

EXEMPLE D'EXPERTISE EN SANTE PUBLIQUE : LE VACCIN CONTRE L'HEPATITE B *

D. Lévy-Bruhl¹, Isabelle Rebière¹,
J.C. Desenclos¹ et J. Drucker¹

RESUME : Le texte ci-dessous reprend l'article publié² dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire 09/99 détaillant l'analyse qui a été effectuée par le Réseau national de santé publique dans les derniers jours de septembre 1998 à la demande du Secrétaire d'Etat à la Santé, dans une optique d'aide à la décision. En effet, les résultats des 2 enquêtes cas/témoins ayant testé l'association entre vaccination contre l'hépatite B et survenue d'une première atteinte démyélinisante centrale aiguë, présentés le 21 septembre 1998 à l'Agence du médicament, étaient compatibles avec l'existence d'un excès de risque, même si aucune association significative sur le plan statistique n'avait pu être mise en évidence. La logique qui a présidé à ce travail a été de tenter de répondre à la question de savoir si dans l'hypothèse où une telle association existerait, les données disponibles étaient en faveur d'un bilan entre les bénéfices et les risques de la vaccination qui resterait en faveur de la vaccination ou devrait conduire à remettre en cause au moins partiellement les stratégies recommandées. Cette analyse s'est limitée à un bilan bénéfices/risques sur le seul plan épidémiologique qui ne représente qu'un des paramètres de la décision. Celle annoncée par le Secrétaire d'Etat à la Santé le 01/10/98, tout en intégrant les résultats de cette analyse, avec le maintien de l'ensemble des groupes-cibles de la vaccination (nourrissons, pré-adolescents, groupes à risque), a également pris en compte d'autres facteurs (organisationnels, sociologiques voire politiques). Cet exemple illustre la clarification des responsabilités permise par la création des Agences de Santé, les techniciens fournissant, au terme d'un travail mené de manière indépendante, l'expertise demandée par les Autorités de santé publique à des fins décisionnelles.

SUMMARY : This paper is taken from an article published in Bulletin épidémiologique hebdomadaire 09/99 (The Weekly Epidemiological Bulletin, September 1999) with the details of the analysis performed by the Réseau National de Santé Publique (Public Health National Network) in the last days of September 1998 for the Health State Secretary with the aim of decision helping. Actually, the result, of both case/control studies on the association between vaccination against B hepatitis and the occurrence of a first central acute demyelination, presented on September 21st 1998 at the Drug Agency, could include a higher risk, even if no statistical significant relationship had been found. The way this work had been performed led to look at the answer of the following question : in the hypothesis of such a relationship, are available data supporting the idea that the balance between benefits and vaccination hazards could still be in favour of vaccination or should they lead to reconsider, totally or partly, this strategy ? This analysis was limited to a benefits/risk approach on the epidemiological level only, which represents a single parameter of the decision. The decision announced by the State Secretary for Health on October 10th 1998, taking into account the results of the analysis, the full target populations (newborn, young teenagers, at risk groups), also considered other factors (organisation, sociology, even political ones). This example shows the better understanding of responsibilities allowed by the creation of Health Agencies, technicians providing at the end of an independant work, the expertise asked for by Public Health Authorities for their decision making process.



* Texte de la conférence présentée le 6 mai 1999

¹ Institut de Veille sanitaire, Unité maladies infectieuses, 14 rue du Val d'Osne, 94415 Saint-Maurice cedex, France

² Comparaison entre les risques de premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës et les bénéfices de la vaccination contre l'hépatite B. Bulletin d'épidémiologie hebdomadaire, 1999, n° 9.

I - CONTEXTE

L'incapacité de la vaccination hépatite B ciblée sur les seuls groupes à risque, à maîtriser la diffusion du virus de l'hépatite B (VHB), a conduit l'OMS à recommander des stratégies vaccinales élargies à l'ensemble des enfants d'une cohorte, pour tous les pays, quel que soit leur niveau d'endémicité pour l'hépatite B [1]. C'est dans ce contexte que la France a, en 1994, décidé d'inscrire la vaccination hépatite B dans le calendrier du nourrisson et de mettre en œuvre une campagne de vaccination en milieu scolaire, ciblée sur les pré-adolescents en classe de 6^{ème}. Ces campagnes devaient être interrompues après 10 ans, lorsque la première cohorte d'enfants vaccinés dans les 2 premières années de vie aurait atteint l'âge du secondaire [2]. A l'exception des pays d'Europe du Nord, où le taux de portage de l'AgHBs est plus faible qu'en France, tous les pays industrialisés ont intégré dans leur calendrier vaccinal la vaccination des nourrissons et/ou des adolescents [3].

En France, la vaccination des pré-adolescents a connu un très large succès puisque la couverture des enfants de 6^{ème} pour les trois premières années de vaccination scolaire a varié entre 75,0% et 79,4% [4]. La promotion de la vaccination a cependant largement débordé des cibles recommandées, puisque, fin 1997, plus de 75 millions de doses de vaccin avaient été vendues, dont plus de 80% depuis 1994 (Agence du médicament, communication personnelle). Plus d'un tiers de la population française a été vaccinée. La couverture dans la tranche d'âge des 16-20 ans, trop âgés pour avoir bénéficié de la campagne en milieu

scolaire, était fin 1997 de 80%. Par contre, la vaccination des nourrissons a été moins bien acceptée, la couverture vaccinale dans cette tranche d'âge restant voisine de 30% [5].

En raison de signalements, à l'Agence du médicament, de troubles neurologiques évoquant des poussées de sclérose en plaques (SEP) dans les suites d'une vaccination hépatite B, une enquête nationale de pharmaco-vigilance a été initiée en 1994. Dans le cadre de cette enquête, trois études cas/témoins ont été menées chez l'adulte depuis 1994, deux dans des services de neurologie français, la troisième à partir de la base de données « General Practitioners Research Database » du Department of Health du Royaume-Uni. Les résultats préliminaires des deux dernières études ont été présentés à l'Agence du médicament le 21 septembre 1998. Les trois études aboutissent à une estimation du risque relatif de première atteinte démyélinisante centrale (PADC) après vaccination variant entre 1,4 et 1,8 selon les enquêtes et les modalités d'analyse retenues. Aucun des tests d'association n'était significatif au seuil α de 5% [6]. Cependant, devant la convergence des estimations, le Ministre chargé de la Santé a demandé au Réseau national de santé publique de réaliser, dans les plus brefs délais, une analyse bénéfices/risques de la vaccination hépatite B. Cette analyse était destinée à éclairer la décision concernant une éventuelle révision des stratégies de vaccination.

II - MATERIEL ET METHODE

1. EVALUATION DES RISQUES LIES A LA VACCINATION

L'analyse a porté sur les PADC notifiées dans les suites d'une vaccination hépatite B entre 1990 et 1997. Ces données ont été transmises au RNSP par l'Agence du médicament. Les taux d'incidence des PADC attribuables à la vaccination ont été estimés en fonction de l'âge de vaccination et du délai de survenue de l'événement neurologique. Sous l'hypothèse d'un taux d'exhaustivité de la notification de ces événements se situant entre 50 et 100%, deux scénarios ont été considérés, utilisant respectivement les bornes inférieure et supérieure de cet intervalle. Dans l'incertitude qui persiste quant à la réalité du risque, l'hypothèse défavorable au vaccin de l'existence d'une relation causale entre la vaccination hépatite B et la survenue d'une PADC a été retenue.

En l'absence d'estimation du risque relatif chez l'enfant, deux valeurs, dérivées des enquêtes cas/témoins menées chez l'adulte, ont été utilisées pour l'ensemble des classes d'âge : 1,4 et 1,8.

Le nombre de sujets vaccinés a été estimé à partir des données de vente de vaccins. Les risques de PADC pour un sujet vacciné ont été calculés sous l'hypothèse d'un risque identique pour chacune des doses d'une série comportant trois injections. Le taux de perte du vaccin a été estimé à 5% des doses vendues. Afin d'effectuer une analyse spécifique de la stratégie de vaccination des pré-adolescents, le nombre de PADC éventuellement induites, sous ces différentes hypothèses, par la vaccination contre l'hépatite B d'une cohorte fictive de 800.000 pré-adolescents âgés de 11 ans a été réalisée.

2. EVALUATION DES BENEFICES DE LA VACCINATION

Le bénéfice de la vaccination a été mesuré en termes d'hépatite B aiguës fulminantes et de complications sévères de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (cirrhoses et hépato-carcinomes) évitées. L'analyse a été conduite pour la stratégie de vaccination des pré-adolescents et pour deux niveaux d'incidence : celui qui prévalait en 1994, avant la campagne de vaccination hépatite B et celui de 1996, le plus bas atteint depuis lors. Le premier scénario permet de comparer le bénéfice épidémiologique des vaccinations effectuées ces dernières années avec les possibles risques de PADC qu'ont encourus les sujets vaccinés. Le second scénario vise à effectuer la même analyse pour les vaccinations à venir.

Le nombre cumulé d'infections par le virus de l'hépatite B, ainsi que des différentes manifestations

cliniques résultantes, évitées par la vaccination, a été estimé pour cette même cohorte de 800.000 préadolescents, suivie de manière fictive jusqu'à l'âge de 30 ans. Une efficacité vaccinale de 95%, entre 11 et 30 ans, a été retenue.

Les données utilisées pour l'incidence des hépatites B aiguës symptomatiques et leur distribution en fonction de l'âge sont issues du Réseau *Sentinelles* de surveillance des maladies transmissibles en médecine générale [7], [8].

Les données concernant l'histoire naturelle de l'infection par le VHB proviennent de la littérature internationale et ont été confirmées auprès des experts français du domaine. L'absence de consensus pour certains paramètres a conduit à envisager deux estimations, haute et basse, de l'incidence des complications de l'infection par le VHB (tableau I).

TABLEAU I
 Valeurs des paramètres utilisés dans les deux scénarios de l'analyse

	Hypothèse basse de l'incidence des complications	Hypothèse haute de l'incidence des complications	Paramètres constants	
◇ Proportion de formes symptomatiques parmi les infections aiguës	40%	20%		
◇ Distribution des formes aiguës symptomatiques par âge (Années 1990- 1996)*			15-19 ans	6%
			20-29 ans	36%
◇ Proportion de formes aiguës fulminantes	1%**	1%***		
◇ Proportion d'infections évoluant vers la chronicité	2%	5%		
◇ Proportion d'infections chroniques évoluant vers une cirrhose ou un hépato-carcinome			20%	
◇ Efficacité vaccinale avant l'âge de 15 ans			95%	
◇ Durée de protection conférée par le vaccin			19 ans	

* Source : Réseau *Sentinelles* - INSERM U444 - les infections survenant entre 11 et 14 ans ont été négligées.

** Parmi les infections par le VHB.

*** Parmi les infections symptomatiques par le VHB.

III - RESULTATS

1. EVALUATION DES RISQUES LIES A LA VACCINATION

Le tableau II présente les données de vente de vaccin, le nombre estimé de sujets vaccinés et le nombre de PADC notifiées en fonction de l'âge et du délai de survenue de l'atteinte neurologique. Aucun signalement de PADC n'a été effectué chez les enfants âgés de moins de 7 ans, tranche d'âge dans laquelle plus de 6 millions de doses de vaccin hépatite B ont été

administrées. Chez les enfants vaccinés entre 7 à 15 ans, 26 signalements ont été recueillis, pour environ 14 millions de doses administrées. L'incidence des PADC paraît indépendante de la couverture vaccinale dans les différentes tranches d'âge de 3 ans considérées.

Les tableaux IIIa et IIIb présentent les estimations des risques de PADC attribuables à la vaccination en fonction de l'âge, du taux d'exhaustivité de la notification, du délai de survenue et du risque relatif

considéré. Pour l'ensemble des tranches d'âge, les taux d'incidence de PADC attribuables à la vaccination, dans l'hypothèse d'une association causale entre survenue d'une PADC et vaccination, varient peu avec

l'âge, les taux minimaux étant observés dans la tranche d'âge 10-12 ans. Ces taux de PADC restent inférieurs à 1 pour 100 000 vaccinés, même dans l'hypothèse la plus défavorable à la vaccination.

TABLEAU II

Nombre de doses de vaccin contre l'hépatite B vendues, nombre de sujets vaccinés et nombre de PADC notifiées à l'Agence du médicament en fonction de l'âge de vaccination et du délai de survenue (France, 1990-1997)

Age de vaccination	Nombre de doses vendues 1990-1997 (x 1 000)	Nombre de sujets vaccinés (x 1 000)	Nombre de PADC en fonction du délai de survenue		
			0-2 mois	0-6 mois	Tous délais
0-6 ans	6 551	2 075	0	0	0
7-9 ans	2 003	634	2	5	6
10-12 ans	8 173	2 588	6	7	8
13-15 ans	4 373	1 385	8	9	12
16 ans et plus	49 361	15 631	105	135	161
Total	70 461	22 313	121	156	187

Source : Agence du médicament

TABLEAU IIIa

Taux d'incidence (pour 100 000 sujets vaccinés) des PADC attribuables à la vaccination en fonction de l'âge de vaccination, du taux d'exhaustivité de la notification et du délai de survenue.
Risque relatif de 1,4 (France, 1990-1997)

Délai de survenue	0-2 mois		0-6 mois		Tous délais	
	100%	50%	100%	50%	100%	50%
Taux d'exhaustivité de la notification						
Age de vaccination						
0-6 ans	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7-9 ans	0,09	0,18	0,23	0,45	0,27	0,54
10-12 ans	0,07	0,13	0,08	0,15	0,09	0,18
13-15 ans	0,17	0,33	0,19	0,37	0,25	0,50
16 ans et plus	0,19	0,38	0,25	0,49	0,29	0,59
Total	0,16	0,31	0,20	0,40	0,24	0,48

TABLEAU IIIb

Taux d'incidence (pour 100 000 sujets vaccinés) des PADC attribuables à la vaccination en fonction de l'âge de vaccination, du taux d'exhaustivité de la notification et du délai de survenue.
Risque relatif de 1,8 (France, 1990-1997)

Délai de survenue	0-2 mois		0-6 mois		Tous délais	
	100%	50%	100%	50%	100%	50%
Taux d'exhaustivité de la notification						
Age de vaccination						
0-6 ans	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7-9 ans	0,14	0,28	0,35	0,70	0,42	0,84
10-12 ans	0,10	0,21	0,12	0,24	0,14	0,27
13-15 ans	0,26	0,51	0,29	0,58	0,38	0,77
16 ans et plus	0,30	0,60	0,38	0,77	0,46	0,91
Total	0,24	0,48	0,31	0,62	0,37	0,74

Le nombre de PADC induites par la vaccination de 800 000 pré-adolescents se situerait entre 0,56 PADC (pour un risque relatif de 1,4, avec prise en compte des seules PADC survenues dans les 2 mois suivant la vaccination et pour un taux d'exhaustivité des notifications de 100%) et 2,2 PADC (pour un risque relatif de 1,8, avec prise en compte de l'ensemble des notifications et pour un taux d'exhaustivité des notifications de 50%) (Tableau IV).

2. EVALUATION DES BENEFICES DE LA VACCINATION

Les estimations de l'incidence nationale des infections aiguës symptomatiques issues du Réseau *Sentinelles* sont respectivement de 7 800 et 3 100 cas en 1994 et 1996. Les bénéfices cumulés, en termes de complications de l'hépatite B évitées, obtenus pour ces 2 niveaux d'incidence, pour une population de 800 000

pré-adolescents suivis jusqu'à l'âge de 30 ans figurent également dans le tableau IV.

3. BILAN BENEFICES/RISQUES

Du point de vue de la collectivité, les bénéfices de la vaccination hépatite B apparaissent supérieurs au risque potentiel de la vaccination, même pour le niveau d'incidence de l'infection par le VHB de 1996. Quel que soit le scénario considéré, le risque reste inférieur aux bénéfices cumulés de la vaccination jusqu'à l'âge de 30 ans. Dans le scénario le plus favorable à la vaccination, le bénéfice de la vaccination, pour une cohorte de 800 000 adolescents, est de 29 hépatites fulminantes et 147 cirrhoses ou hépato-carcinomes évités versus 1 à 2 PADC induites par la vaccination. Dans le scénario le plus défavorable, pour un risque vaccinal similaire, la vaccination évite 3 hépatites fulminantes et 12 cirrhoses ou hépato-carcinomes.

TABLEAU IV

Estimation du risque de première atteinte démyélinisante centrale (PADC) dans l'hypothèse d'une association causale avec la vaccination Hépatite B et des bénéfices de la vaccination pour une cohorte de 800 000 pré-adolescents suivis jusqu'à l'âge de 30 ans

	Incidence des formes aiguës symptomatiques : 7 800 (1994)		Incidence des formes aiguës symptomatiques : 3 100 (1996)	
	Hypothèse haute de l'incidence des complications	Hypothèse basse de l'incidence des complications	Hypothèse haute de l'incidence des complications	Hypothèse basse de l'incidence des complications
Nombre d'hépatites aiguës fulminantes évitées	29	7	12	3
Nombre de cirrhoses et d'hépatocarcinomes évités	147	29	58	12
Nombre de PADC attribuables à la vaccination *	1 à 2 PADC			

* Estimation basse : 0,56 PADC pour un risque relatif de 1,4 ; prise en compte des notifications dans les 2 mois suivant la vaccination et taux d'exhaustivité des notifications de 100%

Estimation haute : 2,2 PADC pour un risque relatif de 1,8 ; prise en compte de l'ensemble des notifications et taux d'exhaustivité des notifications de 50%

IV - DISCUSSION

La quantification des risques éventuels liés à la vaccination hépatite B repose sur certaines hypothèses quant à la vraie valeur du risque relatif de PADC après vaccination et du taux d'exhaustivité réel de la notification à l'Agence du médicament des PADC survenues dans les suites d'une vaccination hépatite B. La valeur de ce dernier paramètre est certainement supérieure à celle retrouvée habituellement dans le cadre de la pharmacovigilance des médicaments. La très importante médiatisation des possibles effets secondaires du vaccin ainsi que la prise en compte, par l'Agence du médicament, des données de l'association REVHAB, permettent de penser que la plupart des

PADC diagnostiquées entre 1990 et 1997 dans les suites d'une vaccination contre l'hépatite B ont été, même tardivement, portées à la connaissance de l'Agence du médicament. Parmi les 249 atteintes démyélinisantes aiguës (ADC), primitives ou survenant chez un patient souffrant d'une sclérose en plaques, répertoriées au 31/03/98, seules 149, soit 59,8%, avaient été notifiées avant le 31/03/97, alors que 211 parmi les 246 ADC pour lesquelles la date de survenue était connue, soit 85,8%, étaient survenues avant 1997. Il est d'autre part permis de penser que les PADC non notifiées sont préférentiellement celles correspondant à des manifestations fugaces et spontanément

régressives. La valeur de 50%, sauf à être infirmée par de nouvelles données, paraît aujourd'hui une estimation raisonnable pour la borne inférieure du taux d'exhaustivité. Elle conduit à des risques de PADC après vaccination, qui, s'ils existent, sont très faibles, inférieurs à un cas pour 100 000 vaccinés. Les valeurs des risques relatifs utilisées dans l'analyse proviennent des conclusions des enquêtes épidémiologiques qui sont, pour les deux plus récentes, des conclusions provisoires. Une nouvelle analyse devra être effectuée si les résultats définitifs suggèrent des hypothèses différentes. Le travail présenté montre cependant comment, dans le contexte d'une demande d'expertise pressante à visée décisionnelle, les données disponibles ont été utilisées.

L'incidence de l'infection symptomatique par le VHB n'est pas non plus connue avec précision en France. Cependant, il n'existe pas d'autre source de données d'incidence de l'infection par le VHB en population générale que celle que nous avons utilisée. L'analyse effectuée à partir de l'incidence de 1996 ne prend pas en compte le fait que la réduction de l'incidence de l'hépatite B observée entre 1994 et 1996 est en grande partie liée à la vaccination, limitant la portée des conclusions que l'on peut faire à partir de cette analyse. Cependant, la valeur de 3 100 infections aiguës symptomatiques, représentant l'estimation ponctuelle faite par le Réseau *Sentinelles* en 1996, est proche de la borne inférieure de l'intervalle de confiance de l'estimation ponctuelle pour 1994 (4 000 infections aiguës symptomatiques). Les résultats obtenus avec cette valeur peuvent donc être également interprétés comme une analyse de sensibilité correspondant, pour l'incidence de l'infection par le VHB, à la situation la plus défavorable à la vaccination pour 1994.

Les estimations du nombre de complications sévères de l'infection par le VHB n'ont pas intégré les possibilités thérapeutiques actuelles et futures. Au delà de la difficulté à prendre en compte ce que sera dans ce domaine la réalité de demain, la lourdeur et la relative inefficacité des thérapeutiques aujourd'hui disponibles nous ont conduit à considérer que l'ensemble des cas d'infection par le VHB évitées par la vaccination, même si certains auraient bénéficié d'une thérapeutique antivirale, peuvent être mis en balance avec les PADC survenues dans les suites de la vaccination, dont une certaine proportion, parmi les notifications faites à l'Agence du médicament, sont restées des accidents isolés et totalement régressifs.

Les valeurs choisies concernant la protection vaccinale (efficacité vaccinale de 95% pendant 19 ans) représentent probablement une sous-estimation de la réalité (9) (10). Ceci renforce la conclusion que le rapport bénéfices/risques reste en faveur de la vaccination pour les différentes cibles actuelles de la vaccination.

L'absence de signalement d'effets indésirables neurologiques sévères chez le nourrisson devrait

conduire à renforcer le message de l'intérêt d'une vaccination la plus précoce possible, à un âge où elle est parfaitement tolérée et de plus particulièrement immunogène (10).

L'hypothèse non vérifiée, mais non exclue par les enquêtes cas/témoin, d'une possible association entre vaccination hépatite B et première atteinte démyélinisante centrale aiguë ne devrait pas conduire à modifier la stratégie de vaccination de l'adulte. En effet, les indications actuelles pour cette tranche d'âge sont limitées aux sujets à risque d'infection par le VHB, pour lesquels au niveau individuel, le bénéfice de la vaccination dépasse très largement le possible risque. De plus, la définition de ces groupes à risque a été revue récemment dans l'esprit de limiter les indications de la vaccination aux sujets présentant un réel facteur de risque d'infection (11).

Il n'est pas possible à ce jour de conclure à une éventuelle responsabilité de la vaccination dans la survenue des quelques accidents neurologiques notifiés dans les suites d'une vaccination hépatite B chez les enfants de 7 à 15 ans. Cependant, le risque, s'il existe, est très inférieur aux bénéfices de la vaccination. Cette conclusion doit toutefois être modulée par deux considérations. D'une part, les bénéfices de la vaccination, liés aux complications de l'infection par le VHB évitées, se situent dans un horizon pouvant aller jusqu'à plusieurs décennies, alors que les risques de la vaccination, s'ils existent, sont immédiats. D'autre part, le risque éventuel de PADC peut dépasser, au niveau individuel, le risque lié à l'infection par le VHB, dans la mesure où la vaccination de l'ensemble d'une cohorte inclut en majorité des sujets qui seront à très faible risque d'infection par le VHB. Cependant, seule la vaccination de l'ensemble des enfants d'une cohorte d'âge permet de réduire de manière significative l'incidence de l'infection par le VHB et de ses complications (10). La vaccination des pré-adolescents présente l'avantage par rapport à la vaccination des nourrissons d'avoir un impact épidémiologique plus rapide et d'être mieux perçue par les professionnels de santé et le public, comme en attestent les niveaux de couverture vaccinale obtenus dans les deux tranches d'âge. Le maintien de la seule vaccination des nourrissons et des sujets à risque aurait comme effet de diminuer la couverture des futurs sujets à risque si la couverture vaccinale chez le nourrisson ne s'élève pas rapidement. A moins de remettre en cause l'objectif, qui s'inscrit dans une perspective mondiale, de contrôle voire d'élimination de l'hépatite B en France, il convient de maintenir des niveaux très élevés de couverture vaccinale chez les pré-adolescents, notamment à travers la promotion de la vaccination hépatite B en médecine libérale. Ce n'est que lorsqu'une couverture vaccinale très élevée chez le nourrisson aura été également atteinte qu'il pourra être envisagé de mettre fin à la vaccination des pré-adolescents ou de la limiter au rattrapage des enfants non vaccinés.

V - BIBLIOGRAPHIE

1. WHO 45th World Health Assembly, Expanded Programme on Immunization and Vaccine Quality, Progress report by the Director General, A45/8, 9 April 1992, WHO, Geneva.
2. Direction Générale de la Santé, Calendrier vaccinal 1995, Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 1995, 2, 5-6.
3. WHO 15th meeting of the European Advisory Group of the Expanded Programme on Immunization, EPI Progress Report : Measles, Hepatitis B, Colette Roure, 9-10 November 1998, WHO/EURO CMDS 01 01 02/6.
4. BALTAGI J., SENETERRE E. ~ La vaccination des élèves de sixième des collèges contre l'hépatite B. *Actualité et Dossier en Santé Publique*, 1997, n°20, 7-10.
5. Observatoire de la vaccination contre l'hépatite B, le bilan au 31/12/97, Laboratoire SmithKline Beecham, 1998.
6. Dossier de Presse, Conférence de presse du Secrétaire d'Etat à la Santé, 01/10/98.
7. Réseau Sentinelles, INSERM U144, Surveillance épidémiologique des médecins Sentinelles, Rapport d'activité 1994
8. Réseau Sentinelles, INSERM U144, Surveillance épidémiologique des médecins Sentinelles, Rapport d'activité 1996
9. WEST J.W, CALANDRA G.B. ~ Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen : implications for policy on booster vaccination. *Vaccine*, 1996, 14, 1019-27.
10. Centers for Disease Control and Prevention, Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable diseases, The Pink Book, 4th Edition, September 1997.
11. Direction générale de la Santé, 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, séances du 17 et du 23 juin 1998, Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 1998, 31, 133-4.



Nos remerciements au Dr Anne Castot (Agence du médicament) et au Pr Jean-Louis Imbs (Centre Régional de Pharmaco-vigilance, Strasbourg) pour nous avoir fourni dans des délais très brefs les données de pharmaco-vigilance.