



# Guide des vaccinations

## Édition 2008

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 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 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 passage à une 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 des techniques 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 prévaccinale.

### Rappel épidémiologique et surveillance

L'excrétion fécale du virus précède d'une à deux semaines l'apparition des signes cliniques. Initialement très dense, représentant une source de transmission directe de personne à personne, généralement manuportée, en particulier au sein des familles et dans les collectivités fermées, elle peut se prolonger jusqu'à une semaine après l'apparition des signes cliniques. 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. La contamination peut être indirecte par consommation d'eau contaminée, de coquillages crus/voire cuits et récoltés en eau insalubre ou par ingestion d'aliments contaminés par un préparateur infecté mais aussi contaminés pendant la culture, la récolte ou avant la distribution (salades, tomates, oignons frais, fraises/framboises surgelées).

Il existe un risque de transmission parentérale du virus de l'hépatite A à partir de produits sanguins labiles ou de médicaments dérivés du sang (donneur en phase virémique). Pour les usagers de drogues intraveineuses, il existe un risque de transmission du virus 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 virus de l'hépatite A a été retrouvé dans la salive, dans des sécrétions naso-pharyngées ou des urines. Cependant, une transmission par ces liquides biologiques n'a pas été démontrée.

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 moyenne** : définies par l'émergence d'une popula-

tion adulte réceptive à l'infection, surtout en milieu urbain, elles sont disséminées sur tous les continents. Les DOM-COM entrent dans cette catégorie. De grandes épidémies surviennent périodiquement.

■ **Régions d'endémicité faible** : 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 très 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.

En France, avec l'amélioration des conditions d'hygiène, l'incidence de l'hépatite A a fortement diminué ces dernières décennies. Après l'arrêt de la déclaration obligatoire (DO) en 1984, les données épidémiologiques provenaient essentiellement d'un réseau de surveillance (réseau Sentinelles), qui n'a plus permis d'estimer l'incidence avec une précision suffisante à partir de la fin des années quatre-vingt-dix. L'hépatite aiguë A justifiait un système national de surveillance et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France s'est prononcé en faveur d'un retour à la DO (séance du 26 novembre 2004), devenue effective en novembre 2005.

Les objectifs de cette surveillance sont :

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

En 2006, la surveillance par la DO a permis d'estimer un taux d'incidence des cas déclarés en France métropolitaine de 2,15/100 000 habitants correspondant à une incidence d'un pays de faible endémicité. La moitié des cas notifiés étaient âgés de moins de 16 ans et les incidences les plus élevées ont été retrouvées dans cette population. Un tiers des cas notifiés a été diagnostiqué pendant les mois de septembre/octobre et 41 % des cas ont déclaré avoir séjourné hors métropole dans les 2 à 6 semaines précédant le diagnostic.

## 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.

## 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].

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 polysides 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 et peut être repoussée jusqu'à 36 mois ou même 5 ans.

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

**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

Pour le vaccin combiné hépatite A et fièvre typhoïde Tyavax®, la protection est obtenue 14 jours après l'administration d'une seule dose. La dose de rappel de la vaccination hépatite A peut être administrée 6 à 12, voire jusqu'à 36 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.

### 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 à d'éventuelles sources de contamination lors de ses activités professionnelles ou de ses loisirs. Un séjour en zone d'endémie est l'exposition à risque la plus fréquente retrouvée dans le cadre de la DO (41 % des cas déclarés en 2006).

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 (*voir données détaillées au début du chapitre*). 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 handicapés, 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 handicapés, et les personnes exposées à des risques particuliers : patients infectés chroniques par le virus de l'hépatite B ou porteurs d'une maladie chronique du foie (notamment due au virus de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool), homosexuels masculins.

Une réflexion est menée en 2008 sur une éventuelle extension des indications vaccinales dans des situations épidémiologiques particulières (vaccination autour d'un cas, vaccination d'une collectivité lors d'épisodes de cas groupés).

### 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.

## 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 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 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.

## 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 douze mois 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 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 %.

### Références

- Arrêté du 12 novembre 2005 relatif à la notification obligatoire des cas d'hépatite A aiguë.
- Calendrier vaccinal 2008.  
*Bull Epidemiol Hebd* 2008 ; 16-17 : 130-8.  
[http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16\\_17/beh\\_16\\_17\\_2008.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.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.  
*JO* n° 263, 11 novembre 2005 : 17-704.
- Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008.  
*Bull Epidemiol Hebd* 2008 ; 25-26 : 226-36.  
[http://www.invs.sante.fr/beh/2008/25\\_26/beh\\_25\\_26\\_2008.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2008/25_26/beh_25_26_2008.pdf)
- 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.
- Cohen JI, Feinstone S, Purcell RH. **Hepatitis A virus infection in a chimpanzee : duration of viremia and detection of virus in saliva and throat swabs.**  
*J Infect Dis* 1989 ; 167 : 887-90.
- Couturier E, Delarocque-Astagneau E, Vaillant V, et al. **Surveillance de l'hépatite A en France au cours des vingt dernières années : les données actuelles ne permettent pas d'estimer le taux d'incidence.**  
*Bull Epidemiol Hebd* 2005 ; 5 : 17-18.  
[http://www.invs.sante.fr/beh/2005/5/beh\\_5\\_2005.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2005/5/beh_5_2005.pdf)
- Couturier E, Letort MJ, Roque AM, 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 : 253-6.  
[http://www.invs.sante.fr/beh/2007/29\\_30/beh\\_29\\_30\\_2007.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2007/29_30/beh_29_30_2007.pdf)

- 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.  
[http://www.invs.sante.fr/beh/2001/44/beh\\_44\\_2001.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2001/44/beh_44_2001.pdf)
- 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.
- Hadler SC, Webster HM, Erben JJ, Swanson JE, Maynard JE.  
**Hepatitis A in day-care centers: a community wide assessment.**  
*N Engl J Med* 1980 ; 302 : 1222-7.
- 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.  
[http://www.invs.sante.fr/beh/2002/49/beh\\_49\\_2002.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2002/49/beh_49_2002.pdf)
- Joussemet M, Depaquit J, Nicand E, *et al.*  
**Effondrement de la séroprévalence de l'hépatite virale A chez les jeunes Français.**  
*Gastroenterol Clin Biol* 1999 ; 23 : 447-52.
- Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, *et al.*  
**Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infection in adults.**  
*Am J Epidemiol* 1985 ; 122 : 226-32.
- 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.
- Roy K, Howie H, Sweeney C, *et al.*  
**Hepatitis A and injecting drug misuse in Aberdeen, Scotland : a case control study.**  
*J Viral Hepatitis* 2004 ; 11 : 277-82.
- Soucie JM, Robertson BH, Bell BP, *et al.*  
**Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States.**  
*Transfusion* 1998 ; 38 : 573-9.
- Teyssou R, Nicand E, Koeck JL, Buisson Y.  
**Prévention et prophylaxie vaccinale de l'hépatite A.**  
In : *Hépatites virales entérotransmissibles*. Paris : Elsevier, coll. « Guides Medi/bio », 2001 : 51-9.
- Wasley A, Fiore A, Bell BP.  
**Hepatitis A in the era of vaccination.**  
*Epidemiol Rev* 2006 ; 28 : 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 : 612-5.