

Rapport des experts de l'ALFEDIAM

ABSENCE DE PREUVES POUR UN LIEN POSSIBLE ENTRE VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE VIRALE B ET SURVENUE D'UN DIABÈTE DE TYPE 1

Rapport d'un groupe d'experts de l'ALFEDIAM*


C. THIVOLET, B. VIALETTES, C. BOITARD, J. BRINGER

De façon à répondre aux craintes soulevées dans le public par le risque de maladies autoimmunes et notamment de diabète de type 1 (insulino-dépendant) après la vaccination de l'hépatite B, un groupe d'experts a été désigné par le président de l'ALFEDIAM, le Professeur Philippe Vague, pour faire la synthèse à la fois des cas observés ainsi que de l'information disponible à ce sujet. La méthodologie du rapport a consisté en plusieurs recherches MEDLINE, des réunions avec les représentants de l'unité de Pharmacovigilance AFSSAPS (anciennement Agence du Médicament), l'analyse des 28 observations signalées au 31/12/98. Ce document représente donc la position de l'ALFEDIAM, dans l'état actuel des connaissances disponibles.

■ ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

Le diabète de type 1 survient principalement chez l'enfant ou l'adulte jeune. Il y a de nombreux arguments en faveur de sa nature autoimmune [1]. La plupart des sujets qui développent un diabète de type 1 ont des anticorps contre des antigènes de la cellule bêta avant le début clinique de la maladie [2]. Des biopsies [3] et l'analyse histologique post-mortem [4, 5] de pancréas de sujets débutant un diabète de type 1, révèlent des infiltrations des îlots compatibles avec un

mécanisme autoimmun. Cette destruction autoimmune des cellules bêta survient sur un terrain génétique de prédisposition en partie liée à des régions du système d'histocompatibilité de classe II [6], où l'environnement joue un rôle déterminant. Les variations géographiques d'incidence de la maladie, le degré de concordance inférieur à 40 % entre jumeaux monozygotes [7, 8], l'étude des modèles expérimentaux suggèrent l'intervention de facteurs d'environnement, comme la température, l'alimentation, et certaines infections virales dans l'enfance. Dans les deux modèles expérimentaux de diabète autoimmun spontané, la souris NOD et le rat BB, l'incidence du diabète varie lors de certaines conditions nutritionnelles [9] et augmente en conditions d'élevage contrôlées parallèlement à la réduction de la concentration des pathogènes dans le milieu ambiant [10]. Ces observations suggèrent que les infections inhibent le développement de l'autoimmunité anti-cellules bêta malgré la prédisposition génétique. Chez l'homme, le rôle des facteurs infectieux n'a pas été clairement démontré [11]. L'argument le plus évident reste celui de la rubéole congénitale entraînant une forte prévalence proche de 20 % de diabète de type 1. Le rôle des entérovirus a été longtemps suspecté. La fréquence des anticorps anti-entérovirus [12], l'isolement d'un virus coxsackie dans le pancréas d'un enfant nouvellement diabétique transmettant le diabète à un animal [13], l'existence d'homologies de séquences entre coxsackie B4 et la glutamate décarboxylase 65 humaine [14] sont des éléments suggérant une association. Les hypothèses d'une réaction antigénique croisée ou d'une toxicité directe sont discutées [15]. L'incidence du diabète de type 1 est en hausse dans les pays occidentaux [16], sans lien apparent avec l'introduction de nouvelles stratégies vaccinales.

 : C. Thivolet, Service d'Endocrinologie, Hôpital Edouard Herriot, 69003 Lyon.
Received : 21 juillet 1999

* Groupe d'experts constitué par C. THIVOLET (Lyon), B. VIALETTES (Marseille), C. BOITARD (Paris), J. BRINGER (Montpellier).

En France, la stratégie vaccinale contre l'hépatite B a été mise en place au cours des années 1993-1994 suivant les recommandations du Conseil supérieur d'Hygiène publique selon les principes suivants : vaccination des groupes à risque, des nourrissons, des préadolescents en milieu scolaire. Le gouvernement français a lancé cette campagne pour les collégiens lors de la rentrée en classe de 6^e pour l'année scolaire 1994-1995. Cette vaccination n'est obligatoire que pour les professions de Santé. A ce jour, on estime que 26 millions de français sont vaccinés contre l'hépatite B dont 7 300 000 enfants de moins de 15 ans et 1 200 000 nourrissons. Le nombre d'enfants vaccinés dans le cadre de la campagne scolaire est estimé à 3 millions. On estime qu'en France, la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs est de 0,2 %, que le nombre de porteurs chroniques de l'HBs est de 100 000, qu'il existe 3 000 nouveaux cas d'hépatite aiguë (1996), 1 000 nouveaux cas d'hépatites chroniques par an, 15 hépatites fulminantes (1993) et que la mortalité annuelle est estimée à 1 000 décès (chiffres du ministère de l'emploi et de la solidarité, octobre 1998). A la suite de quelques cas de patients ayant présenté des troubles neurologiques dans les suites de la vaccination contre l'hépatite B, plusieurs enquêtes nationales ont été initiées, et deux études cas témoins étudiant le lien éventuel entre affection démyélinisante et vaccination contre l'hépatite B ont été mises en place.

■ ANALYSE DES 28 OBSERVATIONS DE DIABÈTES SURVENUS APRÈS UNE VACCINATION DE L'HÉPATITE B DÉCLARÉS A L'UNITÉ DE PHARMACOVIGILANCE DE L'AFSSAPS AU 31 DÉCEMBRE 1998

En plus des maladies démyélinisantes, d'autres pathologies ont été signalées dans les suites de la vaccination contre l'hépatite B dont certains cas de diabètes. Au 31/12/98, 28 cas de diabètes ont été rapportés. Les caractéristiques cliniques et immunologiques disponibles figurent dans le *tableau I*. L'analyse de ces cas révèle une extrême hétérogénéité, impression renforcée par les données manquantes notamment sur le plan génétique et immunologique. La deuxième constatation est l'absence de reproductibilité dans le délai de survenue, pouvant être de quelques jours à plusieurs années. Dans 3 cas, le diabète est survenu sur un terrain génétique de risque de type DR3-DR4, combinaison allélique rencontré dans moins de 1 % de la population générale et chez 45 % des diabétiques de type 1. Chez ces 3 sujets, les anticorps anti-îlots étaient positifs et deux d'entre eux avaient un apparenté du premier degré présentant un diabète de type 1. Au total ces 3 cas de diabètes correspondent à des

diabètes de type 1 auto-immun. Le diabète a été constaté chez 2 autres apparentés de diabétiques de type 1 et chez un apparenté d'un sujet ICA+. L'absence de données HLA chez l'ensemble des 28 sujets rend difficile une analyse détaillée. Toutefois, dans 6 cas (21 %) il existait déjà un terrain génétique de risque. Dans 4 cas, le délai entre la vaccination et le diabète excède 20 mois et dans 5 cas, il est au contraire inférieur à 1 mois. L'âge de survenue du diabète dans ces 28 observations diverge légèrement des résultats des études épidémiologiques françaises. En effet, 3/28 cas (10,7 %) sont survenus avant 5 ans, 1/28 (3,6 %) entre 5 et 10 ans, 11/28 (39,3 %) entre 10-15 ans, 5/28 (17,9 %) entre 15 et 20 ans, 6/28 (21,4 %) entre 20 et 25 ans et 2/28 (7,1 %) au-delà de 30 ans. Il faut remarquer l'absence d'augmentation de cas signalés pour une tranche d'âge donnée et il est même surprenant de constater une faible proportion de cas signalés entre 5 et 10 ans, sachant que l'incidence dans cette tranche d'âge est de $8/10^5$ enfants soit 27,8 % des diabétiques [17].

■ DISCUSSION

Il a été suggéré en 1995 devant quelques observations cliniques en Nouvelle Zélande [18, 19], que la vaccination des enfants pouvait augmenter le risque de survenue de diabète de type I. D.C. Classen a rapporté chez le rat BB [19] que l'administration du vaccin diphtérique-tétanique-coquelucheux à 8 semaines ne prévenait pas la survenue d'un diabète contrairement à une administration du vaccin avant 2 semaines. Le type et la période de vaccination semblaient en cause. S'appuyant sur les données du registre des diabétiques de Christchurch en Nouvelle-Zélande, D.C. Classen soutient également que, depuis l'introduction de la vaccination hépatite B en 1988, l'incidence du diabète a augmenté : elle serait passée de 11,2 cas pour 100 000 et par an entre 1982 et 1987 à 18,2 cas pour 100 000 et par an entre 1989 et 1991 [20]. La mise en garde formulée par DC Classen n'apparaît pas justifiée par l'interprétation du registre d'Auckland comme l'ont souligné plusieurs experts [21]. De même, une autre étude effectuée sur les registres de Canterbury en Nouvelle-Zélande [22], n'indique pas d'évidence statistique pour soit attribuer les nouveaux cas de diabètes aux changements de conditions vaccinales avec l'utilisation d'un vaccin recombinant à l'âge de 6 semaines depuis 1989, soit mettre en évidence un effet protecteur de la vaccination à la naissance.

La question « Vaccination de l'enfant et diabète » a fait l'objet d'un colloque organisé par l'Institut de la tolérance vaccinale des USA (« Institute for Vaccine Safety ») du Johns Hopkins School of Public Health à Baltimore le 20 mars 1998 [23]. Au cours de ce colloque se sont réunis des experts de la physiopathologie du diabète, des maladies auto-immunes, de l'épi-

démiologie, de biostatistique, des vaccins et de leur tolérance. La principale conclusion de ce colloque est qu'il n'existait aucune donnée montrant qu'un vaccin, quel qu'il soit, augmentait le risque de survenue de diabète chez l'homme.

Il a été notamment souligné par les experts que :

- La méthodologie employée pour l'analyse des données finlandaises présentées par D.C. Classen n'était pas correcte,

- Les données d'un suivi sur dix ans des enfants finnois n'ont pas permis de mettre en évidence une

incidence du diabète différente chez les enfants qui ont reçu une injection à 14 mois de celle observée chez ceux qui ont été vaccinés à 3, 4, et 6 mois

- L'incidence du diabète a augmenté de la même façon dans les pays qui ont introduit de nouvelles vaccinations comme dans ceux qui ne l'ont pas fait, ce qui n'est pas en faveur de l'hypothèse d'un rôle possible de la vaccination dans cette argumentation,

- Aucune des études cas témoins (non encore publiées) conduites chez les enfants ne montre une incidence différente du diabète entre les vaccinés et les témoins,

TABLEAU I. Caractéristiques des 28 cas de diabètes signalés à l'AFSSAPS (anciennement Agence du Médicament) au 31/12/98 dans les suites d'une vaccination contre l'hépatite B.

Age	M/F	Délai (mois)	HLA DR	ICA+	GAD	IA2	Insuline	atcd diab
14.1	M	0.4	DR3-DR4	+		+	+	+
12	-	12					+	+
19.8	M	5.7		-			-	-
13	F	?					?	-
21.7	M	0.8					+	type2
9.7	F	1		+			+	type2
20.2	F	0.4	DR4				+	-
13	F	6.5					+	?
24	F	21					+	+
1,7	F	2.5		+			+	-
21	F	1.2					+	-
16.7	M	1.5					+	-
3.2	m	9.8	DR3-DR4	+			+	-
40.7	M	21					?	intol gluc
16.8	M	2.2					+	?
11.3	F	5	DR1-DR3	+			+	-
23.4	M	3.1					+	?
11.5	F	12					?	?
20	M	0.15					+	?
31	F	0.3					+	-
11	M	1.5					+	?
17.8	-	21	DR3-DR4	+			+	+
13.1	M	30					+	frere ICA+
18.3	F	5		-			+	?
13.1	M	4.8					+	-
1.3	F	3					+	type2
11	f	14		+			+	?
14.3	M	2.8					?	-

- Les données préliminaires obtenues à partir d'une étude de cohorte conduite chez des enfants à risque de développer un diabète ne montre pas, chez les enfants qui développent des anticorps anti-îlots de Langerhans, un historique vaccinal différent de celui des enfants témoins, quels que soient la nature des vaccins reçus, le nombre d'injections ou l'âge au moment de la vaccination,

- Les résultats préliminaires d'une étude cas témoin conduite par le CDC, bien que ne pouvant formellement exclure un possible lien, ne montrent pas d'association statistiquement significative entre la vaccination hépatite B et la survenue d'un diabète chez l'enfant [23].

- Aucune association n'a été trouvée entre la vaccination hépatite B et la survenue d'un diabète par l'étude conduite par J. Willis en Nouvelle-Zélande.

Par ailleurs, Karvonen *et al.* ont analysé dans cette perspective, les données de tolérance issues de l'étude contrôlée et randomisée d'efficacité de la vaccination *Haemophilus influenzae* type b qui a été conduite en Finlande de 1985 à 1987 chez des enfants de moins de 5 ans [24]. Leurs résultats ne montrent pas d'association entre l'incidence du diabète et l'introduction de ce nouvel antigène, et ce quel que soit l'âge de vaccination.

Enfin, une évaluation de l'incidence cumulée du diabète de type I survenant avant l'âge de 12 ans à partir de la comparaison de deux cohortes aux Etats-Unis, n'a pas montré de différence d'incidence du diabète dans la cohorte à forte couverture vaccinale coquelucheuse par rapport à la cohorte de faible couverture vaccinale [25].

Plus récemment [26] une analyse détaillée de la littérature internationale a été faite par T. Jefferson et V. Demicheli. A partir d'une sélection de 12 vastes études contrôlées randomisées et de deux méta-analyses, il ne leur a pas été possible d'identifier une preuve quelconque permettant de soutenir l'existence d'un lien de cause à effet entre la vaccination et la survenue d'un diabète de type I.

En raison de l'étiologie ourlienne possible du diabète, la question de la survenue de diabète dans les suites de la vaccination ourlienne a été particulièrement étudiée. L'évaluation précise et détaillée des données disponibles (cliniques, épidémiologiques, physiopathologiques) n'a pas permis aux experts de l'institut de médecine des USA de trancher sur l'existence d'un lien de cause à effet entre la vaccination ourlienne et la survenue d'un diabète de type I [27]. Lors d'une étude finlandaise, il a été suggéré que l'élimination de l'infection ourlienne naturelle par la vaccination rougeole – oreillons – rubéole en Finlande pourrait avoir fait diminuer le risque de développer un diabète de type I [28]. Hummel M. *et al.* à partir des résultats d'une étude conduite en 1996 chez 280 enfants, n'ont pas pu mettre en évidence un rôle quelconque de la vaccination rougeole-oreillons-rubéole

dans le déclenchement des mécanismes auto-immuns anti-îlots de Langerhans chez les enfants de parents diabétiques [29]. De plus, leurs résultats ont montré une absence de relation significative entre les phénomènes auto-immuns observés chez les individus pré-diabétiques de type I et leur historique vaccinal global (vaccinations BCG, diphtérique, tétanique, coquelucheuse, poliomyélitique, *Haemophilus influenzae* type b).

■ CONCLUSIONS

Le groupe d'experts indique que les données actuelles disponibles dans la littérature ne permettent pas d'établir un lien entre vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'un diabète de type 1. L'analyse des 28 cas de diabètes déclarés à l'AFSSAPS ne permet pas de conclure. Dans aucun cas, la preuve formelle d'une immunisation n'a pu être apportée sachant qu'aucune détermination d'anticorps spécifiques du diabète n'a été faite avant la vaccination.

Remerciements – Ce texte a bénéficié des documents transmis par JL IMBS et de la relecture des membres du conseil scientifique de l'ALFEDIAM.

RÉFÉRENCES

- 1 Castano L, and Eisenbarth GS : Type-1 diabetes, a chronic autoimmune disease of human, mouse and rat. *Ann Rev Immunol*, 1990, 8, 647-679.
- 2 Verge CF, Gianani R, Kawazaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA, Chase HP, Eisenbarth GS : Prediction of type 1 diabetes in first degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes*, 1996, 45, 926-933.
- 3 Imagawa A, Hanafusa T, Itoh N, Waguri M, Yamamoto K, Miyagawa J, Moriwaki M, Yamagata K, Iwahashi H, Sada M, Tsuji T, Tamura S, Kawata S, Kuwajima M, Nakajima H, Namba M, Matsuzawa Y. Immunological abnormalities in islets at diagnosis paralleled further deterioration of glycaemic control in patients with recent-onset Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1999, 42, 574-578.
- 4 Gepts W : Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes*, 1965, 14, 619.
- 5 Foulis AK, The pathology of the endocrine pancreas in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *APMIS*, 1996, 104, 161-167.
- 6 Todd JA. Genetic analysis of type 1 diabetes using whole genome approaches. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92, 8560-8565.
- 7 Rowe RE, Leslie RD. Twin studies in insulin dependent diabetes and other autoimmune diseases. *Diabetes Metab Rev*, 1995, 11, 121-135.
- 8 Redondo MJ, Rewers M, Yu L, Garg S, Pilcher CC, Elliott RB, Eisenbarth GS. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes : prospective twin study. *Br Med J*, 1999, 318, 698-702.
- 9 Hoorfar J, Buschard K, Brogren CH. Impact of dietary protein and fat source on the development of insulin-dependent diabetes in the BB rat. *Diabetes Res*, 1992, 20, 33-41.
- 10 Baxter AG, Koulmanda M, Mandel TE. High and low diabetes incidence nonobese diabetic (NOD) mice : origins and characterisation. *Autoimmunity*, 1991, 9, 61-67.
- 11 Dahlquist G. The aetiology of type 1 diabetes : an epidemiological perspective. *Acta Paediatr*, Suppl, 1998, 425, 5-10.

- 12 Frisk G, Diderholm H. Antibody responses to different strains of coxsackie B4 virus in patients with newly diagnosed type I diabetes mellitus or aseptic meningitis. *J Infect*, 1997, 34, 205-210.
- 13 Champsaur H, Dussaix E, Samolyk D, Fabre M, Bach C, Assan R. Diabetes and Coxsackie virus B5 infection. *Lancet*, 1980, 1, 251.
- 14 Vreugdenhil GR, Geluk A, Ottenhoff TH, Melchers WJ, Roep BO, Galama JM. Molecular mimicry in diabetes mellitus : the homologous domain in coxsackie B virus protein 2C and islet autoantigen GAD65 is highly conserved in the coxsackie B-like enteroviruses and binds to the diabetes associated HLA-DR3 molecule. *Diabetologia*, 1998, 41, 40-46.
- 15 Horwitz MS, Bradley LM, Harbertson J, Krahl T, Lee J, Sarvetnick N. Diabetes induced by Coxsackie virus : initiation by bystander damage and not molecular mimicry. *Nat Med*, 1998, 4, 781-785.
- 16 Gardner S, Bingley PJ, Sawtell PA, Weeks S, Gale EA. Rising incidence of insulin dependent diabetes in children under 5 years in Oxford region : time trend analysis. *Br Med J*, 1997, 315, 713-716.
- 17 Levy-Marchal C, Papoz L, de Beaufort C, Doutreix J, Froment V, Voirin J, Collignon A, Garros B, Schleret Y, Czernichow P. Incidence of juvenile type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in France. *Diabetologia*, 1990, 33, 465-469.
- 18 Classen JB. Childhood immunisation and diabetes mellitus. *N Z Med J*, 1996, 109, 195.
- 19 Classen JB. The timing of immunization affects the development of diabetes in rodents. *Autoimmunity*, 1996, 24, 137-145.
- 20 Classen JB. The diabetes epidemic and the hepatitis B vaccines. *N Z Med J*, 1996, 109, 366.
- 21 Poutasi K. Immunisation and diabetes. *N Z Med J*, 1996, 109, 388-389.
- 22 Willis J, Scott R, Darlow B, Lunt H, Moore P. Hepatitis B immunisation and incidence of IDDM in children and adolescents in Canterbury NZ. *Diabetes*, 1997, 46 (Suppl 2), 140A.
- 23 The Institute for Vaccine safety diabetes workshop panel. Childhood immunizations and type 1 diabetes : summary of an institute for vaccine safety workshop. *Pediatr Infect Dis J*, 1999, 18, 217-222.
- 24 Karvonen M, Cepaitis Z, Tuomilehto J. Association between type 1 diabetes and haemophilus influenzae type b vaccination : birth cohort study. *Br Med J* 1999, 318, 1169-1172.
- 25 Heijbel H, Chen RT, Dahlquist G. Cumulative incidence of childhood-onset IDDM is unaffected by pertussis immunization. *Diabetes Care*, 1997, 20, 173-175.
- 26 Jefferson T, Demicheli V. No evidence that vaccines cause insulin dependent diabetes mellitus. *J Epidemiol Community Health*, 1998, 52, 674-675.
- 27 Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella. Summary of a report from the Institute of Medicine. *JAMA*, 1994, 271, 1602-1605.
- 28 Hyoty H. and childhood diabetes in Finland study group. Decline of mumps antibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetic children and a plateau in the rising incidence of type 1 diabetes after introduction of the mumps-measles-rubella vaccine in Finland. *Diabetologia*, 1993, 36, 1303-1308.
- 29 Hummel M, Ziegler AG. Vaccines and the appearance of Islet cell antibodies in offspring of diabetic parents. *Diabetes Care*, 1996, 19, 1456-1457.