obtiennent des *odd-ratios* (1,7) considérés comme statistiquement non significatifs (8, 68). Et ces études ne permettent pas de conclure en une relation directe (quelque soit le type de vaccin). Autre argumentation est l'incidence de la sclérose en plaques : les données de la notification spontanée indiquent que la fréquence de ces épisodes reste inférieure à la fréquence attendue de façon spontanée.

Si on parle en tant que bénéfiques/risques, une étude sur la comparaison de ces deux éléments a été menée en 1998 par Levy (40) en s'appuyant sur les conclusions préliminaires des enquêtes cas-témoins, les données de ventes du vaccin (avec un taux de perte considéré à 5% des doses vaccinales vendues), et le nombre de premières atteintes démyélinisantes centrales survenues dans les suites d'une vaccination entre 1990 et 1997 (d'après les données nationales de pharmacovigilance de l'Agence du Médicament). Cette analyse a été réalisée dans l'hypothèse d'une relation causale entre la survenue de manifestations neurologiques centrales et la vaccination, pour un risque relatif de survenue d'une PDSNC de 1,4 et 1,8. Ces risques pour les sujets vaccinés ont été calculés sous l'hypothèse d'un risque identique pour chacune des doses d'une série comportant 3 injections. Ce qui ressort de cette étude, est que la comparaison des taux de PDSNC observés chez l'adulte avec les données d'incidence de la SEP, ne permet pas de conclure quand à l'existence d'un risque lié à la vaccination.

## **D. QUELLES SONT NOS PROPOSITIONS ?**

Certes il n'existe pas d'arguments "définitifs" (par les études épidémiologiques et cliniques) mettant en évidence une relation de cause à effet entre la vaccination et une première poussée de SEP. Même si des effets secondaires neurologiques sont observés après cette vaccination contre l'hépatite B (tout comme avec d'autres vaccins), ils restent encore rares. Quelle devrait-être la stratégie vaccinale ?

D'abord, pourquoi ne pas renforcer la vaccination durant la petite enfance, ceci dès les premiers mois de la vie ? S'il s'avère que le risque de contamination par le virus de l'hépatite B est faible chez le jeune enfant, sa vaccination demeure une importance capitale par le fait que le taux de passage à la chronicité de la maladie est très élevée (donc un risque de survenue tardif d'un cancer du foie). De plus, c'est durant la petite enfance que les vaccinations sont les mieux réalisées : visites médicales régulières (médecins traitants, pédiatres ou médecins de PMI), respect du nombre d'injections. Le vaccin reste très efficace chez l'enfant : il est parfaitement toléré et particulièrement immunogène (induit l'apparition d'anticorps protecteurs chez la quasi totalité des enfants). En vaccinant les enfants on contribue donc à éradiquer le virus, ce qui est un des objectifs de santé publique, et pourquoi pas un espoir de maîtrise durable de la maladie virale ? A la date d'aujourd'hui le risque de voir apparaître des manifestations neurologiques après cette vaccination contre le virus de l'hépatite B n'a jamais

été rencontré chez l'enfant de moins de 7 ans, alors que plus de 6 millions de doses de vaccins ont été administrées à ces âges (ceci depuis 1994 date à laquelle cette vaccination a été intégrée dans le calendrier vaccinal du nourrisson) (40). Donc renforcer la vaccination des enfants d'accord, mais encore faudrait-il retrouver la confiance du grand public et des médecins. Ces derniers étaient plutôt favorables durant la période "douteuse" pour une vaccination de l'adolescent (97% contre 52% pour les nourrissons). (11)

En ce qui concerne la vaccination des enfants de 7 à 15 ans et des jeunes adultes, cela constitue un point délicat de la réflexion. Des cas de pathologies démyélinisantes ont été rapportés dans cette tranche d'âge (7-15 ans) sans pour autant conclure actuellement à une éventuelle responsabilité de la vaccination. Cette incertitude rend difficile le choix de cette stratégie vaccinale. Quelques remarques sont intéressantes : si on prend le fait qu'il existe un risque, ce dernier reste très faible; d'un point de vue de la collectivité, il semble que le risque lié à l'hépatite B est supérieur à l'éventuel risque lié à la vaccination. En effet dans son étude, Lévy-Bruhl a tenté d'analyser le risque d'affection démyélinisante après vaccination contre l'hépatite B dans l'hypothèse d'une association causale, et d'analyser le bénéfice de cette vaccination pour une cohorte de 800.000 pré-adolescents suivis de façon fictive jusqu'à l'âge de 30 ans. Dans le scénario le plus favorable, le bénéfice de la vaccination est de 29 hépatites fulminantes et 147 cirrhoses ou cancer du foie évités versus 1 à 2 PDSNC induites par la vaccination (14). Pour ce qu'il en est du scénario défavorable, la vaccination évite 3 hépatites fulminantes et 12 cirrhoses ou cancer du foie. Alors l'intérêt de vacciner les nourrissons serait l'aboutissement d'un arrêt total de la vaccination du grand enfant. En attendant, il faut apprécier au mieux les risques individuels de ces enfants.

Concernant les injections, pourquoi ne pas limiter leur nombre en supprimant d'emblée le vaccin de rappel ? Certes on incrimine la vaccination contre l'hépatite B dans la survenue de PDSNC ou dysimmunitaires, mais le fait de multiplier les injections ne serait-il pas un facteur favorisant la survenue de ces pathologies ? Cette supposition n'a pas été démontrée dans notre étude comparée à celle de Soubeyrand ni dans la littérature. Il existe une forte immunogénicité du vaccin anti-hépatite B chez la majorité des vaccinés : la mémoire immunologique confère à des cellules immunocompétentes lors d'une primo-vaccination, une réponse amnésique protectrice, rapide et durable dès un nouveau contact avec l'agent pathogène (le virus de l'hépatite B). Il est déjà question de ne plus faire de rappel systématique de vaccin contre l'hépatite B au terme des trois injections du schéma initial. C'est le dernier avis du CTV et du CSHPF (avis de 1998 de la Direction Générale de Santé). Comme nous avons

pu le voir dans notre première partie, ce n'est pas si simple que ça. Pour la non-réalisation du rappel, on tient compte du risque individuel et de l'âge au moment de la réalisation de la primo-vaccination (avant 25 ans / après 25 ans) : avant aucune injection de rappel de vaccin quelque soit le risque professionnel ou autre ; après, il est préconisé d'effectuer un rappel de vaccination suivi d'un dosage d'anticorps anti-HBs 1 à 2 mois après (le seuil de détection étant de 10 mUI/ml). Et pourquoi ne pas effectuer le dosage d'anticorps avant le rappel, compte tenu de l'excellente mémoire immunitaire ? Nous éviterions un certain nombre d'injections de vaccin, et par conséquent les effets secondaires seraient limités. Alors si le message de renforcer la vaccination chez le nourrisson était bien intégré, le dosage d'anticorps anti-HBs ne serait plus effectué et encore moins le vaccin de rappel. Nous serions en fait avec une population de vaccinés dont la primo-vaccination serait réalisée avant 25 ans.

Nous avons donc suffisamment d'arguments démontrant que la vaccination contre l'hépatite B n'est pas un facteur causal direct dans la survenue d'une sclérose en plaques. Cependant, au vu de ce que l'on sait de cette affection neurologique et des données de la pharmacovigilance, le risque, même faible, de voir apparaître une PDSNC associée à une vaccination anti-HB ne peut être exclu. Ceci concernerait certaines personnes présentant des facteurs de sensibilité particuliers (4). Si la susceptibilité génétique peut être abordée de façon systématique maintenant, l'indication d'une vaccination contre l'hépatite B quand il existe des antécédents familiaux de SEP, serait discutable. C'est alors qu'il est important de peser sérieusement le rapport bénéfice / risque. Ne pas vacciner un patient exposé à un risque élevé de contamination, parce qu'il a un parent porteur d'une SEP, est-ce raisonnable ? On sait que le risque relatif de développer une SEP est augmenté de 20 à 40 fois chez les apparentés de ces patients par rapport à la population générale (41). Les cas familiaux de sclérose en plaques existent et représentent 10 à 15%. Il est clair qu'il faudrait apporter aux médecins praticiens une meilleure information sur la constitution des groupes à risque (mais pas pratiquer une vaccination de masse). Et au sein de ces différents groupes, il semble alors nécessaire d'évaluer le rapport bénéfice / risque au cas par cas. Le vaccin contre l'hépatite B est déconseillé et non interdit, lorsqu'il existe des maladies démyélinisantes ou dysimmunitaires familiales. Les précautions d'emploi et les mises en garde quand à l'utilisation du vaccin sont déjà émises depuis 1995. En conséquence, "chez les malades atteints de sclérose en plaques et dont les examens sérologiques spécifiques montrent une absence d'immunisation contre le virus HB, le bénéfice de cette vaccination doit être évalué en fonction des risques d'exposition au virus et du risque encouru". (78)



# CONCLUSION

Nous avons donc présenté 14 observations colligées dans le service de neurologie de Nancy, concernant l'apparition de manifestations neurologiques faisant évoquer sans aucun doute une sclérose en plaques dans les suites d'une vaccination contre l'hépatite B. L'analyse de ces observations cliniques montre une répartition par âge et par sexe comparable à celle retrouvée dans la population générale des patients porteurs d'une SEP en l'absence de vaccination (de même que pour l'analyse faite dans la littérature et de Soubeyrand). La répartition topographique des manifestations neurologiques retrouve une prédominance de l'atteinte encéphalique, ce qui est retrouvée dans la maladie décrite dans la littérature "générale" de la SEP. L'analyse des délais de survenue et celle de la distribution des notifications en fonction du rang d'injection ne permettent pas de suggérer une relation de cause à effet entre les deux événements. C'est un argument de plus en faveur d'une probable coïncidence des deux phénomènes chez des patients probablement prédisposés. Le faible effectif de notre population nous incite cependant à être prudent sur l'interprétation du phénomène suggéré.

Concernant l'imputabilité de la vaccination dans la survenue de manifestations démyélinisantes, toutes les conclusions obtenues de la Commission de Pharmacovigilance, mais aussi des différentes études menées en France et en Grande Bretagne, aux Etats Unis, au Canada (dont les plus récentes ont été publiées dans la littérature médicale en février 2001 (6) et (15)), font état à l'heure actuelle de l'absence d'association significative entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'une première poussée de SEP. Ces conclusions sont basées sur des données de notifications spontanées, qui restent inférieures aux cas attendus, en tenant compte bien entendu, d'une sous-évaluation du phénomène par absence de déclaration, ce qui est classique en matière de pharmacovigilance (et qui ne peut être exclu).

Cependant l'infection de l'hépatite B demeure un véritable problème de santé publique en France et dans le monde, par sa fréquence et par sa gravité : 2 milliards de sujets infectés (910.000 en France), 350 millions sont porteurs chroniques (150.000 en France), 1 million meurt par hépatite chronique active, cirrhose ou cancer du foie. Parmi les infections virales, le virus de l'hépatite B tient une place particulière, puisque le virus de l'hépatite B serait 100 fois plus contagieux que le virus du VIH et 10 fois plus que le virus de l'hépatite C d'après les Sociétés Savantes (63). Le traitement préventif de cette infection repose avant tout, sur la prévention des facteurs de risque ( préservatif, seringue à usage unique, moyens de protection en milieu médical), mais aussi sur le vaccin. La vaccination universelle est un moyen sûr de pouvoir éradiquer la maladie (comme pour la coqueluche et la poliomyélite!). Après une perte

de confiance et l'effondrement de la couverture vaccinale, il est nécessaire de restimuler la population et les médecins généralistes, sur qui repose en grande partie l'efficacité d'une recommandation vaccinale. Ils ne doivent plus se laisser impressionner par les rumeurs et les médias, mais ils doivent évaluer le rapport bénéfice / risque au cas par cas, le bénéfice de cette vaccination étant nettement supérieure au risque encouru du vaccin. Il faut rester convaincu des bienfaits d'une vaccination quelle qu'elle soit, et notamment de la vaccination contre l'hépatite B.

Ainsi à Taïwan, pays de forte endémie, la campagne de vaccination contre l'hépatite B a été effectuée sur 500.000 nouveaux-nés. Le résultat est le suivant : la prévalence du portage chronique a diminué de 8% , tout comme l'évolution vers le cancer avec une chute de 75% de l'incidence de l'hépatocarcinome, ce qui montre alors une efficacité du vaccin dans la prévention.(10)

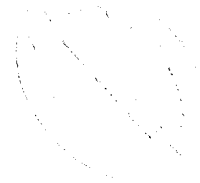
Compte tenu de la situation épidémiologique de l'hépatite B et de l'état actuel de connaissance en matière de vaccination, cette dernière ne doit en aucun cas être remise en cause chez le nourrisson, car aucune manifestation neurologique n'a été signalée chez l'enfant de moins de 7 ans. Il est donc nécessaire de renforcer le message d'une vaccination la plus précoce possible (par sa bonne tolérance et son immunogénicité). On arrête toute vaccination de rattrapage chez le grand enfant et l'adolescent, et notamment la vaccination collective pour les classes de sixième. (4)

La vaccination contre l'hépatite B n'est pas obligatoire pour toute une population d'adultes. Elle reste actuellement une indication "obligatoire" pour des sujets bien définis dans des groupe à risque (personnes de santé exposées et pouvant exposer les patients à un risque de transmission, ceci a été défini par la commission de juillet 98). Il convient alors d'apporter à tout médecin praticien, une meilleure information sur la constitution des différents groupes à risque (annexe). Est-ce que ces messages sont déjà passés à l'heure actuelle ?

Concernant les sujets ayant des antécédents personnels ou familiaux de sclérose en plaques mais aussi de maladies dysimmunitaires, il convient d'être prudent et de ne pas recommander la vaccination contre l'hépatite B. Cette précaution est déjà mentionnée depuis 1995 dans le Vidal dans le chapitre des "précautions d'emploi".(78)

Si la susceptibilité génétique peut maintenant être abordée grâce aux progrès de la génétique humaine, la véritable étiologie de la SEP reste encore inconnue. La SEP reste multifactorielle et les agents infectieux comme les virus ont fait l'objet de nombreuses investigations qui se sont révélées négatives.

Certes le risque "nul" en médecine n'existe pas. La prévention et la politique vaccinale contre le virus de l'hépatite B reste nécessaire et ne doit pas être remise en question. Ce sont les 2 moyens principaux pour essayer d'éradiquer l'hépatite B. Les études menées jusqu'à ce jour dont les 2 dernières de février 2001, argumentent l'innocuité du vaccin contre l'hépatite B (quelqu'il soit) dans le cadre de la survenue de la sclérose en plaques. Concernant les cas de SEP décrits après une vaccination, nous savons qu'un petit nombre de personnes présente une prédisposition génétique à développer la SEP. Ceci nous incite d'autant plus à rechercher chez ces patients des facteurs précis pouvant faire discuter d'une vaccination quelle qu'elle soit. Il convient alors de définir au cas par cas le rapport bénéfice / risque d'une vaccination : le bénéfice doit être évalué en fonction des risques d'exposition au virus, et bien sur du risque encouru.



# **ANNEXE**

# **DEFINITION DES GROUPES A RISQUE POUR LA VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B.**

( après la réunion de juin 1998, en accord avec le Comité technique des vaccinations  
et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France)

## **I LES GROUPES DITS A HAUT RISQUE :**

- \_ personnels des établissements de soins et de prévention.
- \_ les sujets susceptibles d'être transfusés : hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe.
- \_ les toxicomanes.
- \_ l'entourage d'un patient infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'AgHBs.
- \_ les partenaires sexuels d'un sujet porteur chronique de l'AgHBs.
- \_ les nouveau-nés de mère porteuse de l' AgHBs.
- \_ les personnes susceptibles d'être en contact direct ou indirect, avec des patients et/ou du sang : professionnels de la santé, pompiers, policiers, éboueurs, gardiens de prison, secouristes, égoutiers,....etc.

## **II LES GROUPES DITS A RISQUE :**

- \_ les enfants vivants en institution.
- \_ la jeunesse handicapée.
- \_ enfants et adultes en institution psychiatrique.
- \_ enfants accueillis en collectivité (crèches et maternelles).
- \_ les sujets à partenaires sexuels multiples.
- \_ les voyageurs et résidents en zone de moyenne et forte endémie (le risque doit être évalué au cas par cas en fonction de la durée et des conditions du voyage, et du type d'activité sur place).

TABLEAU XII. ÉCHELLE DE COTATION DU HANDICAP (EDSS)

- 0. Examen neurologique normal (tous les paramètres fonctionnels (PF) à 0 ; le niveau du PF mental peut être coté à 1).
- 1. Pas de handicap, signes minimum dans un des PF (c'est-à-dire niveau 1 sauf PF mental).
- 1.5. Pas de handicap, signes minimum au niveau de plus d'un des PF (plus d'un niveau 1 à l'exclusion du PF mental).
- 2. Handicap minimum au niveau de deux PF (un niveau 2, les autres niveaux 0 et 1).
- 2.5. Handicap minimum au niveau de deux PF (deux niveaux 2, les autres niveaux 0 et 1).
- 3. Handicap modéré au niveau d'un PF (un PF à 3, les autres à 0 ou 1), ou handicap léger au niveau de 3 ou 4 PF (3/4 PF à 2, les autres à 0 ou 1), pas de problème de déambulation.
- 3.5. Pas de problème de déambulation mais handicap modéré au niveau d'un PF (un à 3) et 1 ou 2 PF à 2, ou 2 PF à 3, ou 5 PF à 2
- 4. Pas de problème de déambulation (sans aide), indépendant, debout 12 heures par jour en dépit d'un handicap relativement sévère consistant en un PF à 4 (les autres à 0 ou 1), ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 mètres sans aide et sans repos.
- 4.5. Déambulation sans aide, debout la plupart du temps durant la journée, capable de travailler une journée entière, peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale, handicap relativement sévère habituellement caractérisé par un PF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des grades précédents. Capable de marcher 300 mètres sans aide et sans repos.
- 5. Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200 mètres, handicap suffisamment sévère pour altérer les activités de tous les jours (habituellement, les PF sont à 5 pour un, les autres à 0 ou 1), ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.
- 5.5. Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 mètres, handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée.
- 6. Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire.
- 6.5. Aide permanente et bilatérale (cane, canne anglaise, béquilles) nécessaire pour marcher 20 mètres sans s'arrêter.
- 7. Ne peut marcher plus de 5 mètres avec aide, essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert, est au fauteuil roulant au moins 12 heures par jour.
- 7.5. Incapable de faire quelques pas, strictement confiné au fauteuil roulant, a parfois besoin d'une aide pour le transfert, peut faire avancer lui-même son fauteuil, ne peut y rester toute la journée, peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.
- 8. Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené au fauteuil par une autre personne, peut rester hors du lit la majeure partie de la journée, conserve la plupart des fonctions élémentaires, conserve en général l'usage effectif des bras.
- 8.5. Confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras, conserve quelques fonctions élémentaires.
- 9. Patient grabataire, peut communiquer et manger.
- 9.5. Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer.
- 10. Décès lié à la SEP.

# **BIBLIOGRAPHIE**



1-AGENCE DU MEDICAMENT - COMMISSION DE PHARMACOVIGILANCE.

Extrait du procès verbal de la réunion du 10 juillet 1997.

2-AGENCE DU MEDICAMENT - DIRECTION DE L'EVALUATION.

Unité de pharmacovigilance : Vaccins contre l'hépatite B. Données nationales de pharmacovigilance.

Communiqué du 21 septembre 1998.

3-AGENCE DU MEDICAMENT - DIRECTION GENERALE DE LA SANTE.

Communiqué de presse ; 13 décembre 1996.

4 -AGENCE DU MEDICAMENT.

Vaccination anti-hépatite B. Mise à jours des données et des études de pharmacovigilance.

Communiqué de presse ; 6 mars 2000.

5 -ALBITAR S., BOURGEON B., GENIN R., FEN-CHONG M., N'GUYEN P.,  
SERVEAUX M.O., ATCHIA H., SCHOHN D.

Bilateral retrobulbar optic neuritis with hepatitis B vaccination.

Nephrol. Dial. Transplant. 1997 ; 12 : 2169-70.

6-ASCHERIO A., ZHANG S.M., HERNAN M.A., OLEK M.J., COPLAN P.M.,  
BRODOVICZ K., WALKER A.M.

Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis.

New Engl. J. Med. 2001 ; 344 : 327-32.

7-BARGOIN V.

Pas d'association retrouvée entre des vaccins et le développement d'une SEP.

Quotid. Med. 2001 ; 6847.

8 -BARRAUD H., BRONOWICKI J.P., MOUGENEL J.L., WATELET J., CHONE L.,  
HUDZIAK H., BIGARD M.C.

Vaccination contre l'hépatite B en France. Hépatogastro. 2000 ; 7 (4) : 271-78.

9 -BATY V.

Vaccination anti-hépatite B. Les faits ...

Ann. Med. Nancy Lorraine 1999 ; 38 : 19-20.

10 -BEGAUD B.

Vaccin contre l'hépatite B et SEP.

Concours Med. 2000 ; 122 : 917.

11 -BERGER P., MICALLET J., BARRAU K., MANUEL C., AUQUIER P.

Vaccination anti-hépatite B : après la décision du Secrétaire d'Etat à la Santé.

Presse Med. 1999 ; 28 (31) :1702-6.

12 -BERKMAN N.

Un cas d'occlusion parcellaire et unilatérale de la veine centrale de la rétine au décours d'une vaccination contre l'hépatite B.

Presse Med. 1997 ; 26 : 670.

13 -BERKMAN N., BENZARTI T., DHAOUI R., MOULY P.

Neuro-papillite bilatérale au décours d'une vaccination contre l'hépatite B.

Presse Med. 1996 ; 25 (28) : 1301.

14 -BRUCKER G.

Point sur la vaccination contre l'hépatite B. Note à l'attention de Bernard Kouchner.

30 Septembre 1998.

15 -CONFAVREUX C., SUISSA S., SADDIER P., BOURDES V., VUKUSIC S.

Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis.

New Engl. J. Med. 2001 ; 344 : 319-26.

16 -COUSTANS M., BRUNET P., DE MARCO O., LE PAGE E., CHAPERON J., EDAN G.

Demyelinating disease and hepatitis B vaccination : survey of 735 patients seen at MS clinic.

Neurol. 2000 ; 54 (suppl.3) : A165.

17 -Décret n° 92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal.

Journal officiel du 16 février 1992.

18 -DEISENHAMMER F., POHL P., BOSCH S., SCHMIDAUER C.

Acute cerebellar ataxia after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine.

Acta. Neurol. Scand. 1994 ; 89 : 462-3.

19-DELBREL X., NEAU D., FACH J., MICHEAU M., LAMARQUE P., VERGNES J.P.,  
LE BRAS M., LONGY BOURSIER M.

Manifestations auto-immunes et vaccinations.

Rev. Med. Int. 1997 ; 18 suppl 5 : 480.

20 -DENIS F., GOUDEAU A., AUFRERE A.

Couverture vaccinale contre l'hépatite B en France en 1996.

Bull. Soc. Pathol. Exot. 1998 ; 91 : 37-40.

21 -DIRECTION GENERALE DE LA SANTE. Avis du comité technique des vaccinations et de la section des maladies transmissibles du Conseil supérieur d'hygiène publique de France concernant la vaccination contre l'hépatite B.

Bull. Epidémiol. Hebd. 1998 ; 31 : 133-4.

22 -DOBSON S., SCHEIFELE D., BELL A.

Assesment of a universal school-based hepatitis B vaccination program.

J. Am. Med. Assoc. 1995 ; 274 : 1209-13.

23 -DURAND J.M.

Vaccination contre l'hépatite B : précautions à prendre.

Presse Med. 1997 ; 26 (15) : 719.

24 -ERLINGER S.

Vaccination contre l'hépatite B. Beaucoup plus d'avantages que d'inconvénients.

Presse Med. 1997 ; 26 (2) : 60-1.

25 -FLEDELIUS H.C.

Unilateral papilloedema after hepatitis B vaccination in a migraine patient : a case report.

Act. Ophthalmol. Scand. 1999 ; 77 : 722-4.

26 -GANRY O., LERAILLER F., VERCELLETTO M., CHIFFOLEAU A., LAROUSSE C.

Paralysie faciale périphérique faisant suite à une vaccination contre l'hépatite B.

Thérapie 1992 ; 47 : 437-8.

27 -GISSEROT O., CARSUZAA F., MARLIER S., MORAND J.J., MARROT E.

Lichen plan après vaccination contre l'hépatite B. Trois nouvelles observations.

Presse Med. 1997 ; 26 (16) : 760.

28 -GOUD O., LYON-CAEN O.

Sclérose en plaques et vaccination contre le virus de l'hépatite B.

Rev. Neurol. 1998 ; 154 : 205-207.

29 -GRAN B., BIELEKOVA B., McFARLAND H.F, MARTIN R.

Development of Multiple Sclerosis after Hepatitis B Vaccination : an immunologic case report.

Neurology 2000 ; 54 (suppl.3) : A164.

30 -GRANEL B., DISDIER P., DEVINF., SWIADER L., RISS J.M., COUPIER L., HARLE J.R., JOUGLARD J., WEILLER P.J.

Occlusion de la veine centrale de la rétine après vaccination contre l'hépatite B par vaccin recombinant.

Presse Med. 1997 ; 26 (2) : 62-65.

31 -GREZARD P., CHEFAI M., PHILIPPOT V., PERROT H., FAISANT M.

Lupus érythémateux cutané et aphtose buccale après vaccination contre l'hépatite B chez un enfant âgé de 6 ans.

Ann. Dermatol. Venereol. 1996 ; 123 : 657-9.

32 -HANSLIK T., BOULARD J.C., BAGLIN A.

Vaccination et maladies immunologiques.

Rev. Med. Int. 1996 ; 17 : 17-20

- 33 -HEINZLEF O., MOGULEWSKI A., ROULLET E.  
Méningite aiguë aseptique après vaccination contre l'hépatite B.  
Presse Med. 1997 ; 26 (7) : 328.
- 34 -HERROENLEN L., DE KEYSER J., EBINGER G.  
Central nervous system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine.  
Lancet 1991 ; 338 : 1174-5.
- 35 -HOLT S., HUDGINS D., KRISHNAN K.R., CRITCHELY E.M.R.  
Diffuse myelitis associated with rubella vaccination.  
Br. Med. J. 1976 ; 2 : 1037-8.
- 36 -KERLEAU J.M., LEVESQUE H., LAIR G., LECOMTE F., CARRARA O., COURTOIS H.  
La vaccination contre l'hépatite B est-elle une nouvelle cause de vascularite nécrosante?  
Rev. Med. Int. 1997 ; 18 : 491-2.
- 37 -KLAPANSKI G., RETORNAZ F., DURAND J.M., SOUBEYRAND J.  
Central nervous system demyelination after vaccination against hepatitis B and HLA haplotype.  
J. Neurol. Neurosurg. Psy. 1995 ; 58 : 758-9.
- 38 -La sclérose en plaques et la justice.  
Art. J. Est Répub. du 19 septembre 2000.
- 39 -LE HELLO C., COHEN P., GUILLEVIN L.  
Vascularite leucocytoclasique après une vaccination contre l'hépatite B.  
Rev. Med. Int. 1995 ; 16 suppl. 1 : 5s-10s.
- 40 -LEVY-BRUHL D., REBIERE I., DESENCLOS J.C., DRUCKER J.  
Comparaison entre les risques de premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës et les bénéfices de la vaccination contre l'hépatite B.  
Bull. Epidémiol. Hebd. 1999 ; 9 : 33-5.

41 -LYON-CAEN O., CLANET M.

La sclérose en plaques. Pathologie-science.

John Libbey Eurotext 1997.

42 -McMAHON B.J., HELMINIAK C., WAINWRIGHT R.B., BULKOW L., TRIMBLE B.A., WAINWRIGHT K.

Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43.618 persons.

Am. J. Med. 1992 ; 92 : 254-6.

43 -MAHASSIN F., ALGAYRES J.P., VALMARY J., BILI H., COUTANT G., BEQUET D., DALY J.P.

Myélite aiguë après vaccination contre l'hépatite B.

Presse Med 1993 ; 22 (40) : 1997-8.

44 -MANNA R., DE SANTIS A., OLIVIERO A., CARNEVALE A., CAPUTO S., PAHOR M., LAUDISIO A., GASBARRINI G.

Leucoencephalitis after recombinant hepatitis B vaccine.

J. Hepatol. 1996 ; 24 : 764-5.

45 -MARSAUDON E., BARRAULT M.F.

Réaction méningée après vaccination contre l'hépatite B.

Presse Med. 1996 ; 25 (32) : 1561-2.

46 -MINISTERE DE L'EMPLOI ET DE LA SOLIDARITE.

Indemnisation pour vaccination contre l'hépatite B.

Communiqué de presse ; 25 mai 2000.

47 -MINISTERE DU TRAVAIL ET DES AFFAIRES SOCIALES, DIRECTION GENERALE DE LA SANTE, AGENCE DU MEDICAMENT.

Communiqué de presse : 7 janvier 1999.

48 -MONTEYNE P., ANDRE F.E.

Is there a causal link between hepatitis B vaccination and multiple sclerosis ?

Vaccine 2000 ; 18 (19) : 1994-2001.

49 -NADLER J.P.

Multiple sclérosis and hépatitis B vaccination.

Clin. Infect. Dis. 1996 ; 17 (suppl. 1) : 142s.

50 -NEAU D., LAHARIE D., ZERBIB F., LONGY-BOURSIER M., LE BRAS M.

Vascularite grave après vaccination contre l'hépatite B : une observation.

Rev. Med. Int. 1996 ; 17 suppl. 1 : 142s.

51 -NIU M.T., DAVID D.M., ELLENBERG S.

Recombinant hepatitis B vaccination of neonates and infants : emerging safety data from the Vaccine Events Reporting System.

Pediatr. Infect. Dis. J. 1996 ; 15 : 771-6.

52 -NUTINI M.T., MARIE F.N., LOUCQ C., TRON F.

Hepatitis B vaccine : clinical experience and safety.

Lancet 1983 ; ii : 1301.

53 -PEYRIERE H., HILLAIRE-BUYS D., PONS M., NAVARRE C., DAVY J.M.,  
BLAYAC J.P.

Péricardite aiguë après vaccination contre l'hépatite B : un effet à connaître.

Rev. Med. Int. 1997 ; 18 : 675-6.

54 -PIRMOHAMED M., WINSTANLEY P.

Hepatitis B vaccine and neurotoxicity.

Postgrad. Med. J. 1997 ; 73 (861) : 462-3.

55 -POIRRIEZ J.

Quelques commentaires sur la vaccination contre l'hépatite B en France.

Presse Med., 1999 ; 28 (23) : 1242-4.

56 -POULLIN P., GABRIEL B.

Purpura thrombocytopenique auto-immun après vaccination contre l'hépatite B. A propos de deux observations.

Rev. Med. Int. 1994 ; 15 (suppl. 3) : 425s.

57 -RENARD J.L., GUILLAMO J.S., RAMIREZ J.M., TAILLIA H., FELTEN D.,  
BUISSON Y.

Myélite transverse aiguë cervicale après vaccination contre le virus de l'hépatite B.

Presse Med. 1999 ; 28 (24) : 1290-2.

58 -RIBERA E.F., DUTKA A.

Polyneuropathy associated with administration of hepatitis B vaccine.

N. Engl. J. Med. 1983 ; 309 (10) : 614-5.

59 -RUBIN V., PETIT A., BOUSCARAT F., GAULIER A., CRICKX B., SIGAL M.,  
BELAICH S.

Deux cas de vascularite cutanée après vaccination contre l'hépatite B.

Ann. Dermatol. Veneorol. 1996 ; suppl. : 181.

60 -SENEJOUX A., ROULOT D., BELIN C., TSAKIRIS L., RAUTUREAU J., COSTE T.

Myélite aiguë après immunisation contre l'hépatite B par un vaccin recombinant.

Gastroenterol. Clin. Biol. 1996 ; 20 : 401-2.

61 -SHAW F.E., GRAHAM D.J., GUESS H.A., MILSTIEN J.B., JOHNSON J.M., SCHATZ  
G.C., HADLER S.C., KURITSKY J.N., HINER E.E., BREGMAN D.J., MAYNARD J.E.

Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B  
vaccination.

Am. J. Epidemiol. 1988 ; 127 (2) : 337-51.

62 -SICARD D.

Vaccination contre l'hépatite B ou lâcher la proie pour l'ombre.

Rev. Med. Int. 1999 ; 20 : 119-20.

63 -SITE INTERNET DU MINISTERE DE L'EMPLOI ET DE LA SOLIDARITE.

www. santé. gov. fr. Rubrique actualités, dossier de presse.

64 -SONG H.K., KIM H.C., YUN Y.H.

Acute myelitis after hepatitis B vaccination.

J. Korean Med. Sci. 1997 ; 12 (3) : 249-51.



65 -SOUBEYRAND B.

Vaccination contre l'hépatite B. A propos d'éventuels effets neurologiques indésirables.

Quotid. Med. 1997 ; 6020.

66 -SOUBEYRAND B., BOISNARD F., BRUEL M., DEBOIS H., DELATTRE D., GAUTHIER A., SOUM S., THEBAULT C.

Pathologies démyélinisantes du système nerveux central rapportées après vaccination hépatite B par Genhevac B. Bilan de dix années de notifications spontanées (1989-1998).

Presse Med. 2000 ; 29 (14) : 775-80.

67 -STEWART O., CHANG B., BRADBURY J.

Simultaneous administration of hepatitis B and polio vaccines associated with bilateral optic neuritis.

British J. Ophthalmol. 1999 ; 83 : 1200-1.

68 -STURKENBOOM M.C., WOLFSON C.; ROULLET E., HEINZLEF O., ABENHAIM L.

Demyelination, Multiple Sclerosis, and Hepatitis B vaccination : a population-based study in the UK.

Neurol. 2000 ; 54 (suppl.3) : A166.

69 -TALBOT P.

Implication des virus dans la sclérose en plaques.

Med. Sci. 1995 ; 6 (11) : 837-43.

70 -TARTAGLINO L.M, HEIMAN-PATTERSON T., FRIEDMAN D.P., FLANDERS A.E.

MR imaging in a case of postvaccination myelitis.

Am. J.Neuroradiol. 1995; 16 : 581-2.

71 -TREVES R., LACOSTE L., BONTOUX D. , PITROU E., BERTIN P., BONNET C.

Polyarthrite rhumatoïde nodulaire érosive déclenchée par une vaccination contre l'hépatite B.

Presse Med. 1997 ; 26 (14) : 670.

72 -TREVISANI F., GATTINARA G.C., CARACENI P., BERNARDI M., ALBERTONI F.,  
D'ALESSANDRO R., ELIA L., GASBARRINI G.

Transverse myelitis following hepatitis B vaccination.

J. Hepatol., 1993 ; 19 : 317-8.

73 -TOURBAH A., GOUT O., LIBLAU R., LYON-CAEN O., BOUGNIOT C., IBA-ZIZEN  
M.T., CABANIS E.A.

Encephalitis after hepatitis B vaccination.

Neurology 1999 ; 53 (2) : 396-401.

74 -TOUZE E., GOUT O., VERDIER-TAILLEFER M.H., LYON-CAEN O.,  
ALPEROVITCH A.

Premier épisode de démyélinisation du système nerveux central et vaccination contre l'hépatite  
B. Etude cas-témoins pilote.

Rev. Neurol. 2000 ; 156 (3) : 242-6.

75 -Vaccin contre l'hépatite B : huit victimes indemnisées.

Art. J. Est. Répub. du 26 mai 2000.

76 -Vaccin hépatite B et SEP : un rapport demandé à deux experts.

Quotid. Med. 1998 ; 6226 : 12.

77 -VERMERSCH P.

Sclérose en plaques. Epidémiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution.

Rev. Prat. 2000 ; 50 : 189-97.

78 -VIDAL, dictionnaire des spécialités pharmaceutique, 2000.

79 -WOLF F., GREZARD P., BERARD F., CLAVEL G., PERROT H.

Granulome annulaire au cours de la vaccination contre l'hépatite B.

Ann. Dermatol. Venereol. 1997 ; suppl. : 195.

VU

NANCY, le **21 MARS 2001**

Le Président de Thèse

Professeur **M. WEBER**

NANCY, le **3 MAI 2001**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **14 MAI 2001**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

---

RESUME DE LA THESE

Nous rapportons et analysons les données de 14 observations nancéennes, dans lesquelles sauf survenues des manifestations neurologiques faisant évoquer une sclérose en plaques dans les suites d'une vaccination contre le virus de l'hépatite B. La sclérose en plaques est une pathologie inflammatoire du système nerveux central, dont la cause reste inconnue, bien qu'elle implique à la fois une susceptibilité génétique et des facteurs liés à l'environnement. L'infection de l'hépatite B est un véritable problème de santé publique. La vaccination pourrait être un moyen sûr d'éradiquer le virus. En raison de la constatation d'atteintes neurologiques à type de sclérose en plaques, différentes études furent menées (enquêtes de pharmacovigilance, analyse bénéfice/risque, études cas-témoins dont deux ont publié leurs conclusions en 2001). Les résultats de notre analyse, confrontés aux données dans la littérature et plus particulièrement à une étude menée sur 10 ans, ne permettent pas de conclure en une relation entre la vaccination contre le virus de l'hépatite B et la survenue d'une sclérose en plaques, sans l'exclure avec certitude chez certains patients ayant un terrain prédisposé. Le bénéfice d'une vaccination est supérieur à son éventuel risque. La stratégie vaccinale actuelle, avec toutes les précautions, ne doit pas être remise en cause.

---

TITRE EN ANGLAIS :

**MULTIPLE SCLEROSIS AND HEPATITIS B VACCINATION .  
14 cas reports.**

---

THESE : MEDECINE GENERALE – ANNEE 2001

---

MOTS CLEFS : sclérose en plaques – vaccination contre le virus de l'hépatite B – susceptibilité génétique – stratégie vaccinale.

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R :

**Faculté de Médecine de Nancy**  
9, avenue de la forêt de Haye  
54505 – VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---