



# Guide des vaccinations

## Édition 2006

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ  
COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS



# La 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 font croître la réceptivité des populations. Survenant plus tard au cours de la vie, la maladie devient plus sérieuse et plus coûteuse.

---

## RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

### Rappel clinique et diagnostique

La période d'incubation dure 15 à 50 jours, en moyenne 30 jours. Généralement asymptomatique avant l'âge de 5 ans, l'hépatite A se manifeste dans plus de 80 % des cas chez l'adulte par un ictère franc, cutanéomuqueux, qui apparaît 25 à 30 jours après la contamination et régresse en 10 à 20 jours. La convalescence peut durer plusieurs mois. Des rechutes s'observent dans 7 à 10 % des cas, et des formes prolongées cholestatiques dans moins de 5 % des cas. Toutefois, l'hépatite A n'évolue jamais vers une hépatopathie 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 gravité est liée aux formes fulminantes (0,2 à 0,4 % des cas), dont le pronostic reste très défavorable chez l'adulte, malgré le recours possible à la transplantation hépatique d'urgence.

Le diagnostic d'une hépatite A repose sur la détection des IgM spécifiques anti-VHA par une technique d'immuno-capture 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. Sans intérêt diagnostique, leur détection est utile dans les enquêtes séro-épidémiologiques et pour la sélection pré vaccinale.

## Rappel épidémiologique et surveillance

L'excrétion fécale du virus précède d'une à deux semaines l'apparition des signes cliniques. Initialement très dense, de l'ordre de  $10^9$  particules par gramme de selles, elle constitue pendant quelques semaines une source de transmission directe de personne à personne, généralement manuportée, en particulier au sein des familles et dans les collectivités fermées. Chez les homosexuels masculins, les pratiques sexuelles digito-anales ou oro-anales favoriseraient la transmission de la maladie.

La transmission indirecte est liée à la grande résistance du VHA dans le milieu extérieur, les principaux vecteurs étant l'eau, les coquillages, les crudités et tous les produits alimentaires manipulés avant leur consommation.

Le sang peut être contaminant pendant la phase de virémie qui précède et accompagne le début de la maladie : de rares cas d'hépatite A ont été imputés à la transfusion sanguine, à l'injection de facteurs de coagulation ou à l'échange de seringues par les toxicomanes.

Suivant l'intensité de la transmission du VHA, on distingue quatre types de régions :

- **Régions de haute endémicité** : caractérisées par le manque d'hygiène et d'assainissement, elles couvrent notamment l'Afrique subsaharienne, le Moyen-Orient, les États de l'ex-URSS, le sous-continent indien, la Chine et l'Amérique centrale. L'infection par le VHA est le plus souvent précoce et inapparente ; les taux d'immunité sont élevés et la maladie rare. Des bouffées épidémiques peuvent s'observer chez des individus non immuns (touristes, militaires).
- **Régions d'endémicité intermédiaire** : définies par l'émergence d'une population adulte réceptive à l'infection, surtout en milieu urbain, elles sont disséminées sur tous les continents. Les Dom-Tom entrent dans cette catégorie. De grandes épidémies surviennent périodiquement.
- **Régions d'endémicité modérée** : la plupart des pays développés, 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 peuvent survenir, souvent liées à la consommation de coquillages contaminés ou à la fréquentation de collectivités enfantines préscolaires.
- **Régions de faible endémicité** : certains pays développés, comme les pays scandinaves, ayant une population peu mélangée et de faible densité, ont éliminé l'hépatite A, mais les habitants sont extrêmement vulnérables à cette maladie lorsqu'ils se déplacent à l'étranger.

La situation qui prévaut actuellement en France métropolitaine correspond à une endémicité modérée, avec un taux d'incidence annuel compris entre 20 et 30 cas pour 100 000 habitants et une réceptivité à l'infection s'étendant à la majorité des enfants, des adolescents et des jeunes adultes. Depuis 1991, l'incidence de l'hépatite A est estimée à partir des données du réseau Sentinelles. En 2003, le nombre de cas d'hépatites A en France métropolitaine a été estimé à 7700 [IC à 95 % : 2 900-12 500] et le taux d'incidence à 13 cas pour 100 000 habitants [IC à 95 % : 5-21], à partir de 23 cas notifiés au réseau. Du fait de ce nombre limité de cas notifiés, l'estimation nationale du nombre de cas est imprécise, et il a été décidé fin 2005 d'inscrire l'hépatite A sur la liste des maladies à déclaration obligatoire.

### 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.

### Centres de référence

- Centre national de référence des virus des hépatites à transmission entérique (hépatites A et E) : Hôpital Paul-Brousse, Laboratoire de biologie, 12 avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94804 Villejuif.
- Centre national de référence des virus des hépatites à transmission entérique (hépatites A et E), Laboratoire associé : Hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce, Laboratoire de biologie clinique, 74 boulevard de Port-Royal, 75230 Paris cedex 05.

## 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, le Twinrix® [tableaux I et II].

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 polyosides 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 6 à 12 mois plus tard. La périodicité des rappels ultérieurs

TABLEAU I

## Vaccins contre l'hépatite A destinés aux adultes

Nom déposé	Havrix® 1440	Avaxim® 160	Twinrix®
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® enfants
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

n'est pas déterminée avec précision : elle pourrait être de 20 ans, voire plus, mais ne saurait être inférieure à 10 ans (*cf. infra*). Il est nécessaire de bien agiter la seringue pour homogénéiser la suspension du vaccin avant emploi. Si la coloration est anormale ou s'il y a des particules étrangères, le vaccin ne doit pas être utilisé.

Pour le vaccin associé hépatite A et fièvre typhoïde Tyavax®, la protection est obtenue 14 jours après l'administration d'une seule dose. Le rappel peut être administré jusqu'à 36 mois après.

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

### Politique vaccinale, recommandations

Le vaccin n'est pas obligatoire, mais il est recommandé depuis 1992 pour protéger l'individu à risque, c'est-à-dire toute personne non immune exposée aux sources de contamination lors de ses activités professionnelles ou de ses loisirs. Les séjours en zone de haute endémicité concentrent les principaux facteurs de risque, le taux d'incidence de l'hépatite A chez les voyageurs non immuns ayant été évalué entre 3 et 6 pour 1 000 par mois de séjour, soit environ 3 000 nouveaux cas par an en France.

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 : la létalité globale est de 0,3 %, mais dépasse 2 % après 40 ans. 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 semble être l'existence d'une hépatopathie sous-jacente chez les patients atteints d'hépatite chronique B ou C.

La diminution de l'incidence de l'hépatite A dans la population, voire son élimination, constitue un objectif plus large qui peut se justifier en termes de coût/bénéfice.

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée :

- pour les sujets professionnellement exposés à un risque de contamination : personnels des crèches, des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées, personnels de traitement des eaux usées, personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective ;
- pour les adultes non immunisés et les enfants de plus de 1 an voyageant en zones d'endémie, les jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées, et les personnes exposées à des risques particuliers.
- Ces recommandations ont été étendues à d'autres groupes à risque : homosexuels masculins, patients infectés chroniques par le virus de l'hépatite B (avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 21 juin 2002). Une réflexion est actuellement menée sur une extension des indications dans des situations épidémiologiques particulières (vaccination des proches autour d'un cas, vaccination d'une collectivité au cours d'un phénomène épidémique).

### Dépistage sérologique prévaccinal

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 prévaccinal est identique à celui d'un programme de vaccination avec dépistage prévaccinal. Ce dépistage peut être proposé aux personnes nées en France avant 1960, ou qui ont séjourné plus d'un an dans un pays de forte endémicité, ou qui signalent un antécédent évocateur d'hépatite virale.

### 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.

Le vaccin combiné Twinrix® ne doit être utilisé que dans le cas d'une double indication de vaccination contre l'hépatite A et contre l'hépatite B, et le

vaccin associé Tyavax®, que dans le cas d'une double indication de vaccination contre l'hépatite A et la fièvre typhoïde.

## Effets indésirables

La presque totalité des réactions signalées sont bénignes et disparaissent en moins de 24 heures.

- Les douleurs au site d'injection prédominent, avec une incidence de l'ordre de 12 % chez l'enfant et 52 % chez l'adulte. D'autres réactions locales de moindre fréquence (4 à 13 %) concernent une induration, rougeur ou gonflement.
- Des réactions systémiques de type céphalées (environ 16 % des personnes vaccinées) et malaise, arthralgies, fatigue, fièvre, nausées, vomissements, diarrhée, anorexie (de 1 à 10 %) peuvent également survenir.
- Des réactions allergiques de type anaphylactique ont été très rarement rapportées.
- Une élévation légère et transitoire des transaminases sériques est possible après la vaccination. Ces réactions rares sont moins fréquentes après la dose de rappel qu'après la première dose injectée.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées 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.

## 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 à 12 mois entraîne une remontée des taux d'anticorps supérieure à celle obtenue après un rappel à 6 mois. L'immunogénicité du vaccin est conservée chez les patients infectés par le VIH lorsque le taux de CD4 est supérieur à 200/mm<sup>3</sup>, 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 décrit 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. Suivant les auteurs, les

anticorps persisteraient 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 liés 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 %.

## Bibliographie

- **Arrêté du 12 novembre 2005 relatif à la notification obligatoire des cas d'hépatite A aiguë.**
- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre l'hépatite A chez les homosexuels masculins, du 21 juin 2002.**  
*Bull Epidemiol Hebd* 2003; 6 : 37.
- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre l'hépatite A chez les patients infectés chroniques par le virus de l'hépatite B, du 21 juin 2002.**  
*Bull Epidemiol Hebd* 2003; 6 : 37.
- **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.**  
*JO* n° 263, 11 novembre 2005 : p. 17 704.
- Centers for Disease Control and Prevention. **Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).**  
*MMWR* 1996; 45 No. RR-15 : 1-30.
- Delarocque-Astagneau E, Hemery C, Duchon C. **Épidémie d'hépatites aiguës virales A, Midi-Pyrénées 1997. Rapport d'investigation.** Saint-Maurice : Réseau national de santé publique, 1998 : 34 p.
- Delarocque-Astagneau E, Valenciano M, Darioseq JM, Rousselle C, Bouvet E, Laporte A. **Une épidémie d'hépatite A chez des homosexuels masculins à Paris en 2000.**  
*Bull Epidemiol Hebd* 2001; 44 : 207-9.
- Durand P, Debray D, Devictor D. **Les hépatites fulminantes de l'enfant.**  
*Presse Med* 1996; 25 : 1501-6.
- 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 : 37-40.
- Haus R, Delarocque-Astagneau E, Valenciano M, Vaillant V. **Cas d'hépatite A en collectivité signalés aux Ddass, bilan des investigations et des recommandations.**  
*Bull Epidemiol Hebd* 2002; 49 : 245-6.
- Mac Mahon BJ, 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 : 733-9.
- Martin PMV, Gleize L, Demirtas G *et al.* **Épidémie d'hépatite A en Polynésie française en 1995-1996.**  
*Bull Epidemiol Hebd* 1996; 44 : 191-2.
- Teyssou R, Nicand E, Koeck JI, Buisson Y. **Prévention et prophylaxie vaccinale de l'hépatite A.**  
In : *Hépatites virales entérotransmissibles*. Paris : Elsevier, Guides Médi/bio, 2001 : 51-9.
- Wiederermann G, Kundi M, Ambrosch F, Safary A, D'hondt E, Delem A. **Inactivated hepatitis A vaccine : long-term antibody persistence.**  
*Vaccine* 1997; 15 : 612-5.