



Contents

- 261 WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012

Sommaire

- 261 Note de synthèse: position de l'OMS concernant les vaccins contre l'hépatite A – Juin 2012

WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; they summarize essential background information on diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

The papers have been reviewed by external experts and WHO staff, and are reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) (<http://www.who.int/immunization/sage/en/>). The position papers are designed to be used mainly by national public health officials, managers of immunization programmes and members of National Technical Advisory Groups on Immunization. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, the medical community, the scientific media and the public.

Since the publication of the first WHO hepatitis A vaccine position paper in 2000, there have been changes in the epidemiological features of hepatitis A infection in several countries, increased supply of hepatitis A vaccines, and new evidence on their public health benefits. In addition, in 2010 the World Health Assembly adopted a resolution on viral hepatitis (*WHA 63.18*) mandating a comprehensive approach to hepatitis prevention and control.

Note de synthèse: position de l'OMS concernant les vaccins contre l'hépatite A – Juin 2012

Conformément à son mandat qui prévoit qu'elle conseille les États Membres en matière de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales utilisables contre des maladies ayant une importance pour la santé publique internationale. Ces notes, qui s'intéressent principalement à l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, résument les informations générales essentielles relatives aux maladies et vaccins respectifs et concluent par la position actuelle de l'OMS concernant leur utilisation dans le contexte mondial.

Ces notes ont été examinées par un certain nombre d'experts, au sein et en dehors de l'OMS, et sont revues et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination (<http://www.who.int/immunization/sage/fr/index.html>). Elles sont principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique, aux administrateurs des programmes de vaccination et aux membres des Groupes consultatifs techniques nationaux sur la vaccination. Toutefois, elles peuvent également présenter un intérêt pour les bailleurs de fonds internationaux, les groupes consultatifs pour les vaccins, les fabricants de vaccins, la communauté médicale, les médias scientifiques et le grand public.

Depuis la publication en 2000 de la première note de synthèse de l'OMS sur sa position concernant les vaccins contre l'hépatite A, les caractéristiques épidémiologiques de cette infection ont changé dans plusieurs pays, l'approvisionnement en vaccins contre l'hépatite A s'est renforcé et l'on a eu de nouvelles preuves de leur intérêt pour la santé publique. De plus, l'Assemblée mondiale de la Santé a adopté en 2010 une nouvelle résolution sur l'hépatite virale (*WHA63.18*) demandant une approche globale de la prévention et des mesures de lutte contre cette maladie.

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

07.2012
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

The current document replaces the 2000 position paper on hepatitis A vaccines and incorporates the most recent developments in the field. Recommendations on the use of hepatitis A vaccines were discussed by SAGE at its meetings in November 2011 and April 2012. Evidence presented at these meetings can be accessed at <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

Epidemiology of hepatitis A virus infection

Hepatitis A is caused by the hepatitis A virus (HAV) which is transmitted primarily via the faecal/oral route either through ingestion of contaminated food and water or through direct contact with an infectious person. The incidence of hepatitis A is strongly correlated with socioeconomic indicators; with increasing incomes and access to clean water and adequate sanitation, the incidence of HAV infection decreases.¹

There are 2 main sources of information that can be used to estimate the burden of disease associated with HAV infection: (i) serological surveys estimating the prevalence of past infections, and (ii) reporting systems measuring the incidence of morbidity or mortality from acute hepatitis A disease.² For the purpose of this paper, levels of endemicity have been classified on the basis of seroprevalence as: high ($\geq 90\%$ by age 10 years); intermediate ($\geq 50\%$ by age 15 years, with $< 90\%$ by age 10 years); low ($\geq 50\%$ by age 30 years, with $< 50\%$ by age 15); and very low ($< 50\%$ by age 30 years).

Serological prevalence surveys are based on detection of anti-HAV immunoglobulin G (IgG) antibodies. Establishing the seroprevalence by age enables indirect measurement of age-specific incidence rates of infection and is the best way to describe the hepatitis A situation in a country.³ The seroprevalence by age gives a measurement of the susceptibility of the age group to new infections and is useful to understand the concept of transition and shifting of the risk to older age groups that had not been infected in childhood. To estimate the national burden of disease associated with hepatitis A, countries may choose to examine data from vital registration systems, acute disease surveillance, and health information systems capturing fulminant disease and/or causes of liver transplantation. Such information is important to identify individuals and groups at high risk for disease, requiring prophylactic measures.

Based on an ongoing reassessment of the global burden of hepatitis A, preliminary WHO estimates suggest an increase in the number of acute hepatitis A cases from 117 million in 1990 to 126 million in 2005 (and deaths due to hepatitis A to increase from 30 283 in 1990 to 35 245 in 2005).^{1,2} Increased numbers of cases were es-

Le présent document remplace la note de synthèse parue en 2000 sur les vaccins contre l'hépatite A et intègre les progrès les plus récents dans le domaine. Les recommandations relatives à l'utilisation de ces vaccins ont été discutées par le SAGE lors de ses réunions de novembre 2011 et d'avril 2012. Les données présentées à ces réunions peuvent être consultées sur: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

Épidémiologie de l'infection par le virus de l'hépatite A

L'hépatite A est due au virus de l'hépatite A (VHA), qui se transmet principalement par voie féco-orale, soit par ingestion d'aliments ou d'eau contaminés, soit par contact direct avec un sujet contagieux. Il y a une forte corrélation entre l'incidence de cette maladie et les indicateurs socio-économiques, l'incidence diminuant avec l'augmentation des revenus et les progrès de l'accès à l'eau potable et à un assainissement suffisant.¹

On peut faire appel à deux principales sources d'informations pour estimer la charge de morbidité associée à l'infection à VHA: i) les enquêtes sérologiques estimant la prévalence des infections passées, et ii) les systèmes de notification mesurant l'incidence de la morbidité et de la mortalité dues à l'infection aiguë à VHA.² Pour les besoins de la présente note, les niveaux d'endémicité ont été classés selon la prévalence comme suit: élevée ($\geq 90\%$ à l'âge de 10 ans); intermédiaire ($\geq 50\%$ à l'âge de 15 ans, avec $< 90\%$ à l'âge de 10 ans); faible ($\geq 50\%$ à l'âge de 30 ans, avec $< 50\%$ à l'âge de 15 ans); et très faible ($< 50\%$ à l'âge de 30 ans).

Les enquêtes sur la prévalence sérologique se fondent sur la détection d'anticorps, les immunoglobulines G (IgG) anti-VHA. La détermination de la séroprévalence en fonction de l'âge permet de mesurer indirectement les taux d'incidence de l'infection selon l'âge, et c'est le meilleur moyen de décrire la situation de l'hépatite A dans un pays.³ La séroprévalence selon l'âge permet de mesurer la sensibilité de la tranche d'âge concernée aux nouvelles infections et elle est utile pour comprendre le concept de transition et de transfert du risque vers les groupes d'âges plus élevés, qui n'ont pas été infectés pendant l'enfance. Pour estimer la charge nationale de morbidité associée à l'hépatite A, les pays peuvent choisir d'examiner les données provenant de l'état civil, de la surveillance des maladies aiguës et des systèmes d'information sanitaire, enregistrant les cas de maladie fulminante et/ou les causes des transplantations hépatiques. Ces informations sont importantes pour déterminer les personnes et les groupes exposés à un risque élevé et nécessitant des mesures de prophylaxie.

Se fondant sur une réévaluation en cours de la charge mondiale de l'hépatite A, les estimations préliminaires de l'OMS tendent à indiquer une augmentation du nombre des cas d'hépatite A aiguë, de 117 millions en 1990 à 126 millions en 2005. On a estimé que cette augmentation a concerné les groupes d'âges des 2-14 ans et des > 30 ans; le nombre des décès dus à l'hépa-

¹ Jacobsen KH et al. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine*, 2010, 28, 6653-6665.

² WHO: Evidence based recommendations for use of hepatitis A vaccines in immunization services: background paper for SAGE discussions, WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 2011. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://www.who.int/immunization/sage/previous_november2011/en/)

³ Mohd Hanafiah K et al. Challenges to mapping the health risk of hepatitis A virus infection. *International Journal of Health Geographics*, 2011, 10:57.

¹ Jacobsen KH et al. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine*, 2010, 28, 6653-6665.

² WHO: Evidence based recommendations for use of hepatitis A vaccines in immunization services: background paper for SAGE discussions, OMS, Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination, 2011. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2011 (http://www.who.int/immunization/sage/previous_november2011/en/)

³ Mohd Hanafiah K et al. Challenges to mapping the health risk of hepatitis A virus infection. *International Journal of Health Geographics*, 2011, 10:57.

timated to occur in the age groups 2–14 years and >30 years.

Serological prevalence profiles vary geographically.¹ In most low-income regions, including sub-Saharan Africa and parts of South Asia, the prevalence of anti-HAV antibodies in the population may exceed 90% by the age of 10 years. In those areas exposure to HAV usually occurs before the age of 5 years, when most HAV infections are asymptomatic. As a result, there are few susceptible adolescents and adults and little symptomatic disease. At the same time, in almost all low-income countries there is now an urban middle class of people who have not been HAV-infected as children and who are at high risk of symptomatic hepatitis A infection later in life.

In high-income regions (Western Europe, Australia, New Zealand, Canada, the United States, Japan, the Republic of Korea, and Singapore) the prevalence of anti-HAV antibody is very low (<50% are immune by age 30 years). In these regions, the high proportion of susceptible individuals among adults could theoretically allow transmission, but there is almost no circulation of the virus and the risk of acquiring HAV infection is low. However, foodborne outbreaks have occurred, for example following ingestion of shellfish living in sewage-polluted waters, or through contaminated salad vegetables. Also, hepatitis A infections may occur in individuals or groups at particular high risk of hepatitis A infection, such as unimmunized travellers to areas of high endemicity, men who have sex with men, injection drug users, and occasionally in specific subpopulations (e.g. certain religious communities). On rare occasions, mainly before appropriate donor screening and viral inactivation procedures were introduced, hepatitis A was associated with transfusion of blood and blood products.

In most middle-income regions in Asia, Latin America, Eastern Europe, and the Middle East, surveys of anti-HAV antibody in the population show a mix of intermediate ($\geq 50\%$ are immune by age 15 years) and low ($\geq 50\%$ are immune by age 30 years) prevalence. In these regions where a substantial proportion of adolescents and adults are susceptible, HAV may circulate, often through regular community-wide outbreaks. HAV infection in adolescents and adults is associated with a higher rate of severe clinical manifestations. Thus, paradoxically, with the transition from high to intermediate endemicity, the incidence of clinically significant hepatitis A increases.

For example, in 1988, during a major outbreak in Shanghai, China, >300 000 individuals contracted symptomatic HAV infection within a short period of time. Over 8000 of these patients required hospitalization and more than 90% of those hospitalized were aged between 20 and 40 years.⁴ In

tite A s'est lui aussi accru, passant de 30 283 en 1990 à 35 245 en 2005.^{1, 2}

Il y a une variation géographique des profils de prévalence sérologique.¹ Dans la plupart des régions à faible revenu, parmi lesquelles l'Afrique subsaharienne et une grande partie de l'Asie du Sud, il arrive que la prévalence des anticorps anti-VHA dans la population dépasse les 90% à l'âge de 10 ans. Dans ces régions, l'exposition au virus se produit en général avant l'âge de 5 ans, âge auquel la plupart des infections restent asymptomatiques. Par conséquent, il y a peu d'adolescents sensibles et peu de cas de maladie symptomatique. Parallèlement, presque tous les pays à faible revenu ont désormais dans leurs zones urbaines une classe moyenne composée de personnes qui n'ont pas été infectées par le VHA pendant l'enfance et qui sont exposées au risque d'hépatite A symptomatique à un stade ultérieur de la vie.

Dans les régions à revenu élevé (Europe de l'Ouest, Australie, Nouvelle-Zélande, Canada, États-Unis, Japon, République de Corée et Singapour), la prévalence des anticorps anti-VHA est très faible (<50% de personnes immunisées à l'âge de 30 ans). Dans ces pays, la forte proportion d'adultes sensibles pourrait théoriquement permettre la transmission, mais il n'y a presque pas de virus en circulation et le risque de contracter l'infection est très faible. Des flambées d'origine alimentaire se sont néanmoins produites, par exemple à la suite de l'ingestion de coquillages vivant dans des eaux polluées par des égouts ou par la consommation de légumes et de salades contaminés. L'hépatite A peut aussi survenir chez des sujets ou des groupes exposés à un risque particulièrement élevé, comme les voyageurs non immunisés dans des zones de forte endémicité, les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, les consommateurs de drogues par injection et, parfois, certains sous-groupes de population spécifiques (certaines communautés religieuses, par exemple). À de rares occasions, principalement avant l'introduction d'un dépistage adapté des donneurs et des procédures d'inactivation, on a associé l'hépatite A à la transfusion de sang et de produits sanguins.

Dans la plupart des régions à revenu intermédiaire en Asie, en Amérique latine, en Europe de l'Est et au Moyen-Orient, les enquêtes en population sur les anticorps anti-VHA révèlent un panachage de prévalence intermédiaire ($\geq 50\%$ des personnes immunisées à l'âge de 15 ans) et faible ($\geq 50\%$ de personnes immunisées à l'âge de 30 ans). Dans ces pays, où une proportion importante des adolescents et des adultes sont sensibles, le VHA peut circuler, souvent lors de flambées régulières à l'échelle des communautés. L'infection à VHA chez l'adolescent et chez l'adulte s'associe à une fréquence plus élevée des manifestations cliniques sévères. Il en résulte que, paradoxalement, la transition d'une endémicité élevée à intermédiaire fait augmenter l'incidence des cas cliniques dus à l'hépatite A.

En 1988, par exemple, au cours d'une grande flambée épidémique à Shanghai (Chine), >300 000 personnes ont contracté une infection symptomatique à VHA en un court laps de temps. Plus de 8000 ont dû être hospitalisées, dont plus de 90% avaient entre 20 et 40 ans.⁴ Dans certains pays en économie de transi-

⁴ Cooksley WG. What did we learn from the Shanghai hepatitis A epidemic? *Journal of Viral Hepatitis*, 2000, 7 Suppl 1:1–3.

⁴ Cooksley WG. What did we learn from the Shanghai hepatitis A epidemic? *Journal of Viral Hepatitis*, 2000, 7 Suppl 1:1–3.

some countries in transition, such as the Republic of Korea,⁵ Argentina,⁶ and Brazil,⁷ HAV infection has become a leading cause of fulminant hepatic failure (FHF). In India,⁸ HAV was shown to be associated with up to 50% of all cases of FHF in children.

The populations in middle-income countries may benefit the most from large-scale HAV vaccination programmes. The effectiveness of vaccination of paediatric populations at risk of hepatitis A has been demonstrated in a number of geographic regions worldwide.^{9, 10, 11, 12, 13}

Virus and pathogenesis

HAV is classified as a hepatovirus of the *Picornaviridae* family. It is a non-enveloped, single-stranded, linear ribonucleic acid (RNA) virus. Only a single serotype of HAV exists. The identification of several different HAV genotypes and subgenotypes has significantly enhanced the ability to investigate hepatitis A outbreaks and define HAV transmission routes.¹⁴

HAV is resistant to low pH and to heat (60 °C for 60 minutes) as well as to freezing temperatures. The virus can persist in faeces and soil for a prolonged period of time.¹⁵

Following ingestion, the virus may penetrate the gut mucosa, replicate in cells of the epithelial crypts, and reach the liver via the portal blood. HAV has a special tropism for liver cells, but is non-cytopathic. The mechanism of the hepatic cell injury induced by HAV is not fully understood, but it is most likely to be immunologically mediated. Transmission of HAV is associated with extensive shedding of the virus in faeces, particularly towards the end of the incubation period. Extended viraemia roughly parallels the shedding of virus in the faeces, but at a lower magnitude.¹⁵

Clinical manifestations and etiological diagnosis

The incubation period of acute hepatitis A is usually 14–28 (up to 50) days. The clinical outcome is strongly

tion, comme la République de Corée,⁵ l'Argentine⁶ et le Brésil,⁷ l'infection à VHA est devenue la principale cause d'insuffisance hépatique fulminante. En Inde,⁸ on a associé au VHA jusqu'à 50% des cas d'insuffisance hépatique fulminante chez l'enfant.

Les populations des pays à revenu intermédiaire seraient celles qui retireraient le plus grand avantage des programmes de vaccination à grande échelle contre le VHA. L'efficacité de la vaccination dans les populations d'enfants exposées au risque d'hépatite A a été démontrée dans un certain nombre de régions du monde.^{9, 10, 11, 12, 13}

Virus et pathogénie

Le VHA est un hépatovirus classé dans la famille des *Picornaviridae*. C'est un virus à acide ribonucléique (ARN) simple-brin linéaire et non enveloppé. Il n'existe qu'un seul sérotype, mais l'identification de plusieurs génotypes et sous-génotypes différents a nettement renforcé les capacités pour enquêter sur les flambées d'hépatite A et établir les voies de transmission.¹⁴

Le VHA est résistant aux valeurs basses du pH, à la chaleur (60°C pendant 60 minutes), ainsi qu'aux températures négatives. Il peut persister dans les matières fécales et le sol sur une durée prolongée.¹⁵

Après ingestion, il peut pénétrer dans la muqueuse intestinale, se répliquer dans les cellules des cryptes épithéliales et atteindre le foie par la circulation portale. Le VHA a un tropisme particulier pour les cellules du foie, sans être cytopathique. On ne comprend pas tout à fait le mécanisme des lésions induites par le VHA dans les hépatocytes, mais il est très vraisemblablement à médiation immunologique. La transmission s'associe à une excrétion abondante dans les matières fécales, notamment vers la fin de la période d'incubation. Il y a à peu près un parallèle entre l'augmentation de la virémie et l'excrétion du virus dans les matières fécales, mais moins prononcé.¹⁵

Manifestations cliniques et diagnostic étiologique

La durée d'incubation de l'hépatite A aiguë est en général de 14 à 28 jours (jusqu'à 50 jours). L'issue clinique est fortement

⁵ Kim YJ, Lee HS. Increasing incidence of hepatitis A in Korean adults. *Intervirology*, 2010, 53:10–14.

⁶ Munne MS et al. Molecular characterization of hepatitis A virus in children with fulminant hepatic failure in Argentina. *Liver International*, 2008, 28:47–53.

⁷ Santos DC et al. Fulminant hepatitis failure in adults and children from a public hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2009, 13: 323–329.

⁸ Bendre SV et al. Fulminant hepatic failure: etiology, viral markers and outcome. *Indian Pediatrics*, 1999, 36:1107–1112.

⁹ Wasley A et al. Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2005, 294:194–201.

¹⁰ Lopalco PL et al. Hepatitis A and B in children and adolescents--what can we learn from Puglia (Italy) and Catalonia (Spain)? *Vaccine*, 2000, 19:470–474.

¹¹ Hanna JN et al. Impact of hepatitis A vaccination of Indigenous children on notifications of hepatitis A in north Queensland. *The Medical Journal of Australia*, 2004, 181: 482–485.

¹² Dagan R et al. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2005, 294:202–210.

¹³ Fangcheng Z et al. Era of vaccination heralds a decline in incidence of hepatitis A in high-risk groups in China. *Hepatitis Monthly*, 2012, 12: 100–105.

¹⁴ Nainan OV et al. Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. *Clinical microbiology reviews*, 2006, 19:63–79.

¹⁵ Martin A et al. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology*, 2006, 43(2 Suppl 1):S164–172.

⁵ Kim YJ, Lee HS. Increasing incidence of hepatitis A in Korean adults. *Intervirology*, 2010, 53:10–14.

⁶ Munne MS et al. Molecular characterization of hepatitis A virus in children with fulminant hepatic failure in Argentina. *Liver International*, 2008, 28:47–53.

⁷ Santos DC et al. Fulminant hepatitis failure in adults and children from a public hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2009, 13:323–329.

⁸ Bendre SV et al. Fulminant hepatic failure: etiology, viral markers and outcome. *Indian Pediatrics*, 1999, 36:1107–1112.

⁹ Wasley A et al. Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2005, 294:194–201.

¹⁰ Lopalco PL et al. Hepatitis A and B in children and adolescents--what can we learn from Puglia (Italy) and Catalonia (Spain)? *Vaccine*, 2000, 19:470–474.

¹¹ Hanna JN et al. Impact of hepatitis A vaccination of Indigenous children on notifications of hepatitis A in north Queensland. *The Medical Journal of Australia*, 2004, 181:482–485.

¹² Dagan R et al. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2005, 294:202–210.

¹³ Fangcheng Z et al. Era of vaccination heralds a decline in incidence of hepatitis A in high-risk groups in China. *Hepatitis Monthly*, 2012, 12:100–105.

¹⁴ Nainan OV et al. Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. *Clinical microbiology reviews*, 2006, 19:63–79.

¹⁵ Martin A et al. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology*, 2006, 43(2 Suppl 1):S164–172.

correlated with age: while young children usually have asymptomatic infection, older children and adults commonly experience symptomatic disease.^{16, 17}

The clinical manifestations are those of acute viral hepatitis, indistinguishable from hepatitis caused by other viruses. Symptoms typically include malaise, fatigue, anorexia, vomiting, abdominal discomfort, diarrhoea and less commonly, fever, headaches, arthralgia and myalgia. Elevated levels of liver enzymes, the appearance of dark urine and sometimes clay-coloured stools and jaundice are characteristic manifestations of acute viral hepatitis.

Ultimately, hepatitis A resolves completely in >99% of the cases, although relapse of symptoms has been reported in 3%–20% of clinical cases.¹⁸ In contrast to hepatitis B and C, hepatitis A does not cause chronic liver disease. The estimated case-fatality ratio of hepatitis A varies with age and ranges from 0.1% among children <15 years of age to 0.3% among persons 15–39 years of age, and 2.1% among adults aged ≥40 years.¹⁶ Fulminant hepatitis is rare, but associated with high mortality. In Argentina, 0.4% of paediatric cases developed fulminant hepatitis, of which 60% were fatal.¹⁹ Recent reports from South America and the Republic of Korea have raised concern that the incidence of fulminant hepatitis A may be rising, in particular in children.^{5, 6, 7} Immunosuppressed patients and patients with chronic liver disease are at increased risk of developing severe or fulminant hepatitis.

Serological testing (IgM anti-HAV) is required to establish the etiological diagnosis of acute hepatitis A. IgM, IgG and IgA anti-HAV antibodies appear shortly before or concurrent with the onset of symptoms.²⁰ Anti-HAV IgM antibodies are detectable in both symptomatic and asymptomatic patients; in symptomatic patients, these antibodies appear within 5–10 days of symptom onset, or at the early phase of liver enzyme increase, and persist for about 4 months (range 30–420 days). IgG antibody titres rise later and then persist for a long period of time after infection. Using nucleic acid amplification and sequencing techniques, HAV RNA can be detected in body fluids and faeces.

Hepatitis A vaccines

Following the successful propagation of HAV in cell culture in 1979, several hepatitis A vaccines have been developed. Two types of hepatitis A vaccines are currently used worldwide: (a) formaldehyde inactivated vaccines

corrélée à l'âge: alors que les jeunes enfants n'ont en général pas d'infection symptomatique, les enfants plus âgés et les adultes présentent souvent une forme symptomatique.^{16, 17}

Le tableau clinique est celui de l'hépatite virale aiguë et il est impossible à distinguer de celui des hépatites dues à d'autres virus. Les symptômes classiques sont les suivants: sensation de malaise, asthénie, anorexie, vomissements, gêne abdominale, diarrhées et, moins souvent, fièvre, céphalées, arthralgies et myalgies. Une élévation des enzymes hépatiques, l'apparition d'urines foncées et, parfois, de selles décolorées, ainsi que d'un ictère sont des manifestations caractéristiques de l'hépatite virale aiguë.

À terme, l'hépatite A disparaît complètement dans >99% des cas, bien qu'on ait signalé une rechute des symptômes dans 3%–20% des cas cliniques.¹⁸ Contrairement à l'hépatite B ou C, l'hépatite A ne provoque pas d'atteinte chronique du foie. On estime que le taux de létalité de l'hépatite A varie selon l'âge: 0,1% chez les enfants <15 ans, 0,3% chez les personnes de 15 à 39 ans, et 2,1% chez les adultes de 40 ans et plus.¹⁶ L'hépatite fulminante est rare mais s'associe à une forte mortalité. En Argentine, 0,4% des cas en pédiatrie ont développé une hépatite fulminante, mortelle pour 60% d'entre eux.¹⁹ Des rapports récents, en provenance d'Amérique du Sud et de République de Corée, ont suscité la crainte d'une augmentation de l'incidence de l'hépatite A fulminante, en particulier chez les enfants.^{5, 6, 7} Les sujets immunodéprimés et les patients présentant une atteinte hépatique chronique courent un risque accru de développer une hépatite grave ou fulminante.

Une épreuve sérologique (IgM anti-VHA) est indispensable pour poser le diagnostic étiologique de l'hépatite A aiguë. Les anticorps anti-VHA, IgM, IgG et IgA apparaissent peu avant la manifestation des symptômes ou en même temps.²⁰ On peut détecter les IgM anti-VHA chez les sujets symptomatiques ou asymptomatiques; dans le premier cas, ces anticorps apparaissent dans les 5 à 10 jours de la manifestation des symptômes, ou dans la première phase de l'augmentation des enzymes hépatiques, et persistent pendant 4 mois environ (de 30 à 420 jours). Les titres en IgG montent plus tardivement et se maintiennent sur une longue période après l'infection. Les techniques d'amplification et de séquençage de l'acide nucléique permettent aussi de détecter l'ARN du VHA dans les liquides biologiques et les matières fécales.

Vaccins contre l'hépatite A

Après le succès de la propagation du VHA en culture cellulaire en 1979, plusieurs vaccins ont été mis au point. Actuellement, les vaccins utilisés dans le monde sont de 2 types: a) vaccins inactivés par le formaldéhyde, produits dans plusieurs pays et

¹⁶ Hollinger FB et al. Hepatitis A virus. In: *Fields Virology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, 735–782.

¹⁷ Zamir C et al. Control of a community-wide outbreak of hepatitis A by mass vaccination with inactivated hepatitis A vaccine. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease*, 2001, 20:185–187.

¹⁸ Glikson M et al. Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. *Medicine (Baltimore)*, 1992, 71:14–23.

¹⁹ Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine*, 2000, 18, Suppl 1: S71–S74.

²⁰ WHO: The immunological basis for immunization series: module 18- hepatitis A. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501422_eng.pdf).

¹⁶ Hollinger FB et al. Hepatitis A virus. In: *Fields Virology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, 735–782.

¹⁷ Zamir C et al. Control of a community-wide outbreak of hepatitis A by mass vaccination with inactivated hepatitis A vaccine. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease*, 2001, 20:185–187.

¹⁸ Glikson M et al. Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. *Medicine (Baltimore)*, 1992, 71:14–23.

¹⁹ Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine*, 2000, 18, Suppl 1: S71–S74.

²⁰ WHO: *The immunological basis for immunization series: module 18-hepatitis A*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501422_eng.pdf, consulté en juin 2012).

produced in several countries and which are the most commonly used globally, and (b) live attenuated vaccines, which are manufactured in China and available in several other countries.²⁰

All hepatitis A vaccines contain antigens derived from attenuated HAV strains grown in cell culture. The nucleotide and amino-acid sequences of these strains are approximately 95% identical.

Antibody levels ranging from 10–33 IU/ml, using different assays, have been proposed as the threshold for protection from HAV infection in humans.²¹ However, clinical experience suggests that protection following vaccination may be present even in the absence of anti-HAV antibodies detectable using standard immunoassays.²² A positive (qualitative) test for total anti-HAV antibodies is considered to signify immunity to hepatitis A.²⁰

Inactivated hepatitis A vaccines

HAV is propagated in human fibroblasts. Following purification from cell lysates, the HAV preparation is formaldehyde-inactivated. Most available vaccines are adjuvanted by adsorption to aluminium hydroxide. One vaccine uses a virosome adjuvant. Inactivated hepatitis A vaccines are currently available in single-dose presentations and most are formulated without preservative.

The biological activity of inactivated hepatitis A vaccines is measured either by an *in vivo* relative potency assay or by an immunochemical determination of antigen content with acceptance criteria validated against the *in vivo* test. For each vaccine, an acceptable unit specification is established based on levels shown to be efficacious in clinical trials. A WHO international reference vaccine was established in 1999. Vaccines developed before the international reference preparation use a unit specification established against their respective in-house reference, and therefore units expressing biological activity may not be comparable between vaccines. WHO has provided recommendations for production and quality control of inactivated hepatitis A vaccines.²³

For children, several manufacturers provide a half-volume presentation of the vaccine with the same antigen concentration as the adult formulation. Inactivated hepatitis A vaccines should be refrigerated at 2–8 °C; the vaccines should not be frozen. When stored at the recommended temperature, the shelf-life for inactivated hepatitis A vaccines ranges between 24 and 36 months, as specified by the manufacturers.

Combined vaccines that include hepatitis A and B or hepatitis A and typhoid have been developed, mainly

les plus employés dans le monde, et b) vaccins vivants atténués, fabriqués en Chine et disponibles dans plusieurs autres pays.²⁰

Tous les vaccins contre l'hépatite A renferment des antigènes dérivant de souches atténuées du VHA produites sur culture cellulaire. Les séquences des nucléotides et des acides aminés de ces souches sont identiques à 95% environ.

Des titres en anticorps dans une fourchette de 10-33 UI/ml, suivant différents essais, ont été proposés comme seuil de la protection contre l'infection à VHA chez l'homme.²¹ Toutefois, l'expérience clinique semble indiquer qu'il pourrait y avoir une protection après la vaccination même en l'absence d'anticorps anti-VHA détectables avec les méthodes immunologiques standard de titrage.²² On considère qu'un test positif (qualitatif) des anticorps anti-VHA totaux est signe d'immunité contre l'hépatite A.²⁰

Vaccins anti-hépatite A inactivés

Le VHA est cultivé sur fibroblastes humains. Après purification à partir du lysat cellulaire, la préparation de VHA est inactivée par le formaldéhyde. La plupart des vaccins disponibles sont adjuvés par adsorption sur hydroxyde d'aluminium. On utilise des virosomes dans le cas d'un vaccin. Les vaccins anti-hépatite A inactivés actuellement disponibles sont présentés en monodose et formulés sans conservateur.

L'activité biologique des vaccins anti-hépatite A inactivés est mesurée soit par un essai *in vivo* de l'activité relative, soit par détermination immunochimique de la teneur en antigènes, avec un critère d'acceptation validé par rapport au test *in vivo*. Pour chaque vaccin, une spécification unitaire acceptable est établie sur la base des niveaux dont l'efficacité a été prouvée par des essais cliniques. Un vaccin international de référence OMS a été créé en 1999. Les vaccins mis au point avant la préparation de référence internationale s'appuyaient sur une spécification unitaire établie par rapport à la référence interne des fabricants respectifs; par conséquent, les unités exprimant l'activité biologique pourraient ne pas être comparables entre les vaccins. L'OMS a publié des recommandations pour la production et le contrôle de la qualité des vaccins inactivés contre l'hépatite A.²³

Pour les enfants, plusieurs fabricants fournissent une présentation du vaccin ayant la même concentration en antigène que la formulation pour adultes, mais avec la moitié du volume seulement. Les vaccins anti-hépatite A inactivés doivent être conservés au réfrigérateur entre 2 et 8°C et ne jamais être congelés. Conservés à la température recommandée, la durée d'utilisation va de 24 à 36 mois, selon les indications des fabricants.

On a mis au point des vaccins associés contre les hépatites A et B ou contre l'hépatite A et la typhoïde, principalement

²¹ Lemon SM. Immunologic approaches to assessing the response to inactivated hepatitis A vaccine. *Journal of Hepatology*, 1993, 18 Suppl. 2:S15–19.

²² Fiore AE et al. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and reports*, 2006, 55(RR-7):1–23.

²³ *Requirements for hepatitis A vaccine (inactivated) 1995 (Annex 2)*. Geneva, World Health Organization, 1995, WHO Technical report series 858. Available from http://www.who.int/entity/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/hepatitis/WHO_TRS_858_A2.pdf; accessed June 2012.

²¹ Lemon SM. Immunologic approaches to assessing the response to inactivated hepatitis A vaccine. *Journal of Hepatology*, 1993, 18 Suppl. 2:S15–19.

²² Fiore AE et al. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and reports*, 2006, 55(RR-7):1–23.

²³ *Normes relatives au vaccin anti-hépatite A (inactivé) 1995 (annexe 2)*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1995, OMS, Série de Rapports techniques, N° 858. Disponible sur http://www.who.int/entity/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/hepatitis/WHO_TRS_858_A2.pdf; consulté en juin 2012.

intended for use in adult travellers.²⁴ All inactivated hepatitis A vaccines are interchangeable, including combinations containing hepatitis A vaccine.^{25, 26}

Inactivated hepatitis A vaccines are licensed for use in persons ≥ 12 months of age. According to the manufacturers, a complete vaccination schedule consists of 2 doses administered into the deltoid muscle. The interval between the first (primary) and second (booster) dose is commonly 6–12 months; however, the interval between the doses is flexible and can be extended to 18–36 months.²⁰ Hepatitis A vaccines can be administered simultaneously with vaccines against diphtheria, tetanus, pertussis (DTP), polio (oral and inactivated), *Haemophilus influenzae* type b (Hib), measles, mumps, rubella, typhoid (oral and intramuscular), hepatitis B, cholera, Japanese encephalitis, rabies and yellow fever, without biologically significant interference in the immunogenicity, reactogenicity or safety of the individual vaccines.^{27, 28, 20}

Immunogenicity, efficacy, and effectiveness

All inactivated hepatitis A vaccines are highly immunogenic and generally produce comparable immune responses.^{13, 29} The efficacy of these vaccines was already demonstrated in the early 1990s in a double-blind randomized controlled trial conducted in Thailand.³⁰ In this trial, the hepatitis A vaccine and a control hepatitis B vaccine were administered intramuscularly at 0, 1 and 12 months to 40 119 children between 1 and 16 years of age, living in an area with high incidence of hepatitis A. Following 2 doses of hepatitis A vaccine, protective efficacy was 94% (95% CI: 79%–99%); cumulative efficacy following the booster dose at 12 months was 95% (95% CI: 82%–99%).

The effectiveness of inactivated hepatitis A vaccines was shown in large-scale immunization programmes in North American populations, resulting in 94%–97% reduction in the incidence of acute hepatitis A within 6–10 years. With coverage of 50%–80%, a rate of 0.1 cases/100 000 was achieved among indigenous Americans in Alaska.³¹ Similar declines (90%–97%) in reported hepatitis A incidence were observed in the

à l'intention des voyageurs adultes.²⁴ Tous les vaccins anti-hépatite A inactivés sont interchangeables, y compris lorsqu'ils font partie de vaccins associés.^{25, 26}

Les vaccins anti-hépatite A inactivés sont homologués pour être administrés à des personnes âgées ≥ 12 mois. Selon les fabricants, le schéma complet de vaccination comporte 2 doses administrées dans le deltoïde. L'intervalle entre la première dose (primovaccination) et la seconde (rappel) est en général de 6 à 12 mois; il est néanmoins flexible et peut être prolongé à 18-36 mois.²⁰ On peut administrer les vaccins contre l'hépatite A en même temps que les vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (DTC), la poliomyélite (vaccin buccal ou inactivé), *Haemophilus influenzae* type b (Hib), la rougeole, les oreillons, la rubéole, la typhoïde (par voie orale ou intramusculaire), l'hépatite B, le choléra, l'encéphalite japonaise, la rage et la fièvre jaune, sans interférence biologique notable pour ce qui est de l'immunogénicité, de la réactogénicité ou de l'innocuité de chacun d'eux.^{27, 28, 20}

Immunogénicité et efficacité

Tous les vaccins anti-hépatite A inactivés sont fortement immunogènes et produisent en général des réponses immunitaires comparables.^{13, 29} Leur efficacité a déjà été démontrée dans le début des années 1990, lors d'un essai contrôlé randomisé en double aveugle en Thaïlande.³⁰ Au cours de celui-ci, le vaccin contre l'hépatite A et un vaccin de contrôle contre l'hépatite B ont été administrés par voie intramusculaire à 0, 1 et 12 mois à 40 119 enfants âgés de 1 à 16 ans, vivant dans une région de forte incidence de l'hépatite A. Après l'administration de 2 doses du vaccin anti-hépatite A, l'efficacité protectrice a été de 94% (IC à 95%: 79%-99%); et l'efficacité cumulative de la dose de rappel à 12 mois a été de 95% (IC à 95%: 82%-99%).

Les programmes de vaccination à grande échelle dans les populations nord-américaines ont montré l'efficacité des vaccins anti-hépatite A inactivés en entraînant une baisse de 94%-97% de l'incidence de l'hépatite A aiguë en 6-10 ans. Avec une couverture de 50%-80%, un taux de 0,1 cas/100 000 habitants a été obtenu dans les populations autochtones américaines d'Alaska.³¹ On a observé des baisses similaires (90%-97%) dans l'incidence des hépatites A notifiées dans la région des Pouilles

²⁴ Van Damme P et al. A review of the efficacy, immunogenicity and tolerability of a combined hepatitis A and B vaccine. *Expert Review of Vaccines*, 2004, 3:249–267.

²⁵ Bovier PA et al. Interchangeability and tolerability of a virosomal and an aluminum-adsorbed hepatitis A vaccine. *Vaccine*, 2005, 23:2424–2429.

²⁶ Ekwall E et al. Interchangeability of Hepatitis A boosters, Avaxim and Vaqta, in healthy adults following a primary dose of the combined typhoid/Hepatitis A vaccine Viatim. *Vaccine*, 2006, 24:4450–4457.

²⁷ Usonis V et al. Immunogenicity and safety of a combined hepatitis A and B vaccine administered concomitantly with either a measles-mumps-rubella or a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliomyelitis vaccine mixed with a *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in infants aged 12–18 months. *Vaccine*, 2005, 23:2602–2606.

²⁸ Dagan R et al. Concomitant administration of a virosome-adjuvanted hepatitis A vaccine with routine childhood vaccines at age twelve to fifteen months: a randomized controlled trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2007, 26:787–793.

²⁹ André FE. Universal mass vaccination against hepatitis A. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2006, 304:95–114.

³⁰ Innis BL et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 1994, 271:1328–1334.

³¹ Bialek SR et al. Hepatitis A incidence and hepatitis A vaccination among American Indians and Alaska Natives, 1990–2001. *American Journal of Public Health*, 2004, 94:996–1001.

²⁴ Van Damme P et al. A review of the efficacy, immunogenicity and tolerability of a combined hepatitis A and B vaccine. *Expert Review of Vaccines*, 2004, 3:249–267.

²⁵ Bovier PA et al. Interchangeability and tolerability of a virosomal and an aluminum-adsorbed hepatitis A vaccine. *Vaccine*, 2005, 23:2424–2429.

²⁶ Ekwall E et al. Interchangeability of Hepatitis A boosters, Avaxim and Vaqta, in healthy adults following a primary dose of the combined typhoid/Hepatitis A vaccine Viatim. *Vaccine*, 2006, 24:4450–4457.

²⁷ Usonis V et al. Immunogenicity and safety of a combined hepatitis A and B vaccine administered concomitantly with either a measles-mumps-rubella or a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliomyelitis vaccine mixed with a *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in infants aged 12–18 months. *Vaccine*, 2005, 23:2602–2606.

²⁸ Dagan R et al. Concomitant administration of a virosome-adjuvanted hepatitis A vaccine with routine childhood vaccines at age twelve to fifteen months: a randomized controlled trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2007, 26:787–793.

²⁹ André FE. Universal mass vaccination against hepatitis A. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2006, 304:95–114.

³⁰ Innis BL et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 1994, 271:1328–1334.

³¹ Bialek SR et al. Hepatitis A incidence and hepatitis A vaccination among American Indians and Alaska Natives, 1990–2001. *American Journal of Public Health*, 2004, 94:996–1001.

region of Puglia (Italy)¹⁰ and North Queensland, Australia.¹¹ In Israel, the overall incidence of HAV infection fluctuated between 33 and 70 cases/100 000 during the period 1992–1998, reaching 120 cases/100 000 in 5–9 year-old children. In 1999, universal paediatric vaccination was introduced, offering vaccine free of charge to 18 month-old children with a booster dose at 24 months of age. Vaccination coverage of 90% and 85% was achieved for the first and second dose, respectively. Within 2–3 years of programme initiation, immunization of about 3% of the population annually led to a marked decrease in attack rates of HAV infection in all age groups (reflecting herd immunity) and a shift from intermediate to very low (2.5 cases/100 000) endemicity.¹²

For grading of the scientific evidence for the efficacy and safety of inactivated hepatitis A vaccines, see Grading tables Ia.³²

High efficacy of post-exposure prophylaxis with inactivated hepatitis A vaccines is well documented. Thus, in 1991, a double-blind, placebo-controlled trial was conducted during a hepatitis A outbreak in upstate New York, USA.³³ This trial involved 1037 children 2–16 years of age, who received 1 dose of inactivated hepatitis A vaccine, or placebo. In the placebo group 25 cases of confirmed hepatitis A occurred, whereas in the vaccine group, no new cases were identified from day 17 after vaccination. In Israel, a community-wide outbreak of hepatitis A in a socioeconomically deprived setting was completely interrupted within a few weeks following 1 dose of inactivated hepatitis A vaccine administered to >90% of the paediatric population.¹⁷

High efficacy of post-exposure prophylaxis with an inactivated HAV vaccine was reported also from Kazakhstan,³⁴ where 1090 household and day-care contacts (2–40 years of age) of index cases with acute hepatitis were randomized to receive hepatitis A vaccine or passive prophylaxis with immune globulin (IgG). Transmission of HAV, confirmed by anti-HAV IgM, occurred in 4% and 3% in the 2 study groups respectively (RR 1.35; 95% CI=0.70–2.67).

For grading of the scientific evidence for efficacy of inactivated hepatitis A vaccines in post-exposure prophylaxis, see Grading tables IIa and IIb.³⁵

The persistence of the vaccine-induced immune response was assessed annually for 15 years in 119 and 194 subjects aged 17–40 years, following primary immunization with inactivated hepatitis A vaccine accord-

(Italie)¹⁰ et dans le nord du Queensland (Australie).¹¹ En Israël, l'incidence moyenne de l'infection à VHA a fluctué entre 33 et 70 cas/100 000 habitants sur la période 1992–1998, atteignant 120 cas/100 000 chez les enfants de 5 à 9 ans. En 1999, la vaccination pédiatrique universelle a été introduite, offrant le vaccin gratuitement aux enfants âgés de 18 mois, avec une dose de rappel à 24 mois. Une couverture vaccinale de 90% et 85% a été obtenue pour la première et la seconde dose respectivement. Dans les 2 à 3 ans qui ont suivi le lancement du programme, la vaccination annuelle d'environ 3% de la population a entraîné une baisse marquée des taux d'atteinte par l'infection à VHA dans toutes les tranches d'âge (ce qui est le signe d'une immunité de groupe) et la transition d'une endémicité intermédiaire à très faible (2,5 cas/100 000).¹²

Pour la cotation des preuves scientifiques de l'efficacité et de l'innocuité des vaccins anti-hépatite A inactivés, voir les tableaux de cotation Ia.³²

La grande efficacité de la prophylaxie postexposition par des vaccins anti-hépatite A inactivés est solidement attestée. Ainsi, en 1991, un essai contrôlé en double aveugle contre placebo a été réalisé pendant une flambée d'hépatite A dans la partie nord de l'État de New York (États-Unis).³³ Cet essai a porté sur 1037 enfants de 2 à 16 ans, qui ont reçu une dose de vaccin anti-hépatite A inactivé ou de placebo. Dans le groupe placebo, on a enregistré 25 cas confirmés d'hépatite A, tandis que, dans le groupe vacciné, aucun nouveau cas n'a été identifié à partir du 17^e jour après la vaccination. En Israël, une flambée d'hépatite A à l'échelle d'une communauté, intervenant dans un milieu socio-économiquement défavorisé, a été totalement interrompue en l'espace de quelques semaines avec l'administration d'une dose de vaccin anti-hépatite A inactivé à plus de 90% de la population pédiatrique.¹⁷

Une forte efficacité de la prophylaxie postexposition par un vaccin VHA inactivé a été aussi rapportée au Kazakhstan,³⁴ où 1090 contacts dans le cadre des foyers ou de la prise en charge de jour (2–40 ans) des cas indicateurs atteints d'une hépatite aiguë ont été répartis aléatoirement entre un groupe recevant un vaccin anti-hépatite A et un groupe bénéficiant d'une prophylaxie passive avec de l'immunoglobuline (IgG). La transmission du VHA, confirmée par la présence d'IgM anti-VHA, s'est produite chez 4 et 3% respectivement des membres des 2 groupes étudiés (RR: 1,35; IC à 95%: 0,70–2,67).

Pour la cotation des preuves scientifiques de l'efficacité des vaccins anti-hépatite A inactivés dans la prophylaxie postexposition, se référer aux Tableaux de cotation IIa et IIb.³⁵

La persistance de la réponse immunitaire induite par le vaccin a été évaluée chaque année pendant 15 ans chez 119 et 194 sujets de 17 à 40 ans, suite à la vaccination primaire avec le vaccin anti-hépatite A inactivé selon le calendrier standard 0-6 mois

³² Grading of scientific evidence – Table Ia and Ib: evidence for efficacy and safety of full dose inactivated (Ia) and live attenuated (Ib) hepatitis A vaccines. Available at http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/hepatitisA_grad_efficacy.pdf.

³³ Werzberger A et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *New England Journal of Medicine*, 1992, 327:453–457.

³⁴ Victor JC et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *New England Journal of Medicine*, 2007, 357:1685–1694.

³⁵ Grading of scientific evidence – Table IIa and IIb: evidence of post-exposure efficacy of inactivated hepatitis A vaccines against hepatitis A as compared with no intervention (IIa) and immunoglobulin injection (IIb), respectively. Available at http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/hepatitisA_grad_post_exposure.pdf.

³² Cotation des preuves scientifiques – Tableaux Ia et Ib: preuves de l'efficacité et de l'innocuité d'une dose complète des vaccins anti-hépatite A inactivés (Ia) et vivants atténués (Ib). Disponible à l'adresse: http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/hepatitisA_grad_efficacy.pdf.

³³ Werzberger A et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *New England Journal of Medicine*, 1992, 327:453–457.

³⁴ Victor JC et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *New England Journal of Medicine*, 2007, 357: 1685–1694.

³⁵ Cotation des preuves scientifiques – Tableaux IIa et IIb: preuves de l'efficacité postexposition des vaccins anti-hépatite A inactivés contre l'hépatite A par comparaison avec l'absence d'intervention (IIa) et l'injection d'immunoglobuline (IIb), respectivement. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/hepatitisA_grad_post_exposure.pdf.

ing to a standard 0, 6 or an extended 0, 12 months schedule, respectively. Immunity was shown to persist throughout the period of observation, without a difference in antibody response between the 0–6 month and 0–12 month immunization schedules.³⁶ Ten years after the second dose of inactivated hepatitis A vaccine, 99% of 110 Chinese children still had detectable serum anti-HAV antibody.³⁷ Another study exploring the long-term immunogenicity in 130 individuals who were vaccinated during various trials with the virosomal hepatitis A vaccine found a seroprotection rate of 100% 9–11 years after the second dose. Using a cut-off of ≥ 20 mIU/ml, the median predicted duration of protection was estimated at 45.0 years.³⁸

For grading of the scientific evidence for long-term protection following hepatitis A vaccination, see Grading tables IIIa and IIIb,³⁹ and for evidence for a population impact of hepatitis A immunization programmes (inactivated or live vaccines) on hepatitis morbidity and mortality, see tables IIIc and IIId.³⁹

Single-dose immunization

Within 2–4 weeks of the first dose of inactivated hepatitis A vaccine, up to 100% of immunocompetent children and young adults achieve anti-HAV IgG titres over 20 mIU/ml.⁴⁰ Furthermore, a single dose of this vaccine may successfully control outbreaks of hepatitis A.^{17, 33, 34} The indication for a booster dose of inactivated hepatitis A vaccine was based on early projections of waning antibody levels. However, long-term follow-up studies among adult European travellers show that 1 dose of hepatitis A vaccine induces immunological memory and in most cases anti-HAV antibodies that persist throughout 4–11 year periods of observation.^{41, 42}

In 2003, a randomized, double-blind trial of a single dose of inactivated HAV vaccine was conducted in Nicaragua.⁴³ The primary efficacy trial included 239 children (age range 1.5–6 years), all seronegative for hepatitis A. HAV infection documented by positive anti-HAV IgM was diagnosed in 4 children in the vaccine group

et un calendrier élargi 0 12 mois respectivement. On a ainsi pu montrer que l'immunité persistait sur la période d'observation, sans différence dans la réponse en anticorps entre le calendrier de vaccination 0-6 mois et le calendrier 0-12 mois.³⁶ Dix ans après la seconde dose de vaccin anti-hépatite A inactivé, 99% d'un groupe de 110 enfants chinois présentaient encore un taux d'anticorps anti-VHA détectable dans le sérum.³⁷ Une autre étude examinant l'immunogénicité à long terme chez 130 individus vaccinés au cours de divers essais avec le vaccin anti-hépatite A virosomal a relevé un taux de séroprotection de 100% 9 à 11 ans après la seconde dose. En prenant un point de coupure de ≥ 20 mUI/ml, on a estimé qu'on pouvait prédire une durée médiane de la protection de 45,0 ans.³⁸

Pour la cotation des preuves scientifiques de la protection à long terme succédant à la vaccination contre l'hépatite A, se référer aux Tableaux de cotation IIIa et IIIb³⁹ et, pour les preuves d'un impact parmi les populations des programmes de vaccination anti-hépatite A (vaccins inactivés ou vivants) sur la morbidité et la mortalité dues aux hépatites, voir les Tableaux IIIc et IIId.³⁹

Vaccination par une dose unique

Dans les 2 à 4 semaines suivant la première dose de vaccin anti-hépatite A inactivé, jusqu'à 100% des enfants et des jeunes adultes immunocompétents ont atteint des titres d'anticorps anti-VHA de type IgG de plus de 20 mUI/ml.⁴⁰ En outre, une dose unique de ce vaccin peut endiguer avec succès des flambées d'hépatite A.^{17, 33, 34} L'indication d'une dose de rappel du vaccin anti-hépatite A inactivé a été formulée d'après des projections antérieures du déclin des titres d'anticorps. Néanmoins, des études comprenant le suivi à long terme de voyageurs européens adultes ont montré qu'une dose de vaccin anti-hépatite A génère une mémoire immunologique et, dans la plupart des cas, des taux d'anticorps anti-VHA persistant sur toute la durée des périodes d'observation allant de 4 à 11 ans.^{41, 42}

En 2003, un essai randomisé en double aveugle étudiant l'administration d'une dose unique de vaccin anti-VHA inactivé a été mené au Nicaragua.⁴³ Le principal essai d'efficacité a porté sur 239 enfants (âgés de 1,5 à 6 ans), au départ tous séronégatifs pour l'hépatite A. Une infection par le VHA, attestée par la positivité pour les anticorps anti-VHA de type IgM, a été diagnos-

³⁶ Van Herck K et al. Antibody persistence and immune memory in healthy adults following vaccination with a 2-dose inactivated hepatitis A vaccine: long-term follow-up at 15 years. *Journal of Medical Virology*, 2011; 83(11):1885–1891.

³⁷ Bian GL et al. Long-term clinical observation of the immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in children. *Vaccine*, 2010, 28(30):4798–4801.

³⁸ Bovier PA et al. Predicted 30-year protection after vaccination with an aluminum-free virosomal hepatitis A vaccine. *Journal of Medical Virology*, 2010, 82:1629–1634.

³⁹ Grading of scientific evidence – Tables IIIa and IIIb: evidence of long-term protection against hepatitis A by inactivated (IIIa) and live attenuated hepatitis A vaccines (IIIb); and tables IIIc and IIId: evidence of a population impact of hepatitis A immunization programmes (inactivated or live vaccines) on hepatitis morbidity (IIIc) and mortality (IIId). Available at http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/hepatitisA_grad_long-term.pdf.

⁴⁰ Schmidtke P et al. Cell mediated and antibody immune response to inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine*, 2005, 23:5127–5132.

⁴¹ Iwarson S et al. Excellent booster response 4 to 8 years after a single primary dose of an inactivated hepatitis A vaccine. *Journal of Travel Medicine*, 2004, 11:120–121.

⁴² Hatz C et al. Successful memory response following a booster dose with a virosome-formulated hepatitis A vaccine delayed up to 11 years. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2011, 18:885–887.

⁴³ Mayorga Pérez O et al. Efficacy of virosome hepatitis A vaccine in young children in Nicaragua: randomized placebo-controlled trial. *The Journal of Infectious Diseases*, 2003, 188:671–677.

³⁶ Van Herck K et al. Antibody persistence and immune memory in healthy adults following vaccination with a 2-dose inactivated hepatitis A vaccine: long-term follow-up at 15 years. *Journal of Medical Virology*, 2011; 83(11):1885–1891.

³⁷ Bian GL et al. Long-term clinical observation of the immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in children. *Vaccine*, 2010, 28 (30):4798–4801.

³⁸ Bovier PA et al. Predicted 30-year protection after vaccination with an aluminum-free virosomal hepatitis A vaccine. *Journal of Medical Virology*, 2010, 82:629–1634.

³⁹ Cotation des preuves scientifiques – Tableaux IIIa et IIIb: evidence of long-term protection against hepatitis A by inactivated (IIIa) and live attenuated hepatitis A vaccines (IIIb); and tables IIIc and IIId: evidence of a population impact of hepatitis A immunization programmes (inactivated or live vaccines) on hepatitis morbidity (IIIc) and mortality (IIId). Disponible à l'adresse: http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/hepatitisA_grad_long-term.pdf.

⁴⁰ Schmidtke P et al. Cell mediated and antibody immune response to inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine*, 2005, 23:5127–5132.

⁴¹ Iwarson S et al. Excellent booster response 4 to 8 years after a single primary dose of an inactivated hepatitis A vaccine. *Journal of Travel Medicine*, 2004, 11:120–121.

⁴² Hatz C et al. Successful memory response following a booster dose with a virosome-formulated hepatitis A vaccine delayed up to 11 years. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2011, 18:885–887.

⁴³ Mayorga Pérez O et al. Efficacy of virosome hepatitis A vaccine in young children in Nicaragua: randomized placebo-controlled trial. *The Journal of Infectious Diseases*, 2003, 188:671–677.

and 22 children in the placebo group. All infections in the vaccine group occurred within 6 weeks of vaccination. Protective efficacy within those 6 weeks was 85% (95% CI: 55%–96%) and after 6 weeks, 100% (79.8%–100%).

In 2005, public health authorities in Argentina began a universal immunization programme in 12-month-old children based on a single dose schedule of inactivated HAV vaccine. In 2007, with vaccination coverage of 95%, the incidence of symptomatic viral hepatitis A had dropped by >80% in all age groups.⁴⁴ Six years after implementation of this country-wide single-dose programme, no hepatitis A cases have been detected among vaccinated individuals, whereas among the unvaccinated a number of cases have occurred, confirming continued circulation of hepatitis A virus in the Argentinian population.^{44, 45}

For grading of the scientific evidence for long-term efficacy of a single dose of the inactivated and the live attenuated hepatitis A vaccines, respectively, see Grading tables IVa and IVb,⁴⁶ and for grading of evidence for clinical and immunological indicators, respectively, of long-term protection following a single vaccine dose, see Grading tables Va and Vb.⁴⁷

Safety of inactivated hepatitis A vaccines

Based on the cumulative global experience gained from the use of several hundred million doses, the overall safety profile of all formaldehyde-inactivated hepatitis A vaccines administered to children (aged 1 to <15 years) and adults has been excellent, irrespective of schedule and manufacturer.^{22, 48, 49} Large pre-licensure safety studies of 2 different inactivated hepatitis A vaccines found that among adult recipients, local reactions, including soreness or tenderness at injection site, were reported in 56% and 53% respectively, while in children the corresponding rates were 15% and 17%. Headaches were reported in 14%–16% of adults for both vaccines, but rarely in children.²²

No vaccine-related, serious adverse events were reported in approximately 40 000 children who participated in a study of safety and efficacy of inactivated hepatitis A vaccine.³⁰ Similarly, in 2 post-licensure studies, one with 11 273 children and 25 467 adults, and the other with a total of about 2000 vaccinees in different

triquée chez 4 enfants du groupe vacciné et chez 22 enfants du groupe placebo. Toutes les infections parmi le groupe vacciné se sont produites dans les 6 semaines suivant la vaccination. L'efficacité de la protection au cours de ces 6 semaines a été de 85% (IC à 95%: 55-96%) et au-delà de 6 semaines de 100% (79,8-100%).

En 2005, les autorités de santé publique d'Argentine ont lancé un programme de vaccination universelle des enfants de 12 mois reposant sur un schéma de vaccination monodose avec le vaccin anti-VHA inactivé. En 2007, avec une couverture vaccinale de 95%, l'incidence de l'hépatite virale A symptomatique avait chuté de plus de 80% dans toute les tranches d'âge.⁴⁴ Six ans après la mise en œuvre de ce programme de vaccination par une dose unique à l'échelle nationale, aucun cas d'hépatite A n'a été décelé parmi les individus vaccinés tandis que, chez les non vaccinés, un certain nombre de cas étaient recensés, confirmant la circulation du virus de l'hépatite A dans la population argentine.^{44, 45}

Pour coter les preuves scientifiques de l'efficacité à long terme d'une dose unique des vaccins anti-hépatite A inactivés et vivants atténués, se référer aux Tableaux de cotation IVa et IVb⁴⁶ et, pour coter celles relatives aux indicateurs cliniques et immunologiques et celles de la protection à long terme succédant à l'administration d'une dose unique de vaccin, se référer aux Tableaux de cotation Va et Vb.⁴⁷

Innocuité des vaccins anti-hépatite A inactivés

D'après l'expérience accumulée partout dans le monde après l'administration de plusieurs centaines de millions de doses, le profil général d'innocuité de tous les vaccins anti-hépatite A inactivés par du formaldéhyde pour la vaccination des enfants (de 1 à 15 ans) et des adultes est excellent, quels que soient le calendrier de vaccination et le fabricant.^{22, 48, 49} Des études préautorisation de grande ampleur, évaluant l'innocuité de 2 vaccins anti-hépatite A inactivés différents, ont rapporté des réactions locales, inflammation ou sensibilité au point d'injection notamment, chez 56 et 53% respectivement des adultes vaccinés et seulement chez 15 et 17% des enfants vaccinés. Des céphalées ont été signalées chez 14-16% des adultes pour les 2 vaccins, mais rarement chez les enfants.²²

Aucun effet indésirable grave en rapport avec la vaccination n'a été notifié chez près de 40 000 enfants ayant participé à une étude d'innocuité et d'efficacité du vaccin anti-hépatite A inactivé.³⁰ De même, 2 études postautorisation, l'une comprenant 11 273 enfants et 25 467 adultes et l'autre, 2000 sujets vaccinés au total appartenant à différentes tranches d'âge, n'ont relevé

⁴⁴ Vacchino MN. Incidence of Hepatitis A in Argentina after vaccination. *Journal of Viral Hepatitis*, 2008, 15 Suppl 2:47–50.

⁴⁵ See No 21, 2012, pp. 201–216.

⁴⁶ Grading of scientific evidence – Table IVa and IVb: evidence of long-term efficacy of a single dose of inactivated vaccine (IVa) and live attenuated hepatitis A vaccines (IVb), respectively. Available at http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/hepatitisA_grad_longterm_efficacy.pdf.

⁴⁷ Grading of scientific evidence – Table Va and Vb: evidence of long-term protection against disease (Va) and of long-term sero-protection (Vb), respectively, following a single dose of inactivated hepatitis A vaccine. Available at http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/hepatitisA_grad_longterm_protection.pdf.

⁴⁸ Demicheli V et al. The effectiveness and safety of hepatitis A vaccine: a systematic review. *Vaccine*, 2003, 21:2242–2245.

⁴⁹ Black S et al. A post-licensure evaluation of the safety of inactivated hepatitis A vaccine (VAQTA, Merck) in children and adults. *Vaccine*, 2004, 22: 766–772.

⁴⁴ Vacchino MN. Incidence of Hepatitis A in Argentina after vaccination. *Journal of Viral Hepatitis*, 2008, 15 Suppl 2:47–50.

⁴⁵ Voir N° 21, 2012, pp. 201–216.

⁴⁶ Cotation des preuves scientifiques – Tableaux IVa et IVb: preuves de l'efficacité à long terme d'une dose unique de vaccin anti-hépatite A inactivé (IVa) et de vaccin anti-hépatite A vivant atténué (IVb), respectivement. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/hepatitisA_grad_longterm_efficacy.pdf.

⁴⁷ Cotation des preuves scientifiques – Tableaux Va et Vb: preuves de la protection à long terme contre la maladie (Va) et de la séroprotection à long terme (Vb), respectivement, suite à l'administration d'une dose unique de vaccin anti-hépatite A inactivé. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/hepatitisA_grad_longterm_protection.pdf.

⁴⁸ Demicheli V et al. The effectiveness and safety of hepatitis A vaccine: a systematic review. *Vaccine*, 2003, 21:2242–2245.

⁴⁹ Black S et al. A post-licensure evaluation of the safety of inactivated hepatitis A vaccine (VAQTA, Merck) in children and adults. *Vaccine*, 2004, 22:766–772.

age groups, no serious adverse events occurred that were considered to be associated with administration of the vaccine.^{22, 49}

Inactivated hepatitis A vaccines are well tolerated in patients with mild to moderate chronic liver disease, in liver and renal transplantation recipients and in dialysis patients. The safety of these vaccines during pregnancy has not been confirmed, but because they are prepared from inactivated virus the risk to the developing fetus is likely to be negligible.

For grading of the scientific evidence for safety of the inactivated hepatitis A vaccines, see Grading tables 1a.³²

Live attenuated hepatitis A vaccine

Two live attenuated hepatitis A vaccines, based on the viral H2 strain and on the L-A-1-strain, have been licensed in China since 2008 for subcutaneous administration in children aged ≥ 1 year.¹³ These live vaccines are attenuated through multiple cell culture passages and subsequently propagated in human diploid embryonic lung fibroblast cells. Their potency is established by tissue culture infective dose (TCID₅₀) assessments.

A large-scale clinical trial to evaluate the live, attenuated hepatitis A vaccine (H2 strain) was conducted in children aged 1–12 years (mean age 5.4 years) in China between 1996 and 1999. Eight years after the trial, 72% (61/85) of children who received a single dose had detectable anti-HAV antibodies (GMC: 89.0 mIU/mL) whereas in the group which received a booster 12 months after the primary dose, 98% (48/49) of the children remained anti-HAV positive (GMC: 262.8 mIU/mL).⁵⁰

In a 4-year vaccine efficacy study of the H2-based vaccine conducted in children 1–15 years of age at 11 primary schools in Shaoxing County, China, no hepatitis A cases were reported among 18 102 cumulative person-years in the vaccination group, while in the control group, 495 cases occurred among 242 168 cumulative person-years (vaccine efficacy 100%). Similarly, large-scale vaccination of children aged 1–15 years in Jiaojiang City, China, where in the preceding 8 years between 12 and 87 (average 32) cases of hepatitis A had occurred annually in this age group, the incidence of hepatitis A dropped to ≤ 1 case per year. Presence of anti-HAV (IgG) antibodies was documented after 15 years in 72%–88% of the vaccinees,⁵¹ implying that in most cases, long-term protection against hepatitis A is achieved following 1 dose of this vaccine.

A controlled vaccine trial which included approximately 12 000 pre-school and grade 1–3 primary school children was conducted during a hepatitis A outbreak in the Hebei Province of China in 1998. This trial showed

aucun effet indésirable grave que l'on aurait pu considérer comme associé à l'administration du vaccin.^{22, 49}

Les vaccins anti-hépatite A inactivés sont bien tolérés chez les personnes atteintes d'une maladie hépatique chronique bénigne à modérée, chez les bénéficiaires d'une transplantation hépatique ou rénale et chez les patients dialysés. L'innocuité de ces vaccins pendant la grossesse n'a pas été confirmée mais, sachant qu'ils sont préparés à partir de virus inactivé, le risque pour le fœtus en développement est probablement négligeable.

Pour la cotation des preuves scientifiques de l'innocuité des vaccins anti-hépatite A inactivés, se référer aux Tableaux de cotation 1a.³²

Vaccin anti-hépatite A vivant atténué

Deux vaccins anti-hépatite A vivants atténués, préparés respectivement à partir des souches virales H2 et L-A-1, sont autorisés en Chine depuis 2008 par injection sous-cutanée chez les enfants ≥ 1 an.¹³ Ces 2 vaccins vivants sont atténués par de multiples passages en culture cellulaire et ensuite propagés dans des fibroblastes pulmonaires diploïdes d'embryon humain. Leur activité est établie par des évaluations de la dose infectieuse en culture cellulaire (DIC₅₀).

Un essai clinique de grande ampleur, visant à évaluer le vaccin anti-hépatite A vivant atténué (souche H2), a été réalisé chez des enfants de 1 à 12 ans (âge moyen: 5,4 ans) en Chine, entre 1996 et 1999. Huit ans après cet essai, 72% (61/85) des enfants ayant reçu une dose unique présentaient un taux d'anticorps anti-VHA détectable [GMC (moyenne géométrique de la concentration d'anticorps): 89,0 mUI/ml] tandis que, parmi le groupe qui avait reçu une dose de rappel 12 mois après la vaccination primaire, 98% des enfants (48/49) restaient positifs pour les anticorps anti-VHA (GMC: 262,8 mUI/ml).⁵⁰

Dans le cadre d'une étude sur 4 ans, examinant l'efficacité du vaccin préparé à partir de la souche H2 et menée chez des enfants de 1 à 15 ans scolarisés dans 11 écoles primaires du Comté de Shaoxing en Chine, aucun cas d'hépatite A n'a été rapporté pour 18 102 personnes-ans cumulées dans le groupe vacciné tandis que, dans le groupe témoin, 495 cas sont apparus pour 242 168 personnes-ans cumulées (efficacité du vaccin: 100%). De manière similaire, la vaccination à grande échelle d'enfants de 1 à 15 ans habitant la ville de Jiaojiang, en Chine, où l'on avait recensé dans cette tranche d'âge, au cours des 8 années précédentes, entre 12 et 87 cas (32 en moyenne) par an d'hépatite A, a fait chuter l'incidence de cette maladie à ≤ 1 cas par an. La présence d'anticorps anti-VHA (IgG) a été attestée au bout de 15 ans chez 72-88% des individus vaccinés,⁵¹ ce qui signifie qu'une protection à long terme contre l'hépatite A a été obtenue avec 1 dose de ce vaccin dans la plupart des cas.

Un essai vaccinal contrôlé, incluant environ 12 000 enfants d'âge préscolaire ou fréquentant l'un des 3 premiers niveaux de l'école primaire, a été mené pendant une flambée d'hépatite A survenue en 1998 dans la province d'Hebei en Chine. Cet essai a mis

⁵⁰ Wang XY et al. Long-term immunogenicity after single and booster dose of a live attenuated hepatitis A vaccine: results from 8-year follow-up. *Vaccine*, 2007, 25:446–449.

⁵¹ Mao JS et al. Further evaluation of the safety and protective efficacy of live attenuated hepatitis A vaccine (H2-strain) in humans. *Vaccine*, 1997, 15:944–947.

⁵⁰ Wang XY et al. Long-term immunogenicity after single and booster dose of a live attenuated hepatitis A vaccine: results from 8-year follow-up. *Vaccine*, 2007, 25:446–449.

⁵¹ Mao JS et al. Further evaluation of the safety and protective efficacy of live attenuated hepatitis A vaccine (H2-strain) in humans. *Vaccine*, 1997, 15:944–947.

95% (95% CI: 86%–105%) post-exposure efficacy of the live attenuated vaccine (H2 strain).⁵²

For grading of the scientific evidence for efficacy and safety of a single dose of the live attenuated hepatitis A vaccines, see Grading table Ib³² and for their long-term protective efficacy, see Grading tables IIIb and IVb.^{39, 46}

Experience during clinical trials and through passive surveillance did not identify any substantial safety concerns related to the Chinese live attenuated hepatitis A vaccines.^{20, 52} However, as with most other live attenuated vaccines, these vaccines are not recommended for use in pregnant women and in immunocompromised patients.

Although the H2 vaccine strain is known to be shed in the stools of vaccinees, serological studies of non-vaccinated classmates during the school-based clinical trials in China showed no case of seroconversion as a consequence of person-to-person H2 strain transmission.⁵²

Groupes à haut risque de hépatite A infection

High-risk groups for hepatitis A infection include those who are at increased risk of HAV exposure as well as those at increased risk of a serious clinical outcome after acquiring the infection. Some countries and institutions have recommended targeted immunization of such high-risk groups, including travellers from low-endemic countries to areas of intermediate or high endemicity, those requiring life-long treatment with blood products, such as haemophiliacs, men who have sex with men, workers in contact with non-human primates, and injection drug users. Vaccination of high-risk groups offers benefits to individual recipients but there is little evidence that such vaccination efforts are successful in reaching high coverage among targeted groups and effective in reducing reported rates of hepatitis A in the general population. Practical constraints, including staff turnover, may limit the effectiveness of vaccinating food handlers to prevent common-source food-borne hepatitis A.⁵³

Use of hepatitis A vaccines in immunocompromised individuals and the elderly

In general, immunosuppressed patients who have undergone organ transplantation show a reduced immune response to inactivated hepatitis A vaccines. Furthermore, transplant patients may lose their protection over time, especially those with graft-versus-host disease.²⁰ Most individuals with compensated chronic liver disease who do not receive immunosuppressive therapy achieve similar seroprotection rates as those in healthy subjects. However, anti-HAV antibody levels following

en évidence une efficacité postexposition de 95% (IC à 95%: 86-105%) du vaccin vivant atténué (souche H2).⁵²

Pour la cotation des preuves scientifiques de l'efficacité et de l'innocuité d'une dose unique de vaccin anti-hépatite A vivant atténué, se référer au Tableau de cotation Ib³² et, pour coter celles de son efficacité protectrice à long terme, aux Tableaux de cotation IIIb et IVb.^{39, 46}

L'expérience acquise dans le cadre des essais cliniques et à travers la surveillance passive n'a mis en évidence aucun problème substantiel d'innocuité pour les vaccins anti-hépatite A vivants atténués chinois.^{20, 52} Cependant, comme la plupart des autres vaccins vivants atténués, ces vaccins ne sont pas recommandés chez les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées.

S'il est connu que la souche vaccinale H2 est excrétée dans les selles des sujets vaccinés, les études sérologiques réalisées sur les camarades de classe non vaccinés des sujets des essais cliniques en milieu scolaire menés en Chine n'ont révélé aucun cas de séroconversion résultant de la transmission interhumaine de cette souche.⁵²

Groupes à haut risque d'infection par l'hépatite A

Les groupes à haut risque d'infection par l'hépatite A incluent les personnes encourant un risque accru d'exposition au VHA ou d'issue clinique grave après avoir contracté l'infection. Certains pays et certaines institutions ont recommandé une vaccination ciblée de ces groupes à haut risque, et notamment des voyageurs se rendant de pays faiblement endémiques dans des zones d'endémie intermédiaire ou forte, des personnes nécessitant un traitement à vie par des produits sanguins comme les hémophiles, des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes, des personnes travaillant en contact avec des primates non humains et des consommateurs de drogues par injection. La vaccination des groupes à haut risque est bénéfique pour les bénéficiaires pris individuellement; en revanche, il existe peu de preuves que ces efforts de vaccination parviennent à une large couverture des groupes ciblés et permettent de réduire efficacement les taux notifiés d'hépatite A dans la population générale. Des contraintes pratiques, telles que le taux de rotation du personnel, peuvent limiter l'efficacité de la vaccination des personnes manipulant des aliments à des fins professionnelles dans la prévention des hépatites A d'origine alimentaire.⁵³

Utilisation des vaccins anti-hépatite A chez les individus immunodéprimés et les personnes âgées

D'une manière générale, les personnes immunodéprimées qui ont subi une transplantation d'organe présentent une réponse immunitaire diminuée aux vaccins anti-hépatite A inactivés. En outre, les personnes transplantées peuvent perdre leur protection avec le temps, notamment celles souffrant d'une réaction du greffon contre l'hôte.²⁰ Chez la plupart des individus atteints d'une maladie hépatite chronique compensée et ne recevant pas de traitement immunosuppresseur, le taux de séroprotection est similaire à celui observé parmi des sujets sains. Néanmoins, les

⁵² Zhao YL et al. H2 strain attenuated live hepatitis A vaccines: protective efficacy in a hepatitis A outbreak. *World Journal of Gastroenterology*, 2000, 6:829–832.

⁵³ Meltzer MI et al. The economics of vaccinating restaurant workers against hepatitis A. *Vaccine*, 2001, 19:2138–145.

⁵² Zhao YL et al. H2 strain attenuated live hepatitis A vaccines: protective efficacy in a hepatitis A outbreak. *World Journal of Gastroenterology*, 2000, 6:829–832.

⁵³ Meltzer MI et al. The economics of vaccinating restaurant workers against hepatitis A. *Vaccine*, 2001, 19:2138–145.

immunization are reduced, proportional to the degree of liver failure.²⁰

In a review of previous studies, anti-HAV antibody seroconversion rates in HIV-infected individuals ranged from 52% to 94%. In HIV-infected persons who seroconvert (seroconversion defined as development of anti-HAV antibody following the receipt of HAV vaccine), anti-HAV titres are lower by a factor of 10 as compared to those in HIV-seronegative vaccinees.⁵⁴ Furthermore, a randomized double-blind controlled trial showed that adult vaccinees with CD4 cell counts of <300 cells/mm³ had a seroconversion rate of 87%, as compared to 100% in subjects with CD4 cell counts of ≥300 cells/mm³.⁵⁵ Data on duration of protection following HAV immunization in HIV-infected patients are lacking.

Following hepatitis A vaccination, adequate concentrations of anti-HAV antibodies may be achieved less often in older than in younger adults: in one observational study, the first dose of an inactivated hepatitis A vaccine induced adequate antibody responses in 100% of young adults, but in only 65% of individuals aged ≥50 years. However, following the second dose, the corresponding figures were 100% and 97%, respectively.⁵⁶

Passive prophylaxis with immune globulin

The protective efficacy of immune globulin (Ig) against HAV infection is well documented.^{20,34} The duration of protection is, however, limited to approximately 1–2 months and 3–5 months following administration of IgG at doses of 0.02 and 0.06 ml/kg body weight, respectively. Prophylaxis is achieved within hours of injection and is 80%–90% effective when administered before, or no later than 14 days after exposure. The use of Ig worldwide is now declining because of insufficient concentrations of anti-HAV IgG in non-specific Ig preparations, the high cost of specific HAV IgG preparations, the limited duration of protection following passive IgG prophylaxis against HAV infection, and because hepatitis A vaccines have been shown to induce rapid protection against HAV after the first dose.^{33,57}

A randomized controlled trial showed no significant difference in terms of protection against symptomatic and asymptomatic hepatitis A infection when either an IgG preparation or a hepatitis A vaccine was administered to contacts of confirmed cases of hepatitis A.³⁴

titres d'anticorps anti-VHA obtenus après la vaccination sont diminués en proportion du degré d'insuffisance hépatique.²⁰

À l'issue d'une revue des études antérieures, on a constaté que les taux de séroconversion pour les anticorps anti-VHA chez les personnes infectés par le VIH se situaient entre 52 et 94%. Chez les personnes infectées par le VIH présentant une séroconversion (définie comme le développement d'anticorps anti-VHA suite à l'administration du vaccin anti-VHA), les titres d'anticorps sont diminués d'un facteur 10 par rapport à ceux relevés chez des personnes séronégatives pour le VIH.⁵⁴ En outre, un essai contrôlé randomisé en double aveugle a montré que les adultes vaccinés avec une numération des CD4 <300 cellules/mm³ présentaient un taux de séroconversion de 87% contre 100% chez les sujets ayant une numération des CD4 ≥300 cellules/mm³.⁵⁵ Les données sur la durée de la protection conférée par la vaccination anti-VHA aux personnes infectées par le VIH font défaut.

Après la vaccination contre l'hépatite A, le titre d'anticorps anti-VHA atteint moins souvent un niveau satisfaisant chez les personnes âgées que chez les adultes plus jeunes: dans une étude d'observation, la première dose d'un vaccin anti-hépatite A inactivé a induit une réponse en anticorps satisfaisante chez 100% des jeunes adultes et seulement chez 65% des individus âgés ≥50 ans. Néanmoins, après la deuxième dose, les chiffres correspondants sont passés respectivement à 100% et 97%.⁵⁶

Prophylaxie passive par l'immunoglobuline

L'efficacité de la protection conférée par l'immunoglobuline (IgG) contre l'infection par le VHA est bien documentée.^{20,34} La durée de cette protection se limite cependant à 1–2 mois et à 3–5 mois environ respectivement après l'administration d'IgG à raison de 0,02 et 0,06 ml/kg de poids corporel. L'effet prophylactique est obtenu dans les heures qui suivent l'injection et l'efficacité du traitement atteint 80–90% lorsqu'il est administré avant ou dans les 14 jours suivant l'exposition. Aujourd'hui, l'immunoglobuline est de moins en moins utilisée dans le monde en raison des concentrations insuffisantes d'IgG anti-VHA dans les préparations d'IgG non spécifiques, du coût élevé des préparations d'IgG anti-VHA spécifiques, de la durée limitée de la protection que confère la prophylaxie passive par l'IgG contre l'infection par le VHA et, enfin, de la rapidité avec laquelle les vaccins anti-hépatite A induisent une protection contre le VHA après la première dose.^{33,57}

Un essai contrôlé randomisé n'a mis en évidence aucune différence en termes de protection contre les infections symptomatiques et asymptomatiques par le VHA, que l'on ait administré une préparation d'IgG ou un vaccin anti-hépatite A aux contacts de cas confirmés d'hépatite A.³⁴

⁵⁴ Overton ET et al. Predictors of immunity after hepatitis A vaccination in HIV-infected persons. *Journal of Viral Hepatitis*, 2007, 14:189–193.

⁵⁵ Wallace MR et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV-infected subjects. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:1207–1213.

⁵⁶ D'Acremont V et al. Immunogenicity and safety of a virosomal hepatitis A vaccine (Epaxal) in the elderly. *Journal of Travel Medicine*, 2006, 13:78–83.

⁵⁷ Shouval D et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine: effects of single and booster injections, and comparison to administration of immune globulin. *Journal of Hepatology*, 1993, 18 Suppl 2:S32–37.

⁵⁴ Overton ET et al. Predictors of immunity after hepatitis A vaccination in HIV-infected persons. *Journal of Viral Hepatitis*, 2007, 14:189–193.

⁵⁵ Wallace MR et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV-infected subjects. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:1207–1213.

⁵⁶ D'Acremont V et al. Immunogenicity and safety of a virosomal hepatitis A vaccine (Epaxal) in the elderly. *Journal of Travel Medicine*, 2006, 13:78–83.

⁵⁷ Shouval D et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine: effects of single and booster injections, and comparison to administration of immune globulin. *Journal of Hepatology*, 1993, 18 Suppl 2:S32–37.

Cost-effectiveness

A comprehensive review of the cost-effectiveness of hepatitis A vaccination covering 31 studies (including 12 cost-utility analyses) has evaluated universal vaccination, targeted vaccination and vaccination of antibody-negative individuals. Of these 31 studies, 27 originated in Europe and North America.⁵⁸ Fifty percent of universal mass vaccination had incremental cost-effectiveness ratios <US\$ 20 000 per quality-adjusted life year (QALY) gained. Lower cost-effectiveness ratios were observed more often with mass vaccination than with more targeted hepatitis A vaccination. Universal vaccination was particularly cost-effective in children, especially in high-incidence areas, with all reported cost-effectiveness ratios falling below ~US\$ 35 000 per QALY. For targeted vaccination, cost-effectiveness was highly dependent on the risk of infection in the targeted groups.

Incidence of hepatitis A disease, vaccine cost, and discount rate were the most influential parameters in sensitivity analyses. Overall, analyses that evaluated the combined hepatitis A/hepatitis B vaccine, adjusted incidence for under-reporting, included societal costs, and that came from studies of higher methodological quality tended to have more attractive cost-effectiveness ratios. Methodological quality varied across studies.

WHO position on hepatitis A vaccines

Both inactivated and live attenuated hepatitis A vaccines are highly immunogenic and immunization will generate long-lasting, possibly life-long, protection against hepatitis A in children as well as in adults.

Evidence testifies to the excellent safety profile of inactivated vaccines. Although considered safe, internationally published evidence on the safety and tolerability of the live attenuated hepatitis A vaccines is more limited.

WHO recommends that vaccination against HAV be integrated into the national immunization schedule for children aged ≥ 1 year if indicated on the basis of incidence of acute hepatitis A, change in the endemicity from high to intermediate, and consideration of cost-effectiveness.

Vaccination against hepatitis A should be part of a comprehensive plan for the prevention and control of viral hepatitis, including measures to improve hygiene and sanitation and measures for outbreak control.

Countries should collect and review the information needed to estimate their national burden of hepatitis A. In addition to surveys estimating age-specific prevalence of anti HAV IgG antibodies, this may require examining vital registration systems, acute disease surveillance, and health information systems capturing fulminant hepatic failure cases and /or causes of liver

Rapport coût/efficacité

Une étude très complète du rapport coût/efficacité de la vaccination contre l'hépatite A couvrant 31 études (y compris 12 analyses coût/utilité) a évalué la vaccination universelle, la vaccination ciblée et celle des individus négatifs pour les anticorps anti-VHA. Sur ces 31 études, 27 provenaient d'Europe ou d'Amérique du Nord.⁵⁸ Cinquante pour cent de la vaccination de masse universelle présentait un rapport coût/efficacité marginal (<US\$ 20 000 par année de vie pondérée par la qualité (QALY) gagnée. On a relevé plus souvent de faibles rapports coût/efficacité avec la vaccination de masse contre l'hépatite A qu'avec la vaccination plus ciblée contre cette maladie. La vaccination universelle s'est avérée particulièrement rentable chez les enfants, notamment dans les zones de forte incidence, avec toutes les valeurs rapportées du rapport coût/efficacité au-dessous de ~US\$ 35 000 par QALY. Pour la vaccination ciblée, le rapport coût/efficacité était fortement dépendant du risque d'infection dans les groupes visés.

L'incidence de l'hépatite A maladie, le coût du vaccin et le tarif préférentiel obtenu étaient les paramètres ayant le plus de poids dans les analyses de sensibilité. D'une manière générale, les analyses ayant évalué le vaccin combiné anti-hépatites A et B ont corrigé l'incidence pour tenir compte de la sous-notification et ont pris en compte les coûts sociétaux et le fait que les études de plus grande qualité méthodologique avaient tendance à relever des rapports coût/efficacité plus intéressants. La qualité méthodologique était variable selon les études.

Position de l'OMS sur les vaccins anti-hépatite A

Les vaccins anti-hépatite A inactivés et vivants atténués sont hautement immunogènes et procurent une protection de longue durée, éventuellement à vie, contre l'hépatite A chez les enfants comme chez les adultes.

Les données attestent de l'excellent profil d'innocuité des vaccins inactivés. Même si les vaccins vivants atténués contre l'hépatite A sont considérés comme sûrs, les preuves de leur innocuité et de leur tolérabilité publiées et disponibles au niveau international sont plus limitées.

L'OMS recommande d'intégrer la vaccination contre le VHA au calendrier de vaccination des enfants ≥ 1 an si cette vaccination est indiquée compte tenu de l'incidence de l'hépatite A aiguë, du passage de l'endémicité de forte à moyenne et du rapport coût/efficacité de l'intervention.

La vaccination contre l'hépatite A doit faire partie d'un plan complet pour prévenir et combattre cette maladie, comprenant notamment des mesures pour améliorer l'hygiène et l'assainissement et pour lutter contre les flambées.

Les pays doivent recueillir et examiner les informations nécessaires pour estimer la charge d'hépatite A sur leur territoire. En plus des enquêtes pour évaluer la prévalence selon l'âge des anticorps anti-VHA de type IgG, cette opération peut nécessiter d'examiner les systèmes d'enregistrement des faits d'état civil, la surveillance des maladies aiguës et les systèmes d'information sanitaire enregistrant les cas d'hépatite fulminante et/ou

⁵⁸ Anonychuk AM et al. Cost-effectiveness analyses of hepatitis A vaccine: a systematic review to explore the effect of methodological quality on the economic attractiveness of vaccination strategies. *Pharmacoeconomics*, 2008, 26:17–32.

⁵⁸ Anonychuk AM et al. Cost-effectiveness analyses of hepatitis A vaccine: a systematic review to explore the effect of methodological quality on the economic attractiveness of vaccination strategies. *Pharmacoeconomics*, 2008, 26:17–32.

transplantation. Economic evaluation, including cost-effectiveness analyses of relevant immunization strategies can serve as a useful additional element for decision-making.

In highly endemic countries almost all persons are asymptotically infected with HAV in childhood, which effectively prevents clinical hepatitis A in adolescents and adults. In these countries, large-scale vaccination programmes are not recommended.

Countries with improving socioeconomic status may rapidly move from high to intermediate hepatitis A endemicity. In these countries, a relatively large proportion of the adult population is susceptible to HAV and large-scale hepatitis A vaccination is likely to be cost-effective and is therefore encouraged.

Targeted vaccination of high-risk groups should be considered in low and very low endemicity settings to provide individual health benefits. Groups at increased risk of hepatitis A include travellers to areas of intermediate or high endemicity, those requiring life-long treatment with blood products, men who have sex with men, workers in contact with non-human primates, and injection drug users. In addition, patients with chronic liver disease are at increased risk for fulminant hepatitis A and should be vaccinated.

The use of hepatitis A vaccine rather than passive prophylaxis with immune globulin should be considered for pre-exposure prophylaxis (e.g. for travellers to areas of higher hepatitis A endemicity) and post-exposure prophylaxis (e.g. for close contacts of acute cases of hepatitis A).

Recommendations for hepatitis A vaccination in outbreak situations depend on the epidemiologic features of hepatitis A in the community and the feasibility of rapidly implementing a widespread vaccination programme. The use of a single dose regimen of hepatitis A vaccine to control community-wide outbreaks has been most successful in small self-contained communities, when vaccination was started early in the course of the outbreak, and when high coverage of multiple age-cohorts was achieved. Vaccination efforts should be supplemented with health education and improved sanitation.

Currently, inactivated HAV vaccines are licensed for intramuscular administration in a 2-dose schedule with the first dose given at the age 1 year, or older. The interval between the first (primary) dose and the second (booster) dose is flexible (from 6 months up to 4–5 years), but is usually 6–18 months. The live attenuated vaccine is administered as a single subcutaneous dose.

National immunization programmes may consider inclusion of single-dose inactivated hepatitis A vaccines in immunization schedules. This option seems to be comparable in terms of effectiveness, and is less expen-

les causes de transplantation hépatique. L'évaluation économique, y compris les analyses coût/efficacité des stratégies de vaccination pertinentes, peut apporter utilement un élément de décision supplémentaire.

Dans les pays fortement endémiques, presque tous les habitants sont infectés de manière asymptomatique par le VHA dès l'enfance, ce qui prévient effectivement l'apparition d'une hépatite A clinique chez les adolescents et les adultes. Les programmes de vaccination à grande échelle ne sont pas recommandés dans ces pays.

Les pays dont la situation socio-économique s'améliore peuvent passer rapidement d'une endémicité forte à une endémicité moyenne pour l'hépatite A. Dans ces pays, un pourcentage relativement important de la population adulte est sensible au VHA et une vaccination à grande échelle contre l'hépatite A offrira probablement un bon rapport coût/efficacité et devra donc être encouragée.

La vaccination ciblée des groupes à haut risque doit être envisagée dans les contextes de faible ou très faible endémicité pour procurer des bénéfices pour la santé individuelle. Les groupes présentant un risque accru d'hépatite A comprennent les voyageurs se rendant dans des zones d'endémicité forte ou moyenne, ceux nécessitant un traitement à vie par des produits sanguins, les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes, les personnes travaillant en contact avec des primates non humains et les consommateurs de drogues par injection. En outre, les personnes souffrant d'une maladie hépatique chronique sont exposées à un risque accru d'hépatite A fulminante et doivent être vaccinées.

Il convient de recourir au vaccin anti-hépatite A, plutôt qu'à la prophylaxie passive avec de l'immunoglobuline pour la prophylaxie préexposition (voyageurs se rendant dans des zones de plus forte endémicité de l'hépatite A, par exemple) et la prophylaxie postexposition (contacts proches de cas aigus d'hépatite A, par exemple).

Dans les situations de flambée, la recommandation de vacciner contre l'hépatite A dépend des caractéristiques épidémiologiques de cette maladie dans la communauté et de la faisabilité d'une mise en œuvre rapide et à grande échelle du programme de vaccination. C'est dans les petites communautés autonomes que l'utilisation du schéma de vaccination monodose a obtenu le plus de succès pour endiguer les flambées à l'échelle communautaire, lorsque la vaccination était débutée à un stade précoce de la flambée et qu'on obtenait une large couverture de plusieurs cohortes d'âge. Les efforts en matière de vaccination doivent être complétés par une éducation sanitaire et une amélioration de l'assainissement.

Actuellement, des vaccins anti-hépatite A inactivés sont autorisés pour être administrés par voie intramusculaire selon un schéma à 2 doses, dont la première est délivrée à l'âge d'un an ou plus tard. L'intervalle entre la première dose (vaccination primaire) et la seconde (rappel) est flexible (de 6 mois à 4-5 ans), mais se situe habituellement entre 6 et 18 mois. Le vaccin vivant atténué est administré par voie sous-cutanée, sous forme de dose unique.

Les programmes nationaux de vaccination peuvent envisager d'inclure une dose unique de vaccin anti-hépatite A inactivé dans leurs calendriers vaccinaux. Cette option semble offrir une efficacité comparable tout en étant moins coûteuse et plus facile

sive and easier to implement than the classical 2-dose schedule. However, until further experience has been obtained with a single-dose schedule, in individuals at substantial risk of contracting hepatitis A, and in immunocompromised individuals, a 2-dose schedule is preferred. Inactivated hepatitis A vaccines produced by different manufacturers, including combined hepatitis A vaccines, are interchangeable.

Apart from severe allergic reaction to the previous dose, there is no contraindication to the use of inactivated hepatitis A vaccines. These vaccines can be administered simultaneously with any of the vaccines routinely used in childhood immunization programmes or for travel prophylaxis. Inactivated hepatitis A vaccines should also be considered for use in pregnant women at definite risk of HAV infection.

Severe allergy to components included in the live attenuated hepatitis A vaccines is a contraindication to their use, and as a rule, live vaccines should not be used in pregnancy or in severely immunocompromised patients. There is no information available on co-administration of live attenuated hepatitis A vaccines with other routinely used vaccines.

Following introduction, assessment of the impact of hepatitis A vaccines is important, using information on morbidity and mortality generated by surveillance and study data. Duration of the protection induced by one- and 2-dose schedules should be regularly monitored. In particular, the possible use of a single-dose schedule should be accompanied by monitoring and evaluation plans. ■

à mettre en œuvre que le schéma classique à 2 doses. Néanmoins, tant que l'on n'aura pas réuni davantage d'expérience avec le schéma monodose chez les individus exposés à un risque substantiel de contracter l'hépatite A et chez les sujets immunodéprimés, un schéma à 2 doses sera à privilégier. Les vaccins anti-hépatite A inactivés produits par les différents fabricants, y compris les vaccins combinés à valence hépatite A, sont interchangeables.

À part les cas de réaction allergique sévère à la dose précédente, il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation des vaccins anti-hépatite A inactivés. Ces vaccins peuvent être administrés en même temps que d'autres vaccins prévus dans le calendrier de vaccination systématique des enfants ou le traitement prophylactique des voyageurs. Les vaccins anti-hépatite A inactivés doivent aussi être envisagés chez les femmes enceintes encourrant un risque explicite d'infection par le VHA.

Une allergie sévère aux composants des vaccins anti-hépatite A vivants atténués est une contre-indication à l'utilisation de ces vaccins et, en règle générale, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant la grossesse ou à des sujets fortement immunodéprimés. On ne dispose d'aucune information sur la coadministration de vaccins anti-hépatite A vivants atténués et d'autres vaccins prévus dans le calendrier de vaccination systématique.

Après leur introduction, il est important d'évaluer l'impact des vaccins anti-hépatite A en utilisant les informations sur la morbidité et la mortalité générées par la surveillance et les résultats d'étude. La durée de la protection induite par les schémas monodose et à 2 doses doit faire l'objet d'une surveillance régulière. En particulier, l'application éventuelle du schéma de vaccination monodose doit s'accompagner de plans de surveillance et d'évaluation. ■

How to obtain the WER through the Internet

- (1) WHO WWW SERVER: Use WWW navigation software to connect to the WER pages at the following address: <http://www.who.int/wer/>
- (2) An e-mail subscription service exists, which provides by electronic mail the table of contents of the WER, together with other short epidemiological bulletins. To subscribe, send a message to listserv@who.int. The subject field should be left blank and the body of the message should contain only the line subscribe wer-reh. A request for confirmation will be sent in reply.

Comment accéder au REH sur Internet?

- 1) Par le serveur Web de l'OMS: A l'aide de votre logiciel de navigation WWW, connectez-vous à la page d'accueil du REH à l'adresse suivante: <http://www.who.int/wer/>
- 2) Il existe également un service d'abonnement permettant de recevoir chaque semaine par courrier électronique la table des matières du REH ainsi que d'autres bulletins épidémiologiques. Pour vous abonner, merci d'envoyer un message à listserv@who.int en laissant vide le champ du sujet. Le texte lui-même ne devra contenir que la phrase suivante: subscribe wer-reh.

WWW access • <http://www.who.int/wer>

E-mail • send message **subscribe wer-reh** to listserv@who.int

Fax: (+4122) 791 48 21/791 42 85

Contact: wantzc@who.int or wer@who.int

Accès WWW • <http://www.who.int/wer>

Courrier électronique • envoyer message **subscribe wer-reh** à listserv@who.int

Fax: +41-(0)22 791 48 21/791 42 85

Contact: wantzc@who.int ou wer@who.int