



**Vaccination contre le virus de l'hépatite B et sclérose en
plaques : état des lieux (Paris - 9 novembre 2004) :
rapport d'orientation de la commission d'audition
(finalisé et rendu public le 24 novembre 2004) - Audition
publique**
Marc Brodin

► **To cite this version:**

Marc Brodin. Vaccination contre le virus de l'hépatite B et sclérose en plaques : état des lieux (Paris - 9 novembre 2004) : rapport d'orientation de la commission d'audition (finalisé et rendu public le 24 novembre 2004) - Audition publique. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM). 2004, 14 p., tableaux.

HAL Id: hal-01571711

<https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01571711>

Submitted on 3 Aug 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Audition publique

Vaccination contre le virus de l'hépatite B
et sclérose en plaques : état des lieux

(Paris – 9 novembre 2004)

Rapport d'orientation de la commission d'audition
(finalisé et rendu public le 24 novembre 2004)

COMITÉ D'ORGANISATION

P. BLANCHARD : Anaes, Saint-Denis
M. BRODIN : médecin de santé publique, Paris
A. CASTOT : Afssaps, Saint-Denis
P. DOSQUET : Anaes, Saint-Denis
J. ETIEMBLE : Inserm, Paris
A. ROULEAU : Afssaps, Saint-Denis
JH. TROUVIN : Afssaps, Saint-Denis

COMMISSION D'AUDITION

M. BRODIN, président : médecin de santé publique, Paris

J. BENICHO : biostatisticien, Rouen
JP. BOISSEL : pharmacologue, Lyon
M. DESVARIEUX : épidémiologiste, Minneapolis
B. FALISSARD : biostatisticien, Villejuif
M. GOLDBERG : épidémiologiste, médecin de santé publique, Paris
P. GRESSENS : neuropédiatre, Paris
JG. GUILLET : immunologiste, Paris
C. MAITROT : médecin de l'Education nationale, Rennes
G. ORTH : virologue, Paris
M. ROYEZ : secrétaire général de l'Association des accidentés de la vie (FNATH), Paris
J. SIEMIATYCKI : épidémiologiste, Montréal
F. VIALLA : juriste, Montpellier

EXPERTS AUDITIONNES

A. ALPEROVITCH : épidémiologiste, Paris
JF. BACH : immunologiste, Paris
B. BEGAUD : pharmacologue, Bordeaux
M. BONJOUR : Association SOS-hépatites, Saint-Dizier
F. DENIS : virologue, Limoges
D. DHUMEAUX : hépatologue, Paris
J. DUBOUCLEZ : Collectif hépatites virales, Paris
A. GOUDEAU : virologue, Tours
O. GOUT : neurologue, Paris
MH. GROUSSAC, médecin généraliste, Gouézec
JL. IMBS : pharmacologue, Strasbourg
X. KURZ : pharmacologue, Bruxelles
PH. LAMBERT : immunologiste, Genève
D. LEVY-BRUHL : épidémiologiste, InVS, Saint-Maurice
R. LIBLAU : immunologiste, Toulouse
O. LYON-CAEN : neurologue, Paris
T. MOREAU : neurologue, Dijon
S. POL : hépatologue, Paris
G. PONSOT : neuropédiatre, Paris
M. ROSENHEIM : médecin de santé publique, Paris
M. TARDIEU : neuropédiatre, Paris
G. TRAVERSA : épidémiologiste, Rome
A. WEILL : médecin conseil, Cnamts, Paris
F. ZOULIM : hépatologue, Lyon

Une audition publique d'experts sur le thème de la vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) et la sclérose en plaques a été organisée le 9 novembre 2004 à la demande de M. Philippe DOUSTE-BLAZY, ministre de la Santé et de la Protection sociale.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) et l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) ont assuré l'organisation et le financement de cette audition publique. Elle a été réalisée sur la base des articles du Code de la santé publique L. 1414-1 concernant l'Anaes, et L. 5311-1 concernant l'Afssaps ; ces articles sont issus de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

Cette audition publique faisait suite à la réunion de consensus organisée par l'Anaes et l'Inserm sur le thème « Vaccination contre le virus de l'hépatite B », les 10 et 11 septembre 2003 à Paris. Les membres de la commission d'audition ont été recrutés parmi les membres du jury de cette réunion de consensus.

Cette audition publique avait pour but de réexaminer les recommandations émises en septembre 2003 en faisant l'état des lieux des dernières données disponibles concernant :

- les études épidémiologiques et les données de pharmacovigilance sur la vaccination contre le VHB et la sclérose en plaques ;
- les données cliniques sur les atteintes démyélinisantes centrales ;
- les données physiopathologiques sur la vaccination et l'auto-immunité ;
- les données cliniques et épidémiologiques sur l'hépatite B.

Une attention toute particulière a été portée à la recherche de données nouvelles concernant les atteintes démyélinisantes centrales, tant chez l'adulte que chez l'enfant, et leurs conséquences. Des études récentes ont été prises en compte, notamment l'étude de Hernan et coll. publiée en septembre 2004 (connue sous forme d'abstract et discutée avec son auteur principal en téléconférence pendant la réunion de consensus de septembre 2003) et les données préliminaires de la cohorte Kidmus (cohorte française de suivi d'enfants de moins de 16 ans ayant présenté un premier épisode aigu de démyélinisation centrale). Sur la base des données présentées lors de l'audition, les membres de la commission ont réexaminé les recommandations de la réunion de consensus de septembre 2003 sur la vaccination contre le VHB.

Au-delà des informations présentées et discutées lors de l'audition publique, la commission souligne la nécessité de développer plus avant certains systèmes de recueil et de suivi des données pour que les acquis des politiques publiques puissent être mesurés. Il s'agit en particulier de développer des modèles permettant d'évaluer le rapport entre les bénéfices certains et les risques évoqués de diverses stratégies de la vaccination contre le VHB.

La commission invite le lecteur à se référer au détail des analyses faites et des recommandations formulées en septembre 2003.

RAPPORT D'ORIENTATION DE LA COMMISSION D'AUDITION

I. INTRODUCTION

La commission tient à rappeler, comme cela a été dit en septembre 2003, que la mise en évidence d'une association causale requiert des arguments stricts.

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. Des études d'observation et des études expérimentales sont nécessaires 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 ; même lorsque aucune association n'est en réalité démontrée, les études épidémiologiques ne sont pas en mesure d'exclure la possibilité d'un faible risque. D'autre part, l'outil épidémiologique a une capacité de résolution limitée pour détecter des associations relativement faibles et ce d'autant plus que 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 éventuelle d'effets secondaires rares.

Par ailleurs, les hypothèses immunopathologiques pour expliquer les maladies démyélinisantes centrales restent les mêmes en 2004 qu'en 2003. Les connaissances cliniques et expérimentales sur l'immunopathologie n'ont pas évolué depuis 2003 ; les résultats expérimentaux disponibles ne permettent pas de conforter « la plausibilité biologique » selon la terminologie des critères de A.B. Hill. Les modèles suggérés en 2003 n'ont pas été développés, et de façon plus générale la recherche sur le rôle éventuel du vaccin contre le VHB dans l'apparition d'atteintes démyélinisantes centrales n'a pas été engagée. Il est de nouveau recommandé de faire des recherches spécifiques prenant en compte toutes les composantes du vaccin contre le VHB et leur diversité (concentration et origine de la protéine virale, association à d'autres valences, etc.) et de développer des modèles expérimentaux visant notamment à explorer la plausibilité d'effets à long terme de la vaccination contre le VHB sur le système nerveux central. La commission souhaite également attirer l'attention sur l'insuffisance des dispositifs et des infrastructures de surveillance et de recherche dans le domaine de la pharmaco-épidémiologie en France.

II. EXAMEN DES DONNEES RECENTES

• La commission a pris connaissance des données publiées de l'**étude cas-témoins de Hernan et coll**¹. Ces données mettent en évidence une association entre la vaccination contre le VHB et la survenue d'une sclérose en plaques chez des adultes de 18 ans et plus, association qui atteint la significativité statistique lorsque les vaccinations réalisées dans les 3 années précédant l'apparition des premiers symptômes de sclérose en plaques sont prises en compte (*odds ratio* 3,1 ; IC 95 % : 1,5-6,3). L'*odds ratio* est égal à 1,8 et non significatif (IC 95 % : 0,5-6,3) lorsque la durée d'observation entre la vaccination contre le VHB et les

¹ MA Hernan et al. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. A prospective study. *Neurology* 2004;63:838-42.

premiers symptômes de sclérose en plaques est limitée à 12 mois. Ce dernier résultat est proche de ceux de la majorité des autres études de méthodologie comparable conduites jusqu'à présent. Une reprise des données des études antérieures pour une même durée d'observation (3 ans) s'impose à chaque fois qu'elle est possible ; elle pourrait confirmer ou infirmer les résultats de Hernan et coll.

La significativité statistique obtenue lorsque la fenêtre d'observation est agrandie interroge la commission. En conformité avec l'ensemble des critères nécessaires pour établir une causalité (selon A.B. Hill), il faudrait, pour envisager un risque, que ces résultats soient retrouvés avec la même force d'association en réanalysant à 3 ans les données des études antérieures. Au plan de la plausibilité biologique, les données immunopathologiques présentées lors de l'audition n'ont apporté d'éléments nouveaux, ni sur les mécanismes envisageables, ni sur le délai d'apparition d'une sclérose en plaques après un événement causal.

▪ La **cohorte française Kidmus** inclut des enfants ayant présenté avant l'âge de 16 ans un premier épisode d'atteinte démyélinisante aiguë centrale pouvant traduire un début de sclérose en plaques. L'objectif initial de cette cohorte était de déterminer les facteurs pronostiques de rechute et d'évolution vers une sclérose en plaques authentique après un premier épisode d'atteinte démyélinisante aiguë centrale². Les inclusions ont été prospectives à partir de 1998 ; les enfants inclus entre 1990 et 1998 l'ont été rétrospectivement.

Le statut vaccinal des enfants de cette cohorte est en cours d'analyse et de validation. Des analyses préliminaires, non encore publiées mais présentées lors de la réunion, ne montreraient pas de lien entre la vaccination contre le VHB chez le nourrisson, l'enfant ou le préadolescent et la survenue ultérieure d'un premier épisode d'atteinte démyélinisante aiguë centrale.

Une augmentation du nombre des notifications de premier épisode d'atteinte démyélinisante aiguë centrale avant l'âge de 16 ans a été observée dans cette cohorte durant la période 1995-2001. Cette observation pourrait être rapprochée de l'augmentation observée par la Cnamts depuis 1996 des attributions d'exonération du ticket modérateur pour sclérose en plaques dans le cadre de la prise en charge des affections de longue durée. Ces augmentations pourraient être liées à des facteurs multiples et possiblement différents pour chacune (biais de notoriété, meilleur classement nosologique des patients grâce à l'IRM, introduction de traitements nouveaux et coûteux, etc.). Elles invitent à un suivi régulier du nombre de nouveaux cas de sclérose en plaques.

Les résultats actuellement provisoires de la cohorte Kidmus devront être confirmés par la poursuite du recueil et de l'analyse des données. Ces résultats devront être revus lorsqu'ils seront complétés et publiés.

▪ **Nouveau-nés et nourrissons**

La première analyse des données de la cohorte Kidmus est compatible avec l'absence de risque d'affection démyélinisante centrale associée à la vaccination contre le VHB chez les nouveau-nés et les nourrissons. Ces données sont cohérentes avec le fait qu'aucune alerte n'a été signalée dans les pays où la couverture vaccinale des nouveau-nés et des nourrissons est beaucoup plus élevée (environ 95 % depuis 1998 en Italie) qu'en France (les données recueillies en 2004 font état d'une couverture vaccinale qui s'élève à 27 % à l'âge de 2 ans).

² Y Mikaeloff et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood : pronostic factors for multiple sclerosis and disability. J Pediatr. 2004;144(2):246-52.

▪ **Enfants et préadolescents**

Les cas d'atteinte démyélinisante centrale recensés chez l'enfant et le préadolescent sont rares, de même que ceux signalés à la pharmacovigilance ou recensés dans la cohorte Kidmus. Il n'existe pas d'étude cas-témoins chez l'enfant. Ces constatations amènent la commission à considérer de nouveau qu'il n'existe pas actuellement d'arguments en faveur de l'existence d'une association entre la vaccination contre le VHB des enfants et préadolescents et les affections démyélinisantes centrales.

▪ **Adultes et adolescents**

L'ensemble des données mondiales épidémiologiques, physiopathologiques et immunologiques n'exclut pas la possibilité d'un risque chez l'adulte, mais les éléments de preuve disponibles à ce jour sont insuffisants pour démontrer un lien de causalité entre vaccination contre le VHB et affections démyélinisantes centrales.

En l'absence de données épidémiologiques concernant de façon spécifique les adolescents, et sur la base des connaissances physiopathologiques, il est raisonnable de considérer que le risque relatif d'affection démyélinisante centrale après vaccination contre le VHB, s'il existe, se rapproche de celui de l'adulte.

▪ **En conclusion**, les données présentées au cours de l'audition ne sont pas de nature à remettre en cause le rapport positif entre le bénéfice et le risque de la vaccination contre le VHB chez les nourrissons, les enfants et les préadolescents. Chez les adultes appartenant à un groupe à risque, le bénéfice de la vaccination paraît rester supérieur au risque, même en considérant un risque supérieur à 3, tel que mesuré dans l'étude d'Hernan et coll.

III. STRATÉGIES ET ACTIONS

La commission confirme la pertinence des stratégies d'action recommandées en septembre 2003 dans la mesure où les informations présentées ne conduisent pas à remettre en question ce programme.

▪ **Nourrissons**

La vaccination universelle, c'est-à-dire de tous les nourrissons, est à recommander fortement en raison du bénéfice individuel à long terme très probable (la durée de la protection immunitaire obtenue en vaccinant à cet âge doit permettre d'éviter ultérieurement la maladie) et du bénéfice collectif attendu avec le contrôle de l'épidémie.

▪ **Enfants et préadolescents**

Un programme temporaire de rattrapage de la vaccination à destination des enfants et des préadolescents 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 préadolescence.

▪ **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 et du risque élevé du passage à l'hépatite chronique et ses complications en cas de contamination du nouveau-né par le VHB.

En cas de séropositivité de la mère, la commission recommande de rendre systématique 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 le VHB. 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 per-nasal) ;
- personnes adeptes du tatouage ou du piercing ;
- personnes en contact avec un sujet porteur de l'AgHBs ; la vaccination est recommandée au sein de la famille concernée, et de la collectivité de proximité, après vérification du statut individuel d'immunisation vis-à-vis du VHB ;
- 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, exposées à des niveaux différents de risque, doit tenir compte du bénéfice collectif pour le groupe considéré et du bénéfice individuel pour chaque sujet. La commission souligne l'intérêt de disposer de données permettant d'évaluer le bénéfice de la vaccination dans ces différents groupes et situations à risque.

En l'absence de données définitives sur le risque de la vaccination, une attention particulière doit être portée à l'évaluation de son bénéfice chez les personnes issues de familles dans lesquelles des cas de sclérose en plaques sont avérés, étant donné la susceptibilité familiale connue à la sclérose en plaques.

Des programmes spécifiques de vaccination doivent être envisagés et évalués pour chaque groupe 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.

La commission 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.

La commission considère qu'il n'y a pas de bénéfices suffisants pour justifier la promotion de la vaccination chez les adultes qui ne font pas partie d'un des groupes à risque.

IV. PROMOUVOIR UNE POLITIQUE DE VACCINATION RELEVE D'UNE RESPONSABILITE DE L'ÉTAT

La commission regrette que les recommandations faites en 2003 par le jury de la réunion de consensus n'aient pas encore été mises en œuvre un an après qu'elles ont été émises.

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'éducation pour la santé (Inpes) peut avoir un rôle prépondérant dans ce contexte.

La commission renouvelle la recommandation impérative faite en 2003 par le jury de la réunion de consensus 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 pour coordonner, suivre et évaluer de façon permanente la stratégie vaccinale, cette instance doit être capable :

- de vérifier l'application des mesures arrêtées 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, au plan tant de l'impact épidémiologique de la vaccination que de la survenue éventuelle d'effets secondaires graves à longue distance, grâce à un suivi de cohorte ;
- de corriger d'éventuelles dérives de la vaccination dans les meilleurs délais.

IV.1. Mesures de santé publique à prendre

La commission note les progrès réalisés quant au recueil de données sur les effets secondaires de la vaccination et au statut équivalent à celui du médicament accordé aux vaccins. Cependant, la commission recommande que la pharmacovigilance des vaccins atteigne le même niveau de qualité que la pharmacovigilance des autres médicaments. Elle souhaite en priorité l'élaboration d'un questionnaire pour le recueil standardisé et systématique des informations sur les effets indésirables rapportés à la suite d'une vaccination contre le VHB, en complément de la fiche de déclaration habituellement utilisée en pharmacovigilance.

La commission souhaite la production d'informations sur la progression des campagnes de vaccination chez les nourrissons et le suivi de la couverture vaccinale en mettant en œuvre des méthodes appropriées (par exemple, à travers un échantillon aléatoire de certificats de santé).

La commission recommande également :

- la promotion de la vaccination contre le VHB auprès des professionnels de santé ;
- la promotion de la circulaire concernant l'obligation de dépistage de l'AgHBs chez les femmes enceintes au 6^e mois de grossesse et surtout la promotion auprès des obstétriciens, des anesthésistes et des sages-femmes du dispositif de prévention de l'infection chronique par la sérovaccination à la naissance des nouveau-nés de mères porteuses de l'AgHBs ;
- l'évaluation de la vaccination chez les professionnels de santé, seule obligation de vaccination se justifiant tant pour la protection du soignant que celle du patient, obligation engageant la responsabilité de l'Etat dans sa promotion et son évaluation ;
- un état des lieux sur l'organisation de campagnes de promotion de la vaccination auprès des personnes à risque et des personnes en provenance de régions de forte endémie ;
- l'étude des modalités et de la faisabilité d'un programme temporaire de rattrapage de la vaccination chez les enfants et les préadolescents.

Tout cela doit servir à renseigner un tableau d'indicateurs du suivi de la vaccination contre le VHB, mis à jour au moins deux fois par an. Sur cette base, un bilan bi-annuel des actions lancées est recommandé. Les membres de la commission d'audition proposent d'être associés à ce bilan.

IV.2. Des données supplémentaires sont indispensables pour réévaluer régulièrement la balance bénéfice/risque de la vaccination contre le VHB

Il faut disposer régulièrement de données récentes en France, reflétant de façon valide la situation en population générale et dans les populations à risque, concernant :

- l'hépatite B (incidence de l'infection par le VHB, évolution des souches virales) et ses complications (incidence de l'hépatite fulminante, de l'hépatite chronique, de la cirrhose et du carcinome hépato-cellulaire, données de mortalité) ;
- les pathologies démyélinisantes centrales, sur la base de définitions strictes, standardisées et pérennes, et leurs répercussions (arrêts de travail, incapacité, etc.).

Ces données sont indispensables pour que des experts puissent évaluer et suivre l'évolution du rapport bénéfice/risque réel de la vaccination contre le VHB.

Les données de la cohorte Kidmus, nouvellement présentées, doivent être complétées (statut vaccinal pour l'ensemble des enfants, données d'imagerie, etc.). Une coordination au sein de la Société française de neuropédiatrie et du comité d'interface Inserm-Pédiatrie ainsi que l'adjonction d'une expertise épidémiologique doivent être mises en place rapidement. Une étude cas-témoins bien construite serait très utile et doit être réalisée. Ces données sont indispensables pour étayer la notion d'innocuité de la vaccination contre le VHB chez le nourrisson, l'enfant et le préadolescent, sur laquelle sont fondées les recommandations actuelles de vaccination en France.

Il est indispensable d'obtenir des informations sur le profil de sécurité d'emploi de la vaccination chez le nourrisson et l'enfant dans les pays européens. D'une façon plus générale, il faut mettre en place en France un suivi des vaccinations (cohorte, registre, suivi de bases de données de l'Assurance maladie, etc.). Dans ce contexte, la commission souligne la nécessité plus générale de connaître l'évolution de l'incidence des maladies auto-immunes en Europe (mais aussi outre-Atlantique), et pour cela de mettre en place des systèmes de surveillance épidémiologique.

Il est indispensable de susciter des programmes de recherche expérimentale (visant notamment à exploiter les modèles existants ou bien à en concevoir de plus pertinents) et de recherche clinique sur les interactions potentielles entre vaccination contre le VHB et affections démyélinisantes centrales. La mise en place au niveau national d'une cohorte de personnes présentant les atteintes en question est nécessaire. Ces programmes portant sur les mécanismes physiopathologiques sont essentiels, à côté des études épidémiologiques, pour rechercher et étudier un éventuel lien causal entre vaccination contre le VHB et affections démyélinisantes centrales.

Il est indispensable de disposer d'un modèle pertinent de la vaccination contre le VHB et de ses effets bénéfiques et indésirables potentiels, afin de pouvoir comparer quantitativement en tenant compte des incertitudes les différentes stratégies possibles de vaccination et valoriser le ratio bénéfice/risque collectif et individuel de chacune dans les populations suivantes :

- nouveau-nés de mères séropositives pour le VHB ;
- nourrissons ;
- enfants et préadolescents ;
- adolescents et adultes, à risque et non à risque.

La commission suggère que l'encadrement de la mise en œuvre de ces propositions soit du ressort de l'instance de suivi de la vaccination contre le VHB mentionnée plus haut.

V. DES ENJEUX DE SOLIDARITE DEMEURENT

La commission souligne une « ambivalence » perçue par le grand public dans l'analyse juridique des situations d'événements post-vaccinaux :

- d'une part, un cadre bien identifié pour les seules vaccinations obligatoires (professionnels de santé) permet, à ce jour, de reconnaître une présomption d'imputabilité autorisant une qualification d'accident du travail ;
- d'autre part, dans tous les autres cas, la charge de la preuve appartenant à la personne vaccinée, des incertitudes demeurent en jurisprudence sur la recevabilité des demandes de réparation, et une fin de non-recevoir est généralement émise par les juridictions à l'encontre des demandes de compensation. Il en résulte une impossibilité de satisfaire les demandes de réparation.

Cette situation est à l'origine d'une incompréhension telle que la commission considère que la mise en œuvre de la politique vaccinale dans son ensemble est fortement entravée aujourd'hui par le débat sur la reconnaissance et l'indemnisation d'effets secondaires allégués.

La confusion et l'incertitude autour de ce débat ont atteint autant le public que nombre de professionnels de la santé, et sont un obstacle à la vaccination de sujets qui devraient l'être.

Les associations représentant les patients semblent faire une dissociation dans leurs propos, d'une part, en reconnaissant les bienfaits de la vaccination, tout en poursuivant, d'autre part, leur demande quant au débat juridique sur les rares effets secondaires possibles.

Dans l'intérêt du développement des politiques de santé publique, la commission considère qu'il convient de dissocier les aspects scientifiques - l'établissement d'une association causale doit reposer sur des faits scientifiques établis, notamment épidémiologiques et physiopathologiques - et le champ juridique.

ANNEXE 1. DECLARATIONS D'INTERETS DES EXPERTS ET DES MEMBRES DE LA COMMISSION D'AUDITION

Cette annexe a été rédigée à partir des déclarations d'intérêts remplies par les experts et les membres de la commission d'audition et remises à l'Anaes.

| NOM | FONCTION | INTERETS |
|---------------------|------------|---|
| Annick ALPEROVITCH | Expert | Intervention(s) ponctuelle(s) Sanofi-Aventis/BMS : Institut de l'Athérombose (conseil) Versement au budget d'une institution Convention pour des programmes de recherche INSERM/Sanofi-Aventis et Inserm/Lundbeck |
| Jean-François BACH | Expert | Intervention(s) ponctuelle(s) |
| Bernard BEGAUD | Expert | Mandats en cours Groupe de recherches biomédicales portant sur le médicament Commission d'autorisation de mise sur le marché Commission des stupéfiants et des psychotropes |
| Jacques BENICHOU | Commission | Essais cliniques (conseil) SCHERING, MERCK, AVENTIS MERCK & PHARMACIA (Conseil scientifique d'une étude pharmaco-épidémiologique) |
| Jean-Pierre BOISSEL | Commission | Intervention(s) ponctuelle(s) SERVIER (conseil) Autres liens Entreprise de biotechnologie (fils) |
| Michel BONJOUR | Expert | Néant |
| Marc BRODIN | Commission | Mandats en cours Président du Conseil scientifique de la CNAMTS (activité non rémunérée) Versement au budget d'une institution (fondation IMEA) État, collectivités territoriales |
| François DENIS | Expert | Intervention(s) ponctuelle(s) Membre du Conseil supérieur d'hygiène publique et du Comité technique des vaccinations Autres liens AVENTIS PASTEUR, GSK (congrès) |
| Moïse DESVARIEUX | Commission | Néant |
| Daniel DHUMEAUX | Expert | Néant |
| Jacques DUBOUCLEZ | Expert | Néant |
| Bruno FALISSARD | Commission | Intervention(s) ponctuelle(s) LILLY (expertise, conseil), PFIZER (conseil), SANOFI (conseil), SERVIER et GSK (conférences, actions de formation) Essais cliniques et travaux scientifiques LILLY, PFIZER, JANSSEN Autres liens Doctorants travaillant dans les laboratoires BMS et LUNDBECK |
| Marcel GOLDBERG | Commission | Lien(s) durable(s) ou permanent(s) Sécurité sociale |

| | | |
|-----------------------|------------|---|
| Alain GOUDEAU | Expert | Lien(s) durable(s) ou permanent(s) Membre du Conseil scientifique du Laboratoire de fractionnement et des biotechnologies (LFB) Versement au budget d'une institution Observatoire régional des pneumocoques (Financement Glaxo SmithKline) Étude pneumocoque HMR 3647 (Aventis) |
| Olivier GOUT | Expert | Versement au budget d'une institution BIOGEN-IDEC, SCHERING TEVA-PHARMA (Essais cliniques) Biogen-Idec, Association Claude Bernard, Naturelia Biologica (Actions de formation) |
| Pierre GRESSENS | Commission | Lien(s) durable(s) ou permanent(s) SERVIER (consultant) Intervention(s) ponctuelle(s) INSERM (expert) |
| Marie-Hélène GROUSSAC | Expert | Déclaration non parvenue le 24 novembre |
| Jean-Gérard GUILLET | Commission | Participation financière dans le capital d'une entreprise BDS biodelivery system Intervention(s) ponctuelle(s) Expert européen, membre de Conseils scientifiques, participation à des congrès internationaux Essais cliniques (en immunologie) |
| Jean-Louis IMBS | Expert | Mandats en cours Matérovigilance, Commission d'AMM, Pharmacovigilance (expert) GT DM amalgames (président) Versement au budget d'une institution Université Louis Pasteur (conseil et expertise sur des études TAKEDA, PFIZZER, SERVIER, SANOFI-SYNTHELABO, SANOFI SYNTHELABO AVENTIS, MERCK LIPHA ; participation à des congrès). |
| Xavier KURZ | Expert | Néant |
| Paul-Henri LAMBERT | Expert | Intervention(s) ponctuelle(s) GSK Bio, Aventis Pasteur, OM Pharma (consultant) |
| Daniel LEVY-BRUHL | Expert | Néant |
| Roland LIBLAU | Expert | Travaux scientifiques SKB (travaux sur la vaccination anti-VHB de 1997 à 2000) |
| Olivier LYON-CAEN | Expert | Intervention(s) ponctuelle(s) Essais cliniques et travaux scientifiques (Centre d'investigations cliniques de la Pitié-Salpêtrière) |
| Claire MAITROT | Commission | Autre lien sans rémunération Membre du « club de l'enfance » financé par GSK |
| Thibault MOREAU | Expert | Intervention(s) ponctuelle(s) Actions ponctuelles auprès de laboratoires impliqués dans la sclérose en plaques, mais sans relation avec les vaccinations et jamais dans le domaine de l'hépatite (conseil, expertise, conférences et formations, essais cliniques et travaux scientifiques) |
| Gérard ORTH | Commission | Activité de conseil (GSK sur vaccin papillomavirus) Versement au budget d'une institution Brevets Institut Pasteur Diagnostic |

| | | |
|-------------------|------------|--|
| Stanislas POL | Expert | Intervention(s) ponctuelle(s) AFSSAPS, ANAES (expert) ROCHE, SCHERING-POULGH, BUIS, GILEAD, BOEHRINGER-INGELHEIM (conseil, conférences, formation) GSK (conferences, formation) Essais cliniques SCHERING-POULGH, GILEAD, BOEHRINGER- INGELHEIM Versement au budget d'une institution InVS (veille sanitaire VHC) |
| Gérard PONSOT | Expert | Autres liens sans rémunération Expert vaccination hépatite B auprès de l'Afssaps |
| Michel ROSENHEIM | Expert | Intervention(s) ponctuelle(s) CSL, Roche Pharma (conseil) MSD (conférences, actions de formation) |
| Marcel ROYEZ | Commission | Néant |
| Jack SIEMIATYCKI | Commission | Néant |
| Marc TARDIEU | Expert | Intervention(s) ponctuelle(s) Société Biogen Versement au budget d'une institution Activité de recherche financée par l'Arsep |
| Giuseppe TRAVERSA | Expert | Néant |
| François VIALLA | Commission | Versement au budget d'une institution PFIZER et SANOFI (parrainage du Centre Droit et Santé, faculté de Droit de Montpellier) Autres Rédacteur en chef de la revue Droit et Santé, organisation d'un colloque sur la vaccination (faculté de Droit de Montpellier) |
| Alain WEILL | Expert | Lien(s) durable(s) ou permanent(s) CNAMTS |
| Fabien ZOULIM | Expert | Interventions ponctuelles Roche, Schering, Gilead, Bristol Myers, Innogenetics Conférence, actions de formation Roche, Schering, Gilead, Abbott Versement au budget d'une institution Inserm U 271: Gilead, Medivir, Biomerieux |

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
143-145, boulevard Anatole France – 93285 Saint-Denis cedex
www.afssaps.sante.fr

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine cedex
www.anaes.fr - rubrique « Publications »

Institut national de la santé et de la recherche médicale
101, rue de Tolbiac 75654 Paris cedex 13
www.inserm.fr