

## SPÉCIAL RÉUNION INTERNATIONALE DE CONSENSUS SUR LA VACCINATION CONTRE LE VHB

### Une réunion d'un nouveau type

La Réunion internationale de consensus sur la vaccination contre l'hépatite B, qui s'est déroulée les 10 et 11 septembre 2003, à la faculté de médecine Xavier-Bichat à Paris, inaugure de nouvelles pratiques inspirées des conférences américaines. Analyse de ces journées atypiques... « *Réunion internationale de consensus* » et non « *Conférence nationale de consensus* », l'intitulé de ces journées peut surprendre. « *On se rapproche, à la demande du ministère de la Santé, de la méthode du National Institute of Health américain* », confirme le P' Alain Coulomb, directeur général de (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Commande émise en début d'année par le cabinet du ministre de la Santé, cette conférence d'un nouveau type a été confiée à l'Anaes et à l'Inserm, afin de garantir un financement exclusivement public et donc plus d'indépendance par rapport aux industriels impliqués dans la vaccination anti-hépatite B.

#### Expertise internationale

La présence de trois experts épidémiologistes, respectivement d'Anvers, de Montréal et de Minneapolis, au sein du jury justifie-t-elle pour autant une dimension internationale? Le P' Brodin, professeur de santé publique à Paris et ancien président de la Conférence de santé et président du jury modère : « *il s'agit d'une réunion nationale faisant appel à l'expertise internationale.* » Composé de treize membres, le jury a fait appel, pour deux tiers, à la communauté scientifique (statisticiens, épidémiologistes, immunologues et virologues), et, pour un tiers, à la société civile ou à des personnes liées aux politiques publiques (médecin scolaire, fédération des accidentés du travail et des handicapés...).

#### Frustrations

L'absence, à tous les niveaux, de personnes confrontées régulièrement à l'hépatite B suscite de nombreuses critiques, à commencer par les soignants. Le Pr Thierry Poynard, hépatologue à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris, regrette « *la sous-représentation dans le jury des cliniciens confrontés aux malades atteints d'hépatite B* ». Acerbe, le Pr Paul Calès, hépatologue à Angers, assène : « *Ce n'est pas une conférence de consensus.* » « *C'est pourtant un choix délibéré* », rétorque le Dr' Patrice Dosquet de l'Anaes (cf. encadré ci-dessous). Enfin, l'absence - pointée par des associations - de certains experts défendant des points de vue jugés comme marginaux, sème le doute quant à l'impartialité des débats (1).

Le découpage des débats, même s'il faut leur reconnaître une efficacité certaine, engendre des frustrations. La première journée fut consacrée aux experts, la salle n'ayant la parole que la demi-journée du lendemain. L'occasion pour certaines associations représentant des victimes de la vaccination d'exprimer avec émotion leur douleur. A cet égard, « *un éclairage sociologique sur la vaccination aurait été intéressant* », a même suggéré le P' Patrice Couzigou, hépatologue à Bordeaux.

#### Principe de précaution...

Des signes récents du Haut comité à la santé publique (cf. JDs n° 154 p. 18) annonçaient depuis des mois le retour à une vaccination anti-hépatite B. A l'évidence, les pouvoirs publics français entendent faire de cette réunion internationale le point d'orgue du retour de la France dans la grande communauté des pays à politique vaccinale volontariste en phase avec l'OMS (Organisation mondiale de la santé). L'occasion de mettre fin à une parenthèse ouverte en octobre 1998 par Bernard Kouchner, alors secrétaire d'Etat à la santé qui avait suspendu la vaccination scolaire au nom du principe de précaution.

Mais, si la cause semble entendue, deux précautions valent mieux qu'une. Le ministère de la Santé a d'ores et déjà fait savoir qu'il ne se sentait pas engagé par les recommandations... De quoi

priver la manifestation de l'envergure qu'elle semblait chercher.

- (1) Ainsi, le P' Girard, auteur d'un rapport polémique sur la vaccination anti-VHB tendant à reconnaître un lien entre vaccin et complications.

**3 questions au Dr Patrice Dosquet  
Anaes, organisateur de la conférence**

### **Comment expliquer l'absence d'associations de patients dans le jury ?**

Il y a dans le jury un représentant d'une association, la Fnath (Fédération nationale des accidentés du travail et des handicapés), mais effectivement, aucun n'est directement impliqué dans le milieu de l'hépatite B. C'est un choix du comité d'organisation. Nous avons voulu, à la différence d'autres conférences, un jury qui ne soit en aucune façon directement concerné. Le jury est donc exclusivement composé de professionnels ou de personnalités qui n'ont jamais travaillé ni dans le VHB ni dans la vaccination anti-VHB, voire des hépatites en général. Ainsi, il n'y a pas d'hépatologue par exemple. C'est l'application stricte d'un des principes méthodologiques des conférences de consensus.

### **Pourquoi des débats scindés entre une journée « professionnels » et une « grand public » ?**

Lors de la première journée, c'est essentiellement l'ampleur du programme scientifique et la nécessité pour le jury de poser de nombreuses questions aux experts, qui a conduit à limiter le débat avec la salle. La seconde était dédiée aux échanges entre le public (professionnels, associations, presse), les experts et le jury.

### **Est-ce encore une conférence de consensus ?**

Oui. C'est une variante. Si le modèle s'avère pertinent, il enrichira les méthodes et le savoir-faire de l'Anses. L'organisation générale de la conférence s'est inspirée du modèle américain du National Institute of Health. Nouveauté capitale : le public a débattu des premières propositions de recommandations du jury rendues dès l'issue des débats.

*Propos recueillis par A. B. D.*

## **Etat des lieux**

Les connaissances épidémiologiques de cette pathologie grave semblent insuffisantes pour l'appréhender correctement en France. Et l'évolution de l'épidémie paraît donc difficile à prévoir...

Deux milliards de personnes infectées dans le monde, 350 millions de porteurs chroniques, 1 million de morts par an à cause des complications liées à l'infection : tels sont les chiffres qu'assène le D' François Denis du CHRU Dupuytren de Limoges. En France, le VHB est à l'origine de 75 % des cancers du foie (CHC) et de 10 % des transplantations hépatiques, 3e cause après l'alcool et l'hépatite C. Epidémie mondiale, les zones à forte prévalence comme l'Asie du Sud-Est oscillent entre 8 et 20 %. Celles à moyenne prévalence, comme l'Amérique centrale et du Sud, varient entre 2 et 7 %. En France, environ 2% de la population présente des marqueurs VHB, pour 0,2 à 0,5 (soit entre 100000 et 300000) porteurs chroniques du virus.

Le VHB est présent dans les liquides biologiques (sang, salive, sperme, sécrétions vaginales). Sa transmission actuelle est parentérale (10 %), due au partage du matériel de toxicomanie (20 %), sexuelle (35 %) et inconnue (35 %). Les modes historiques de contamination sont la transfusion, VHR la voie nosocomiale, les atteintes percutanées (piercing, mésothérapie, acuponcture, etc.) et la transmission de la mère à son nouveau-né. En France, 5000 à 6000 mères porteuses du VHB risquent, faute de sérovaccination à la naissance du nouveau-né, de le contaminer dans 90 des cas. C'est donc l'hétérogénéité des populations touchées qui rend complexe toute évaluation

précise difficile.

Une épidémiologie défailante

« *L'histoire naturelle renvoie tout d'abord entre 0,1 et 1 % d'hépatites fulminantes, à l'issue mortelle dans 80 % des cas, et auxquelles ne s'offre que la transplantation, commente le Pr Patrick Marcellin, hépatologue à l'hôpital Beaujon (Clichy). L'enjeu de la vaccination est donc essentiel, car les traitements sont coûteux et relativement peu efficaces.* » Selon l'Etablissement français des greffes, sur 291 hépatites fulminantes, 38 (13 %) sont imputables au VHB (chiffres 1997-2001). L'incidence annuelle (nombre de nouveaux cas) est évaluée entre 3000 et 12000 (chiffres entre 1991 et 1996), à l'origine de 3 à 300 hépatites fulminantes.

Cinq à 10 % des populations en contact avec le VHB développent une infection chronique. Plus la contamination est précoce, plus le portage chronique est fréquent. D'où l'enjeu de la vaccination des nourrissons, particulièrement lorsque les mères sont contaminées par le VHB.

Chez les porteurs chroniques, trois profils sont à distinguer : l'inactif à réplication virale faible, l'actif à hépatite chronique minime sans incidence majeure sur l'état du foie, et l'actif à hépatite chronique active. Ces dernières évoluent dans 30 % des cas vers la cirrhose, dont 4 % avec complications et 2 % avec CHC. La mortalité par cirrhose compensée est de 30 %, de 80 % par cirrhose décompensée et de 100 % par CHC qui, à lui seul, constitue aujourd'hui la cinquième cause de cancer dans le monde. L'incidence cumulée de la cirrhose à cinq ans varie de 8 à 20 %, pourcentage aggravé en cas de coinfection avec le VIH. La cirrhose décompensée et le CHC représentent 5 à 10 % des indications de transplantation hépatique.

Cette abondance de chiffres ne doit pas faire oublier l'essentiel : il n'existe pas de données épidémiologiques globales, fiables et récentes sur la France. Celles liées à la greffe concernent quelques centres hospitaliers. A ce jour, nul n'est capable de dire combien de personnes sont concernées en France par le VHB, et donc combien le savent et sont en mesure de se faire traiter. De là à anticiper l'évolution de l'épidémie...

**Alexandre Biosse Duplan**

### **Les vaccins au coeur des débats**

De la pharmacovigilance à la prédisposition génétique, les hypothèses sur le lien entre vaccination et complications ont été plus nombreuses que les vérités scientifiques. Le débat continue.

Pour synthétiser les enjeux du débat sur la vaccination anti-VHB, le jury devait répondre à quatre questions posées par le comité d'organisation :

- quel en est l'intérêt du point de vue de la santé publique ?
- en évaluer le rapport bénéfice-risque ;
- définir les populations cibles de la vaccination ;
- modalité et mise en oeuvre.

Très critique quant à l'attitude française, l'OMS, par la voix de son représentant le Dr Philippe Duclos, réplique que « *la pharmacovigilance des vaccins mise en place par le GACVS (1) au sein de l'OMS ne démontre pas suffisamment de liens entre la vaccination et les pathologies attribuées (arthrite rhumatoïde, diabète, pathologies démyélinisantes dont la sclérose en plaques, la fatigue chronique et plus récemment la lymphoblastique aiguë et la myofasciite à macrophages)* ». Il pointe dans les déclarations de complications post-vaccinales, de nombreux biais méthodologiques, invalidants à ses yeux, et rencontre un écho à l'Inserm en la personne de Dominique Castagliola, épidémiologiste. Cette dernière confirme en effet que « *la médiatisation des effets secondaires attribués au vaccin crée un énorme biais de notoriété qui risque de fausser le recueil des données* ». Tout au plus le Dr Philippe Duclos suggère-t-il qu'un lien entre vaccin et myofasciite à macrophages se concevrait plus aisément (cf. encadré p. 6). Il ne peut d'ailleurs éviter de citer le thiomersal et l'hydroxyde d'aluminium, deux composants du vaccin régulièrement remis en cause. Quoi qu'il en soit, pour l'OMS, l'absence de lien épidémiologique invite à poursuivre la politique de vaccination universelle prônée depuis 1992.

Lien causal ou cofacteur

Les pathologies déclarées découlent-elles ou non de la vaccination ? Les recherches existent, mais les résultats sont maigres. Prudent, le Pr Jean-Louis Imbs de l'hôpital Civil de Strasbourg avance « *qu'il est impossible de démontrer aujourd'hui la présence comme l'absence d'un lien causal entre des atteintes démyélinisantes du système nerveux et la vaccination* ». Quant au Pr

Claire-Anne Siegrist de l'Université de Genève, elle invite d'emblée la communauté scientifique à la modestie : « *Ce n'est pas parce que nous ne sommes pas aujourd'hui en mesure de démontrer un lien entre vaccination et certaines pathologies que nous ne pourrions pas le démontrer un jour.* » Elle conclut également à l'absence de lien scientifique, mais n'exclut pas que le fait que « *la vaccination constitue un cofacteur mineur non spécifique, déclenchant une activation qui serait survenue peu après [.]* ». En somme, « *une association temporelle fortuite* ». Sur le terrain immunologique, le Pr Liblau, de l'hôpital Purpan à Toulouse, ne relève pas davantage de sclérose en plaques chez les personnes vaccinées. Mais il insiste sur « *la marge d'incertitude et n'écarte pas une augmentation modeste du risque de fréquence d'affections neurologiques inflammatoires* ». Quant au terrain génétique, le Dr Catherine Lubetzki de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris convient qu'il est « *difficile de définir des populations à risques sur la base de critères génétiques* ».

#### Controverses associatives

Curieusement, c'est entre associations de patients que les débats entre pro et anti-vaccinations sont les plus virulents. S'opposent, témoignages à l'appui, les victimes indirectes de la vaccination et malades atteints d'hépatite B qui auraient souhaité en bénéficier. En ce sens, Michel Bonjour, président de la fédération SOS Hépatites rappelle « *la détresse de malades auxquels s'offrent peu de traitements et qui ne sont pas toujours efficaces dans la durée* ».

A l'issue des débats sur les risques vaccinaux, le président du jury conclut provisoirement que si, ni la pharmaco-vigilance, émettrice d'alertes, ni l'épidémiologie ne démontrent de lien causal entre vaccin et complications, des mécanismes théoriques paraissent plausibles, mais manquent d'arguments expérimentaux pour les appuyer.

Concernant les enfants, le jury pointe le manque d'études sur les atteintes neurologiques qui ne permet pas de conclure ; quant aux adultes, il n'exclut pas « *un lien de faible ampleur* ».

#### Couverture vaccinale : la France, maillon faible

La diversité des modes de transmission du VHB pose dès le départ cette épidémie comme un enjeu mondial. En 1992, l'OMS a recommandé la vaccination universelle contre le VHB. En 2002, 135 pays sur 211 l'ont intégrée dans leurs schémas vaccinaux. En Europe, en 2001, 41 pays sur 51 avaient concocté un plan de vaccination universelle. Les taux de couverture vaccinale varient d'une région du monde à l'autre, mais aussi, selon les politiques menées, d'une génération à l'autre. Les Etats-Unis et le Canada présentent ainsi chez les enfants de moins de deux ans une couverture de 90 %, tandis que la France oscille, selon les sources, entre 20 et 28 % pour 17 millions de vaccins administrés. Un chiffre d'ailleurs controversé : pour les uns il se traduit en un certain nombre de personnes effectivement immunisées, pour les autres il indique le nombre de schémas vaccinaux initiés mais par pour autant achevés. Autrement dit son efficacité quantitative serait moindre que qualitative. En France toujours (2), on considère que 30 millions de résidents ont été vaccinés dont 10 millions d'enfants de moins de 15 ans et 2,4 millions de nourrissons, soit un taux moyen de 14 %, chiffre que le Dr François Denis juge « *très insuffisant* ». Citée en exemple par le Dr Elizabeth Delaroque-Astagneau de l'InVS (Institut national de Veille Sanitaire), l'Italie présente en effet une forte couverture vaccinale de 89 à 100 % des nourrissons et de 70 à 98 % des adolescents. En accord avec la politique nationale de vaccination actuelle, le jury privilégie les nourrissons, sous réserve que l'intérêt en soit expliqué à la population, le rattrapage vaccinal des moins de 13 ans, tout en reconnaissant la nécessité de travaux complémentaires, les nouveau-nés de mères contaminées par le VHB et les groupes à risques (homosexuels, partenaires multiples, personnel de santé, etc.). Quant aux femmes enceintes, le dépistage obligatoire de l'antigène HBs, associé à la recommandation depuis 1991 de sérovaccination du nouveau-né, évite entre 725 et 1500 infections chroniques. Le bilan de la politique vaccinale française laisse les experts perplexes. Le Dr Anne-Claire Siegrist analyse ainsi la situation de notre pays : « *La France est le seul pays à avoir vacciné autant d'adultes. D'autres pays ont vacciné massivement, mais en ciblant les enfants et les adolescents.* » Lapidaire, le Pr Patrick Marcellin traduit : « *En France, nous avons trop vacciné, et trop vite.* »

(1) Global advisory committee on vaccine safety, groupement de travail consacré à la pharmacovigilance des vaccins

(2) Chiffres fin 2002

3 questions à Patricia Ballé  
Présidente de l'association E3M  
(entraide aux malades de myofasciite à macrophages)

**Quelle pathologie représente votre association ?**

La myofasciite à macrophages (MMF), une myopathie inflammatoire acquise à la différence des myopathies génétiques, identifiée en 1998. Douleurs musculaires et articulaires, faiblesses musculaires, asthénie et fièvre en constituent les symptômes.

**Quel lien faites-vous avec la vaccination ?**

A l'origine de la MMF, nous incriminons l'hydroxyde d'aluminium utilisé comme adjuvant dans les vaccins anti-VHB et que des biopsies musculaires au point de vaccination font apparaître dans l'organisme. On nous signale aujourd'hui de nouveaux cas dans toute l'Europe, aux Etats-Unis, en Asie, en Afrique du Nord.

**Rejetez-vous la vaccination anti-VHB ?**

Avant tout, nous demandons la reconnaissance de ses effets indésirables. Mais nous en reconnaissons parfaitement les bienfaits auprès de la population générale. Actuellement, la sensation qu'une partie de l'information est occultée fait persister le doute tant chez les patients que chez les médecins. Nous souhaitons donc une meilleure lisibilité du message d'incitation à la vaccination. Enfin nous prônons la disponibilité rapide de vaccins sans aluminium. Espérons que personne ne sera tenté d'écouler les stocks disponibles...

*Propos recueillis par A. B. D.*

**Alexandre Biosse Duplan**