

RÉUNION DE CONSENSUS SUR LA VACCINATION CONTRE LE VIRUS DE L'HÉPATITE B

Texte des recommandations

La réunion de consensus avec la participation d'experts internationaux sur le thème de la vaccination contre le virus de l'hépatite B a été organisée à la demande de M. Jean-François MATTEI, ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées, par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) et l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), avec la participation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), de l'Agence nationale de recherche sur le sida (ANRS), de l'Institut de veille sanitaire (InVS) et de l'Institut national de prévention et d'Education pour la santé (Inpes). Le financement de cette réunion a été assuré par l'Anaes.

COMITÉ D'ORGANISATION

E. ALIMI : Inserm, Paris
 P. ARWIDSON : Inpes, Vanves
 P. BLANCHARD : Anaes, Saint-Denis
 M. BRODIN : médecin de santé publique, Paris
 A. CASTOT : Afssaps, Saint-Denis
 P. DOSQUET : Anaes, Saint-Denis

N. DUMARCET : Afssaps, Saint-Denis
 J. ETIEMBLE : Inserm, Paris
 C. GRILLOT-COURVALIN : ANRS, Paris
 D. LEVY-BRUHL : InVS, Saint-Maurice
 I. MORER : Afssaps, Saint-Denis
 C. PAINDAVOINE : Anaes, Saint-Denis

EXPERTS

P. BEGUE : pédiatre, Paris
 R. CHEN : pharmaco-épidémiologiste, Atlanta
 D. COSTAGLIOLA : épidémiologiste, Paris
 E. DELAROCQUE-ASTAGNEAU : épidémiologiste, Saint-Maurice
 F. DENIS : virologue, Limoges
 P. DUCLOS : *medical officer*, OMS, Genève
 A. FLAHAULT : épidémiologiste, Paris

A. FOURRIER : pharmaco-épidémiologiste, Bordeaux
 T. HANSLIK : interniste, Paris
 J.L. IMBS : pharmacologue, Strasbourg
 R. LIBLAU : immunologiste, Toulouse
 C. LUBETZKI : neurologue, Paris
 P. MARCELLIN : hépato-gastro-entérologue, Clichy
 CA. SIEGRIST : immunologiste, Genève
 P. VAN DAMME : épidémiologiste, Anvers

JURY

M. BRODIN, président : médecin de santé publique, Paris
 J. BENICHOU : biostatisticien, Rouen
 M. BOELAERT : épidémiologiste, Anvers
 J.P. BOISSEL : pharmacologue, Lyon
 M. DESVARIEUX : épidémiologiste, Minneapolis
 B. FALISSARD : biostatisticien, Villejuif
 M. GOLDBERG : épidémiologiste, médecin de santé publique, Paris

P. GRESSENS : neuropédiatre, Paris
 J.G. GUILLET : immunologiste, Paris
 C. MAITROT : médecin de l'Education nationale, Rennes
 G. ORTH : virologue, Paris
 M. ROYEZ : secrétaire général de la Fédération nationale des accidentés du travail et des handicapés (FNATH), Paris
 J. SIEMIATYCKI : épidémiologiste, Montréal
 F. VIALLA : juriste, Montpellier

Recommandations du jury

Cette réunion de consensus s'inscrit dans un contexte particulier : elle fait suite à une vaccination massive de 1994-98 en France, dans le cadre d'une politique planétaire de lutte contre l'hépatite B, initiée par l'Organisation mondiale de la santé.

En référence aux questions posées, le jury a porté son attention et structuré sa réflexion selon quelques grands axes : l'étude des données épidémiologiques passées et actuelles, les évolutions observées du fait de la vaccination, l'efficacité du vaccin et l'évaluation des éventuels effets

secondaires ainsi que du rapport bénéfices/risques.

Sur la base de l'ensemble des écrits mis à sa disposition et sur les données qui lui ont été présentées et analysées, le jury propose quelques orientations pour l'action. Les recommandations concernent d'abord la vaccination des nouveau-nés, des nourrissons, des enfants et des adolescents. Une grande attention a été portée aux différentes situations à risque, en particulier chez l'adulte, qui nécessitent une prise en charge en termes de dépistage et de prévention vaccinale.

Données d'incidence et de prévalence en France

Il existe en France un déficit dans les données épidémiologiques du virus de l'hépatite B (VHB), qu'il convient de combler. Ce déficit mène à une marge d'incertitude souvent large autour des chiffres d'incidence et de prévalence du VHB.

Sur la base des données disponibles, le jury fait les constatations suivantes.

La France métropolitaine est un pays à faible endémie, avec une prévalence de porteurs chroniques du VHB estimée, sur la base d'enquêtes transversales au début des années 90, entre 0,2 % et 0,5 % (au moins 100 000 porteurs chroniques). Ces chiffres recouvrent en fait une grande diversité : les prévalences peuvent être très élevées dans certains sous-groupes de la population (immigrants de pays à forte endémie, personnes ayant des partenaires sexuels multiples, usagers de drogues par voie parentérale, personnes infectées par le VIH, etc.). Dans les DOM-TOM, les chiffres sont plus élevés qu'en France métropolitaine.

Le taux d'incidence du VHB, c'est-à-dire le nombre de nouvelles infections par le VHB par habitant et par an, est difficile à évaluer ; les systèmes de surveillance actuels ne captent que les nouveaux cas d'hépatite clinique aiguë, qui ne sont qu'une fraction (30 à 50 %) de toutes les infections par le VHB.

La déclaration obligatoire des hépatites aiguës virales ayant été suspendue en France en 1985, les données sur

l'incidence provenaient de deux systèmes de surveillance : le réseau des laboratoires de la communauté urbaine de Lyon (COURLY) et le réseau « sentinelles » des médecins généralistes (INSERM). Les estimations Inserm sont supérieures à celles de la COURLY, mais on note des différences dans les méthodes de surveillance et la définition des cas. Le taux d'incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique en France, observé par l'Inserm en 1991-1994, était en moyenne de 14,5 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an (c'est-à-dire environ 8 000 nouveaux cas par an). Une extrapolation de ce chiffre donne un ordre de grandeur du problème, à cette époque : environ 20 000 nouvelles infections VHB par an et un nombre de nouveaux porteurs chroniques VHB estimés entre 1 000 et 2 000 par an.

Aujourd'hui, toutes les données de surveillance disponibles, bien que fragmentaires, indiquent une nette diminution du taux d'incidence d'hépatite B au cours de la dernière décennie. Cependant, les données du réseau « sentinelles » ne paraissent plus en mesure d'indiquer une incidence nationale.

Des estimations très approximatives pourraient être proches de 2 000 à 3 000 nouveaux cas d'hépatite clinique aiguë par an avec une diminution nette de l'incidence des hépatites fulminantes, comparée à l'époque pré-vaccinale. L'hépatite fulminante, souvent mortelle, est observée pour 0,1 % à 1 % des hépatites B aiguës. Sa

diminution est corroborée par le nombre annuel de transplantations hépatiques répertoriées pour les hépatites B fulminantes : de 20 greffés en 1990, à 6 en 2000.

Le problème majeur de l'infection VHB réside dans ses complications chroniques. Environ 5 % à 10 % des adultes immunocompétents infectés deviennent des porteurs chroniques ; ce pourcentage est beaucoup plus élevé chez les nouveau-nés (proche de 90 %) et pour les nourrissons. La moitié des porteurs chroniques développe une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire ; 30 à 50 % de ceux-là vont décéder du fait de l'infection par le VHB. Le registre de décès français CépiDc signale en 1999 un nombre total de 7 477 décès par cirrhose et/ou carcinome hépatocellulaire toutes causes confondues. Quinze à 20 % de ceux-ci seraient attribuables au VHB d'après l'expérience clinique. L'efficacité des traitements actuels prescrits aux porteurs chroniques pour éviter la progression vers ces complications reste très insuffisante. De plus, ces traitements sont contraignants, souvent mal supportés et induisent fréquemment une résistance.

En France, pays de faible endémie, d'après les données du réseau « sentinelle » de 1991-1996, les modes de transmission prédominants du VHB sont la voie sexuelle (35 %) et l'usage de drogues par voie parentérale (20 %). Ce profil correspond en grande partie à celui

de la transmission du VIH. Pour une proportion importante de cas (35 %), le mode de transmission était inconnu, ce qui rend l'identification des groupes à risque difficile et insuffisante pour qu'une prophylaxie protège tous les sujets susceptibles d'être atteints. Le risque de transmission est important pour les professionnels de santé.

D'après une étude rétrospective régionale, vu le nombre de femmes enceintes infectées par le VHB, un peu plus de 3 000 nouveau-nés par an pourraient devenir porteurs chroniques du VHB en l'absence d'une sérovaccination dans les 12 à 24 heures qui suivent la naissance. Malgré une politique de dépistage systématique de l'AgHBs pendant la grossesse, 20 % des femmes enceintes échappent à ce dépistage. Par ailleurs, deux nouveau-nés sur cinq, nés de mères dépistées, ne bénéficient pas d'une sérovaccination.

Pour apprécier le bénéfice individuel d'une stratégie de vaccination contre le VHB, il est important d'évaluer le risque que l'individu a de contracter cette infection pendant sa durée de vie entière (lifetime risk) en l'absence de toute stratégie de vaccination. Cette estimation n'est pas faite en France. Dans un pays voisin à faible endémie (Belgique), ce risque est proche de 2 %, pour les enfants de 5 à 9 ans. ■

Efficacité du vaccin

Le bénéfice d'une vaccination se mesure par la réduction des taux de morbidité et de mortalité spécifiques qu'induit la stratégie appliquée. L'efficacité du vaccin contre le VHB peut donc s'évaluer par la protection ou le bénéfice en termes de réduction de l'incidence des portages chroniques ainsi que par le bénéfice clinique, c'est-à-dire la réduction de l'incidence de la morbi-mortalité attribuable à l'infection.

Des études menées dans de nombreux pays à forte endémie ont montré une différence notable des prévalences des porteurs de l'AgHBs avant et après vaccination. La capacité du vaccin à réduire l'importance du portage chronique et donc celle du réservoir du virus est certaine. Il s'en suit une diminution du risque de transmission de la maladie. Le fait que l'homme soit l'unique réservoir du virus permet d'envisager un contrôle efficace de l'infection par le VHB.

On peut également conclure à l'efficacité du vaccin pour prévenir les hépatites aiguës. On peut aussi déduire de l'effet sur le portage chronique son impact sur les com-

plications cliniques de l'infection (cirrhose et carcinome hépatocellulaire) tel qu'il est observé dans les pays de forte endémie. Le programme de vaccination à Tawaïa a été associé à une réduction de 0,70 cas à 0,36 cas de carcinome hépatocellulaire pour 100 000 enfants de 6 à 14 ans après moins de dix ans de mise en œuvre de la vaccination.

Cependant, la valeur de l'efficacité du vaccin en termes de morbi-mortalité, n'a pas été quantitativement mesurée dans une situation de faible endémie, comme celle de la France. Des modélisations mathématiques peuvent être utilisées dans ce type de situation épidémiologique pour en avoir une approche. Les résultats des simulations avec ces modèles destinés à évaluer le bénéfice d'une stratégie de vaccination doivent être examinés avec précaution. Plusieurs de ces modèles font apparaître les conséquences que pourraient avoir, sur l'impact des stratégies vaccinales, l'immigration issue de pays de forte endémie, en pérennisant le réservoir des porteurs chroniques de l'AgHBs dans la population d'accueil. ■

Evaluation des effets secondaires potentiels de la vaccination contre le VHB

Interprétation des résultats épidémiologiques concernant les effets secondaires de la vaccination contre le VHB

Le jury attire l'attention sur les arguments requis pour démontrer une association causale

L'existence d'une série ou d'un regroupement de cas, avec une même exposition observée, constitue un signal qui mérite considération, mais ne saurait en lui-même constituer une preuve suffisante d'une association causale. Une évaluation par des études d'observation ou des études expérimentales est nécessaire pour apporter un niveau de preuve suffisant, dans le but de démontrer qu'un facteur supposé est bien la cause d'une maladie. Sans cette évaluation rigoureuse, la société pourrait être méconduite par de multiples rumeurs, allégations ou hypothèses non prouvées (concernant possiblement les vaccinations, mais aussi les traitements médicamenteux, l'alimentation, les expositions environnementales, etc.).

En épidémiologie, l'évaluation d'une association causale entre une maladie et un facteur de risque pose deux problèmes différents. D'une part, il est impossible d'apporter la preuve de l'absence d'une association causale. D'autre part, l'outil épidémiologique a une capacité de résolution limitée pour détecter des effets relativement faibles et ce d'autant plus quand la maladie étudiée est rare. Ces points doivent être gardés en mémoire pour interpréter les études sur l'association entre la vaccination contre le VHB et la survenue de possibles effets secondaires.

Maladies autres que les atteintes démyélinisantes en cas de vaccination chez l'enfant

Pour les pathologies non démyélinisantes, il n'existe à ce jour pas d'arguments en faveur de l'existence d'une association avec la vaccination contre le VHB, alors qu'un très grand nombre d'enfants ont été vaccinés dans de très nombreux pays.

Maladies autres que les atteintes démyélinisantes en cas de vaccination chez l'adulte

La myofasciite à macrophages est une lésion histologique très récemment décrite chez l'adulte, et qui, à ce jour, a

presque exclusivement été rapportée en France. Une série de cas ont établi une relation entre la lésion et la vaccination avec un vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium. Il n'existe à ce jour pas d'argument épidémiologique probant pour étayer la relation entre la vaccination et l'existence d'une maladie en relation avec la lésion. Il faut souligner que cet adjuvant est utilisé très largement depuis des décennies dans divers vaccins. Pour les autres pathologies non démyélinisantes, il n'existe à ce jour pas non plus d'arguments en faveur de l'existence d'une association avec la vaccination contre le VHB.

Atteintes démyélinisantes en cas de vaccination chez l'enfant

Il n'existe à ce jour aucun signal de pharmacovigilance et pas d'arguments en faveur de l'existence d'une association entre la vaccination contre le VHB et les pathologies démyélinisantes.

Atteintes démyélinisantes en cas de vaccination chez l'adulte

Des séries de cas et des observations à partir du système de pharmacovigilance français ont généré une alerte. Ces données n'ont cependant pas de valeur suffisante pour évaluer la causalité d'une relation.

Les études épidémiologiques publiées et de qualité méthodologique fiable n'ont pas montré d'association convaincante, mais ne permettent pas d'exclure formellement une association de faible ampleur. Les résultats disponibles des études sont en effet largement contradictoires. En outre, ces études présentent toutes des limites méthodologiques diverses, n'ont pas toujours examiné les mêmes pathologies, ni les mêmes fenêtres temporelles (durée écoulée entre la vaccination et la survenue d'une pathologie, très variable selon les études) et ont été réalisées dans des conditions ne permettant pas de les mettre en commun et de les confronter de façon satisfaisante. Une étude récente, réalisée sur des données provenant de Grande-Bretagne et non encore publiée, a montré une association statistiquement significative. Les résultats de cette étude devront être réexaminés lorsque l'ensemble des données sera disponible dans le cadre

d'une publication complète.

Par ailleurs, il n'existe pas d'arguments épidémiologiques en faveur de l'hypothèse que la vaccination puisse provoquer des poussées chez des personnes déjà atteintes de sclérose en plaque. Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'évaluer l'existence d'un risque lié à la vaccination en cas d'antécédents familiaux de sclérose en plaque.

Mécanismes physiopathologiques pouvant sous-tendre les effets indésirables évoqués au cours de la vaccination contre le VHB

Sur la base de l'ensemble des données disponibles dans la littérature et, d'un point de vue théorique, des hypothèses mécanistiques peuvent être avancées (mimétisme moléculaire, effet « bystander » et cellules auto-réactives, activation polyclonale, implication des cellules T régulatrices, etc.) pour les pathologies auto-immunes et notamment pour les pathologies démyélinisantes.

Mais les preuves expérimentales restent à fournir, tant chez l'animal (modèles expérimentaux, qui sont disponibles ou pourraient être créés : souris humanisées dans les modèles de SEP, souris prédisposées, etc.), que chez l'homme (études physiopathologiques : explorations de l'immunité cellulaire chez les infectés et les vaccinés, explorations de l'immunité cellulaire chez les gens atteints de SEP, etc.). De telles études devraient également prendre en compte les facteurs de prédisposition génétique. Pour la myofasciite à macrophages, des études chez l'animal montrent l'effet prépondérant de l'adjuvant (hydroxyde d'aluminium) dans le mécanisme. Il reste à définir le cadre nosologique de cette lésion histologique,

et à établir les liens éventuels avec les pathologies auto-immunes.

Pour les autres pathologies évoquées non démyélinisantes, l'analyse critique des données épidémiologiques existantes n'est pas en faveur des effets secondaires rapportés. Si des études épidémiologiques apportaient de nouveaux éléments, il serait important d'envisager là aussi l'utilisation de modèles animaux.

En conclusion, bien que les hypothèses mécanistiques existent sur un plan théorique, elles ne sont étayées par aucune donnée expérimentale directement liée au vaccin contre le VHB chez l'animal ou chez l'homme. Mais, il faudrait aussi prendre en compte l'hétérogénéité de la composition des vaccins utilisés (concentration de l'antigène, origine de l'antigène recombinant, adjuvant, conservateur) ainsi que les données toxicologiques pour étayer et orienter les hypothèses de mécanismes, qui pourraient sous-tendre les effets secondaires évoqués au cours de la vaccination contre le VHB.

Evaluation du rapport bénéfices/risques

Evaluer le rapport bénéfices/risques de la vaccination anti-VHB alors que la réalité d'effets indésirables succédant à la vaccination n'est pas confirmée peut sembler paradoxal. Néanmoins, les deux études qui ont été réalisées, en France (préadolescents) et en Italie (préadolescents et jeunes adultes) ont montré un rapport positif en faveur de la vaccination. Comme support à la décision publique, le rapport bénéfices/risques doit pouvoir être réévalué avec l'évolution éventuelle de l'estimation des risques liés à l'emploi des vaccins contre le VHB tout en tenant compte de la situation épidémiologique pré-vaccinale. ■

Stratégies et actions

Les publics visés par les recommandations vaccinales (nourrissons, enfants, pré-adolescents, divers groupes à risque élevé) n'ont été que trop partiellement atteints, alors que la population adulte n'appartenant pas à des groupes exposés a été indûment vaccinée de façon massive. Ceci pose le problème de la pertinence des modalités de réalisation des programmes de vaccination anti-VHB antérieurs.

Pour ses recommandations de politique vaccinale, le jury insiste en conséquence sur la nécessité de mesures d'accompagnement rigoureuses concernant la mise en œuvre de ces recommandations. Il souligne l'importance de ne

pas ignorer l'existence de réticences, voire de résistances autour des bénéfices des vaccinations. Par ailleurs, il convient de rappeler que :

- la vaccination n'est pas exclusive des autres mesures de prophylaxie en place ou à développer, d'autant qu'elles permettent la prévention d'autres pathologies et des risques professionnels. Il faut particulièrement veiller à la promotion de l'usage du préservatif et au respect de l'ensemble des mesures de contrôle mises en place au sujet des maladies sexuellement transmissibles ;
- la lutte contre le virus de l'hépatite B (VHB) n'est pas isolée de celle qui vise, entre autres, le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH),

et ce d'autant plus pour les patients pluri-infectés ou susceptibles de l'être ;

· compte tenu des données épidémiologiques disponibles, une attention particulière doit être portée au dépistage des personnes et à la prévention des risques élevés d'exposition au virus VHB, notamment les personnes immigrées venant de pays d'endémie élevée, les personnes ayant des pratiques sexuelles à risque, les usagers de drogue par voie parentérale et les personnes exposées dans le cadre d'une activité professionnelle.

Nourrissons

La vaccination universelle, c'est-à-dire de tous les nourrissons, est à recommander fortement en raison :

- * du bénéfice collectif attendu : contrôler, voire *in fine* éliminer l'hépatite B ;
- * du bénéfice individuel à long terme : éviter la maladie en cas de pratiques futures à risque (transmission sexuelle, usage de drogue intraveineux et autres modes de contamination parentérale) ;
- * de la qualité de la réponse et de la durée de la protection immunitaire en vaccinant à cet âge, lorsque le protocole complet est respecté ;
- * de l'absence de données actuelles permettant d'établir l'existence d'un risque d'effet secondaire grave ;
- * de sa facilité potentielle de mise en œuvre dans l'organisation du système de santé français.

Promouvoir la vaccination universelle des nourrissons relève d'une responsabilité de l'Etat, ce qui implique :

- * de mettre en œuvre les moyens adéquats en fonction des objectifs fixés avant, pendant et après la vaccination ; la mise en œuvre de cette stratégie nécessite l'harmonisation des actions des structures publiques de protection infantile et des professionnels libéraux ;
- * d'assurer l'information des publics concernés grâce à une communication organisée d'une part et la formation de tous les intervenants d'autre part ;
- * de vérifier l'application des mesures prises et leur efficacité tant en termes de respect du schéma vaccinal complet, que du taux de couverture ;
- * d'en évaluer les résultats, y compris à long terme, tant au plan de l'efficacité de la vaccination que de l'absence de survenue d'effets secondaires graves à très longue distance grâce à un suivi de cohorte.

Le jury suggère de mettre en place un dispositif de suivi de la vaccination des nourrissons, pour évaluer notamment son application, son impact en terme de couverture vaccinale et ses conséquences cliniques.

Enfants et adolescents

Un programme temporaire de rattrapage de la vaccination à destination des enfants et des adolescents est fortement recommandé.

Il devra être poursuivi jusqu'à ce que les nourrissons ayant bénéficié de la vaccination universelle (à la condition d'un taux de couverture vaccinale satisfaisant) aient atteint la pré-adolescence. Cette recommandation se justifie par :

- * le bénéfice collectif attendu en terme de contrôle, voire *in fine* d'élimination de l'hépatite B ;
- * un bénéfice individuel attendu à court et moyen termes en fonction de l'âge, du fait de possibles comportements ou expositions à des situations à risque (sexualité, usage de drogue, profession à risque, etc.) ;
- * au vu des résultats négatifs de l'étude épidémiologique publiée à ce jour ayant recherché une relation entre la vaccination et des effets indésirables graves pour cette tranche d'âge.

En cas de risque élevé d'exposition au VHB

Nouveau-nés de femmes séropositives pour le VHB

Il convient de veiller au strict respect de l'obligation de **dépistage de l'antigène HBs (AgHBs) pour toute femme enceinte** et ce, compte tenu :

- * du risque très élevé de transmission verticale du VHB au nouveau-né ;
- * du risque élevé du passage à l'hépatite chronique et de ses complications.

En cas de séropositivité de la mère, le jury recommande de rendre obligatoire la sérovaccination des nouveau-nés.

Il conviendra de mettre en place les moyens d'assurer, sur l'ensemble du territoire (DOM, TOM inclus), le suivi permanent du caractère effectif du dépistage obligatoire des femmes enceintes ainsi que de la sérovaccination des nouveau-nés.

Professionnels de santé

Conformément aux obligations réglementaires, **les professionnels de santé (y compris les professionnels libéraux) doivent être immunisés contre l'hépatite B.** Il s'agit d'une mesure destinée, non seulement à les protéger, mais aussi à prévenir la transmission du VHB aux patients.

Sujets exposés en raison d'une situation ou d'un comportement à risque

Sont concernés les :

- * usagers de drogue par voie parentérale (usage intraveineux ou pernasal) ;
- * personnes adeptes du tatouage ou du piercing ;
- * personnes en contact avec un sujet porteur de l'AgHBs (en famille ou collectivité) ;
- * personnes infectées par le VIH ou le VHC ;
- * patients hémodialysés chroniques ;
- * patients transfusés chroniques ;
- * patients et personnels des structures accueillant des handicapés mentaux
- * personnes, hétérosexuelles ou homosexuelles, ayant des partenaires sexuels multiples et/ou une maladie sexuellement transmissible récente ;
- * voyageurs en pays de forte endémie ;
- * détenus ;
- * candidats à une greffe.

La vaccination de ces personnes est particulièrement recommandée en tenant compte de l'hétérogénéité des situations à risque et des niveaux de risque, le plus souvent mal déterminés. Des programmes spécifiques, dotés de ressources adéquates (incluant un dispositif permanent d'évaluation), doivent être mis en œuvre pour chaque catégorie de comportements ou de situations à risque. Une telle recommandation doit trouver sa place dans les programmes de santé publique, notamment à l'attention des populations en situation de précarité.

Situations particulières

- Le jury attire l'attention sur la nécessité de mesures orientées vers les populations migrantes en provenance

de zones de forte endémie. L'accès à un dépistage du VHB et à la vaccination doit pouvoir leur être proposé.

- En cas de présence d'un porteur du VHB dans une famille : compte tenu du risque de contamination horizontale, la vaccination est recommandée au sein de la famille concernée, après vérification du statut individuel d'immunisation vis-à-vis du VHB.
- En cas de présence d'un porteur VHB dans une collectivité d'enfants : compte tenu du risque de contamination horizontale il conviendrait d'étudier l'opportunité de vacciner la population contact, après vérification du statut individuel d'immunisation vis-à-vis du VHB.

Stratégie d'information et de communication

Les stratégies d'information et de communication doivent s'intégrer dans un dispositif global et de proximité s'appuyant sur la mobilisation des professionnels et couvrant l'intégralité des populations concernées en évitant toute forme de discrimination. L'Institut national de prévention et d'Education pour la santé peut avoir un rôle prépondérant dans ce contexte.

Le jury insiste très fortement sur l'absolue nécessité de la mise en place d'une instance forte de coordination et de suivi au plan national (incluant des échelons régionaux et locaux), compte tenu des critiques faites autour du pilotage des précédentes campagnes de vaccination contre le VHB et de leurs résultats. Dotée des ressources adéquates, et chargée de coordonner, de suivre et d'évaluer de façon permanente la stratégie vaccinale, cette instance doit être capable de corriger d'éventuelles dérives dans les meilleurs délais. ■

Annexe 1 : Méthode de la réunion de consensus

La réunion de consensus avec la participation d'experts internationaux sur le thème de la vaccination contre le virus de l'hépatite B a été organisée à la demande de M. Jean-François MATTEI, ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées. Son organisation a été confiée à l'Anaes et à l'Inserm.

La saisine, en date du 28 février 2003, précisait les grandes questions auxquelles cette réunion devait apporter des réponses :

- intérêt de santé publique de la vaccination contre le VHB ;

- évaluation du rapport bénéfices/risques de la vaccination contre le VHB ;
- populations cibles de la vaccination contre le VHB ;
- modalités de mise en œuvre de la vaccination contre le VHB.

Cette réunion a été construite par un comité d'organisation indépendant de tout intérêt professionnel ou industriel, formé de représentants d'agences et d'instituts publics, non seulement de l'Anaes et de l'Inserm, mais aussi de l'InVS, de l'Afssaps, de l'ANRS et de l'Inpes, en collaboration étroite avec le Pr Marc BRODIN, professeur de

santé publique, qui a accepté de présider le jury. À la demande de la Direction générale de la santé (DGS), la méthode habituelle de l'Anaes pour les conférences de consensus a été modifiée pour se rapprocher de celle des *National Institutes of Health* (NIH) aux Etats-Unis. En particulier, après la présentation et la discussion publiques des rapports d'experts, les recommandations préliminaires du jury ont également été présentées et discutées publiquement avant leur rédaction finale. La recherche bibliographique a été réalisée par l'Anaes (rapports institutionnels nationaux et internationaux) et l'Inserm (études publiées dans les revues médicales et scientifiques). Les documents sélectionnés ont été envoyés aux membres du jury et aux experts, qui ont pu également utiliser leurs propres références bibliographiques. Pour tenir compte de ces adaptations méthodologiques, le terme de réunion de consensus a été préféré au terme habituel de conférence de consensus¹.

Les questions initiales posées par la DGS ont été déclinées par le comité d'organisation en questions aux experts et questions au jury, afin de construire le programme scientifique de la réunion et de guider le travail de chacun.

Les experts pluridisciplinaires ont été sélectionnés par le comité d'organisation en raison de leur compétence et de leur expertise du sujet, reconnues en particulier grâce à leurs publications indexées dans les bases de données médicales et scientifiques.

Le jury a été constitué par le président du jury. Il est formé

de personnalités reconnues pour leur compétence et totalement indépendantes du thème de la conférence. L'absence de travaux antérieurs sur le thème de la vaccination contre le VHB a été vérifiée dans les bases de données médicales et scientifiques.

Les experts et les membres du jury ont tous signé une déclaration d'intérêts, dont la synthèse est présentée en *annexe 2*.

Le public qui a participé à la réunion de consensus était composé de représentants des professionnels de santé, des institutionnels (DGS, DHOS, caisses d'assurance maladie), des associations d'usagers et de patients concernées directement par le thème de la réunion, des producteurs de vaccins et de la presse. Le public a été convié sur invitation de l'Anaes et de l'Inserm afin de permettre une représentation de tous les groupes concernés et leur participation active à la discussion. L'ensemble du public a pu dialoguer avec les experts au cours de la réunion publique.

Les recommandations ont été rédigées par le jury au terme de la réunion, en toute indépendance. Leur teneur n'engage en aucune manière la responsabilité de l'Anaes et de l'Inserm.

L'ensemble de la réunion est réalisé grâce à des fonds publics pris sur le budget de l'Anaes. ■

¹ Dont le cadre méthodologique a été défini par l'Anaes dans le document « Les conférences de consensus - Base méthodologique pour leur réalisation en France », publié en 1999.

Annexe 2 : Déclaration d'intérêts des experts et du jury

Cette annexe a été rédigée à partir des déclarations d'intérêts remplies par les experts et le jury et remises à l'Anaes avant la réunion publique.

NOM	FONCTION	INTERET
Pierre BEGUE	Expert	Lien(s) durable(s) ou permanent(s) INFOVAC (consultant) - Intervention(s) ponctuelle(s) sans rémunération EMEA ² (conseil, expertise)
Jacques BENICHOU	Jury	Essais cliniques SCHERING, MERCK, AVENTIS
Marleen BOELAERT	Jury	Néant
Jean-Pierre BOISSEL	Jury	Participation financière SANOFI - Intervention(s) ponctuelle(s) MERCK (expertise), autres laboratoires (conseil, conférences, actions de formation) - Versement au budget d'une institution (université) Divers laboratoires
Marc BRODIN	Jury	Essais cliniques participation à des DSMB 3) - Autres liens Entreprise de biotechnologie (fils)
Robert CHEN	Expert	Ancien président de la Conférence nationale de santé - Versement au budget d'une institution (fondation IMEA) État, collectivités territoriales
		Néant

Dominique COSTAGLIOLA	Expert	Intervention(s) ponctuelle(s) GSK (conseil), GSK et BMS (conférences, actions de formation) - Essais cliniques ROCHE - Versement au budget d'une institution ROCHE (essai ANRS 085)
Élisabeth DELAROCQUE-ASTAGNEAU	Expert	Néant
François DENIS	Expert	Intervention(s) ponctuelle(s) Divers laboratoires (actions de FMC et conférences sur les vaccinations) Membre du Conseil supérieur d'hygiène publique et du Comité technique des vaccinations
Moïse DESVAREUX	Jury	Néant
Philippe DUCLOS	Expert	Néant
Bruno FALISSARD	Jury	Intervention(s) ponctuelle(s) LILLY (expertise, conseil), PFIZER (conseil), CHIESI (conseil), SERVIER et GSK (conférences, action de formation) - Essais cliniques et travaux scientifiques LILLY, PFIZER Versement au budget d'une institution Contrats avec la DGS
Antoine FLAHAULT	Expert	Intervention(s) ponctuelle(s) WYETH, PFIZER, ROCHE (conseil) - Autres liens LEEM ⁴ (conjoint)
Annie FOURRIER	Expert	Versement au budget d'une institution (association Naturalia Biologia) LILLY (consultant)
Marcel GOLDBERG	Jury	Néant
Pierre GRESSENS	Jury	Lien(s) durable(s) ou permanent(s) SERVIER (Consultant)
Jean-Gérard GUILLET	Jury	Lien(s) durable(s) ou permanent(s) BDS (contrat de consultant INSERM) Intervention(s) ponctuelle(s) Participation à des congrès internationaux Essais cliniques Vaccin VIH (contrat ANRS) Infectiologie, cancérologie (contrats CNRS, INSERM)
Thomas HANSLIK	Expert	Intervention(s) ponctuelle(s) WYETH LEDERLE (expertise) - Versement au budget d'une institution SYNTHELABO (investigateur)
Jean-Louis IMBS	Expert	Versement au budget d'une institution (association Naturalia Biologia) SANOFI (participation à des DSMB)
Roland LIBLAU	Expert	Intervention(s) ponctuelle(s) BIOGEN et TEVA Pharmaceutical (conseil) Travaux scientifiques SKB (travaux sur la vaccination anti-VHB de 1997 à 2000) Versement au budget d'une institution (association ARSEP) SKB (travaux sur la vaccination anti-VHB)
Catherine LUBETZKI	Expert	Intervention(s) ponctuelle(s) Divers laboratoires (symposium, congrès concernant la SEP) Versement au budget d'une institution Divers laboratoires (co-investigateurs d'essais thérapeutiques concernant la SEP)
Claire MAITROT	Jury	Autre lien sans rémunération Membre du « club de l'enfance » financé par GSK
Patrick MARCELLIN	Expert	Lien(s) durable(s) ou permanent(s) ROCHE et GILEAD (consultant) Intervention(s) ponctuelle(s) ROCHE, GILEAD, BMS, GSK, BAYER, WYETH, ORTHO BIOTECH, ABBOT et CHIESI (expertise, conseil, actions de formation) Essais cliniques ROCHE, SCHERING-PLOUGH, GILEAD, GSK, BMS, WYETH, BAYER, ORTHO, MAXIM et SERTEX - Versement au budget d'une institution (association ADRMF) ROCHE et SCHERING-PLOUGH (soutien aux actions scientifiques de l'association ADRMF)
Gérard ORTH	Jury	Versement au budget d'une institution Divers programmes de recherche scientifique
Marcel ROYEZ	Jury	Néant
Claire-Anne SIEGRIST	Expert	Intervention(s) ponctuelle(s) Divers laboratoires dont AVENTIS PASTEUR, GSK et WYETH LEDERLE (expertise, activités de formation, congrès) - Essais cliniques et travaux scientifiques Divers laboratoires dont AVENTIS PASTEUR, GSK et WYETH LEDERLE (recherche clinique et pré-clinique) - Versement au budget d'une institution FONDATION MERIEUX (convention pour création d'une chaire de vaccinologie à la faculté de médecine)
Jack SIEMIATYCKI	Jury	Néant
Pierre VAN DAMME	Expert	Versement au budget d'une institution Divers laboratoires producteurs de vaccins (investigateur principal d'essais cliniques, congrès scientifiques) Intervention(s) ponctuelle(s) sans rémunération EMEA (expertise)
François VIALLA	Jury	Versement au budget d'une institution (parrainage d'un cycle d'enseignement) PFIZER

² European Agency for the Evaluation of Medical Products.

³ Data Safety Monitoring Board.

⁴ Les Entreprises du Médicament.