

# 10

## Analyse des données disponibles sur le lien éventuel entre vaccination contre le VHB et les autres pathologies

*Annie Fourier et Bernard Bégaud, Université Victor Segalen, Bordeaux*

L'affaire de « l'épidémie » d'effets indésirables dans les années ayant suivi le lancement de la campagne de vaccination contre l'hépatite B en 1994 (plusieurs milliers de notifications spontanées au système français de pharmacovigilance) ne peut être analysée qu'en prenant en compte plusieurs éléments importants.

Cette affaire est survenue en France, qui reste à ce jour le seul pays au monde réellement concerné. Ceci s'explique aisément par le dérapage massif de la campagne de 1994 : initialement prévue pour immuniser de manière quasi systématique les nourrissons (avec un rattrapage durant dix ans des préadolescents), cette campagne, faute d'accompagnement, a raté sa cible : l'immunisation des nourrissons n'a, au cours de la période 1994-1998, jamais dépassé 30 % et plus de 60 % des 89 millions de doses vendues ont été utilisées chez l'adulte. Ceci correspond, au plan mondial, à la plus forte exposition à un vaccin d'une population adulte de 20 à 44 ans, c'est-à-dire à l'âge à risque pour les affections démyélinisantes et les maladies auto-immunes. En effet, les fortes expositions à des vaccins touchent généralement les deux extrêmes de la vie : les nouveau-nés et les sujets âgés (grippe). Même en l'absence de toute relation causale, ceci suffirait à expliquer la survenue de très nombreux cas d'association maladie/vaccination. La France, entre 1994 et 1998, a donc correspondu à une situation « expérimentale » tout à fait particulière, loin d'être atteinte dans les autres pays du monde.

Que ce soit pour les affections démyélinisantes ou les maladies auto-immunes, les trois questions qui se posent en termes de causalité sont les suivantes :

- Existe-t-il une association (une « non-fortuité ») entre vaccination et survenue de la maladie ?
- Si tel est le cas, cette association est-elle causale ?
- Si l'association est causale, le vaccin est-il responsable de l'apparition de cas supplémentaires de la maladie ou ne fait-il que précipiter l'apparition de cas qui seraient survenus quelques semaines, mois ou années plus tard ?

Il est pratiquement impossible de répondre à ces questions, notamment par l'abord épidémiologique. Même la première question, la plus simple, se heurte à la relative faiblesse de l'association si elle existe. Par exemple, pour les affections démyélinisantes, hormis la récente étude de Hernán et coll. (2003), actuellement soumise à publication, aucune étude n'a montré une association statistiquement significative, aucune étude n'a, non plus, statistiquement réfuté l'existence d'une telle association. Pour les études « positives », le

risque relatif (RR) ou l'*odds ratio* (OR) se situe entre 1,2 et 3 (tableau 10.I, récapitulatif des études, en fin de chapitre).

La polémique créée par l'affaire et les différentes prises de positions, souvent passionnées et pas toujours détachées de conflits d'intérêts, ont gêné un abord serein et scientifique des données disponibles. Certaines études (exemple : les deux études menées par Miriam Sturkenboom), pourtant d'une qualité équivalente à celle d'études acceptées dans de « grands » journaux, n'ont pu être publiées, ce qui gêne une synthèse de type « *evidence-based* » fondée sur les seules publications.

L'abord épidémiologique de la question « existe-t-il une association entre vaccination contre l'hépatite B et survenue de maladies auto-immunes ? » est rendue méthodologiquement complexe par le nombre de comparaisons généralement effectuées : plusieurs de ces études ont, en effet, considéré plusieurs maladies (ex. : polyarthrite, rhumatoïde, lupus, thyroïdite...), plusieurs types de vaccins, plusieurs classes d'âge, tant pour les hommes que pour les femmes. La recherche d'une significativité considère donc plusieurs centaines de situations ce qui, même si l'on est, à juste titre, méfiant vis-à-vis des corrections pour comparaisons multiples, rend délicate l'interprétation des associations retrouvées significatives.

Selon Kramer et Lane (1992), l'étude d'une association entre une exposition et une maladie devrait aborder les trois questions suivantes : « *can it?* » « *did it?* » « *will it?* » (1 : l'association est-elle plausible ? 2 : a-t-elle été observée ? 3 : sera t-elle de nouveau observée en cas de nouvelle exposition ?). Les difficultés pour répondre aux deux premières questions qui ont, jusqu'à présent, occupé la totalité des débats, ne doivent pas faire oublier la troisième : ainsi que rappelé dans le premier paragraphe, il est raisonnable de penser que la situation a été induite en France par le dérapage massif de la campagne de 1994. Une campagne d'immunisation raisonnable, compte tenu de la faible intensité des associations évoquées, ferait tomber le nombre de cas (attribuables ou fortuits) à un niveau de très faible impact populationnel pouvant constituer un problème individuel dans des cas exceptionnels mais certainement pas un problème de santé publique. Ceci d'autant plus que la majorité des affections concernées (démyélinisation, polyarthrite rhumatoïde, lupus, thyroïdite...) ne touche pratiquement pas le jeune enfant ou le nourrisson.

## **Etudes concernant les pathologies rhumatismales chez l'adulte**

### **Etude de Pope et coll. (1998) sur des cas de polyarthrite rhumatoïde postvaccinaux**

Une étude clinique, sérologique et de typage de groupe HLA a été réalisée sur 11 cas de polyarthrite rhumatoïde survenus chez des adultes après une vaccination contre l'hépatite B. Ces cas avaient été identifiés dans l'Etat de l'Ontario au Canada dont 5 dans une ville qui avait procédé à la vaccination de ses pompiers.

Dix des onze patients remplissaient les critères de l'*American college of rheumatology* pour la polyarthrite rhumatoïde. Cinq cas étaient positifs pour le groupe HLA DR4. Le groupe HLA de classe II associé à la polyarthrite rhumatoïde a été retrouvé chez 9 cas sur onze (génotype HLA-DRβ1 et DQβ1 : allèles 0401, 0101, ou 0404). Cette étude, portant sur une série limitée, pourrait être en faveur d'un simple effet « *starter* » de la vaccination, la majorité des cas étudiés étant porteurs du génotype à risque pour la polyarthrite.

### **Etude de Maillefert et coll. (1999) sur des symptômes rhumatologiques postvaccinaux**

Cette étude décrit une série de cas identifiés rétrospectivement dans 9 services de rhumatologie des centres hospitaliers de Besançon, de Bourg-en-Bresse, de Chalon-sur-Saône, de Dijon, de Grenoble, de Pierre-Bénite, de Saint-Etienne et de Strasbourg. En 1997, ces services ont reçu des questionnaires pour documenter les patients hospitalisés pour des symptômes rhumatologiques ayant persisté au moins une semaine et survenus dans les deux mois suivant une injection de vaccin contre l'hépatite B. Un total de 22 questionnaires ont été retournés (âge moyen 31,5 ans, vaccinés entre 1992 et 1997). Parmi les 22 cas, on dénombre : 6 cas de polyarthrite rhumatoïde (PR), 2 cas de poussée de lupus érythémateux disséminé, 5 cas d'arthrite postvaccinale, 4 cas associant arthralgie-myalgie-fatigue, 3 cas de vascularite (dont 1 prouvé par biopsie), 1 cas d'oligoarthrite et 1 cas de polyarthralgie. Les délais d'apparition des symptômes étaient relativement courts après l'injection de vaccin (min. : 1 semaine, max. : 2 mois). Parmi les 6 cas de PR, 4 ont reçu une nouvelle injection de vaccin qui a été suivie d'une aggravation des symptômes (ré-introduction positive). Pour ces 6 patients, le temps de suivi variait entre 2 mois et 2 ans. Tous avaient une persistance des symptômes initiaux et étaient traités par des médicaments antirhumatismaux dont 4 par du méthotrexate. Une aggravation des symptômes a été observée pour 3 des 5 cas d'arthralgie postvaccinale après une nouvelle injection de vaccin. Tous ces cas ont régressé. Pour la majorité des cas décrits et selon les auteurs (données non détaillées), l'analyse chronologique était compatible avec l'apparition des symptômes, les explorations cliniques et biologiques avaient permis d'éliminer les causes pouvant être à l'origine des symptômes.

Cette série de cas français est bien décrite dans un tableau récapitulant les principales caractéristiques cliniques et biologiques des cas. Il aurait été cependant utile de mieux présenter le mode de recherche rétrospectif des cas au niveau des services, en particulier la période couverte par la recherche.

### **Etude de Elkayam et coll. (2002) sur la vaccination de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde**

Cette étude de type « exposés-non exposés » a concerné 44 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde selon les critères de l'*American college of rheumatology*. La vaccination contre l'hépatite B (trois injections, la 2<sup>e</sup> et la 3<sup>e</sup> étant administrées un et six mois après la première) leur a été proposée. Vingt-deux d'entre eux ont accepté et 22 ont refusé (pour des raisons non liées à leur maladie selon les auteurs). Les sujets vaccinés et les sujets non vaccinés étaient comparables en termes d'âge, de sex-ratio, de présence du facteur rhumatoïde. L'ancienneté de la maladie était de 11,2 ans chez les vaccinés et de 7,6 ans en moyenne chez les sujets non vaccinés. Les patients étaient vus 2 mois et 7 mois après la première injection de vaccin. Pendant la période de surveillance, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence, que ce soit au plan clinique ou biologique entre les sujets vaccinés et les sujets non vaccinés.

Les limites de l'étude sont bien discutées par les auteurs : un biais de sélection est néanmoins possible et la faiblesse des effectifs exclut toute possibilité de détection d'une différence faible de rechutes ou d'exacerbation de la maladie entre les vaccinés et les non-vaccinés.

Il faut également ajouter que la sévérité initiale de la pathologie n'est pas prise en compte de façon optimale.

### **Etude de Geier et Geier (2002a et b) sur des notifications de cas d'arthrite chronique postvaccinaux**

Une étude rétrospective des cas notifiés au système de pharmacovigilance des vaccins du CDC (*Vaccine adverse event reporting system* – VAERS – *database*) a été réalisée. Elle a comparé les taux de notification des cas d'arthrite chronique (pas de rémission au bout d'un an de suivi) notifiés au CDC après administration de vaccin contre la rubéole, contre l'hépatite B, contre le tétanos et la diphtérie associés et contre le tétanos seul. La période d'étude s'étendait de 1991 à 1999 et celle de l'hépatite B ne commençait qu'en 1997. Pour chaque type de vaccin, les taux de notification étaient calculés en rapportant le nombre de cas notifiés au nombre de doses de vaccins (estimations faites par le CDC). Pour l'ensemble de la période d'étude, le taux était de 2,9 notifications par million de doses pour le vaccin contre la rubéole, de 0,56 pour le vaccin contre l'hépatite B, de 0,054 pour le vaccin associé contre le tétanos et la diphtérie et de 0,088 pour le vaccin contre le tétanos. Comparés aux taux de notification des deux derniers vaccins, les taux de notification des vaccins contre la rubéole et l'hépatite B étaient significativement différents au seuil de 5 %. Les auteurs ont par ailleurs calculé des risques relatifs et attribuables pour les vaccins contre la rubéole et l'hépatite B en se référant à l'association vaccinale tétanos-diphtérie et tétanos seul.

Cette analyse d'incidence de notifications à partir de données de pharmacovigilance ne peut conduire qu'à la génération d'hypothèses concernant l'existence d'une association entre la vaccination et la survenue d'arthrite chronique. Du fait de la sous-notification des effets qui n'est sans doute pas constante, ni entre les différents vaccins ni selon les années, une analyse étiologique n'est pas envisageable. Par ailleurs, comme cela est le cas avec les données de notification spontanée, aucune prise en compte de facteurs de confusion n'a été faite, les comparaisons présentées sont brutes et ne permettent en aucun cas de conclure de façon définitive. L'existence éventuelle de biais d'indication ou de notoriété n'a pas non plus été considérée. La sélection des cas reposant sur le codage des données transmises lors de la notification, on ne peut éliminer l'existence d'une certaine hétérogénéité dans le codage des cas, ni un biais de classification. Dans ce contexte, il est difficile d'appliquer une définition des cas.

Les mêmes auteurs ont répété la même analyse en considérant plus largement les effets rhumatismaux à type d'arthralgies, arthrite, douleurs articulaires et arthrose rapportés après vaccination contre l'hépatite B. Une différence significative par rapport aux taux observés avec les vaccins associés tétanos-diphtérie et tétanos a été retrouvée. Cette analyse présente les mêmes limites que la précédente et ne permet en aucun cas de conclure à l'existence ou non d'une association, *a fortiori* causale.

### **Etude de M.C.J.M. Sturkenboom (1997-1998) à partir de la GRPD**

Cette étude a été menée en 1997-1998 à la demande et grâce à un financement de l'Afssaps, sur la base de données populationnelles et médicales *General practice research database* (GPRD), qui rassemble les informations extraites en temps réel de l'activité de 685 cabinets médicaux anglais (population couverte : 5 393 730 personnes). Les données ont été recueillies depuis 1987. L'avantage de la GPRD sur les autres bases de données utilisées en pharmacopépidémiologie réside en sa représentativité et en la validation des données, régulièrement vérifiées. L'étude de Sturkenboom est extrêmement rigoureuse quant à la validation des cas (tous retenus après diagnostic d'expert en insu par rapport au statut d'exposition) et quant à l'analyse statistique. Il s'agit d'une étude cas-témoins intra-cohorte. La population éligible pour l'étude a consisté en tous les sujets de la base dès lors que l'on disposait d'au moins une année d'informations détaillées avant la date de référence (date du premier diagnostic de la maladie). Pour chaque cas, 10 témoins aléatoires ont été sélectionnés dans la base et appariés au cas sur le sexe, l'âge (+/- 1 an) et le cabinet médical de référence.

Pour la polyarthrite rhumatoïde, 93 cas, validés selon les critères les plus sévères, ont été retenus et comparés à 930 témoins. En analyse globale, l'*odds ratio* ajusté est de 1,1 (IC 95 % : 0,8-1,5). Aucune sous-analyse ne conclut à la significativité statistique, en particulier quelle que soit la fenêtre de temps considérée (< 3 mois, OR = 1,2 ; IC 95 % : 0,9-1,6).

Note : L'étude de Miriam Sturkenboom, malgré l'absence de critique méthodologique notable, n'a jamais pu être publiée.

## **Etudes concernant d'autres effets non démyélinisants chez l'adulte**

### **Etude de M.C.J.M. Sturkenboom (1997-1998) basée sur la GRPD**

Il s'agit de la même étude que celle décrite au paragraphe précédent, elle repose donc sur la même méthodologie. Cette étude a, en effet, considéré trois pathologies : la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé et la maladie de Basedow (*Graves disease*). La validation des cas et l'analyse statistique ont procédé de la même rigueur.

Pour le lupus, 255 cas validés ont été considérés sur les 1 166 éligibles. L'analyse globale montre un *odds ratio* à 1,6, non statistiquement significatif (IC 95 % : 0,8-3,3) ; cette non-significativité est retrouvée, quelle que soit la fenêtre de temps considérée. En revanche, on retrouve une association (entre vaccination contre l'hépatite B et polyarthrite rhumatoïde) statistiquement significative dans le sous-groupe des femmes de plus de 40 ans. Du fait du nombre de comparaisons effectuées, il est difficile d'interpréter ce résultat.

Pour la maladie de Basedow, 107 cas ont été considérés après validation. L'*odds ratio* est de 1,5 (IC 95 % : 0,9-2,7), non statistiquement significatif, en analyse globale. Les analyses en sous-groupes aboutissent au même résultat, même si pour un délai de plus de 12 mois entre la vaccination et l'apparition des premiers symptômes, l'*odds ratio* est de 1,8 (IC 95 % : 1,0-3,4).

### **Etude de Geier et Geier (2002c) sur des effets gastro-intestinaux de la vaccination**

Une étude de méthodologie comparable aux précédentes commentées ci-dessus a été menée pour étudier la relation entre la vaccination contre l'hépatite B et certains effets gastro-intestinaux. Les taux de notification des atteintes gastro-intestinales (hépatite, troubles digestifs, anomalies du bilan hépatique) étaient de 60 pour 10 millions de doses avec le vaccin contre l'hépatite B, de 20 par 10 million de doses avec le vaccin contre l'hépatite A et de 0 pour le vaccin contre la rubéole. Les limites évoquées pour les études portant sur les pathologies rhumatismales s'appliquent également à cette étude.

### **Etude de Wise et coll. (1997) sur des cas d'alopecie liés à des vaccinations**

L'analyse des effets indésirables notifiés entre 1978 et 1995 à la *Food and drug administration* (FDA) ou au CDC (VAERS) suite à l'administration de vaccins a permis de répertorier 60 cas d'alopecie, dont 40 consécutifs à l'injection de vaccin contre l'hépatite B seul et 6 à l'injection de vaccin contre l'hépatite B associé à d'autres vaccins.

Comme toutes les études conduites à partir des données de surveillance, ce type d'étude a essentiellement un objectif de génération d'hypothèse et ne permet pas de statuer quand à l'existence d'une association, *a fortiori* causale.

## **Etudes concernant les pathologies non démyélinisantes chez les enfants**

### **Etude de Niu et coll. (1999) sur des cas de mort subite du nourrisson**

L'analyse des cas de mort subite du nourrisson notifiés entre le 1<sup>er</sup> janvier 1991 et le 5 octobre 1998 a été réalisée à partir de la base VAERS. Parmi les 1 771 effets rapportés après vaccination contre l'hépatite B chez des nourrissons (0-28 jours), 18 étaient des décès (1 en 1991, 7 en 1993, 6 en 1996, 2 en 1997 et en 1998). Selon les rapports d'autopsie pratiquée pour 17 enfants, 12 cas étaient des syndromes de mort subite du nourrisson ; dans 3 cas la présence d'une infection était à l'origine du décès, et dans 3 cas le décès était, respectivement, lié à la survenue d'une hémorragie cérébrale, d'un étouffement accidentel, et à l'existence d'une malformation congénitale cardiaque.

### **Etude de Graves et coll. (1999) sur les vaccinations et la survenue de diabète de type I**

Une étude cas-témoins a été conduite pour étudier l'existence d'une éventuelle association entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'un diabète de type I chez l'enfant. Les cas et les témoins ont été identifiés dans une cohorte d'enfants âgés de moins de 12 ans. Les cas étaient définis comme tout enfant positif quand à la présence de cellules bêta auto-immunes. Les témoins étaient les autres enfants de la cohorte négatifs quand à la présence de cellules bêta auto-immunes. La proportion de sujets vaccinés contre l'hépatite B avant 9 mois (40 % vs 37 %) ou à la naissance (40 % vs 38 %) n'était pas différente entre les cas et les témoins. Il n'y avait pas non plus de différence quand à la vaccination contre l'hémophilus, la poliomyélite ou l'association vaccinale diphtérie-tétanos-poliomyélite.

### **Etude de Sadovnick et coll. (2000) sur les encéphalites post-infectieuses**

Cette étude compare la fréquence des encéphalites post-infectieuses répertoriées au *British Columbia children hospital* avant et après le lancement de la campagne de vaccination au Canada : 29 cas (25 chez des enfants de moins de 10 ans) ont été répertoriés avant le lancement de la campagne de vaccination entre 1988 et 1992 et 31 cas (28 chez des enfants de moins de 10 ans) entre 1992 et 1998 après le lancement de la campagne. Les limites de ce type d'étude rendent l'interprétation de ces résultats difficile.

### **Etude de Fischer et coll. (2001) sur la survenue d'arthrite chronique et d'atteintes ORL**

L'association entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'arthrite chronique et d'atteintes ORL (otite et pharyngite) a été étudiée chez l'enfant de moins de 6 ans à partir des données recueillies au cours des études nationales de santé (*National health interview survey*) conduites sur un échantillon représentatif de ménages américains en 1993 et en 1994. Toutes les informations recueillies dans le cas de ce programme l'ont été de manière transversale lors de l'interrogatoire des parents des enfants. Les informations concernant la vaccination étaient recueillies selon les déclarations des sujets (ou selon les carnets de vaccination). Selon les données recueillies en 1994, après ajustement sur l'âge, le sexe et l'origine raciale, la vaccination contre l'hépatite B était plus souvent rapportée ou répertoriée chez les enfants pour lesquels une arthrite chronique était prévalente (OR = 5,91 ; IC 95 % : 1,05-33,14). Cette association n'a pas été retrouvée lors de l'analyse des données recueillies en 1993 (OR = 1,6 ; IC 95 % : 0,4-6,39). Une association est retrouvée en 1994 concernant la survenue d'otites (OR = 1,6 ; IC 95 % : 1,0-2,58) mais pas en 1993 (OR = 0,64 ; IC 95 % : 0,31-1,32). Il n'a pas été

retrouvé d'association entre la vaccination et la survenue d'autres infections ORL hautes (1993 : OR = 1,52 ; IC 95 % : 0,97-1,37 - 1994 : OR = 1,40 ; IC 95 % : 0,93-2,09).

Du fait de la nature transversale de l'étude et déclarative des données recueillies, ces résultats même à titre d'hypothèses doivent être considérés avec précaution.

### **Etude de Linder et coll. (1999) sur l'incidence de fièvres inexplicées après vaccination de nouveau-nés**

Une étude de cohorte rétrospective a été conduite en Israël pour comparer l'incidence de fièvres inexplicées parmi les enfants nés en 1991 et parmi les enfants nés en 1992 après l'introduction en janvier 1992 de la vaccination contre l'hépatite B le premier jour de vie. L'incidence rapportée de fièvres inexplicées est de 0,6 % en 1992 *versus* 0,28 % en 1991 ( $p = 0,013$ ). Cette comparaison est brute, sans semble-t-il prise en compte de potentiels facteurs de confusion.

### **Etude de Lewis et coll. (2001) sur la survenue d'épisodes fébriles chez le nourrisson**

Une étude de cohorte a été réalisée à partir de la base de données du *Kaiser permanente San Francisco medical center* en Californie aux Etats-Unis pour étudier l'association entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'épisodes fébriles chez le nourrisson. Tous les enfants nés entre le 1<sup>er</sup> novembre 1991 et le 30 avril 1994 au San Francisco Kaiser Hospital ont été inclus dans l'étude, à l'exception des enfants nés prématurément (< 37 semaines de gestation) ou de poids de naissance inférieur à 2 500 grammes. Parmi les 5 655 enfants éligibles pour l'étude, 3 302 (58,4 %) avaient été vaccinés contre l'hépatite B au cours des 21 premiers jours de vie. Comparativement aux enfants non vaccinés, la proportion d'épisodes fébriles (RR : 0,92 ; IC 95 % : 0,7-1,2), de réactions allergiques (RR : 0,71 ; IC 95 % : 0,04-11,4), de convulsions (RR : 0,18 ; IC 95 % : 0,02-1,6) ou d'autres effets neurologiques (RR : 1,4 ; IC 95 % : 0,3-7,8) n'était pas différente chez les enfants vaccinés.

### **Etude de Destefano et coll. (2002) sur l'asthme et les vaccinations**

Une étude a été conduite pour rechercher une association entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'asthme dans une cohorte de 167 240 enfants âgés de 18 mois à 6 ans affiliés à quatre HMO (*Health maintenance organization*) aux Etats-Unis. Onze pour cent des enfants ont développé un état asthmatique, l'âge médian de début était de 11 mois. L'incidence d'asthme n'était pas différente selon que les enfants avaient ou non été vaccinés contre la diphtérie et le tétanos (RR = 0,92 ; IC 95 % : 0,9-1,23), contre la poliomyélite (RR = 0,97 ; IC 95 % : 0,91-1,04), contre la rubéole, les oreillons ou la rougeole (RR = 1,18 ; IC 95 % : 1,02-1,36). Le risque relatif associé à la vaccination contre l'hépatite B était de 1,2 (IC 95 % : 1,13-1,27). L'association avec le vaccin hémophilus n'est pas retrouvée de façon constante entre les différentes bases de données ayant été considérées pour l'étude. Pour le vaccin contre l'hépatite B, l'association n'était pas différente selon le nombre de doses administrées. Après ajustement sur l'origine raciale, le niveau socio-économique, le risque relatif est de 1,14 (IC 95 % : 0,97-1,35) pour le vaccin hémophilus et de 1,16 (IC 95 % : 1,08-1,25) pour le vaccin contre l'hépatite B. En restreignant l'analyse aux enfants dont le diagnostic était porté durant leur première année de vie (période où la majorité des diagnostics d'asthme sont réalisés), l'association avec le vaccin contre l'hépatite B n'était plus significative (RR = 1,09 ; IC 95 % : 0,88-1,34). Les auteurs mettent en cause leurs résultats en évoquant la possibilité d'un biais de classification de la maladie asthmatique et de non prise en compte de biais de confusion et la courte durée de suivi.

## Etude de Ma et coll. (2002) sur les facteurs de risque des leucémies

Il s'agit d'une étude cas-témoins visant à rechercher les facteurs de risque des leucémies chez l'enfant. La méthodologie et les résultats de cette étude ne sont disponibles que sous forme d'un résumé et de diapositives de présentation à un congrès, ce qui en limite l'analyse approfondie. Cette étude cas-témoins de terrain a comparé 167 enfants atteints de leucémie aiguë (137 de type lymphoblastique) à 167 témoins aléatoires (identifiés sur le registre des naissances de Californie) appariés sur l'âge, le sexe, la race et « l'hispanicité ». L'exposition des cas et des témoins aux vaccins a été renseignée par interrogatoire sur la base du carnet de vaccination.

Parmi tous les vaccins, une association apparaît seulement pour celui contre l'hépatite B avec les résultats suivants : OR = 1,20 (IC 95 % : 0,89-1,62) pour une exposition à une seule dose, OR = 2,56 (IC 95 % : 1,14-5,75) pour une vaccination complète (3 doses), OR = 5,08 (IC 95 % : 1,82-14,20) pour une vaccination complète (3 doses) faite la première année de vie. Les auteurs concluent à l'existence d'une association qu'ils laissent entendre causale et expliquent qu'elle ne soit retrouvée que pour le vaccin anti-hépatite B par le fait que c'est le seul vaccin à contenir du thiomersal. En France, le thiomersal ne semble contenu que dans le HB Vax DNA et non (actuellement) dans Engerix B et Genhevac.

Cette étude est extrêmement troublante car elle a l'air bien menée ; ses résultats s'ils correspondaient à la réalité seraient d'une importance majeure pour la santé publique puisqu'ils pourraient remettre en cause la recommandation de vaccination systématique du nourrisson prise selon un argument d'innocuité à cet âge (la vaccination au cours de la première année correspondant justement au risque le plus fort de leucémie). Bien que l'étude n'ait été menée que chez l'enfant, il conviendrait de se demander ce qu'il en est de l'adulte (du fait de la très forte prévalence de la vaccination contre l'hépatite B dans notre pays).

Sur la base des documents disponibles, il est impossible de faire une analyse détaillée des biais éventuels ayant pu corrompre les résultats. On peut noter qu'*a priori*, le fait que l'*odds ratio* augmente nettement avec le nombre de doses injectées et, apparemment, avec la précocité de l'injection renforce plutôt la crédibilité des résultats. Il en va de même pour le degré de significativité atteint avec un nombre relativement faible (égal au nombre de cas) de témoins (il est du reste curieux que les auteurs n'aient pas tenté de recruter un nombre nettement plus important de témoins, ce qui aurait été relativement facile et aurait abouti à une puissance statistique plus forte, notamment vis-à-vis de la comparaison de sous-groupes). Telle qu'elle est présentée, la faiblesse principale de l'étude paraît être l'absence totale d'informations sur les fenêtres de temps utilisées pour la comparaison des cas et des témoins et donc l'absence d'*odds ratios* pour différents délais depuis la vaccination (par exemple, si l'OR était fort pour une fenêtre de temps très courte, cela plaiderait, du fait de la latence de survenue d'une leucémie, plutôt en défaveur de l'association). Une autre faiblesse, ou plutôt une limite inévitable, est le très fort taux de vaccination chez les cas et les témoins (proche de 79 %), ce qui n'est jamais un bon cas de figure pour une étude cas-témoins (par exemple, on peut toujours se demander pourquoi les non-vaccinés ne l'ont pas été). En conclusion, selon son résumé, il s'agit d'une étude *a priori* bien menée mais il est capital de pouvoir disposer d'une version plus complète de la publication (qui doit être demandée d'urgence du fait des retombées potentielles des résultats) permettant une analyse soignée et indépendante de cette étude et de ses limites éventuelles. En particulier, il conviendrait d'éliminer la possibilité d'un biais majeur de confusion : l'infection par le virus B peut être à l'origine d'une leucémie (il existe une littérature assez bien documentée sur le sujet) ; il serait donc possible que l'association, retrouvée particulièrement forte pour la première année de vie et une vaccination complète, corresponde à des cas de transmission maternelle du virus B.

## **Données de l'unité Inserm U 170 concernant l'association avec la survenue de leucémies chez l'enfant**

L'unité 170 de l'Inserm a réalisé deux études cas-témoins entre 1995 et 1998 pour étudier les facteurs de risque de survenue des leucémies aiguës de l'enfant :

Une première étude a comparé les antécédents de vaccination contre l'hépatite B de 236 cas incidents de leucémie aiguë âgés de moins de 15 ans et 244 témoins. Les cas de leucémie étaient recrutés dans les services hospitaliers spécialisés de Lille, Lyon, Nancy et Paris, tandis que les témoins étaient recrutés dans les services de chirurgie ou d'urgences des mêmes hôpitaux. L'analyse statistique mène à un OR de 0,9 (IC 95 % : 0,6-1,3) et à un OR de 0,8, (IC 95 % : 0,5-1,2) pour les leucémies aiguës lymphoblastiques.

Une seconde étude a comparé les antécédents de vaccination contre l'hépatite B de 447 cas de leucémie aiguë âgés de moins de 15 ans et 541 témoins. Les cas de leucémie étaient recrutés à partir du Registre national des leucémies de l'enfant. Les témoins ont été tirés au sort en appariant sur l'âge, le sexe et la région administrative. L'analyse statistique mène à un OR de 0,7 (IC 95 % : 0,5-0,9) et à un OR de 0,7 (IC 95 % : 0,5-0,9) pour les leucémies aiguës lymphoblastiques.

Ces deux études indépendantes ne renforcent pas le signal généré par l'étude californienne. Les *odds ratios* produits sont similaires dans les deux études, et en défaveur d'une élévation du risque avec la vaccination contre l'hépatite B, l'étude en population générale montrant même une diminution statistiquement significative du risque. Toutefois, aucune des deux études n'a évalué le risque en fonction du nombre de doses reçues. Enfin, les effectifs inclus étaient faibles avant 1 an.

## **Résultats des études concernant la myofasciite à macrophages**

La myofasciite à macrophages (MFM) est une lésion histologique très particulière de découverte récente. Des résultats préliminaires montrent qu'une proportion importante des patients chez lesquels la lésion histologique a été identifiée présentent des manifestations cliniques à type d'arthromyalgies diffuses invalidantes associées à un syndrome de fatigue chronique. L'InVS a réalisé en 2002 l'interrogatoire de 73 sujets chez lesquels la lésion histologique avait été identifiée. Chez 46 cas sur 53 (87 %), une vaccination antérieure au début présumé des symptômes avec un vaccin contenant un adjuvant aluminique a été retrouvée, 36 cas avaient reçu un vaccin contre l'hépatite B, la date d'administration étant connue précisément ou au mois près pour 32 d'entre eux. Dix autres cas n'ayant pas reçu de vaccin contre l'hépatite B avaient reçu un vaccin contre le tétanos contenant un adjuvant aluminique.

L'absence de comparaison à des sujets ne présentant pas la lésion histologique de la MFM a justifié la réalisation d'une étude épidémiologique permettant une telle comparaison. L'objectif de cette étude est de contribuer à l'évaluation de la myofasciite à macrophages en recherchant l'existence d'une association entre : (1) la lésion histologique caractérisant la MFM et la présence d'un syndrome clinique spécifique, (2) la lésion histologique caractérisant la MFM et des antécédents de vaccination avec un (ou des) vaccin(s) contenant un adjuvant aluminique. Il s'agit d'une étude de type cas-témoins débutée en février 2002, conduite à partir des sujets ayant fait l'objet d'une biopsie musculaire avant février 1999 dans le service d'Anatomie pathologique et neuropathologique de l'Hôpital Pellegrin du CHU de Bordeaux, le service d'Histologie-embryologie-cytogénétique de l'Hôpital Henri Mondor de Créteil, le service de Neuropathologie et l'Institut de myologie de l'Hôpital de la

Pitié-Salpêtrière de Paris. La période de recrutement antérieure à février 1999, avant que la possibilité d'une association avec la vaccination ait été reconnue, a été choisie afin de minimiser un éventuel biais de notoriété (cas consultant plus volontiers se sachant vaccinés). Les cas étaient définis comme « tout sujet ayant eu une biopsie musculaire, avant février 1999, et présentant l'ensemble des caractéristiques d'une MFM ». Les témoins (max. 5 par cas), définis comme « tout sujet ne présentant pas l'ensemble de ces caractéristiques à la biopsie », étaient appariés aux cas selon le sexe, l'âge, le centre, le site et la date ( $\pm 6$  mois) de la biopsie. Que ce soit chez les cas ou chez les témoins, les symptômes les plus souvent rapportés au début de la maladie étaient des myalgies, une asthénie et des arthralgies. Ils représentent dans les deux groupes près de 80 % des symptômes rapportés. La fréquence des myalgies et de l'asthénie est plus forte chez les cas, celle des arthralgies est comparable dans les deux groupes. Ces résultats sont retrouvés que la comparaison des symptômes soit faite à partir des déclarations des cas et des témoins ou des données recueillies dans les dossiers médicaux. Les sujets de l'étude ayant été interrogés en avril 2002, les cas pouvaient avoir tendance à mieux rapporter les symptômes habituellement décrits pour la MFM. Le recrutement rétrospectif des cas et des témoins (biopsie avant février 99) avait pour objectif de minimiser ce biais de notoriété. La cohérence entre les déclarations des sujets et les données recueillies dans les dossiers médicaux provenant de documents établis avant 1999 au plus près de la date de première consultation ou d'hospitalisation pour les premiers symptômes montre que le biais de notoriété, s'il existe, est minime dans cette étude. Ceci démontre également qu'un éventuel biais d'information (défaut de mémoire vis-à-vis de symptômes remontant pour certains sujets à plus de 15 ans) est probablement peu important. Par ailleurs, la cohérence pour les cas avec les symptômes rapportés lors de leur interrogatoire en 2000 par l'InVS renforce la conclusion que ces biais sont bien contrôlés. Des questions spécifiques et une échelle validée exploraient la présence de fatigue chronique au moment de l'entretien téléphonique. La présence de fatigue chronique est plus fréquente chez les porteurs de la lésion, les scores de l'échelle de fatigue (cognitifs, sociaux et totaux) sont plus importants chez les cas comparés aux témoins.

Comme dans l'étude InVS et comme attendu (puisque les cas sont en grande partie ceux que l'InVS avait interviewés), on retrouve parmi les sujets porteurs de la lésion une forte proportion de sujets (90 %) ayant reçu un vaccin contenant un adjuvant aluminique dans les 10 ans précédant la date des premiers symptômes. Cette proportion est significativement inférieure chez les témoins (42 %). En considérant les cas et les témoins pour lesquels les données d'exposition ont été confirmées, la même différence est retrouvée (95 % vs 35,4 %,  $p = 0,0005$ ). Ces résultats vont dans le sens de l'hypothèse postulant que l'aluminium retrouvé au niveau des lésions provient de vaccinations antérieures. Ces résultats doivent être considérés avec prudence étant donné qu'environ un tiers des témoins n'ont pas fourni de confirmation de leur vaccination (contre moins de 4 % chez les cas) et que près du quart des témoins ont été exclus de l'analyse du fait que leur date de début des symptômes était antérieure à 1990. Il est par ailleurs possible que le groupe témoin ait inclus des sujets dont la biopsie est négative en raison d'un prélèvement effectué à distance du ou des site(s) de vaccination. Si les témoins sont des sujets dont la prévalence de vaccination est faible, on peut être en présence d'un biais de classement et d'une surestimation de la différence entre les cas et les témoins. Il est important d'insister sur le fait que cette étude ne peut, par définition, permettre de conclure quant à l'association entre la vaccination et l'existence d'une maladie en relation avec la lésion. Pour qu'une telle association puisse être étudiée de façon valable, il serait nécessaire que soit comparés des cas et des témoins non porteurs de la lésion en appliquant pour la sélection des cas une définition préétablie de la maladie avec une date de début des symptômes aussi précoce que possible et que les témoins soient

sélectionnés de façon à ce que la date de début de leur maladie soit aussi proche que possible de celle des cas.

En conclusion, selon les résultats de cette étude, les sujets porteurs de la lésion histologique caractéristique de la myofasciite à macrophages présentent plus fréquemment un syndrome de fatigue, associé ou non à des myalgies. Cette symptomatologie est cohérente avec celle décrite par les cliniciens en charge de la maladie. Elle a permis de confirmer que les sujets porteurs de la lésion avaient plus souvent été vaccinés par des vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium ; en revanche, elle ne permet en aucun cas de conclure à l'association entre la présence de l'aluminium au niveau des macrophages et la survenue d'une maladie.

## **Une méta-analyse de ces études est-elle réalisable ?**

Concernant les études sur les pathologies autres que démyélinisantes, une méta-analyse semble difficilement réalisable du fait du caractère multiforme et disparate :

- des pathologies étudiées (lupus, thyroïdite, polyarthrite, alopecie, leucémie, infections ORL...);
- des méthodes utilisées : études de cohorte, études cas-témoins de terrain, études cas-témoins sur bases de données, études transversales...

La seule étude épidémiologique « classique » « méta-analysable » sur le sujet est celle menée par Miriam Sturkenboom en 1997-1998, malheureusement non publiée à ce jour.

**En conclusion**, les données sur vaccin contre l'hépatite B et affections autres que démyélinisantes sont nombreuses, disparates, souvent difficiles d'interprétation, aucune ne permettant une conclusion tranchée. Parmi les différentes pathologies étudiées, si l'on enlève les associations non significatives, les pathologies bénignes (ex. : alopecie), les associations vraisemblablement fortuites, on peut individualiser trois pathologies :

25. les pathologies rhumatismales qui correspondent aux données et aux observations cliniques les plus nombreuses. La principale étude, à la fois en envergure et en rigueur méthodologique, est celle menée par Miriam Sturkenboom sur la base de données GPRD au Royaume-Uni en 1997-1998. Elle ne met en évidence aucune association significative entre vaccin contre l'hépatite B et polyarthrite rhumatoïde. Pour le lupus (qui a fréquemment une expression rhumatismale), il en va de même, sauf chez la femme de plus de 40 ans (OR = 2,6 ; IC 95 % : 1,1-6,0). L'association entre vaccination, en particulier contre l'hépatite B, et apparition d'une pathologie rhumatismale, aiguë ou chronique, peut être plausible d'un point de vue physiopathologique, certaines observations cliniques sont des plus troublantes. Il est cependant difficile de conclure, de manière positive ou négative, sur la base des données disponibles et il est probable que cela restera le cas dans l'avenir (difficultés d'abord méthodologiques, faiblesse probable de l'association...). Quoiqu'il en soit, l'association, si elle existe, est probablement de faible intensité. Ainsi que mentionné auparavant, la solution à ce problème est plus raisonnablement de type santé publique : campagne d'immunisation de la population axée sur les nourrissons et enfants, vaccination des sujets à risque évitant les surexpositions inutiles (plusieurs cas rapportés à la pharmacovigilance sont le fait de sujets qui n'auraient pas dû être vaccinés ou re-vaccinés) ;

26. la leucémie pour laquelle il serait urgent de disposer de l'ensemble des résultats de l'étude californienne de manière à éliminer la possibilité de biais, en particulier de confusion (contamination mère/enfant) ;
27. la myofasciite à macrophages. Cette lésion histologique concerne l'aluminium utilisé dans certains vaccins. L'étude actuellement en cours vise à répondre sur l'existence d'une association entre cette lésion et la présence de certains signes cliniques comme les arthralgies ou la fatigue. En tout état de cause, la mise à disposition de vaccins sans adjuvant aluminique (qui ne semble pas techniquement insurmontable puisque c'est le cas pour certains vaccins, en particulier contre l'hépatite B) serait de nature à régler le problème.

## BIBLIOGRAPHIE

- DESTEFANO F, GU D, KRAMARZ P, TRUMAN BI, IADEMARCO MF et coll. Childhood vaccinations and risk of asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2002, **21** : 498-504
- ELKAYAM O, YARON M, CASPI D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002, **61** : 623-625
- FISHER MA, EKLUND SA, JAMES SA, LIN X. Adverse events associated with hepatitis B vaccine in US children less than six years of age, 1993 and 1994. *Ann Epidemiol* 2001, **11** : 13-21
- GEIER DA, GEIER MR. Hepatitis B vaccination and arthritic adverse reactions: a followup analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database. *Clin Exp Rheumatol* 2002a, **20** : 119
- GEIER DA, GEIER MR. A one year followup of chronic arthritis following rubella and hepatitis B vaccination based upon analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database. *Clin Exp Rheumatol* 2002b, **20** : 767-771
- GEIER DA, GEIER MR. Hepatitis B vaccination and adult associated gastrointestinal reactions : a followup analysis. *Hepatology* 2002c, **49** : 1571-1575
- GHERARDI RK, COQUET M, CHERIN P, BELEC L, MORETTO P et coll. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain* 2001, **124** : 1821-1831
- GRAVES PM, BARRIGA KJ, NORRIS JM, HOFFMAN MR, YU L et coll. Lack of association between early childhood immunizations and beta-cell autoimmunity. *Diabetes Care* 1999, **22** : 1694-1697
- HERNÁN MA, JICK SS, OLEK MJ, ASCHERIO A, JICK H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. 1<sup>st</sup> International conference on therapeutic risk management & 19<sup>th</sup> International conference on pharmacoepidemiology, Philadelphia, August 21-24, 2003
- KRAMER MS, LANE DA. Causal propositions in clinical research and practice. *J Clin Epidemiol* 1992, **45** : 639-649
- LEWIS E, SHINEFIELD HR, WOODRUFF BA, BLACK SB, DESTEFANO F et coll. Safety of neonatal hepatitis B vaccine administration. *Pediatr Infect Dis J* 2001, **20** : 1049-1054
- LINDER N, RAZ M, SIROTA L, REICHMAN B, LUBIN D et coll. Unexplained fever in neonates may be associated with hepatitis B vaccine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999, **8** : F206-F207
- MA X et coll. Hepatitis B vaccination and the risk of childhood leukemia. 93<sup>ème</sup> réunion annuelle de l'American association for cancer research (AACR), San Francisco, avril 2002
- MAILLEFERT JF, SIBILIA J, TOUSSIROT E, VIGNON E, ESCHARD JP et coll. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology* (Oxford) 1999, **38** : 978-983
- NIU MT, SALIVE ME, ELLENBERG SS. Neonatal deaths after hepatitis B vaccine : the vaccine adverse event reporting system, 1991-1998. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999, **153** : 1279-1282

POPE JE, STEVENS A, HOWSON W, BELL DA. The development of rheumatoid arthritis after recombinant hepatitis B vaccination. *J Rheumatol* 1998, **25** : 1687-1693

SADOVNICK AD, SCHEIFELE DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet* 2000, **355** : 549-550

WISE RP, KIMINYO KP, SALIVE ME. Hair loss after routine immunizations. *JAMA* 1997, 278 :1176-1178

**Tableau 10.I : Effets indésirables autres que les atteintes démyélinisantes centrales**

**Etudes publiées**

Auteurs	Pays	Type d'étude	Résultats
Fisher et coll., 2001	Etats-Unis NHIS	Etude transversale	<b><u>Arthrite chronique</u></b> OR = 5,91 IC <sub>95</sub> = [1,05 - 33,14] <b><u>Otite</u></b> OR= 1,60 IC <sub>95</sub> = [1 00 - 2,58] <b><u>Pharyngite</u></b> OR= 1,41 IC <sub>95</sub> = [0,95 - 2,09]
Maillefert et coll., 1999	France 9 hôpitaux	Etude clinique rétrospective	<b><u>Affections rhumatismales</u></b>
Elkayam et coll., 2002	Israël	Etude exposés-non exposés C/O patients atteints de PR	<b><u>Affections rhumatismales</u></b> Douleur P = 0,76 Raideur articulaire matinale P = 0,1 Articulations douloureuses P = 0,24 CRP P = 0,08 VS P = 0,12
Pope et coll., 1998	Canada	Etude clinique Susceptibilité génétique (HLA)	<b><u>Arthrite inflammatoire</u></b> polymorphisme HLA
Geier et Geier, 2002	Etats-Unis	Analyse données de surveillance VAERS	<b><u>Arthrite chronique</u></b>
Gherardi et coll., 2001	France	Prévalence	<b><u>Myofaciite à macrophages</u></b> myalgie 94 % biopsie
Destefano et coll., 2002	Etats-Unis	Etude de cohorte	<b><u>Asthme</u></b> RR= 1,20 IC <sub>95</sub> = [1,13 - 1,27] RR= 1,09 IC <sub>95</sub> = [0,88 - 1,34]
Graves et coll., 1999	Etats-Unis	Cas-témoins	<b><u>Diabète</u></b> vacciné avant 9 mois : 40 % <i>versus</i> 37 % vacciné à la naissance : 40 % <i>versus</i> 38 %
Geier et Geier, 2002c	Etats-Unis	Analyse données de surveillance VAERS	<b><u>Maladies gastro-intestinales</u></b> Tx notification / 10 <sup>6</sup> doses Hépatite 30 Maladies gastro-intestinales 10 Tests hépatiques anormaux 60
Geier et Geier, 2002	Etats-Unis	Analyse données de surveillance VAERS	<b><u>Effets divers</u></b> Tx notification / 10 <sup>6</sup> doses Arthralgie 270 Arthrite 50 Articulations 24 Arthrose 47
Sadovnick et Scheifele, 2000	Canada	Etude avant-après	<b><u>Encéphalite post-infectieuse</u></b> Cas observés/cas attendus : 31/29

Niu et coll., 1999	Etats-Unis	Série de cas (autopsie) VAERS	<b>Décès nouveau-nés</b> association décès et vaccination
Linder et coll., 1999	Israël	cohorte	<b>Fièvre</b> Cas observés après vaccination : 49/10 829 p = 0,013
Lewis et coll., 2001	Etats-Unis	Etude clinique prospective	<b>Fièvre et septicémie</b> Prévalence vaccinés/non vaccinés Fièvre 0,8 <i>versus</i> 1,1 Réaction allergique < 0,1 <i>versus</i> < 0,1 Troubles neurologiques 0,1 <i>versus</i> 0,1 Septicémie 0,57 à 0,74
Wise et coll., 1997	Etats-Unis	Série de cas	<b>Alopécie</b> Cas observés après vaccination : 3/40 définitifs, 11/40 probables

### Etudes non publiées

Auteurs	Pays	Type d'étude	Résultats
Ma et coll., 2002	Etats-Unis	Cas-témoins	<b>Leucémies</b> Pour 3 doses ou plus reçues : OR = 2,56 IC <sub>95</sub> = [1,14 - 5,75] Pour 3 doses ou plus reçues durant la 1 <sup>re</sup> année de vie : OR = 5,08 IC <sub>95</sub> = [1,82 - 14,2]
Sturkenboom et coll., 1999	Royaume-Uni	Cas-témoins (VAID/GPRD)	<b>LED</b> Tous les sujets : OR = 1,6 IC <sub>95</sub> = [0,8 - 3,3] Sujets de plus de 40 ans : OR = 2,6 IC <sub>95</sub> = [1,1 - 6,0] <b>Polyarthrite rhumatoïde</b> OR = 1,1 IC <sub>95</sub> = [0,8 - 1,4] <b>Maladie de Basedow</b> Tous les sujets : OR = 1,5 IC <sub>95</sub> = [0,9 - 2,7] Sujets vaccinés depuis plus de 12 mois : OR = 1,8 IC <sub>95</sub> = [1,0 - 3,4]

### Etudes en cours

Auteurs	Pays	Type d'étude	Maladie étudiée
Clavel et coll. (Inserm U 170)	France	Cas-témoins	<b>Leucémie de l'enfant</b>
Mary et coll. (Inserm U 444)	France	Rétrospective	<b>Aplisie médullaire acquise</b>
Fourrier et coll.	France	Cas-témoins	<b>Myofasciite à macrophages</b>