



Guide des vaccinations

Édition 2012

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS



Vaccination contre l'hépatite A

L'hépatite A est une maladie cosmopolite liée au péril fécal, dont les aspects épidémiologiques diffèrent selon le niveau socio-économique et sanitaire des pays. Dans les pays industrialisés, l'épidémiologie de l'hépatite A s'est profondément modifiée au cours des dernières décennies. Les progrès de l'hygiène raréfient les contacts avec le virus de l'hépatite A (VHA) et augmentent la réceptivité des populations à ce virus. L'amélioration des conditions sanitaires s'est accompagnée d'une diminution de l'immunité collective naturelle contre le VHA. Survenant plus tard au cours de la vie, la maladie devient plus grave et plus coûteuse.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique et diagnostique

La période d'incubation est de quinze à cinquante jours, en moyenne trente jours. Généralement asymptomatique avant l'âge de 6 ans, l'hépatite A se manifeste dans plus de 70 % des cas chez l'adulte par un ictère franc, cutanéomuqueux régressant en dix à vingt jours. L'évolution est en règle générale favorable. Beaucoup plus rarement, on peut observer des formes prolongées (15 % des cas) se caractérisant par une évolution sur plusieurs semaines ou mois, des formes avec rechutes dans 1 à 2 % des cas après une guérison complète ou une rémission partielle. Il n'y a pas de forme chronique.

Les réinfections par le VHA sont fréquentes, surtout dans les zones

d'endémie, mais restent infracliniques en raison du haut niveau de l'immunité acquise après primo-infection.

La sévérité de la maladie augmente avec l'âge, avec une évolution possible vers une hépatite fulminante (létalité 0,1 %-0,3 % ; 1,8 % parmi les plus de 50 ans) dont le pronostic reste très défavorable malgré le recours possible à une transplantation hépatique d'urgence.

Le diagnostic d'une hépatite A repose sur la détection des IgM spécifiques anti-VHA par technique Elisa. Les IgM apparaissent avec le pic des ALAT, dès le début de la phase ictérique, et disparaissent en quelques mois. Les IgG anti-VHA, présentes dès la phase aiguë de l'hépatite, persistent généralement toute la vie. Leur détection est utile dans les enquêtes séroépidémiologiques et pour la sélection prévacinale. Lors d'épidémies survenant chez de jeunes enfants, des prélèvements salivaires peuvent permettre la détection des IgM, des IgG et même l'identification du virus.

Le centre national de référence (CNR) peut effectuer la détection du virus par PCR et son génotypage à partir du sang ou même de la salive, permettant de caractériser la souche de manière très précise.

Rappel épidémiologique et surveillance

L'excrétion fécale de concentrations très élevées de particules virales et leur grande résistance dans le milieu extérieur expliquent les différents modes de contamination. L'excrétion fécale du virus débute trois à dix jours avant l'apparition des signes cliniques et ne dépasse pas en moyenne trois semaines après le début des signes cliniques.

Transmission

La transmission par voie féco-orale est de loin la plus courante. La contamination par contact direct, de personne à personne, à partir d'un sujet infecté est la plus fréquente, par exemple au sein des familles et dans les collectivités fermées (établissements pour la jeunesse handicapée, crèches, écoles maternelles). Chez les homosexuels masculins, les pratiques sexuelles digito-anales ou oro-anales favoriseraient la transmission de la maladie. La contamination peut être indirecte par consommation d'eau contaminée, de coquillages récoltés en eau insalubre insuffisamment cuits et/ou par ingestion d'aliments contaminés pendant la culture, la récolte ou avant la distribution (salades, tomates, oignons frais, fraises/framboises surgelées) ou enfin contaminés par un préparateur infecté.

D'autres modes de contamination existent mais restent secondaires sur le plan épidémiologique. Il existe un risque de transmission parentérale du VHA à partir de produits sanguins labiles (donneur en phase virémique). Pour les usagers de drogues intraveineuses, lors de la pratique d'injection ou lors de la préparation du produit : cependant, ce risque semble plus lié aux mauvaises conditions d'hygiène qu'aux pratiques d'injection.

Le VHA a été retrouvé dans la salive, dans des sécrétions nasopharyngées ou des urines. Cependant, une transmission par ces liquides biologiques n'a pas été démontrée.

En fonction du risque de transmission du VHA, on distingue quatre types de zones géographiques :

- **des zones de haute endémicité** : où le risque de contracter une hépatite A est très élevé et où la population autochtone est contaminée très tôt dans la vie en raison d'un niveau insuffisant d'hygiène collective (Afrique, Moyen-Orient, sous-continent indien, Chine, Amérique centrale et du Sud) ;
- **des zones d'endémicité moyenne** : elles sont disséminées sur tous les continents ;
- **des zones d'endémicité faible** : la plupart des pays industrialisés, c'est-à-dire l'Amérique du Nord, l'Europe du Nord, le Japon et l'Australie entrent dans cette catégorie. La circulation du virus est devenue très rare, mais n'est pas abolie. Des épidémies de source commune peuvent survenir (par exemple, liées à la consommation de coquillages). La France est un pays de faible endémicité ;
- **des zones de très faible endémicité** : où le risque d'une contamination autochtone est devenu pratiquement nul. Les pays scandinaves ont éliminé l'hépatite A et leurs habitants sont extrêmement vulnérables à cette maladie lorsqu'ils se déplacent à l'étranger.

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPPF) s'est prononcé en faveur d'un retour à la déclaration obligatoire (DO) le 26 novembre 2004 pour favoriser :

- la détection des cas groupés afin de prendre rapidement les mesures de contrôle ;
- l'estimation des taux d'incidence et ses tendances aux niveaux départemental et national ;
- la description de l'évolution des distributions des cas par classes d'âge et expositions à risque utiles pour définir les politiques de prévention.

Depuis novembre 2005, l'hépatite A est donc une maladie à déclaration obligatoire. De 2006 à 2009, 5 101 cas ont été déclarés, en moyenne 1 276 cas par an (2 cas/100 000 habitants). L'incidence moyenne annuelle chez les moins de 15 ans est trois fois plus élevée que celle des plus de 15 ans (4,42/100 000 *versus* 1,49/100 000). Chaque année, un pic du nombre de cas est survenu en septembre-octobre lié aux séjours pendant les vacances dans des pays de haute endémicité, représentant en moyenne 28 % des cas notifiés. Les expositions à risque les plus fréquentes ont été la présence d'autres cas d'hépatite A dans l'entourage et un séjour hors France métropolitaine, en moyenne respectivement 48 % et 38 % des cas notifiés. Il s'agissait de l'entourage familial pour plus de trois quarts des cas et un séjour dans l'un des pays du Maghreb pour la moitié des cas.

La déclaration obligatoire a permis la détection de cas groupés ou d'épidémies et de prendre rapidement les mesures de contrôle. Chaque année, des cas groupés sont survenus dans des établissements scolaires et des établissements pour l'enfance handicapée. Des épidémies sont signalées dans des populations vivant sur des sites d'accueil pour gens du voyage dans des conditions sanitaires précaires. Une épidémie liée à la consommation d'huîtres est survenue en 2007 dans l'ouest de la France.

Critères de déclaration des cas

Doit être notifié à l'autorité sanitaire tout cas d'hépatite A défini par la mise en évidence d'IgM anti-VHA dans le sérum d'un patient.

Centre de référence

Centre national de référence des virus des hépatites à transmission entérique (hépatites A et E) :

- Centre coordonnateur : Hôpital Paul-Brousse, Laboratoire de virologie, Hôpitaux universitaires Paris Sud-site Paul-Brousse, 12-14, avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94804 Villejuif.
- Laboratoire associé : Centre hospitalier universitaire de Toulouse, Laboratoire de virologie, Institut fédératif de biologie de Purpan, 330, avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse Cedex 9.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Deux vaccins entiers inactivés contre l'hépatite A sont actuellement disponibles en France, Havrix® et Avaxim®. Un vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B a été mis sur le marché en 1996, Twinrix® [tableaux I et II].

TABLEAU I

Vaccins contre l'hépatite A destinés aux adultes

Nom déposé	Havrix® 1440	Avaxim® 160	Twinrix® Adulte
Laboratoire pharmaceutique	GSK	Sanofi Pasteur	GSK
Souche vaccinale	Souche HM 175 cultivée sur MRC-5	Souche GBM cultivée sur MRC-5	Souche HM 175 cultivée sur MRC-5
Dosage en antigène	1440 unités Elisa	160 unités antigéniques	720 unités Elisa + 20 µg d'antigène HBs
Volume injecté	1 ml	0,5 ml	1 ml

TABLEAU II

Vaccins pédiatriques contre l'hépatite A

Nom déposé	Havrix® 720	Twinrix® Enfant
Laboratoire pharmaceutique	GSK	GSK
Souche vaccinale	Souche HM 175 cultivée sur MRC-5	Souche HM 175 cultivée sur MRC-5
Dosage en antigène	720 unités Elisa	360 unités Elisa + 10 µg d'antigène HBs
Volume injecté	0,5 ml	0,5 ml
Âge	1 à 15 ans	1 à 15 ans

De plus, un vaccin associé contre l'hépatite A et la typhoïde, Tyavax®, est disponible pour les personnes de plus de 15 ans. Il contient 160 unités antigéniques de souche vaccinale GBM cultivée sur MRC-5 et 25 µg de polysaccharides capsulaires de *Salmonella* Typhi (souche Ty 2) par dose.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

L'injection intramusculaire est pratiquée de préférence dans le muscle deltoïde chez l'adulte et, chez l'enfant de moins de 2 ans, dans la partie antéro-latérale de la cuisse. La vaccination consiste en l'administration d'une seule dose, suivie d'un rappel six à douze mois plus tard ; il peut être repoussé jusqu'à trente-six mois ou même cinq ans.

Pour le vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B Twinrix®, le schéma recommandé comprend trois doses, les deux premières à un mois d'intervalle, la troisième six mois plus tard.

Pour le vaccin combiné contre l'hépatite A et la fièvre typhoïde Tyavax®, la protection est obtenue quatorze jours après l'administration d'une seule dose. La dose de rappel de la vaccination hépatite A peut être administrée six à douze mois, voire jusqu'à trente-six mois plus tard (et, dans ce cas, on peut utiliser Tyavax® si le risque de typhoïde persiste).

Les vaccins doivent être conservés entre + 2 °C et + 8 °C et ne doivent pas être congelés.

Efficacité

Les vaccins contre l'hépatite A sont très immunogènes, les taux de séroconversion étant de 98 à 100 % un mois après la première injection. Un rappel pratiqué douze mois plus tard entraîne une remontée des taux d'anticorps supérieure à celle obtenue après un rappel à six mois. L'immunogénicité du vaccin est conservée chez les patients infectés par le VIH lorsque le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 200/mm³, de même que chez les patients porteurs d'une hépatite chronique B ou C.

Pour le vaccin Havrix®, premier vaccin mis sur le marché, on dispose aujourd'hui d'un recul suffisant pour mieux apprécier la durée de protection, grâce à des études effectuées avec un recul de cinq à sept ans. La cinétique des anticorps comporte quatre phases : après l'ascension et le plateau qui suivent l'injection de rappel, une décroissance est observée, rapide pendant les premiers mois, puis lente au bout d'une année. Les anticorps persistent à un taux protecteur, c'est-à-dire supérieur ou égal à 20 mUI/ml, au moins dix ans. Différents travaux plaident en faveur d'une protection, même après disparition des anticorps sériques, liée à la mémoire immunitaire.

Le taux d'efficacité vaccinale, d'après une étude clinique menée en Thaïlande sur plus de 40 000 enfants scolarisés, est évalué à 97 %.

Politique vaccinale, recommandations

La vaccination n'est pas obligatoire, mais peut être recommandée pour protéger l'individu à risque, c'est-à-dire toute personne non immune exposée, lors de ses activités professionnelles, à l'occasion de voyages ou séjours dans des pays d'endémie ou du fait de la survenue d'un cas dans son entourage.

Le risque de contracter une forme grave d'hépatite A doit aussi être pris en considération. La sévérité de la maladie s'accroît avec l'âge. Il existe aussi des formes graves chez l'enfant : 25 % des hépatites aiguës graves de l'enfant sont dues au VHA. Un autre facteur de gravité de l'hépatite A est l'existence d'une hépatopathie chronique sous-jacente, par exemple chez les patients infectés par le virus de l'hépatite B ou C.

Une réflexion menée en 2008 a conduit à préconiser (avis du HCSP du 13 février 2009) cette vaccination dans des situations épidémiologiques particulières (vaccination autour d'un cas, vaccination d'une collectivité lors d'épisodes de cas groupés), en complément des mesures d'hygiène, du contrôle et de l'amélioration des dispositifs sanitaires, de la détection et de l'information des sujets contacts.

La vaccination contre l'hépatite A est ainsi recommandée chez :

- les jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapés ;
- les patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologies hépatobiliaires chroniques susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique¹ (notamment dues au virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool) ;
- les enfants, à partir de l'âge de 1 an, nés de familles dont l'un des membres (au moins) est originaire d'un pays de haute endémicité et qui sont susceptibles d'y séjourner ;
- les homosexuels masculins ;
- les voyageurs devant séjourner dans un pays à hygiène précaire, quelles que soient les conditions du séjour. Un examen sérologique préalable (recherche d'IgG) a un intérêt pour les personnes ayant des antécédents d'ictère, ayant passé leur enfance en zone d'endémie ou nées avant 1945.

En milieu professionnel, la vaccination est recommandée pour les personnels exposés à un risque de contamination :

- s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint l'âge de la propreté (personnels des crèches, assistantes maternelles, etc.) ;
- travaillant dans des structures collectives d'accueil pour personnes handicapées ;
- en charge du traitement des eaux usées ;
- impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective.

1. Le vaccin contre l'hépatite A (Havrix ®) est désormais remboursé pour les patients atteints de ces pathologies. Arrêté du 26 octobre 2011 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux : publié au JO du 15 novembre 2011.

En présence d'un (ou de plusieurs) cas d'hépatite A confirmé, la vaccination est recommandée dans :

- l'entourage familial d'un patient atteint d'hépatite A (ou de toute personne vivant sous le même toit que le cas), afin d'éviter une dissémination intra-familiale, pouvant entraîner notamment des formes potentiellement graves chez l'adulte. Il est recommandé de vacciner le plus tôt possible sans examen sérologique préalable et dans un délai maximum de quatorze jours suivant l'apparition des signes cliniques du cas index, les personnes n'ayant jamais été vaccinées contre l'hépatite A, réunissant toutes les conditions suivantes : nées après 1945, sans antécédent connu d'ictère et n'ayant pas séjourné plus d'un an dans un pays de forte endémicité. Si l'une au moins des conditions précédentes n'est pas remplie et si sa réalisation est compatible avec le délai de quatorze jours, une sérologie préalable est fortement recommandée, à la recherche d'anticorps totaux témoins d'une immunité ancienne. Seules les personnes ayant une sérologie négative pourront être vaccinées ;
- des communautés de vie en situation d'hygiène précaire². La population exposée, définie par l'investigation épidémiologique menée par l'agence régionale de santé (ARS), sera vaccinée dès l'apparition du premier cas et dans un délai maximum de quatorze jours suivant l'apparition des signes cliniques de ce cas, afin d'éviter une extension épidémique au sein de la communauté et une diffusion hors de la communauté ;
- lors de la survenue de cas groupés (deux cas et plus) dans une collectivité, la vaccination n'est envisagée que dans des situations exceptionnelles et après vérification de l'application effective des mesures d'hygiène et d'une surveillance active par l'ARS.

Dépistage sérologique pré vaccinal

Il est inutile de vacciner les individus immuns à la suite d'une infection, symptomatique ou non, par le VHA. La détection sérologique des anticorps IgG anti-VHA permet d'éviter des injections vaccinales inutiles et coûteuses, mais n'est pas indispensable, la présence d'anticorps ne constituant pas une contre-indication à la vaccination.

La rentabilité d'une sélection sérologique systématique peut être estimée par le calcul du taux de prévalence critique pour lequel le rapport coût/efficacité d'un programme de vaccination sans dépistage pré vaccinal est identique à celui d'un programme de vaccination avec dépistage pré vaccinal. Ce dépistage peut être proposé aux personnes nées en France avant 1945, ou qui ont séjourné plus d'un an dans un pays de forte endémicité, ou qui signalent un antécédent évocateur d'hépatite virale.

2. Définie notamment par l'absence de sanitaires individuels, d'accès direct dans le domicile à l'eau potable et de tout-à-l'égout. Cette situation dans laquelle l'expérience montre que l'amélioration des mesures d'hygiène sur le court terme est très difficilement réalisable concerne en particulier les communautés de gens du voyage.

Associations vaccinales

Les vaccins contre l'hépatite A ne doivent pas être mélangés à d'autres vaccins, mais ils peuvent être administrés simultanément avec d'autres vaccins injectés à l'aide d'une seringue et d'une aiguille différentes, et dans un site corporel différent.

Effets indésirables

La presque totalité des réactions signalées sont bénignes et disparaissent en moins de vingt-quatre heures.

- Les douleurs au site d'injection prédominent, avec une incidence de plus de 10 %.
- Des réactions systémiques de type céphalées (plus de 10 % des personnes vaccinées) et fièvre (>37 °C), nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit (de 1 à 10 %) peuvent également survenir.
- Des réactions allergiques de type anaphylactique ont été très rarement rapportées.

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Le vaccin est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un de ses constituants ou à la suite d'une injection antérieure du vaccin.

La vaccination doit être différée en cas de maladies ou infections fébriles.

La vaccination n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 1 an.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Arrêté du 12 novembre 2005 relatif à la notification obligatoire des cas d'hépatite A aiguë.**
- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf
- **Circulaire n° DGS/SD5C/2005/519 du 23 novembre 2005 relative à la transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire en cas d'hépatite A aiguë.**
- **Décret n° 2005-1395 du 10 novembre 2005 modifiant la liste des maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire.**
Journal officiel, 11 novembre 2005 ; (263) : p. 17704.
- Institut de veille sanitaire (InVS). **Hépatite A. Données épidémiologiques (2006 à 2010).**
[site Internet]. 2011. En ligne : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Hepatitis-A/Donnees-epidemiologiques>
- **Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).**
MMWR 1996 ; 45 (RR-15) : p. 1-30.

- **Update: Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers; Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).**
MMWR 2007; 56 (41) : p. 1080-1084.
- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011.**
Bull Epidemiol Hebd 2011; (18-19) : 205-228.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/beh_18_19_2011.pdf
- Cohen J.I., Feinstone S., Purcell R.H.
Hepatitis A virus infection in a chimpanzee: duration of viremia and detection of virus in saliva and throat swabs.
J Infect Dis 1989; 160 (5) : p. 887-890.
- Couturier E., Letort M.-J., Roque A.-M., Dussaix E., Delarocque-Astagneau E.
Hépatite aiguë A en France en 2006. Première année de surveillance par la déclaration obligatoire.
Bull Epidemiol Hebd 2007; (29-30) : p. 253-256.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2007/29_30/beh_29_30_2007.pdf
- Debray D., Cullifi P., Devictor D., Fabre M., Bernard O.
Liver failure in children with hepatitis A.
Hepatology 1997; 26 (4) : p. 1018-1022.
- Delarocque-Astagneau E., Valenciano M., Darioseq J.M., Rousselle C., Bouvet E., Laporte A.
Une épidémie d'hépatite A chez des homosexuels masculins à Paris en 2000.
Bull Epidemiol Hebd 2001; (44) : p. 207-209.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2001/44/beh_44_2001.pdf
- Flehmig B., Staedele H., Xueref C., Vidor E., Zuckerman J., Zuckerman A.
Early appearance of neutralizing antibodies after vaccination with an inactivated hepatitis A vaccine.
J Infect 1997; 35 (1) : p. 37-40.
- Joussemet M., Depaquit J., Nicand E., Mac Nab C., Meynard J.-B., Teyssou R., *et al.*
Effondrement de la séroprévalence de l'hépatite virale A chez les jeunes Français.
Gastroenterol Clin Biol 1999; 23 (4) : p. 447-452.
- Mac Mahon B.J., Beller M., Williams J., Schloss M., Tantilla H., Bulkow L.
A program to control an outbreak of hepatitis A in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine.
Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150 (7) : p. 733-739.
- Roy K., Howie H., Sweeney C., Parry J., Molyneaux P., Goldberg D., *et al.*
Hepatitis A and injecting drug misuse in Aberdeen, Scotland: a case control study.
J Viral Hepatitis 2004; 11 (3) : p. 277-282.
- Soucie J.M., Robertson B.H., Bell B.P., Mc Caustland K.A., Evatt B.L.
Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States.
Transfusion 1998; 38 (6) : p. 573-579.
- Tjon G.M., Coutinho R.A., van den Hoek A., Esman S., Wijkmans C.J., Hoebe C.J., *et al.*
High and persistent excretion of hepatitis A virus in immunocompetent patients.
J Med Virol 2006; 78 (11) : p. 1398-1405.
- Wasley A., Fiore A., Bell B.P.
Hepatitis A in the era of vaccination.
Epidemiol Rev 2006; (28) : p. 101-111.
- Wiedermann G., Kundi M., Ambrosch F., Safary A., D'hondt E., Delem A.
Inactivated hepatitis A vaccine: long-term antibody persistence.
Vaccine 1997; 15 (6-7) : p. 612-615.