

É d i t o r i a l

La vaccination contre l'hépatite A

L'hépatite A avait jusqu'à présent la réputation d'une maladie bénigne, très souvent asymptomatique, touchant surtout les sujets jeunes. A l'âge de 40 ans beaucoup de sujets avaient été en contact avec le virus de l'hépatite A (HAV) puisque 70 % avaient des anticorps anti-HAV.

Depuis plusieurs années il est clair que l'épidémiologie de cette infection virale change. Avec en particulier l'amélioration du niveau de vie et des conditions d'hygiène dans les pays occidentaux, les sujets jeunes sont moins souvent en contact avec le virus. Ainsi, seuls 10 % des jeunes hommes de 20 ans au moment du service militaire ont des anticorps anti-HAV. Le risque est alors de rencontrer le virus à l'âge adulte et l'hépatite A perd sa réputation de maladie bénigne. En effet, le risque de présenter une hépatite ictérique est de 10 % chez les enfants et de 50 à 70 % chez les adultes. Les formes prolongées sont observées surtout chez les adultes et les hépatites fulminantes concernent de même essentiellement les adultes. Après 40 ans, la mortalité de l'hépatite A est supérieure à 1 %.

Encore récemment, les moyens pour prévenir la maladie étaient les immunoglobulines humaines, utilisées avant que la vaccination n'ait reçu l'autorisation de mise sur le marché ou chez les sujets devant séjourner dans un pays à risque et n'ayant pas été vaccinés suffisamment tôt pour que cette vaccination soit efficace. En effet, l'efficacité de la séroprophylaxie est rapide mais de courte durée. Ces immunoglobulines ne sont pratiquement plus utilisées car le titre des anticorps anti-HAV contenues dans ces immunoglobulines polyvalentes a chuté en raison de la diminution de la prévalence de l'infection virale A dans la population. Elles ne sont plus disponibles en France. Reste la vaccination contre HAV. Cette vaccination est très efficace avec apparition d'anticorps chez 99 % des vaccinés et prévient remarquablement la survenue de la maladie. Il existe deux vaccins: le vaccin HAVRIX® (Smithkline Beecham), le plus anciennement mis sur le marché, vaccin conventionnel, entier, comparable au vaccin poliomyélitique injectable, sans effets indésirables et qui assure une protection pendant 10 à 20 ans. Il est par ailleurs possible de combiner vaccin contre l'hépatite A et B. Ce type de vaccin (TWINRIX®) a reçu l'AMM récemment. Différentes posologies et différents schémas vaccinaux ont été testés depuis 1992, date de la mise sur le marché du vaccin HAVRIX®. Actuellement, chez l'adulte, le vaccin contenant 1440 unités Elisa d'antigène HAV est proposé. Il permet une seule injection suivi d'un rappel 6 à 12 mois plus tard.

Un deuxième vaccin a reçu l'AMM chez l'adulte il y a peu de temps. Il s'agit de l'AVAXIM® (Laboratoires Pasteur Mérieux vaccins) contenant 160 unités antigéniques, dont le schéma vaccinal est voisin de celui du vaccin HAVRIX®, à ceci près que l'injection de rappel doit avoir lieu à 6 mois. Il a une efficacité et une tolérance comparable.

Avant de vacciner, il semble raisonnable pour des raisons de coût de rechercher les IgG anti-HAV chez les sujets nés avant 1945 ou chez les sujets ayant séjourné dans les pays de forte endémie du virus ou ayant un antécédent personnel d'hépatite A. L'idéal afin d'éradiquer la maladie serait de vacciner tout le monde. Une étude économique devrait permettre de savoir si la vaccination de toute la population serait rentable ou non eu égard aux coûts engendrés par la maladie en terme de soins, d'arrêts de travail en prenant en compte les nouvelles conditions épidémiologiques de l'infection virale. Actuellement, la vaccination est recommandée uniquement dans les groupes à risque : personnel des crèches, de santé, égoutiers..., personnel de restauration, voyageurs en zones d'endémie.

Pr Catherine Buffet
Service des maladies du foie
et de l'appareil digestif
CHU Bicêtre - Kremlin-Bicêtre

Vaccins contre l'hépatite A

Avec la participation de B. Bastia*, S. Gensollen* et du Comité de Rédaction

* Service Pharmacie, Hôpital de la Conception, 147 Bd Baille - 13385 Marseille Cédex 05

Remerciements : C. Buffet (Kremlin-Bicêtre), JC Chaput (Clamart)

Résumé

Le virus de l'hépatite A (VHA) est un virus à ARN, non enveloppé. Le VHA est très résistant aux agents physicochimiques, notamment à la chaleur et aux solvants organiques car il est non liposoluble. Il reste stable, et donc infectieux pendant plusieurs mois dans les produits de la pêche (coquillages, poissons d'eau douce et d'eau de mer, crustacés, algues), l'eau de mer et l'eau douce. Il peut cependant être entièrement inactivé par chauffage à 100°C pendant 5 minutes, ou par passage à l'autoclave à 121°C pendant 30 minutes, les rayonnements UV, de fortes concentrations de chlore ou par le formaldéhyde... L'épidémiologie de l'hépatite A (HA) est en pleine évolution. Dans les pays industrialisés, avec l'amélioration des conditions sanitaires, une régression de l'immunité naturellement acquise est apparue, provoquant une augmentation de la réceptivité de la population. Trois zones d'endémicité sont à distinguer en fonction des conditions d'hygiène : haute endémicité (Afrique, Moyen-Orient, Amérique centrale, Inde, certaines régions de l'ex-URSS, certaines régions de Chine et du Sud Est Asiatique), endémicité intermédiaire (Europe du Sud, Amérique du Sud, Mexique, Cuba, certaines régions de Chine et du Sud Est Asiatique), de faible endémicité (Europe du Nord, Amérique du Nord, Australie, Japon). En France, 90 % des 16-25 ans ne présentent aucun anticorps anti-VHA, contre 61 % des 25-30 ans, et 43 % des 31-35 ans ; c'est seulement à partir de 40 ans que deux Français sur trois sont protégés contre l'HA.

Les modes de transmission sont nombreux : 1) *Oro-fécale*, la plus habituelle, de façon directe par l'eau et les aliments contaminés, ou indirecte, notamment par l'intermédiaire des mains (péril des mains sales) ; la promiscuité avec un sujet infecté est souvent source d'infection ; 2) *par voie parentérale* : relativement faible mais ne doit pas être négligée ; 3) *par voie salivaire* : possible au cours de soins dentaires ; 4) *materno-fœtale* : n'est possible que dans les 15 derniers jours de la grossesse ; 5) *par voie sexuelle* : n'existe pas ; 6) *sans facteur de risque identifié* : plus d'un tiers des cas.

L'hépatite A est généralement une infection aiguë et bénigne. La fréquence et la sévérité des signes augmente avec l'âge. La forme symptomatique classique de l'HA comporte une période d'incubation (4 semaines, en moyenne) et une phase ictérique avec augmentation des transaminases. Les Ac IgG anti-VHA apparaissent vers la fin de la phase ictérique et assurent une immunité définitive. La guérison est complète et sans séquelle dans 95 % des cas. Mais l'HA peut revêtir des tableaux cliniques beaucoup plus sévères : 1) rechutes ou évolution prolongée, 2) hépatite fulminante, pouvant être mortelle en l'absence de transplantation hépatique, 3) ictère cholestatique, exceptionnel.

Les études cliniques ont montré la bonne immunogénicité des 2 vaccins commercialisés, HAVRIX® et AVAXIM® (titre d'Ac anti-VHA, taux de séroconversion, moyenne géométrique des titres). Si les hommes et les sujets de plus de 40 ans, sont moins répondeurs, le taux d'Ac obtenu est suffisant. L'augmentation de la réponse immunitaire après immunisation passive concomitante par les immunoglobulines non spécifiques (plus disponibles en France) a été montrée.

Des études ont montré l'efficacité de la vaccination dans la prévention de l'HA et le contrôle des épidémies d'HA.

La tolérance des vaccins contre l'HA est comparable à celle des autres vaccins inactivés accompagnés d'un stimulant de l'immunité (hydroxyde d'aluminium). Il a été observé des réactions locales - légère douleur, érythème et induration au point d'injection et des réactions générales - maux de tête, fièvre modérée, asthénie, myalgies, troubles digestifs -. Ces effets indésirables sont le plus souvent discrets et transitoires.

Les vaccins contre l'HA ne semblent pas indiqués dans les pays en voie de développement en raison de l'immunité de la population précocement acquise. Ils le sont par contre dans les pays industrialisés, où de plus en plus de sujets sont exposés à un risque important de contamination, ou voyagent en zone d'endémie.

Ils doivent être administrés en IM dans le muscle deltoïde ou à la face de la cuisse chez le très jeune enfant. Les schémas vaccinaux sont les suivants : 1) adulte : HAVRIX® 1440 = 0 - 6/12 mois ; AVAXIM® = 0 - 6 mois ; 2) enfant : HAVRIX® 360 : 0 - 1 - 6/12 mois ; 3) rappel tous les 10 ans.

Mots clés : Épidémiologie, Hépatite virale A, Immunogénicité, Immunoglobuline, Revue évaluation thérapeutique, Vaccin, Virus.

INTRODUCTION

L'hépatite A (HA) est une maladie virale due au virus de l'hépatite A (VHA). Elle est le plus souvent bénigne. Chaque année, plus de 10 millions de cas sont recensés dans le monde. Bien que dans les pays industrialisés, la présence du VHA soit relativement faible, le risque de contracter l'HA est à prendre en compte en raison de la diminution significative du nombre de personnes immunisées naturellement, suite à l'amélioration des conditions sanitaires.

L'utilité d'un vaccin est donc à envisager pour certaines populations à risque, du moins dans les pays développés.

Deux vaccins contre l'HA sont actuellement disponibles en France : HAVRIX® depuis 1992 et AVAXIM® depuis janvier 1997. Ils sont principalement indiqués chez les voyageurs en zone d'endémie et les sujets exposés professionnellement. Si le pouvoir immunogène des vaccins contre l'HA est établi, le manque de recul par rapport à leur utilisation ne permet pas de se prononcer de manière absolue sur leur efficacité à long terme.

Les combinaisons vaccinales hépatite A + B ne sont pas abordées dans cet article.

VIROLOGIE

En bref. Le VHA est un virus à ARN, non enveloppé. Le VHA est très résistant aux agents physicochimiques, notamment à la chaleur et aux solvants organiques car il est non liposoluble. Il reste stable, et donc infectieux pendant plusieurs mois dans les produits de la pêche (coquillages, poissons d'eau douce et d'eau de mer, crustacés, algues), l'eau de mer et l'eau douce.

Il peut cependant être entièrement inactivé par chauffage à 100°C pendant 5 minutes, par passage à l'autoclave à 121°C pendant 30 minutes, les rayonnements UV, de fortes concentrations de chlore ou par le formaldéhyde...

Il peut être détruit après passage des aliments contaminés au four à micro-ondes.

Le VHA a été identifié en 1973 par des chercheurs américains, après mise en évidence d'une réaction entre une particule virale et un anticorps spécifique isolé du sérum d'un convalescent.

Ce n'est qu'en 1979, après multiplication en culture cellulaire, qu'une image détaillée et complète du virus a été obtenue (48, 166).

■ Structure du virus

(Figure 1) (48, 49, 87, 113, 128, 165, 166)

Le VHA est un virus à ARN, non enveloppé, variété d'*Enterovirus*, désormais classé dans le genre *Heparnavirus*, de la famille des *Picornavirus*.

De forme sphérique, il est de petite taille (27 à 32 nm de diamètre).

Il comprend une coque externe protéique ou capsid de structure icosaédrique, constituée de 12 pentamères. Un pentamère renferme 5 protomères formé chacun de 4 protéines virales (PV1, PV2, PV3, PV4) de poids moléculaire différent.

Le génome renferme un ARN monocaténaire d'environ 7500 nucléotides de polarité positive (34).

Bien que les différentes souches virales d'origine humaine étudiées présentent des différences au niveau de leurs séquences nucléotidiques, une seule spécificité antigénique avec un seul sérotype a été décrite. Ainsi, une seule souche vaccinnante doit permettre de protéger contre toutes les souches connues actuellement chez l'homme (48).

■ Cycle viral (27)

Le cycle viral comporte plusieurs phases.

* *La première phase est représentée par la pénétration du virus dans la cellule*, l'attachement du virus étant facilité par la reconnaissance à la surface de la cellule cible du récepteur hépatocytaire. C'est à cette étape que les anticorps sont efficaces par neutralisation du virus, empêchant son introduction dans la cellule hépatique.

* *La deuxième phase consiste en la réplication du virus dans la cellule*. L'ARN génomique du VHA se comporte comme un ARN messager : il est immédiatement traduit en protéine et donc aussitôt infectieux.

* *La troisième phase consiste en l'assemblage des protéines permettant ainsi la fabrication des nouveaux virus*.

Remarque : le VHA se réplique lentement en culture cellulaire.

■ Comportement du virus vis-à-vis des agents chimiques

Le VHA est très résistant aux agents physicochimiques (48, 57, 99, 100, 101, 166).

* *Il reste stable, et donc infectieux :*

- à 50°C pendant une heure,

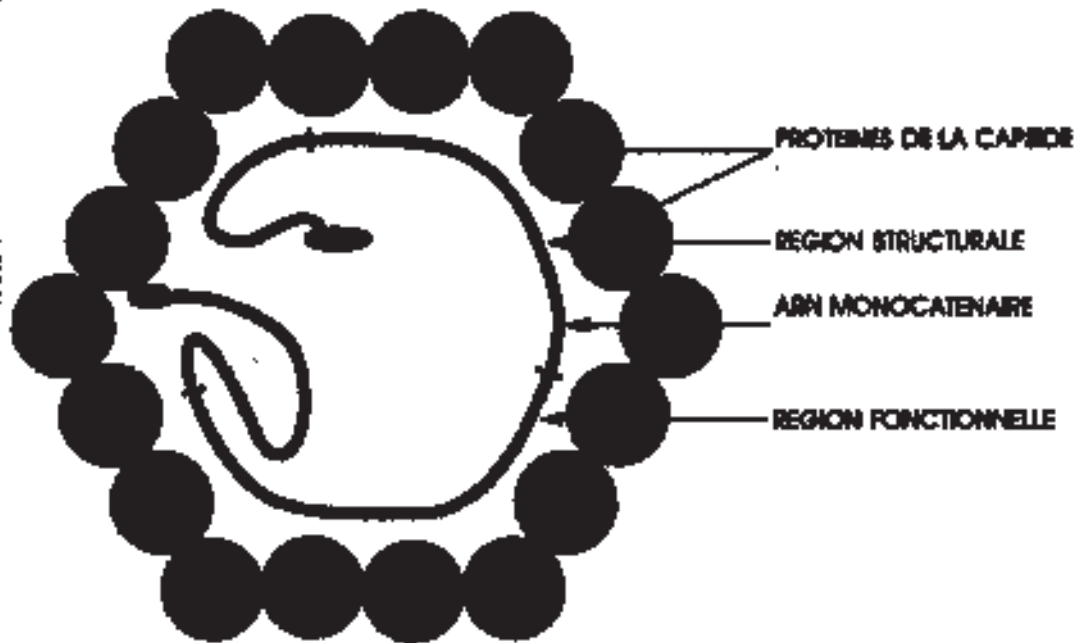
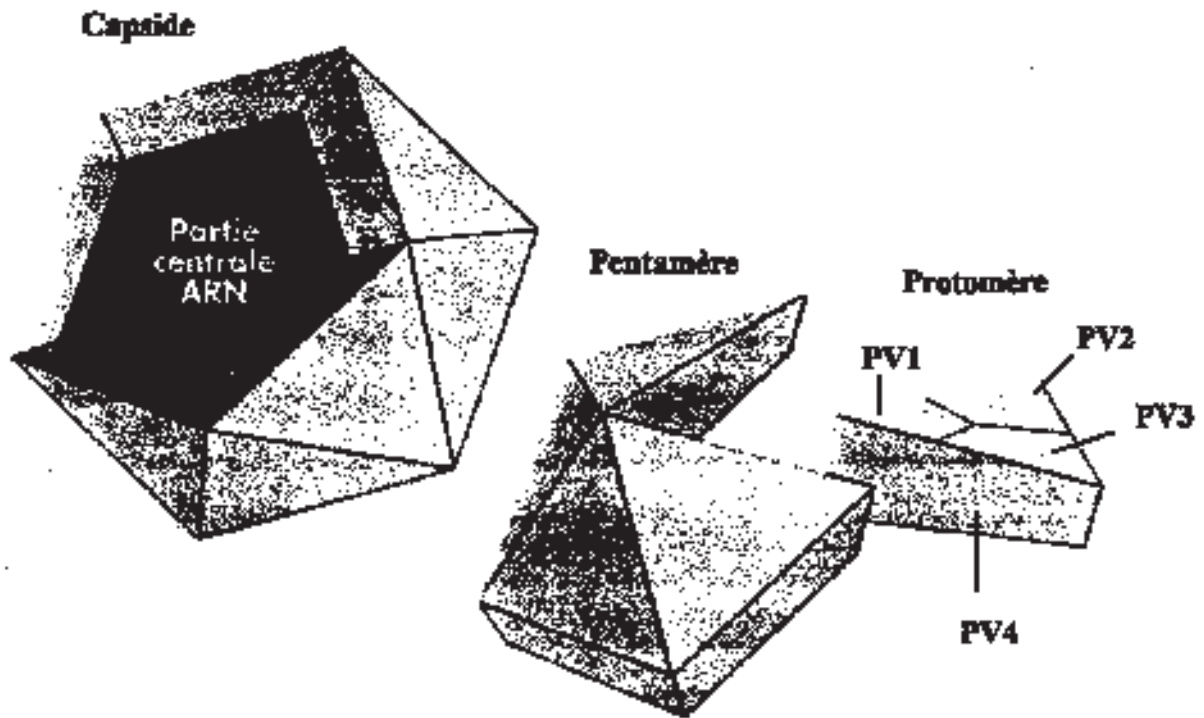


Figure 1 : Structure interne du virus de l'hépatite A (d'après 166)

- à température ambiante pendant une semaine,
- après plusieurs années de congélation entre - 20 et -70°C,
- à pH 3, à température ambiante pendant 3 heures,
- pendant plusieurs mois dans les produits de la pêche (coquillages, poissons d'eau douce et d'eau de mer, crustacés, algues), l'eau de mer et l'eau douce,
- dans l'éther, le fréon et le chloroforme, sa résistance aux solvants s'expliquant par son caractère non liposoluble.

Il survit 30 jours dans des selles séchées à 25°C et 42 % d'humidité. Sa demi-vie est alors de 7 jours sur un disque métallique à 5°C et 25% d'humidité et de plusieurs heures sur les mains (111).

*** Il peut être entièrement inactivé par :**

- chauffage à 100°C pendant 5 minutes,
- passage à l'autoclave à 121°C pendant 30 minutes,
- les rayonnements UV,
- de fortes concentrations de chlore (> 1 mg/l pdt 30 minutes),
- le formaldéhyde (au 1/4000) pendant 72 heures à 37°C,
- l'acide peracétique (2 %), à température ambiante pendant 4 h.

Il peut être détruit après passage des aliments contaminés au four à micro-ondes (117).

ÉPIDÉMIOLOGIE

En bref. L'épidémiologie de l'hépatite A (HA) est en pleine évolution. Dans les pays industrialisés, avec l'amélioration des conditions sanitaires, une régression de l'immunité naturellement acquise est apparue, provoquant une augmentation de la réceptivité de la population. Chaque année, 10 millions de cas sont recensés dans le monde.

Trois zones d'endémicité sont à distinguer en fonction des conditions d'hygiène : de haute endémicité (Afrique, Moyen-Orient, Amérique centrale, Inde, certaines régions de l'ex-URSS, certaines régions de Chine et du Sud Est Asiatique), d'endémicité intermédiaire (Europe du Sud, Amérique du Sud, Mexique, Cuba, certaines régions de Chine et du Sud Est Asiatique), de faible endémicité (Europe du Nord, Amérique du Nord, Australie, Japon).

En France, 80 % des 16-25 ans ne présentent aucun anticorps anti-VHA, contre 61 % des 25-30 ans, et 43 % des 31-35 ans ; c'est seulement à partir de 40 ans que deux Français sur trois sont protégés contre l'HA. Hors l'HA présente ses formes cliniques les plus graves à l'âge adulte.

■ Généralités

L'épidémiologie de l'HA est en pleine évolution.

Dans les pays industrialisés l'incidence de l'HA était autrefois telle qu'à l'âge adulte de nombreux individus étaient immunisés. Avec l'amélioration des conditions sanitaires, une régression de l'immunité naturellement acquise est apparue, se traduisant par une augmentation de la réceptivité de la population (2, 4, 23, 24, 58, 63, 70, 74, 80, 88, 89, 112, 163).

La fréquence de l'HA est très souvent sous-évaluée. En effet, l'HA est une infection qui passe très souvent inaperçue ; de plus, les systèmes de déclaration de santé publique ne permettent pas toujours un recueil satisfaisant des cas. Les chiffres annoncés sont certainement à multiplier par au moins 4 ou 5 (48, 70).

Chaque année, 10 millions de cas d'HA sont recensés dans le monde (136).

Trois zones d'endémicité sont à distinguer en fonction des conditions d'hygiène (32, 48, 62, 101, 124, 125, 166) (Figure 2) :

- une zone de haute endémicité : Afrique, Moyen-Orient, Amérique centrale, Inde, certaines régions de l'ex-URSS, Chine et Sud Est Asiatique,
- une zone d'endémicité intermédiaire : Europe du Sud, Amérique du Sud, Mexique, Cuba, Chine, Sud Est Asiatique,
- une zone de faible endémicité : Europe du Nord, Amérique du Nord, Australie, Japon.

■ Zone de haute endémicité

Les régions de haute endémicité sont caractérisées par un niveau d'hygiène bas et en particulier par l'absence de réseaux d'assainissement des eaux usées. Elles représentent le principal réservoir du VHA. Trente à 100 cas cliniques d'HA pour 100 000 habitants sont enregistrés chaque année mais ces chiffres sont sans doute très loin de la réalité.

Très tôt, les enfants sont exposés au VHA ; ils acquièrent presque tous une immunité précoce et durable contre l'infection. La maladie, le plus souvent asymptomatique, ne pose pas de problème de santé publique pour la population autochtone. En revanche elle peut être source d'épidémies chez les voyageurs comme cela s'est produit en Algérie en 1956 et au Liban en 1978 parmi les militaires français (32).

■ Zone d'endémicité intermédiaire

Les régions d'endémicité intermédiaire correspondent à des pays qui ont vu leurs conditions d'hygiène s'améliorer rapidement. Vingt à trente cas d'HA pour 100 000 habitants sont dénombrés par an.

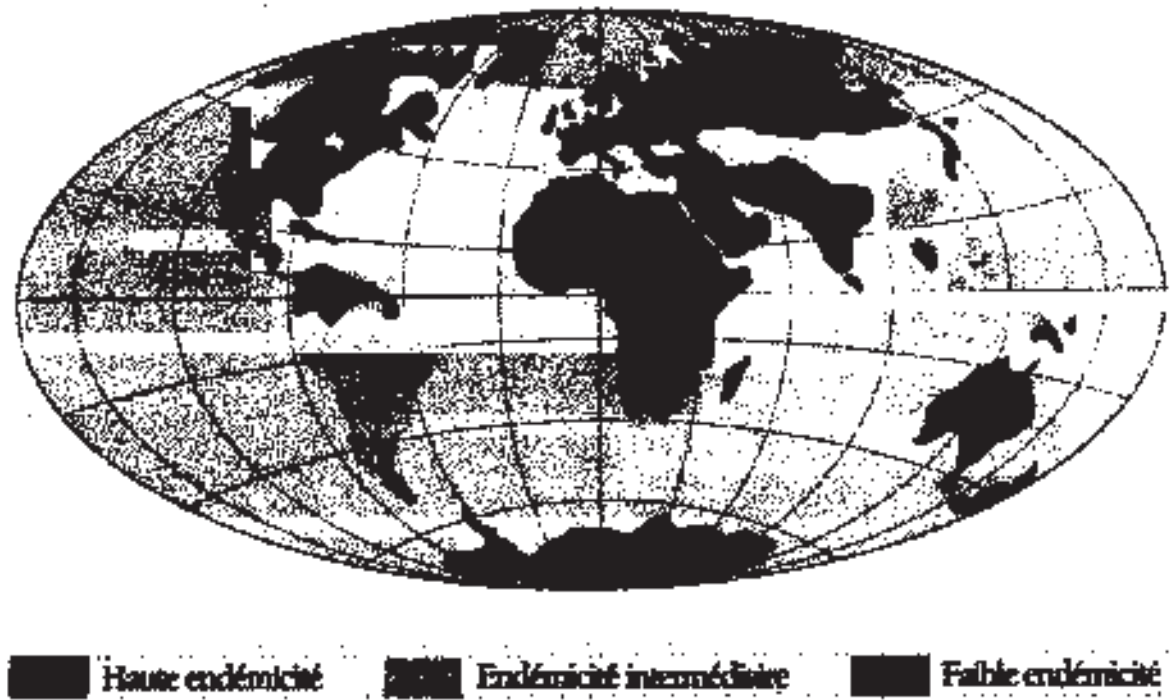


Figure 2 : Répartition des zones d'endémicité à travers le monde (166)

L'exposition des jeunes enfants est de plus en plus réduite, ce qui déplace le risque d'infection vers les adolescents et les adultes jeunes chez lesquels la maladie peut être plus sévère. Paradoxalement, alors que les conditions d'hygiène sont meilleures, l'HA devient un problème de santé publique et de fortes épidémies sont à craindre.

■ Zone de faible endémicité

Les régions de faible endémicité correspondent aux pays les plus développés. Elles sont caractérisées par une circulation quasi-inexistante du VHA (0 à 15 cas cliniques pour 100 000 habitants sont recensés chaque année). Ainsi l'immunité naturelle décroît chaque année et les populations concernées sont particulièrement vulnérables au VHA. Dans ces populations, le risque d'épidémie communautaire par importation du virus sauvage est élevé, par exemple après un voyage en zone d'endémie.

■ Situation actuelle de la France

La France, qui connaissait il y a encore peu une endémicité intermédiaire, est devenue un pays de faible endémicité. Une étude réalisée par le Centre de Transfusion des Armées de Clamart auprès de 1 007 jeunes hommes de 20 ans effectuant leur service militaire (33, 83) a montré que le taux de séroprévalence des anticorps anti-VHA est passé de 50 % en 1978 à 30,4 % en 1985 et 21,4 % en 1991, 13,7 % en 1995 et 10 à 11 % en 1997 (35, 37).

Si cette évolution se confirme, en l'an 2000, rares seront les jeunes Français immunisés naturellement contre le VHA.

Cette diminution sensible de la prévalence des anticorps anti-VHA a également été mise en évidence dans la population générale lors d'une étude menée dans six départements du Centre-Ouest de la France, chez 5641 assurés sociaux recrutés en 1991 à l'initiative de l'Institut Régional pour la Santé de Tours (Figure 3) (53, 101). Représentatifs de la population française, ils ont été répartis en 11 tranches d'âge de 5 ans, entre 6 et 60 ans. Cette étude a montré que la sérologie anti-VHA était positive chez 50,9 % des sujets et a surtout mis en évidence une forte disparité en fonction de l'âge :

90 % des 16-25 ans ne présentent aucun anticorps anti-VHA, contre 61 % des 25-30 ans, et 43 % des 31-35 ans ; c'est seulement à partir de 40 ans que deux Français sur trois sont protégés contre l'HA.

Ces chiffres, qui témoignent d'une nouvelle situation épidémiologique, sont à considérer avec attention non seulement sur un plan individuel mais aussi sur un plan collectif, d'autant que l'HA présente ses formes cliniques les plus graves à l'âge adulte et qu'une réceptivité accrue au virus peut engendrer l'émergence d'épidémies au sein non seulement des groupes à risque mais aussi de la population générale.

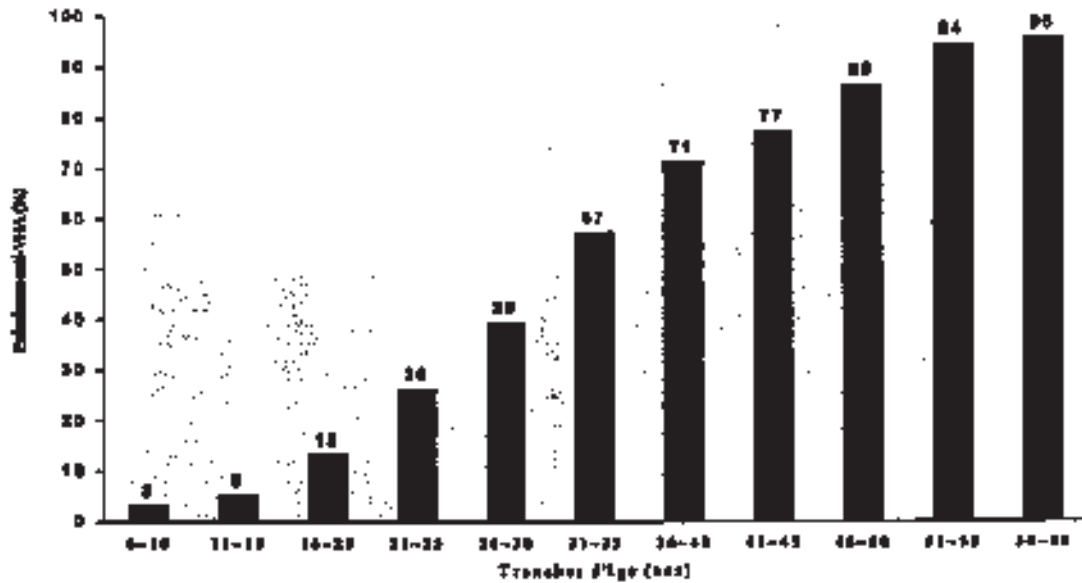


Figure 3 : Séroprévalence anti-VHA en fonction de l'âge en 1991(d'après 53).

MODES DE CONTAMINATION

(15, 57, 60, 73, 136, 163)

En bref. La forte résistance du virus de l'hépatite A aux agents environnementaux expliquent ses nombreux modes de transmission.

- *Oro-fécale*, la plus habituelle, de façon directe par l'eau et les aliments, ou indirecte, notamment par l'intermédiaire des mains (péril des mains sales). Après ingestion de substances contaminées, un petit nombre de particules virales, résistantes à l'acidité gastrique, se répliquent dans les hépatocytes, les autres étant éliminées dans les selles. Lorsque les conditions élémentaires d'hygiène ne sont pas respectées, la promiscuité avec un sujet infecté est souvent source d'infection.

- *Transmission par voie parentérale* : bien que relativement faible, elle ne doit pas être négligée.

- *Transmission par voie salivaire* : possible au cours de soins dentaires.

- *Transmission materno-fœtale* : n'est possible que dans les 15 derniers jours de la grossesse.

- *Transmission par voie sexuelle* : n'existe pas.

- *Transmission sans facteur de risque identifié* : plus d'un tiers des cas.

La forte résistance du virus de l'hépatite A aux agents environnementaux permet sa diffusion sur divers supports et rend compte de ses différents modes de contamination.

■ Transmission par voie oro-fécale

La transmission par voie oro-fécale est la plus habituelle. Après ingestion de substances contaminées par des fèces infectées par le VHA, les particules virales résistent à l'acidité gastrique.

Un petit nombre d'entre elles envahissent le foie et se répliquent dans les hépatocytes, les autres étant éliminées dans les selles au cours de l'incubation (à raison d'une concentration de 10^9 virus par gramme de matière fécale) (44, 131, 132).

La transmission du VHA se fait essentiellement par voie oro-fécale de façon directe par l'eau et les aliments, ou indirecte, notamment par l'intermédiaire des mains (péril des mains sales) (110, 111).

1. Contamination par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés

L'insuffisance voire l'absence de réseaux d'assainissement des eaux usées, dans certaines régions défavorisées est responsable de la contamination des eaux potables par des matières fécales infectées. Toute ingestion d'eau souillée ou d'aliments lavés avec de l'eau souillée - salades, fruits (98, 118), et autres aliments crus - peut être responsable de cas isolés ou d'épidémies d'HA.

Il en est de même pour tout aliment préparé par un sujet infecté. Il peut s'agir aussi bien d'aliments crus que d'aliments cuits manipulés après leur cuisson (150).

Le risque en milieu alimentaire est double. Le personnel peut se contaminer à partir d'aliments infestés et peut également contaminer le consommateur.

Le relargage des eaux usées contaminées dans l'eau de mer peut être à l'origine d'épidémies massives après ingestion de fruits de mer contaminés - par exemple, 300 000 cas dont 32 mortels à Shangai en 1988 (1) -. Au niveau des zones côtières, après adsorption des virus sur des particules en suspension, certains coquillages tels que les bivalves (palourdes, huîtres, coques, moules...) vont capter ces particules et concentrer le VHA (7, 48). Le risque infectieux persiste même après cuisson à la vapeur.

Se baigner dans une eau de piscine contaminée peut aussi être source d'infection. Vingt cas d'HA ont été ainsi rapportés en 1989 aux Etats-Unis, touchant essentiellement de jeunes enfants (104).

Les eaux usées véhiculées par les égouts représentent un milieu théorique idéal de contamination des égoutiers soit par contacts directs par éclaboussures ou aérosol, soit par contacts indirects à partir des vêtements de travail, des cigarettes ou de collations prises sur place. Une étude française a montré que le fait de travailler dans les égouts entraîne un risque de surcontamination de l'ordre de 15 à 30 % par rapport à une population témoin (38). Ces résultats ont été confirmés par un travail conduit en Angleterre mais la taille de la population étudiée était réduite (103, 120).

2. Contamination par contact de personne à personne

(50, 71, 72, 78, 122, 127, 133, 134, 144, 158)

Lorsque les conditions élémentaires d'hygiène sont moins respectées, la promiscuité avec un sujet atteint d'HA est souvent source d'infection. C'est ainsi que le contact avec des nourrissons, des enfants jeunes, des personnes âgées ou des handicapés mentaux au sein de crèches, de garderies, de services de néonatalogie, de maisons de retraite ou de maisons spécialisées est souvent la cause d'épidémies. C'est également le cas au sein de certaines salles de garde des hôpitaux, des casernes et au sein du milieu familial.

■ Transmission par voie parentérale

Le VHA est présent dans le sang à la fin de la phase pré-ictérique et pendant quelques jours au cours de la phase ictérique. Le risque de transmission par du plasma infecté ou par transfusion, bien que relativement faible, ne doit pas être négligé. Des cas d'HA post-transfusionnelle ont été observés de façon isolée (22). L'administration d'un lot contaminé de Facteur VIII a été responsable d'HA chez 52 hémophiles en Italie malgré un traitement par solvant-détergent (105, 129).

La transmission du VHA lors de la réutilisation du matériel d'injection par les usagers de drogue par voie intraveineuse n'a pas été prouvée. La promiscuité et les faibles conditions d'hygiène seraient plutôt à incriminer chez ces sujets (82).

■ Transmission par voie salivaire

Le VHA est présent dans la salive. Le risque de contamination au cours de soins dentaires n'est pas nul (54, 136).

■ Transmission materno-fœtale

Une HA déclarée chez une femme enceinte n'est, semble-t-il, pas transmise au fœtus sauf si l'infection survient 15 jours avant la délivrance. Il s'agit alors d'une contamination péri-natale caractérisée par une atteinte le plus souvent asymptomatique du nourrisson (97, 146, 158).

■ Transmission par voie sexuelle

La transmission de l'HA par voie sexuelle n'existe pas. Si des cas d'HA ont été parfois décrits chez les homosexuels, leurs pratiques oro-anales en étaient responsables (3, 5, 85).

■ Transmission sans facteur de risque identifié

Dans plus d'un tiers des cas, aucun mode de transmission ne peut être avancé malgré un interrogatoire minutieux (60, 63, 106, 107, 136, 145).

RAPPELS CLINIQUES

En bref. L'hépatite A (HA) est généralement une infection aiguë et bénigne. La fréquence et la sévérité des signes augmente avec l'âge. La forme symptomatique classique de l'HA comporte une période d'incubation (4 semaines, en moyenne) et une phase ictérique avec augmentation des transaminases. Les Ac IgG anti-VHA apparaissent vers la fin de la phase ictérique et assurent une immunité définitive.

La guérison est complète et sans séquelle dans 95 % des cas. Mais l'HA peut revêtir des tableaux cliniques beaucoup plus sévères :

- rechutes ou évolution prolongée,
- hépatite fulminante, pouvant être mortelle en l'absence de transplantation hépatique,
- ictère cholestatique, exceptionnel.

■ Généralités

(28, 48, 57, 90, 96, 101, 114, 124, 125, 137, 166)

L'HA est généralement une infection aiguë et bénigne, asymptomatique dans la majorité des cas. La guérison est complète et sans séquelle dans 95 % des cas.

Mais l'HA peut revêtir des tableaux cliniques beaucoup plus sévères (hépatite fulminante surtout).

La fréquence et la sévérité des signes augmente avec l'âge. Elle passe très souvent inaperçue chez le nourrisson et le jeune enfant (moins de 5 ans) alors qu'elle se manifeste cliniquement chez la plupart des adultes.

Des études *in vivo* ont montré l'absence d'effet cytolytique sur les cellules du foie. Néanmoins, il existe une détérioration des hépatocytes pendant la maladie due, vraisemblablement, à l'activation de la réponse immunitaire cellulaire par l'intermédiaire des lymphocytes T cytotoxiques (45).

La forme symptomatique classique de l'HA se caractérise par plusieurs phases.

■ Période d'incubation et phase pré-ictérique

La période d'incubation varie entre 15 et 50 jours avec une durée moyenne de 4 semaines.

Au cours de cette phase, l'élimination du virus dans les selles est maximale.

Contrairement à l'hépatite B, l'HA se caractérise par des prodromes variés, non spécifiques qui s'apparentent à un épisode pseudo-grippal : asthénie, faiblesse musculaire, perte d'appétit, diarrhées, vomissements, céphalées, fièvre. À ce stade, alors que les enfants souffrent le plus souvent de troubles gastro-intestinaux accompagnés de fièvre, les adultes sont plutôt atteints de fatigue, de douleurs articulaires et de myalgies.

■ Phase ictérique

L'infection se révèle par l'apparition d'urines foncées et de selles décolorées.

L'ictère se déclare progressivement ou brutalement au cours des 2 premières semaines de l'infection. Il dure de quelques jours à quelques semaines et peut s'accompagner d'anorexie, d'une fièvre modérée voire de troubles de la coagulation, l'asthénie restant toujours marquée.

Il y a augmentation de la bilirubine (à prédominance de bilirubine conjuguée) qui se traduit par des démangeaisons. Les transaminases, qui augmentent dès la phase pré-ictérique, atteignent un taux maximal au cours de la phase ictérique. L'apparition des Ac IgM anti-VHA, qui permettent le diagnostic de la maladie et qui n'ont pas de rôle protecteur, suit la même évolution que celle des transaminases avec quelques jours de décalage.

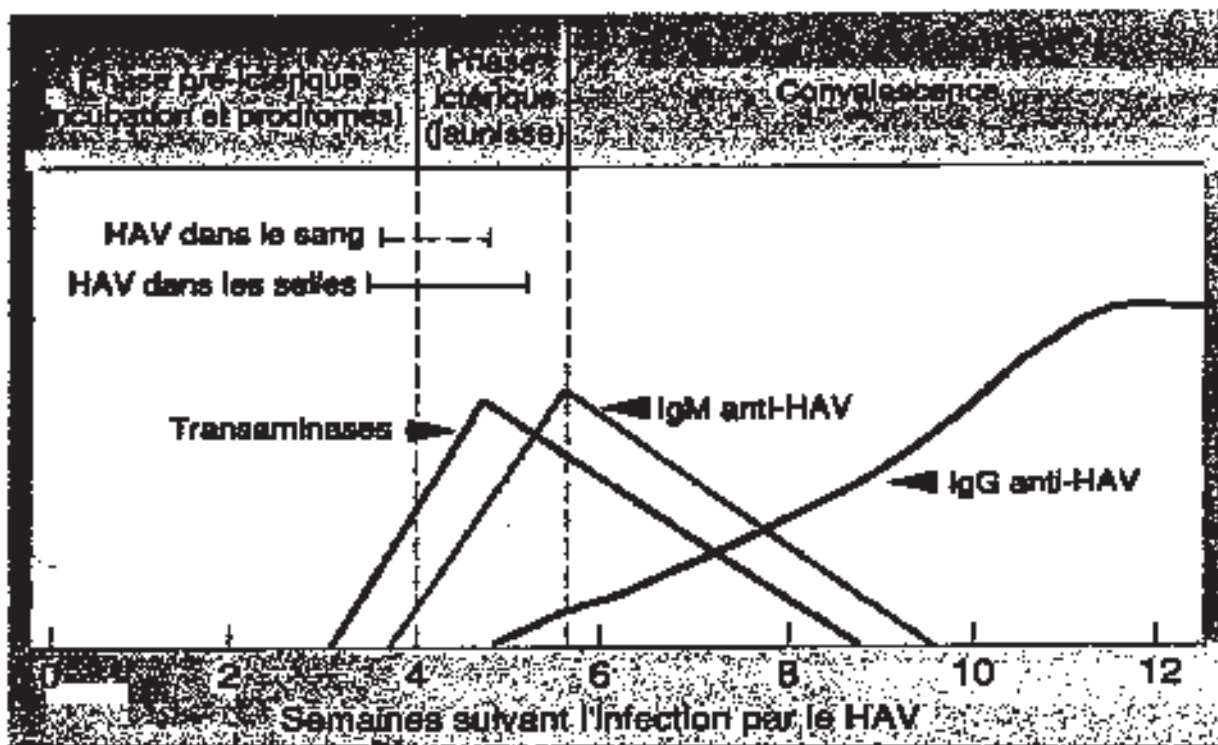


Tableau I : Marqueurs viraux et sérologiques de l'infection par le virus de l'hépatite A (d'après 101)

■ Convalescence

La guérison sans séquelle est progressive ; elle peut demander 6 à 12 mois et s'accompagner d'asthénie et de faiblesse musculaire.

Les transaminases se normalisent en quelques semaines. Les Ac IgG anti-VHA apparaissent vers la fin de la phase ictérique et assurent une immunité définitive (Tableau I).

En moyenne, la durée d'arrêt de travail du à une hépatite A est de 35 jours (41, 42).

■ Complications

Contrairement aux hépatites B et C, l'hépatite A n'évolue jamais vers la chronicité mais elle peut entraîner des complications notamment chez les adultes âgés.

1. Rechutes ou évolution prolongée (12)

Les rechutes apparaissant après une HA symptomatique apparemment guérie mais sans normalisation des transaminases. Elles surviennent vers le 30^{ème} jour et se caractérisent par une nouvelle augmentation des transaminases et une poussée ictérique. Elles s'observent avec une fréquence de 10 %.

2. Hépatite fulminante

L'hépatite fulminante est la seule forme d'HA réellement grave. Elle est caractérisée par une altération rapide des fonctions hépatiques, une somnolence, une encéphalopathie, un coma ainsi qu'une baisse du facteur V, au dessous de 50 % ; puis généralement, en l'absence de transplantation hépatique, le décès survient.

Son risque est de 1 pour 1 000 (64). De mauvais pronostic, le risque de mortalité est de 50 % et augmente avec l'âge :

- < 10 ans : < 1 p 1000,

- > 40 ans : > 2 p 100.

Néanmoins, le risque n'est pas exclu chez l'enfant et l'adulte jeune (51, 64, 67, 109).

Lorsqu'une transplantation hépatique est pratiquée, le taux de survie est de 80 % à un an.

3. Ictère cholestatique

L'ictère cholestatique, exceptionnel, se caractérise par un ictère persistant avec prurit et perte de poids (45, 46).

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX ET GALÉNIQUES

- HAVRIX®, premier vaccin contre l'hépatite A, commercialisé par les Laboratoires SmithKline Beecham, est disponible en France depuis 1992.

- AVAXIM® des Laboratoires Pasteur Mérieux Sérums & Vaccins est commercialisé depuis janvier 1997.

Il s'agit de vaccins inactivés qui existent sous deux dosages pour HAVRIX® (adulte et enfant) et un seul dosage pour AVAXIM (adulte) (Tableau II, page 18).

Remarque : HAVRIX® 720 a été retiré du marché en 1994 lors de la commercialisation de la forme à 1440 unités.

ORIGINE - PRÉPARATIONS

(Tableau III) (7, 8, 16, 17, 69, 100, 108, 119, 151, 161, 166)

Tableau III : Processus de fabrication des vaccins contre l'HA (166)

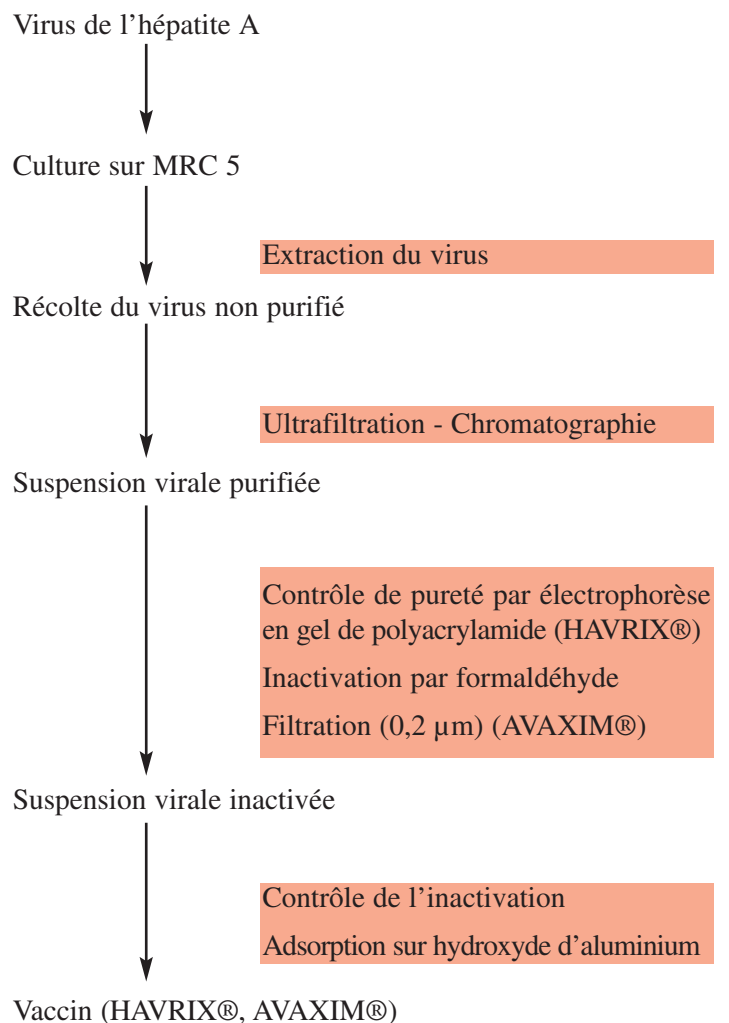


Tableau II : Caractéristiques générales des différents vaccins contre l'hépatite A Havrix® 1440 (166)

Nom déposé	HAVRIX®			AVAXIM® adulte
	HAVRIX® adulte 1440	HAVRIX® 720	HAVRIX® enfant et nourrisson 360	
Indication	> 15 ans	> 15 ans	1 - 15 ans	> 15 ans
Schéma	0 - 6 à 12 mois	0, 1, 6 mois	0, 1 - 6 à 12 mois	0 - 6 mois
Souche vaccinale	Souche HM175 cultivée sur cellules humaines diploïdes MRC5			Souche GBM cultivée sur cellules humaines diploïdes MRC5
Présentation	Seringue préremplie 1 ml	Seringue préremplie 1 ml	Seringue préremplie 0,5 ml	Seringue préremplie 0,5 ml
Dose en antigène de l'hépatite A	1440 unités ELISA	720 unités ELISA	360 unités ELISA	160 unités antigénique
Substances auxiliaires :				
- hydroxyde d'aluminium	1,44 mg	1,44 mg	0,72 mg	0,87 mg
- polysorbate 20	0,05 mg	0,05 mg	0,025 mg	—
- acides aminés	3,00 mg	3,00 mg	1,50 mg	—
- hydrogénophosphate de sodium anhydre	≤ 1,15 mg	≤ 1,15 mg	≤ 1,15 mg	—
- phosphate monopotassique	≤ 0,20 mg	≤ 0,20 mg	≤ 0,20 mg	—
- chlorure de sodium	≤ 9,00 mg	≤ 9,00 mg	≤ 9,00 mg	—
- chlorure de potassium	≤ 0,23 mg	≤ 0,23 mg	≤ 0,23 mg	—
- 2-phénoxyéthanol	5,00 mg	5,00 mg	5,00 mg	5,00 mg
- formaldéhyde libre	≤ 0,1 mg	≤ 0,1 mg	≤ 0,1 mg	0,125 mg
- eau ppi	qsp 1 ml	qsp 1 ml	qsp 0,5 ml	—
- milieu 199 Hanks	—	—	—	qsp 0,5 ml
Conservation	◀..... Entre + 2°C et + 8°C - Ne pas congeler▶ Reste stable après une semaine à 37°C (161)			Entre + 2°C et + 8°C Ne pas congeler
A.M.M. (année)	337 751.5 (1994)	335 585.0 (1992)	336 893.0 (1994)	341 665.2 (1996)
Mise sur le marché	Octobre 1994	Retiré du marché en 1994 et remplacé par HAVRIX 1440	Avril 1995	Janvier 1997
Remboursement Sécurité sociale	Non	—	Non	Non
Agrément Collectivités	Oui	—	Oui	Oui

■ Origine

Alors que la mise au point d'un vaccin recombinant s'est révélée difficile en raison de la complexité des déterminants antigéniques du VHA, les recherches se sont très vite orientées vers l'obtention d'un vaccin inactivé.

■ Préparation

* HAVRIX® est obtenu à partir de la souche virale HM175 qui a été isolée sur cellules de singes africains à partir de selles d'un patient atteint d'HA à Melbourne.

Cette souche a été retenue car son rendement en culture est meilleur que celui des autres souches testées et notamment la souche CLF (66).

* AVAXIM® est obtenu à partir de la souche GBM, souche isolée des fèces d'un patient ayant contracté l'HA lors d'une épidémie survenue en Allemagne et cultivée pour la première fois en 1975.

Il n'a pas été montré de différences en terme d'efficacité entre les différentes souches.

Cultivées sur cellules diploïdes humaines MRC 5, ces souches subissent entre 20 et 40 passages en culture cellulaire.

Après purification et inactivation par le formaldéhyde, le virus est adsorbé sur aluminium et mis en suspension dans une solution saline stérile contenant un conservateur, le 2-phénoxyéthanol et un tampon phosphaté.

À chaque étape du processus de production industrielle, tous les lots d'HAVRIX® et d'AVAXIM® subissent un contrôle de qualité afin de vérifier la pureté, la stabilité, la sécurité et l'immunogénicité.

La croissance du VHA étant très lente, il faut au moins deux mois avant d'obtenir un lot de vaccin inactivé.

En l'absence d'une référence standardisée internationale, le contenu antigénique est exprimé à l'aide d'une référence interne.

L'absence de produit dérivé du sang dans la composition de ces vaccins, couplée à la sécurité des procédés d'inactivation utilisés lors de la fabrication, permet de garantir l'absence de risque de transmission des virus VIH et VHC (101).

ÉVALUATION CLINIQUE

En bref. Les critères d'évaluation de l'immunogénicité des vaccins contre l'hépatite A (HA) sont :

- la détermination du titre d'anticorps anti-VHA, exprimé en mUI/ml ; le seuil de 20 mUI/ml a été admis pour définir qu'un sujet est séropositif,
- le taux de séroconversion (SC),
- la moyenne géométrique des titres (MGT).

Les études ont montré la bonne immunogénicité de HAVRIX 360 UE en pédiatrie selon le schéma 0-1-6 mois, de HAVRIX 1440 UE (en remplacement de HAVRIX 720 UE) chez l'adulte selon le schéma 0-6/12 mois et d'AVAXIM chez l'enfant de plus de 15 ans selon le schéma 0-6 mois. Si les hommes et les sujets de plus de 40 ans, sont moins répondeurs, le taux d'AC obtenu est pourtant suffisant. L'augmentation de la réponse immunitaire après immunisation passive concomitante par les immunoglobulines non spécifiques (plus disponibles en France) a été montrée.

Des études ont montré l'efficacité de la vaccination dans la prévention de l'HA et le contrôle des épidémies d'HA.

Toute évaluation clinique d'un vaccin passe par deux étapes :

- des études d'immunogénicité qui mettent en évidence la capacité du vaccin à produire des anticorps dirigés contre l'agent infectieux considéré,
- des études d'efficacité qui permettent d'apporter la preuve tangible du pouvoir protecteur du vaccin. Ces études sont néanmoins beaucoup plus difficiles à mettre en œuvre.

■ Immunogénicité

1. Critères d'évaluation

1.1. Détermination des titres en anticorps anti-VHA

L'évaluation de l'immunogénicité des vaccins contre l'HA repose sur la détermination du titre d'anticorps anti-VHA (Ac anti-VHA). Plusieurs techniques de dosage d'Ac permettent d'étudier la réponse immunitaire (17, 47).

* Méthodes radio-immunologiques (RIA)

Les méthodes radio-immunologiques standards sont peu sensibles et permettent une détermination qualitative des Ac anti-VHA. Elles sont utilisées pour déterminer le statut virologique pré-vaccinal des personnes enrôlées dans les études, permettant d'éliminer celles qui présentent une immunisation déjà acquise. Une méthode RIA modifiée a été mise au point pour augmenter le seuil de détection des Ac (116). Ce test a été généralement utilisé dans les études relatives à AVAXIM®.

* Méthode immuno-enzymatique quantitative

Une méthode immuno-enzymatique quantitative (enzyme-linked immunosorbent assay ou ELISA) a été initialement mise au point par la firme SmithKline Beecham pour déterminer le taux d'Ac anti-VHA en post-vaccination (15). Ce test est d'une meilleure sensibilité que la méthode RIA standard. Cette méthode est préférentiellement utilisée dans les études testant le vaccin HAVRIX®.

* Taux d'Ac

Les tests déterminant l'ensemble des Ac dirigés contre le VHA ont été calibrés de manière à ce que les titres d'Ac soient exprimés en mUI/ml, en utilisant un sérum de référence de l'OMS.

Le taux minimum d'Ac nécessaire pour protéger de l'infection par le VHA n'est pas clairement défini. Les dosages réalisés lors d'immunisation passive permettent cependant de conclure qu'un taux très bas est suffisant, sans préciser de limite (138).

D'autres auteurs pensent qu'en deçà de 10 mUI/ml, le sujet n'est plus protégé (162). En tout état de cause, les méthodes RIA modifiées et ELISA ne garantissant pas forcément une sensibilité aussi poussée, le seuil de 20 mUI/ml a été admis pour définir qu'un sujet est séropositif.

RIA modifiée et ELISA ne donnent pas des résultats strictement superposables. Il est donc difficile de comparer quantitativement les taux d'Ac détectés dans des études réalisées au moyen de l'un ou de l'autre test.

Certains auteurs ont recherché les Ac neutralisant l'infectivité du virus. Il a été en effet prouvé qu'un des mécanismes d'action des Ac dirigés contre le VHA reposait sur une neutralisation du virus (138). Aucune méthode standardisée n'a été proposée. De même, des anticorps monoclonaux neutralisant ont permis d'étudier la spécificité de la réponse anticorps après vaccination.

1.2. Taux de séroconversion et moyenne géométrique des titres

La réponse immunitaire est exprimée en terme de séroconversion (SC) et de moyenne géométrique de titres d'Ac (MGT).

* Séroconversion

La séroconversion (SC) correspond à une augmentation du titre d'Ac anti-VHA d'une valeur inférieure à 20 mUI/ml à une valeur égale ou supérieure à 20 mUI/ml.

* Moyenne géométrique des titres

La moyenne géométrique des titres (MGT) correspond à la moyenne des titres (antilogarithme) d'Ac anti-VHA des personnes ayant été vaccinées, à un instant donné.

Par définition, un individu séronégatif se voit attribuer une valeur de 10 mUI/ml (160). La MGT permet ainsi d'apprécier l'intensité de la réponse immunitaire et de préjuger de l'efficacité dans le temps de la vaccination.

2. HAVRIX 360 UE

Le vaccin HAVRIX 360 unités ELISA (UE) a été commercialisé en 1994, suite à des études réalisées chez l'enfant avec la moitié de la dose préconisée à l'époque soit 720 UE. Les résultats des études publiées sont rapportés dans le tableau IV. Toutes ont été réalisées selon le schéma 0-1-6 mois.

2.1. Évaluation de l'immunogénicité en pédiatrie

- Dès la première injection, plus de 95 % des enfants vaccinés ont une SC dans le premier mois.

- Après la deuxième injection, il n'est reporté qu'un seul cas d'enfant ayant un taux d'Ac indétectable.

- Après le rappel à 6 mois, tous les enfants sont immunisés.

Les MGT augmentent rapidement après chaque injection.

Les deux études qui font état des résultats après la vaccination complète (93, 126) montrent des MGT comprises entre 2 301 et 4 133 mUI/ml.

Au septième mois (M7), seuls 4 enfants sur 124 enrôlés dans un de ces essais (126) ont un taux d'Ac inférieur à 500 mUI/ml. Le taux protecteur est de 20 mUI/ml. Le taux maximal relevé a été de 27 944 mUI/ml. Dans le groupe contrôle correspondant, deux enfants ont contracté l'HA durant le premier mois de l'étude et leur taux d'Ac à M7 a été respectivement de 35 365 et de 9 812 mUI/ml.

Ces résultats montrent que les enfants répondent bien à la stimulation vaccinale, mais qu'il existe de grandes variations interindividuelles, comme lors d'une immunisation naturelle. Cependant, il n'existe pas de différence significative en fonction de l'âge et du sexe (93).

Les essais présentés dans le tableau IV n'ont pas étudié la réponse au vaccin d'enfants d'âge inférieur à 2 ans, alors que ce vaccin est proposé dès 1 an. Seul un essai réalisé chez des enfants thaïlandais âgés de 1 à 16 ans, dont l'objectif principal a été d'évaluer l'efficacité du vaccin, a inclus des enfants de cet âge (77). Mais les auteurs précisent que les enfants de moins de 3 ans et de plus de 14 ans représentent moins de 0,1 % de l'échantillon d'environ 40 000 enfants. Aucune donnée spécifique n'est précisée pour ces très jeunes enfants.

Tableau IV - HAVRIX 360 UE : évaluation de l'immunogénicité chez l'enfant.*Etude de la tolérance et de l'immunogénicité du vaccin inactivé anti-hépatite A chez trente enfants sains âgés de 2 à 4 ans - 1993 (52).*

26 enfants / 2 - 4 ans (moyenne = 2,4 ans) / 14 garçons

Mois	M1	M2	M6	M7
n	26	26	-	-
SC	96,2	100	-	-
MGT	-	-	-	-

Immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in children - 1993 (93).

99 enfants / 4 - 15 ans / 51 garçons

Mois	M1	M2	M6	M7
n	99	99	-	99
SC	97	100	-	100
MGT	167	465	-	4 133

Placebo-controlled efficacy study of hepatitis A vaccine in Valdivia, Chile - 1992 (126).

128 enfants / 6-15 ans

Mois	M1	M2	M6	M7
n	128	-	-	-
SC	95,5	99,2	99,2	100
MGT	128	342	214	2 301

Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine - 1995 (44).

522 enfants (5 études)

Mois	M1	M2	M6	M7
n	522	-	-	-
SC	95,4	100	-	-
MGT	179	483	-	-

n : nombre de sujets

SC : séroconversion

MGT : moyenne géométrique des titres

2.2. Détermination du schéma vaccinal optimal

Une étude a exploré la possibilité de faire une injection de rappel rapproché à M2 (20). Cinquante sept enfants dont 23 garçons âgés de 2 à 5 ans ont reçu leur vaccin selon le schéma vaccinal classique 0-1-6 ou selon un schéma 0-1-2 mois. Aucune différence significative dans le taux de réponse n'est observée, mais les auteurs notent, comme c'est le cas chez l'adulte, que la réponse anamnesticque est plus élevée quand l'injection de rappel est différée à M6.

Un essai thaïlandais (77) évaluant l'efficacité du vaccin administré selon le schéma 0-1-12 a par ailleurs étudié la réponse immunitaire d'un petit échantillon des 40 000 enfants enrôlés dans l'étude. Le taux de SC à 8, 12 et 17 mois a été respectivement de 94 % (223/238), 94 % (222/238) et 99 % (236/238). Cinq mois après l'injection de rappel, la MGT a été multipliée par 18 par rapport à celle avant rappel.

Ainsi, il semble qu'il n'y ait pas de diminution de la séroprotection lorsque le rappel vaccinal est réalisé dans une période de 6 à 12 mois après la primo vaccination.

3. HAVRIX 720 UE

Le vaccin HAVRIX, a été initialement mis sur le marché en 1992 à un dosage de 720 unités ELISA (UE). Après 2 ans de commercialisation, un autre dosage à 1440 UE a remplacé le précédent ; il est réservé à l'adulte. Ce changement a été le fruit d'une réflexion sur le schéma vaccinal optimal du premier vaccin par rapport à ses conditions d'utilisation.

Par ailleurs, c'est avec le dosage à 720 UE que se présente le nouveau vaccin combiné HA et HB (TWINRIX®) qui a obtenu une AMM en septembre 1996.

3.1. Détermination de la dose optimale

L'étude préliminaire publiée qui a permis de déterminer la dose optimale a été réalisée sur 161 adultes âgés de 18 à 30 ans (moyenne : 20,2 ans) randomisés en 4 groupes comparables en terme d'âge et de sex ratio (66).

3 dosages du vaccin ont été testés : 180, 360 ou 720 UE.

3 injections ont été réalisées à 1 mois d'intervalle.

Les résultats montrent respectivement 71,4 %, 92,5 % et 100 % de SC un mois après la première injection de chaque dosage avec une MGT croissant avec le dosage, soit : 123, 185 et 229 mUI/ml.

Les dosages d'Ac aux mois suivants ont montré une réelle relation dose-effet. Douze mois après la primovaccination le taux de SC a été maintenu à 100 % pour chaque dosage, mais les MGT ont été respectivement : 286, 520 et 1233 mUI/ml. Des résultats comparables sont retrouvés dans des études non publiées individuellement, mais analysées globalement (15).

Ainsi, une vaccination à la dose de 720 UE permet de maintenir une immunisation 8 à 10 fois supérieure à celle obtenue après une immunisation passive (17).

Cette dose de 720 UE a donc été initialement choisie pour la composition du vaccin adulte.

Le groupe testant la dose de 360 UE a été dédoublé, une partie recevant cette dose adsorbée sur 0,5 mg d'hydroxyde d'aluminium, et l'autre sur 1 mg d'hydroxyde d'aluminium. Aucune différence concernant l'immunogénicité de ces deux formulations n'a été mise en évidence.

En ce qui concerne l'homogénéité de la réponse immunitaire en fonction du lot de HAVRIX 720 UE, deux études ont conclu à l'absence de différence significative (84, 147).

3.2. Détermination du schéma vaccinal optimal

Les résultats des principales études publiées dans la littérature sont développées dans le tableau V.

Le nombre de personnes évaluées dans les différentes études est variable en fonction du temps, car un suivi rigoureux des patients est malheureusement difficile à imposer dans ce type d'études recrutant des volontaires sains.

Dès le mois qui suit la première injection, le vaccin se montre hautement immunogène : plus de 90 % de SC et une MGT au moins 10 fois supérieure au taux minimal d'Ac anti-VHA considéré comme protecteur.

La deuxième injection, réalisée 1 mois après, permet une séroconversion de l'ensemble de la population vaccinée et un doublement de la MGT.

Une synthèse de 15 études pivots ayant porté sur plus de 1200 volontaires sains donnent les résultats suivants (18) (cf. tableau VI) :

- 1 mois après la première dose :

SC = 95,7 % et MGT = 304 mUI/ml,

- 1 mois après la deuxième dose :

SC = 99,8 % et MGT = 517 mUI/ml.

Lors d'une troisième injection rapprochée, encore un mois après (schéma 0-1-2), la MGT est seulement multipliée par 3 à 4 alors qu'une dose administrée à 6 mois (schéma 0-1-6) permet de multiplier la MGT d'un facteur d'environ 10. Cette remontée d'Ac est encore plus spectaculaire lorsque le délai est de 12 mois (schéma 0-1-12). Ainsi, 24 sujets, qui n'ont eu leur injection de rappel qu'à M12 et possédant juste avant celle-ci un titre d'Ac encore décelable et une MGT à 463 mUI/ml, ont vu celle-ci augmenter jusqu'à 9051 mUI/ml au 13^{ème} mois.

Un délai de 6 à 12 mois est donc envisageable pour pratiquer le rappel vaccinal pour HAVRIX®.

3.3. Évaluation de l'immunogénicité en fonction du sexe et de l'âge

Certaines des études résumées dans le tableau V ont étudié les variations de la réponse immunitaire en fonction de l'âge ou du sexe.

* Âge

Un essai (157) montre une différence significative ($p < 0,05$) entre la MGT à M7 des personnes de moins de 40 ans (4 232 mUI/ml pour $n = 68$) et les personnes de plus de 40 ans (1991 mUI/ml pour $n = 18$). Cette diminution de l'immunogénicité du vaccin avec l'âge est suggérée dans une autre étude (148) où les 3 personnes qui n'avaient pas eu de séroconversion à M1 sont des hommes de plus de 40 ans. Néanmoins, le taux d'AC reste très largement supérieur au seuil minimal protecteur (20 mUI/ml).

* Sexe

Il semble que la réponse immunitaire soit atténuée chez les personnes de sexe masculin.

Cependant, une seule étude (148) dégage une différence significative en fonction du sexe ($p < 0,001$ pour un schéma 0-1-6 et $p = 0,03$ pour un schéma 0-1-12) un mois après l'injection de la dernière dose vaccinale.

D'autres essais constatent une moins bonne réponse des hommes, mais cette tendance n'est pas significative (66, 148, 157).

* Conclusion

Les titres d'Ac anti-VHA sont globalement suffisamment élevés pour ne pas remettre en question l'efficacité du vaccin chez les hommes et les personnes de plus de 40 ans.

3.4. Évaluation du pouvoir neutralisant des Ac stimulés par la vaccination

Dans deux études (47, 68), une recherche des Ac neutralisants a été menée en parallèle du dosage classique par ELISA.

Un titre supérieur à 1:10 est considéré comme positif. Le pourcentage de séropositivité avec les deux méthodes après une première dose vaccinale est respectivement de 21 % et de 55 % à J14 ($n = 80$) dans une étude (47) et de 63 % versus 100 % à M1 ($n = 27$) dans une autre étude (68). Par ailleurs, dans ces deux séries, quel que soit le schéma vaccinal, 100 % des personnes possèdent des Ac neutralisants après la troisième dose.

L'élévation du taux de ces Ac est donc plus lente que celle des Ac totaux, mais elle est bien réelle. Les titres observés après au moins 12 mois ($> 1 : 40000$) sont identiques à ceux retrouvés après avoir contracté une HA, et suggèrent que ceux induits par le vaccin persisteront plusieurs années (47).

Cinq génotypes différents du VHA retrouvés dans diverses régions du monde (Australie, Allemagne, Afrique du Nord, France, Panama) ont par ailleurs été testés. Tous ont été neutralisés par les Ac induits après administration de deux doses du vaccin administrées à un mois d'intervalle à 11 personnes (47). L'homogénéité antigénique entre les isolats provenant des différentes régions du monde est suffisante pour que les Ac anti-VHA développés contre une souche quelconque confèrent une protection vis à vis de toutes les autres souches (36 95).

3.5. Évaluation de la réponse immunitaire après immunisation passive concomitante

Le vaccin contre l'HA étant principalement destiné aux voyageurs dans les zones d'endémicité, une planification de la vaccination à plus d'un mois est souvent difficile à réaliser.

L'effet protecteur d'une immunisation passive par des immunoglobulines (Ig) par voie IM (préparations qui ne sont plus disponibles en France) est connu depuis longtemps.

Les Ig permettent une protection rapide mais éphémère (3 mois au maximum).

Certains spécialistes ont pensé utiliser cette rapidité de protection pour compenser le délai d'environ 1 mois nécessaire pour que le vaccin soit efficace.

Deux études ont évalué l'immunogénicité d'une administration concomitante, en deux sites différents, de HAVRIX® et d'une préparation d'Ig aspécifiques.

Le schéma d'administration du vaccin était dans les deux études 0-1-6 (94, 157).

Les résultats sont similaires et reportés dans le tableau VII.

Une baisse significative de la réponse immunitaire est observée lorsque le vaccin est administré en même temps que les Ig, et ce même après la troisième dose de vaccin.

Il semblerait que les Ig atténuent la réponse à la première dose vaccinale et que les autres injections ne puissent pas rattraper cette baisse. Le mécanisme d'action de la dépression de la réponse immunitaire par les Ig n'est pas encore clairement connu, mais il pourrait s'agir d'une captation des antigènes du vaccin par les anticorps présents dans la préparation d'Ig, avant présentation de ceux-ci aux lymphocytes B par les macrophages (68).

Une immunisation passive concomitante permet donc de couvrir les risques d'infection par le VHA dans les semaines qui suivent la primo-vaccination, mais limite par ailleurs l'efficacité du vaccin.

Il faut rappeler que les Ig non spécifiques administrées en IM ne sont plus disponibles en France et que leur administration simultanée avec le vaccin n'est donc pas possible.

Tableau V - HAVRIX 720 UE : évaluation de l'immunogénicité. Schéma 0 - 1 - 6 M.

Jour/Mois	J5	J14	M1	M2	M3	M6
<i>Clinical trial with inactivated hepatitis A vaccine and recommendations for its use - 1992 (148).</i>						
Schéma 0-1-2 / adultes volontaires						
n	—	—	33	35	35	33
SC			96,9	100	100	100
MGT			166	257	666	540
Schéma 0-1-2 / adultes volontaires						
n	—	—	17	17	15	16
SC			100	100	100	100
MGT			268	479	1924	1167
Schéma 0-1-6 / adultes volontaires						
n	—	—	34	35	35	34
SC			94,1	100	97,1	94,1
MGT			199	257	227	202
Schéma 0-1-6 / adultes volontaires						
n	—	—	15	15	14	15
SC			100	100	100	100
MGT			400	361	402	425
<i>Simultaneous passive and active immunization against hepatitis A - 1992 (94).</i>						
Schéma 0-1-6 / adultes volontaires						
n	45	—	49	49	—	48
SC	—		96	100		98
MGT	0		236	563		364
<i>Simultaneous active and passive immunization against hepatitis A studied in a population of travellers - 1993 (157).</i>						
Schéma 0-1-6 / adultes voyageurs						
n	92	—	95	94	—	92
SC	4,3		92,6	100		100
MGT	112		264	538		328

n : nombre de sujets

SC : séroconversion

MGT : moyenne géométrique des titres

	M7	M8	M12	M12,5	M13	M18,5	M24
âge moyen = 31,4 ans (20-56) / hommes 100 %							
	34	—	35	—	—	—	20
	100		100				100
	460		342				252
.....							
âge moyen = 31,4 ans (20-56) / femmes 100 %							
	14	—	16	—	—	—	9
	100		100				100
	813		728				798
.....							
âge moyen = 30,1 ans (19-60) / hommes 100 %							
	34	—	34	—	—	—	13
	100		100				100
	2520		1174				364
.....							
âge moyen = 30,1 ans (19-60) / femmes 100 %							
	15	—	15	—	—	—	11
	100		100				100
	2752		1698				1057
.....							
âge moyen = 30,3 ans (18-49) / hommes 42 % - femmes 58 %							
	45	—	—	—	—	—	—
	100						
	3967						
.....							
âge moyen = 31 ans (17-59) / hommes 47 % - femmes 53 %							
	86						
	100						
	3614						

Tableau V - HAVRIX 720 UE : évaluation de l'immunogénicité. Schéma 0 - 1 - 6 M (suite).

Jour/Mois	J5	J14	M1	M2	M3	M6
<i>Inactivated hepatitis A vaccine : a safety and immunogenicity study in health professionals - 1995 (130).</i>						
Schéma 0-1-6 / professionnels de santé						
n	—	—	78	76	—	75
SC			90	99		95
MGT			305	614		322
Schéma 0-1-12 / professionnels de santé						
n	—	—	73	71	—	70
SC			90	100		97
MGT			273	536		285
<i>Immunization of US soldiers with a two-dose primary series of inactivated hepatitis A vaccine : early immune response, persistence of antibody, and response to a third dose at 1 year - 1995 (47).</i>						
Schéma 0-J14-12 / Militaires						
n	—	70	69	67	—	47
SC		47	97	99		98
MGT		100	232	168		121
Schéma 0-1-12 / Militaires						
n	—	67	10	68	—	52
SC		55	91	100		94
MGT		100	135	230		130
Schéma 0-6-12 / Militaires						
n	—	64	64	63	—	47
SC		53	89	92		72
MGT		113	173	102		106

n : nombre de sujets

SC : séroconversion

MGT : moyenne géométrique des titres

M7	M8	M12	M12,5	M13	M18,5	M24
âge moyen = 30 ans (21-65) / hommes 58 % - femmes 42 %						
75	—	—	—	75	—	69
100				100		98
3133				1596		1021
âge moyen = 29 ans (22-63) / hommes 78 % - femmes 22 %						
69	—	—	—	69	—	62
93				100		100
216				4150		1556
âge moyen = 26,5 ans (19-43) / hommes 95 % - femmes 5 %						
—	46	34	21	26	17	
	87	82	100	100	100	
	129	111	1346	2466	1242	
âge moyen = 26,5 ans (19-43) / hommes 95 % - femmes 5 %						
—	47	28	22	23	18	
	83	75	100	100	100	
	135	82	910	1683	1079	
âge moyen = 26,5 ans (19-43) / hommes 95 % - femmes 5 %						
—	40	30	19	22	13	
	98	100	100	100	100	
	711	420	1169	2193	1327	

Tableau VI - Évaluation de l'immunogénicité de HAVRIX 720 UE - Schéma 0 - 1 - 6 M. Synthèse de 15 études pivots (18)

Mois	M1	M2	M3	M6	M7
Schéma 0-1-2 / adultes volontaires					
n	1280	1281	304	59	48
SC	95,7	99,8	100	100	100
MGT	304	517	1454	796	543
Schéma 0-1-6 / adultes volontaires					
n	1280	1281	—	897	822
SC	95,7	99,8	—	99,4	100
MGT	304	517	—	415	4114

Tableau VII - Évaluation de l'immunogénicité de HAVRIX 720 UE lors d'une immunisation passive concomitante - Schéma 0 - 1 - 6 M.

Vaccination seule			Ig + Vaccination			Ig seules			
<i>Simultaneous passive and active immunization against hepatitis A - 1992 (94).</i>									
146 adultes / âge moyen = 30,3 (18-49) / sex ratio = 0,71*									
	n	SC	MGT	n	SC	MGT	n	SC	MGT
J5	45	0	-	48	100	155	49	100	146
M1	49	96	236	47	100	136	49	100	78
M2	49	100	563	47	100	209	48	88	66
M6	48	98	364	46	96	165	47	0	—
M7	45	100	3967	43	98	2211			

Simultaneous active and passive immunization against hepatitis A studied in a population of travellers - 1993 (157).

279 adultes / âge moyen = 32,2 (17-60) / sex ratio = 0,87**

	n	SC	MGT	n	SC	MGT	n	SC	MGT
J5	92	4,3	112	88	92	80	92	92,4	92
M1	95	92,6	264	90	90	123	94	66	88
M2	94	100	538	90	97,8	226	94	41,5	91
M6	92	100	328	85	96,5	175	—	—	—
M7	86	100	3614	79	100	2488	—	—	—

* administration de 5 ml d'une préparation d'Ig issue de donneurs allemands (taux d'Ac anti VHA compris entre 100 et 200 mUI/ml).

** administration de 2 ml d'une préparation d'Ig issue de donneurs suisses (taux d'Ac anti VHA non précisé).

Certains promoteurs d'études ont évalué l'évolution de la réponse immunitaire chez des personnes recevant une double dose du vaccin à 720 UE lors de la première injection, de manière à raccourcir le délai d'apparition des Ac.

3.6. Evaluation de la réponse immunitaire après administration d'une double dose

Plusieurs études ont étudié le schéma vaccinal incluant une double dose du vaccin à 720 UE lors de la première injection (47, 81, 152).

L'administration simultanée de deux doses de HAVRIX 720 UE, en un seul point d'injection ou en deux endroits distincts permet une séroconversion plus rapide.

Ainsi, à J14, le taux de SC varie entre 68 % et 100 % lorsqu'une double dose est administrée et entre 47 et 85 % lorsqu'une dose unique est utilisée.

Les MGT s'élèvent aussi rapidement, variant entre 391 mUI/ml et 556 mUI/ml à M1 chez les personnes recevant deux fois 720 UE.

Cette immunisation précoce après administration d'une double dose d'HAVRIX 720 UE est donc adaptée à l'indication principale de ce vaccin qui doit assurer une protection contre l'HA chez des voyageurs qui ne planifient pas forcément de longue date leur départ. Ainsi, deux ans après la commercialisation d'HAVRIX 720 UE, le laboratoire SmithKline Beecham a décidé d'arrêter la fabrication de ce vaccin au profit d'HAVRIX 1440 UE.

4. HAVRIX 1440 UE

4.1. Détermination du schéma vaccinal optimal

Les études ayant testé deux doses administrées conjointement du vaccin à 720 UE ayant prouvé la meilleure immunogénicité de ce dosage à M1, le schéma vaccinal optimal pour ce nouveau dosage a été déterminé (Tableau VIII).

Les essais ayant testé le schéma 0-6 (29, 152, 155) montrent qu'un pourcentage important de la population vaccinée est encore protégée à M6 (88 à 98 %). Après l'injection de rappel, le taux de SC est de 100 % et la MGT est multipliée par 10 à 20.

Lorsque l'injection de rappel se fait à M12 (124), le pourcentage de personnes protégées ne varie guère (94 %). Celle-ci permet une séroconversion de l'ensemble de l'échantillon et une augmentation plus importante du taux d'Ac, la MGT étant multipliée par 27.

Ainsi, après l'administration de la première dose du vaccin HAVRIX 1440, un délai de 6 à 12 mois est envisageable pour procéder à l'injection de rappel.

Comme pour tous les vaccins, il a été observé une moins bonne réponse immunitaire chez les hommes (124) et chez les sujets plus âgés (29, 152). Celle-ci reste cependant très satisfaisante.

4.2. Évaluation de la durée de la protection

La durée de la protection n'est actuellement pas rigoureusement établie dans la mesure où les premiers essais cliniques n'ont débuté qu'en 1988. Cependant, des études portant sur une durée de 3 ans ont permis de déterminer, grâce à un modèle mathématique, que la décroissance annuelle du taux d'Ac était d'environ 44 % (43, 155).

Ainsi, plus de 10 ans après le rappel, le taux d'Ac serait suffisant pour maintenir une protection contre l'hépatite A.

Par ailleurs, la durée de la protection est estimée à 5-6 ans si l'injection de rappel n'a pas été effectuée (59, 161).

Remarque: compatibilité avec d'autres vaccins du voyageur

Lors d'une étude allemande (25) regroupant 2036 personnes vaccinées par HAVRIX 720 UE, environ 20 % des sujets ont reçu simultanément un autre vaccin (contre la poliomyélite, le tétanos, la diphtérie, le choléra, la fièvre jaune...). Il n'a pas été noté chez ces sujets de différence en terme d'immunogénicité ou d'effets indésirables concernant le vaccin contre l'HA par rapport aux sujets recevant le vaccin contre l'HA seul.

Une étude de vaccination simultanée contre l'hépatite A et la fièvre jaune confirme ces résultats (123).

5. AVAXIM®

Actuellement AVAXIM® n'a obtenu l'AMM que dans le cadre de la prophylaxie de l'hépatite A chez l'adulte.

5.1. Détermination de la dose optimale

Lors d'une étude (61) 162 personnes de sexe masculin, sans différence dans la répartition par âge dans les groupes (18,3 à 30,9 ans - moyenne : 22,2 ans) ont été randomisés dans 4 bras testant différents dosages du vaccin : 20 Unités Antigéniques (UA), 40 UA, 80 UA et 160 UA.

Une seconde vaccination a été réalisée 6 mois plus tard.

Les résultats sont reportés dans le tableau IX.

Il apparaît clairement que la dose de 160 UA est adaptée pour obtenir une immunisation précoce et suffisamment prolongée pour permettre une injection de rappel à M6.

Tableau VIII - Évaluation de l'immunogénicité de HAVRIX 1440 UE®

Jour/Mois	J14	M1	M6	M7	M9	M12	M13
<i>Vaccin inactivé contre l'hépatite A avec primovaccination en une seule injection : justification et évaluation clinique de la tolérance et de l'immunogénicité - 1994 (152).</i>							
Schéma 0-6 / adultes volontaires / âge 18-62							
n	444	439	417	253			
SC	88,1	98,9	94,7	100			
MGT	293	466	208	4 383			
Schéma 0-12 / adultes volontaires / âge 18-62							
n	444	439	417		151	168	150
SC	88,1	98,9	94,7		95,5	94	100
MGT	293	446	208		195	176	4 775
<i>Hepatitis A vaccine. A new convenient single-dose schedule with booster when long-term immunization is warranted - 1994 (155).</i>							
Schéma 0-6 / adultes volontaires / âge 18-40							
n	151	144	147	143			
SC	96	100	98	100			
MGT	155	380	125	3 090			
<i>Immunogénicité et tolérance d'un vaccin contre l'hépatite A administré chez des adultes selon un schéma de vaccination prévoyant une primovaccination par injection unique puis un rappel 6 mois plus tard - 1994 (29).</i>							
Schéma 0-6 / adultes volontaires / âge 20-39							
n	113	110	108	103			
SC	90	97	94	100			
MGT	282	589	181	3 629			
Schéma 0-6 / adultes volontaires / âge 40-62							
n	60	65	65	64			
SC	77	97	88	100			
MGT	262	357	206	2 320			

n : nombre de sujets

SC : séroconversion

MGT : moyenne géométrique des titres

Tableau IX - Détermination de la dose optimale de AVAXIM® - Schéma 0, 6 mois (61).

Jour/Mois	J14				M1			
	20	40	80	160	20	40	80	160
Posologie (UA)								
n	43	39	39	41	43	39	39	40
SC	18,6	35,9	79,5	78,1	81,4	89,7	100	100
MGT	10	15	33	43	36	48	72	95
	M6				M6 + 14J			
n	43	37	39	38	43	38	39	38
SC	74,4	78,4	97,4	100	100	100	100	100
MGT	34	45	74	113	593	932	2 350	3 828

n : nombre de sujets

SC : séroconversion

MGT : moyenne géométrique des titres

Tableau X - Évaluation de l'immunogénicité de AVAXIM® - Schéma 0, 6 mois.

Jour/Mois	J14	M1	M2	M6	M6+J14
<i>Immunogenicity and safety of a new inactivated hepatitis A vaccine : a clinical trial with comparison of administration route - 1996 (57).</i>					
Comparaison des voies d'administration / âge moyen = 31,4 (19-53) / hommes 39 %					
<i>a) Intramusculaire</i>					
n	—	39	—	45	43
SC	—	100	—	97,8	100
MGT	—	211	—	158	3 152
<i>b) Sous-cutanée</i>					
n	—	40	—	44	42
SC	—	97,5	—	100	100
MGT	—	166	—	152	2 082
<i>c) Injecteur sans aiguille</i>					
n	—	40	—	45	43
SC	—	100	—	100	100
MGT	—	305	—	251	3 727

n : nombre de sujets

SC : séroconversion

MGT : moyenne géométrique des titres

L'évolution du taux d'Ac après vaccination est similaire à celle observée avec HAVRIX®, bien que la MGT avant la dose de rappel soit plus faible.

Ceci peut s'expliquer. D'une part, le recrutement est exclusivement masculin : or celui-ci est reconnu comme étant moins bon répondeur que les femmes. D'autre part, il a été suspecté que cette étude, réalisée avant une fabrication industrielle du vaccin, avait utilisé des lots de formulation non optimale (156). De plus, le dosage des Ac étant réalisé pour les deux vaccins avec des méthodes différentes, une comparaison quantitative trop poussée n'est pas raisonnable.

5.2. Evaluation de l'immunogénicité

* Généralités

Le récent développement d'AVAXIM® - les premiers lots en vu d'essais pré-cliniques ont été fabriqués en juillet 1991- explique que peu d'études aient déjà été publiées.

Le tableau X (page 31) reprend les résultats des 4 essais actuellement publiés qui explorent différentes situations :

- comparaison des différentes voies d'administration du vaccin utilisé seul (57),
- comparaison entre différents lots de vaccin (156),
- comparaison AVAXIM® versus HAVRIX 720 UE (65),
- interférence avec l'administration concomitante d'Ig (164).

Lors de tous ces essais, un rappel de vaccination a été systématiquement réalisé au 6^{ème} mois.

Ces études montrent la bonne immunogénicité de d'AVAXIM®, quel que soit le lot, dès la deuxième semaine. Selon les études le taux de SC est d'au moins 76,1 % à J14 et souvent supérieur à 90 % (Tableau X).

À M6, les sujets sont généralement encore protégés. Le rappel de vaccination à ce moment là permet une très forte augmentation de la MGT. Néanmoins, aucune étude n'explore la possibilité de porter le délai de l'injection de rappel à 12 mois. Le rappel est donc fixé à 6 mois.

Une recherche des Ac neutralisants a été réalisée au cours d'un essai (65). Comme pour HAVRIX®, il existe une bonne corrélation entre l'augmentation de leur taux et la réponse immunitaire globale.

L'administration concomitante d'Ig entraîne, comme pour HAVRIX®, une baisse de la réaction immunitaire (164).

Une différence significative de la réponse au vaccin en fonction du sexe et de l'âge a pu être observée (65).

Par ailleurs, bien que n'ayant pas suffisamment de recul quant à son utilisation, la durée de la protection d'AVAXIM® est estimée à au moins 10 ans, puisque les MGT à M6 sont similaires à celles observées avec HAVRIX 1440 UE (155).

* Comparaison AVAXIM® - HAVRIX® 1440

Une seule étude, randomisée et en ouvert est actuellement en cours de réalisation pour comparer AVAXIM® et HAVRIX® 1440 UE (165). Quatre cent vingt trois personnes ont été incluses. Les deux groupes sont comparables en terme de sex ratio et d'âge.

Les Ac des volontaires sont dosés par la méthode RIA modifiée.

Quatorze jours après la première injection, les taux de SC et les MGT sont du même ordre (SC : 96 % pour AVAXIM® versus 87 % pour HAVRIX®, MGT 53 mUI/ml versus 37 mUI/ml).

Remarque : certains auteurs retrouvent un taux de 96 % pour HAVRIX à J14 (61).

À la huitième semaine le taux de SC est équivalent avec les deux vaccins.

Il faudra encore certainement de longues années avant qu'une éventuelle différence entre l'immunogénicité de ces vaccins soit mise en évidence, et il est peu probable qu'il y ait un retentissement en terme de protection des populations.

D'un point de vue plus pratique, il serait aussi intéressant de connaître la réponse de l'individu dont la primo vaccination a été réalisée avec l'un des vaccins et l'injection de rappel avec l'autre (96).

■ Efficacité clinique

Trois études réalisées avec le vaccin HAVRIX permettent d'apprécier l'effet protecteur de celui-ci.

— 1. Prévention de l'apparition d'une hépatite A —

Une étude randomisée en double aveugle a été réalisée en Thaïlande, sur un effectif d'environ 40 000 écoliers (77) : 19 037 enfants ont reçu HAVRIX 360 UE selon un schéma 0-1-12 et 19 120 enfants ont servi de contrôle, recevant un vaccin contre l'hépatite B.

Avant la dose de rappel à M12, seuls 2 enfants vaccinés contre l'HA ont développé cette maladie, versus 32 dans le groupe contrôle. L'efficacité du vaccin a ainsi été estimée avant rappel à 94 %.

Tableau X - Évaluation de l'immunogénicité de AVAXIM®

Mois	J14	M1	M2	M6	M6+J14
<i>Clinical development of a new inactivated hepatitis A vaccine - 1996 (156).</i>					
Comparaison de lots / âge moyen = NR / sex ratio NR					
<i>a) Lot 1</i>					
n	75	—	—	—	—
SC	93,3	—	—	100	100
MGT	73	—	—	216	5 062
<i>b) Lot 2</i>					
		n	72	—	—
SC	91,7	—	—	100	100
MGT	68	—	—	176	4 026
<i>c) Lot 3</i>					
n	63	—	—	—	—
SC	98,4	—	—	100	100
MGT	82	—	—	197	5 636
<i>Immunogenicity and safety of a new inactivated hepatitis A vaccine in a comparative study - 1995 (65).</i>					
Comparaison AVAXIM® - HAVRIX 720®					
n	306	—	278	306	306
SC	76,1	—	100	99	100
MGT	31	—	162	244	3 163
Comparaison AVAXIM® - HAVRIX 1440®					
n	302	—	287	306	303
SC	93,4	—	99,3	99,7	100
MGT	59	—	138	279	4 189
<i>Does immunoglobulin interfere with the immunogenicity to Pasteur Mérieux inactivated hepatitis A vaccine? - 1997 (164).</i>					
AVAXIM® + Ig / âge moyen = 31,1 (20-45) / hommes 62,5 %					
n	—	34	37	39	—
SC	—	100	100	97,4	—
MGT	—	307	154	220	—
AVAXIM® / âge moyen = 31,1 (20-45) / hommes 62,5 %					
n	—	34	33	39	—
SC	—	589	100	100	—
MGT	—	100	333	446	—
<i>Good immunogenicity of GBM strain inactivated hepatitis A vaccine in healthy male adults. - 1995 (61).</i>					
n	41	40	40	—	—
SC	78,1	100	100	—	—
MGT	43,3	94,6	83,8	—	—

n : nombre de sujets

SC : séroconversion

MGT : moyenne géométrique des titres

Après l'injection de rappel, le suivi s'est prolongé sur une année et aucun enfant vacciné contre l'HA n'a contracté la maladie *versus* 6 chez les enfants non vaccinés contre l'HA.

Ainsi, l'efficacité globale du vaccin s'élève à 95 %.

Par ailleurs, les auteurs précisent que les enfants infectés du groupe vaccin ont développé une HA atypique alors que ceux du groupe contrôle présentait des symptômes aigus. La durée moyenne de la maladie a été de 3 jours (2-4) dans le premier groupe, contre 5,9 jours (3-14) dans le second. De même, le taux moyen des ALAT a été respectivement 58 U/l (45-70) et 827 U/l (48-3 310) dans ces deux groupes.

2. Contrôle des épidémies d'hépatite A

Deux expériences de contrôle d'épidémie d'hépatite A ont été rapportées.

* **La première épidémie** s'est située en Alaska où 554 cas d'HA ont été recensés au cours d'une période de 12 mois (102). Après vaccination par une dose unique d'HAVRIX 1440 UE d'environ 5000 sujets, soit environ 70 % des personnes susceptibles, l'incidence des cas symptomatiques a diminué rapidement, dès la 3^{ème} semaine suivant la campagne. Après 5 semaines, aucun cas d'HA n'a été observé chez les personnes vaccinées.

De plus, après 2 mois, plus aucun cas d'HA n'a été déploré chez les sujets non vaccinés, signant ainsi l'interruption de la propagation du virus dans la population.

* **La deuxième épidémie** a touché environ 5 000 personnes de deux villages voisins de Slovaquie (121).

Pendant plus d'un an, 121 cas d'HA ont été déclarés, majoritairement chez des enfants de moins de 15 ans.

Le nombre de doses vaccinales étant limité, il a été décidé de ne vacciner que les enfants séronégatifs n'ayant pas reçu d'Ig. Ainsi, environ 400 enfants ont reçu 2 doses d'HAVRIX 360 UE à un mois d'intervalle.

Du début de la vaccination à la fin de l'épidémie seul un enfant vacciné a présenté une HA de forme anictérique, alors que 8 cas se sont déclarés chez les écoliers non vaccinés. L'épidémie dans cette communauté s'est éteinte 2 mois après l'administration de la seconde dose vaccinale.

* Conclusion

La vaccination préventive contre l'HA de personnes ciblées, et notamment les enfants, semble une bonne alternative pour enrayer des épidémies communautaires, notamment dans les institutions pour enfants handicapés (dont certaines sont particulièrement exposées au risque de transmission oro-fécale) (91).

EFFETS INDÉSIRABLES

En bref. La tolérance des vaccins contre l'HA est comparable à celle des autres vaccins inactivés accompagnés d'un stimulant de l'immunité (hydroxyde d'aluminium).

Il a été observé :

- des réactions locales : légère douleur, érythème et induration au point d'injection,
- des réactions générales : maux de tête, fièvre modérée, asthénie, myalgies, troubles digestifs.

Ces effets indésirables sont le plus souvent discrets et transitoires.

La tolérance des vaccins contre l'HA, aussi bien locale que générale, apparaît, au vu des études cliniques, satisfaisante.

Elle est comparable à celle des autres vaccins inactivés.

■ Réactions locales

Une légère douleur, un érythème et une induration au point d'injection sont les réactions locales les plus fréquemment rencontrées.

Les réactions locales paraissent assez fréquentes, mais il est difficile de dire si elles sont plus fréquentes qu'avec les autres vaccins à virus inactivés accompagnés d'un stimulant de l'immunité (hydroxyde d'aluminium), notamment les vaccins contre l'hépatite B (18).

■ Réactions générales

Des maux de tête, une fièvre modérée, de l'asthénie ainsi que des myalgies et des troubles digestifs ont également été signalés (3, 8, 59, 166).

Ces effets indésirables, comme les effets locaux, sont le plus souvent discrets et transitoires, disparaissant dans les 24 heures.

L'incidence de ces réactions diminue avec la deuxième injection (16, 17, 18, 166).

■ Tolérance d'HAVRIX® 1440

Au cours des essais cliniques menés chez l'adulte avec HAVRIX®, 55 259 doses ont été injectées entraînant 4 869 effets indésirables (Tableau XI) (18).

Tableau XI : Tolérance d' HAVRIX® 1440.

Symptômes	(%)
Réactions générales	
Fièvre	4,0
Maux de tête	8,9
Malaise	5,7
Troubles digestifs	5,6
Fatigue	9,1
Réactions locales	
Douleur	34,7
Induration	7,8
Rougeur	5,9
Enflure	5,1

Dans un rapport de pharmacovigilance, un taux de 13 effets indésirables pour 10 000 vaccinations a été établi (156).

■ Tolérance d'AVAXIM®

En raison du caractère plus récent des études cliniques, le nombre de sujets vaccinés avec AVAXIM® est moins important et l'évaluation des effets indésirables moins documentée (Tableau XII) (166).

Tableau XII : Tolérance d' AVAXIM®

Symptômes	Vaccinés ayant présenté une réaction (%)	
	Après la primo-injection (n =1998)	Après l'injection de rappel (n = 1804)
Réactions générales		
Fièvre	5,2	1,9
Maux de tête	9,6	4,8
Myalgies - Arthralgies	10,4	5,5
Troubles digestifs	6,0	13,5
Fatigue	2,6	6,8
Réactions locales		
Douleur	11,9	9,0
Hématome	1,0	0,5
Rougeur	0,5	0,5

■ Étude comparative

Une étude clinique, randomisée, menée en France et au Royaume-Uni a montré en terme de tolérance une différence significative entre HAVRIX® 1440 et AVAXIM® : réactions générales 32,3 % *versus* 19,2 % et réactions locales 30 % *versus* 15 % (165).

Ces résultats en faveur d'AVAXIM® pourraient s'expliquer d'une part par la différence de concentrations en hydroxyde d'aluminium (1,44 mg pour HAVRIX® contre 0,87 mg pour AVAXIM®) et d'autre part par l'écart entre les volumes injectés (0,5 ml *versus* 1 ml respectivement). De plus l'étude n'a pas été réalisée en aveugle ce qui ne permet pas de tirer des conclusions rigoureuses de cette comparaison (8).

■ Autres effets indésirables

* *Une augmentation du taux des transaminases* a été observée au cours de certaines études mais sans conséquence clinique (95, 148). D'ailleurs, dans d'autres études ce taux n'a pas varié (3, 5, 8, 13).

* *Les données de pharmacovigilance ont mis en évidence d'autres effets indésirables :*

- un cas d'encéphalopathie chez un patient de 27 ans après ayant une troisième dose d'HAVRIX® ; après un traitement par aciclovir, les troubles neurologiques ont complètement régressé en 2 jours (76),
- des atteintes nerveuses périphériques, peut-être liés à une association vaccinale,
- une vascularite à complexes immuns s'accompagnant de fièvre, d'arthralgies et de pétéchies chez un jeune homme de 24 ans, 9 jours après une primo-injection d'HAVRIX® 1440 ; la guérison fut spontanée en quelques jours (21),
- des épisodes anaphylactiques ainsi qu'un syndrome de Guillain-Barré, mais la relation entre ces manifestations et l'administration du vaccin contre l'HA n'est pas certaine (96).

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

En bref. Les vaccins contre l'HA ne semblent pas indiqués dans les pays en voie de développement en raison de l'immunité de la population précocement acquise.

Ils le sont par contre dans les pays industrialisés, où de plus en plus de sujets - exposés à un risque important de contamination, ou voyageant en zone d'endémie -, sont touchés et présentent des tableaux cliniques parfois préoccupants.

Les schémas vaccinaux sont les suivants :

- 1) adulte : HAVRIX® 1440 = 0 - 6/12 mois ; AVAXIM® = 0 - 6 mois ;
- 2) enfant : HAVRIX® 360 : 0 - 1 - 6/12 mois ;
- 3) rappel tous les 10 ans

Les vaccins contre l'HA doivent être administrés en IM dans le muscle deltoïde et à la face de la cuisse chez le très jeune enfant.

■ Indications - stratégies vaccinales

Les indications des vaccins contre l'HA sont différentes d'un pays à un autre en fonction de leur épidémiologie.

Deux cas de figure sont à distinguer.

* *Dans les pays en voie de développement*, caractérisés par une forte endémicité, un programme de vaccination contre l'HA ne paraît pas justifié en raison d'une immunité acquise précocement et compte-tenu de la bénignité de la maladie et du coût de la vaccination.

* *Dans les pays industrialisés*, considérée pendant longtemps comme une maladie bénigne et infantile, l'HA a vu, ces dernières années, son épidémiologie se modifier profondément. De plus en plus les adultes sont touchés et présentent des tableaux cliniques parfois préoccupants. Afin de définir les populations à vacciner, il faut non seulement prendre en compte ces critères épidémiologiques et cliniques mais aussi envisager l'impact économique.

Le coût moyen d'une HA chez l'adulte a été évalué en 1994 à 11 789 F, au cours d'une étude menée en France, sur 92 patients atteints d'HA (42).

Compte tenu du caractère bénin de l'HA, ce coût, qui inclut des coûts médicaux directs (traitement de l'infection) et des coûts indirects (perte de journées de travail), peut paraître élevé et plaide en faveur d'une campagne de vaccination systématique de la population. Néanmoins, ces vaccins sont onéreux et ne sont pas remboursés par la Sécurité Sociale. C'est pourquoi leur utilisation se limite, pour l'instant, à la vaccination des individus exposés à un risque important de contamination (26, 39, 41, 42, 62, 135, 149, 153, 154, 166).

* *Le calendrier vaccinal 1996-1997* (6) qui reprend les recommandations du calendrier vaccinal édité en 1995 (9) propose la vaccination contre l'HA aux sujets exposés professionnellement (Calendrier vaccinal 95, Calendrier vaccinal 96-97). L'HA est d'ailleurs inscrite depuis 1967 au tableau des maladies professionnelles (55, 56).

La vaccination est recommandée chez :

- les personnels de crèches, d'écoles maternelles, d'internats, d'institutions pour handicapés,
- les éboueurs, les égoutiers, les agents d'assainissement et les plombiers,
- les personnels de santé travaillant dans des services pédiatriques, les techniciens de laboratoire,
- les personnels de la restauration et de l'industrie alimentaire ; cette recommandation a été rajoutée par rapport au calendrier vaccinal 1995,
- les adultes non immunisés voyageant en zone d'endémie,

- les jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapée,

- les personnes exposés à des risques particuliers (hémophiles, polytransfusés, toxicomane IV, homosexuel).

* Cas des voyageurs en zone d'endémie

La vaccination est également recommandée à tous les voyageurs (civils ou militaires) se rendant en zone d'endémie où l'hygiène et les conditions sanitaires sont précaires. L'HA apparaît être la plus fréquente des infections du voyageur pouvant être prévenu par la vaccination (139, 140, 141, 142, 143).

Plusieurs facteurs sont à considérer : le pays de destination, les conditions et la durée du voyage, l'âge du sujet, la fréquence des voyages et les risques d'exposition antérieure.

Le risque encouru est maximal (20 ‰) pour le voyageur qui séjourne dans des régions retirées et selon les conditions de vie des autochtones. Lorsque ces conditions sont meilleures, le risque est estimé de 3 à 6 ‰.

Plus la durée et la fréquence des voyages sont importantes, plus le risque est élevé.

D'ailleurs, une étude, publiée en 1994, a montré que la vaccination des sujets de l'Armée Britannique est efficace si ces derniers effectuent plusieurs opérations militaires au cours de leur incorporation (79).

En outre, l'âge est un facteur prépondérant puisque la proportion de sujets présentant des Ac protecteurs augmente avec l'âge. Il est d'ailleurs possible de faire une recherche d'Ac chez les personnes de plus de 40 ans et de réserver la vaccination aux seules non immunisées. Cependant, le coût de cette recherche (côtée B70) doit être inclus dans le coût global de la vaccination (56, 62, 89, 99, 106, 124, 140, 141, 142, 143).

* Cas des sujets en contact avec un cas déclaré

Compte-tenu de la non disponibilité actuelle des Ig IM en France, il n'existe plus aucune mesure préventive spécifique contre l'HA dans l'entourage d'un cas déclaré.

Dans ce contexte et compte-tenu de l'efficacité du vaccin, l'intérêt de la vaccination des personnes en contact avec un sujet infecté, notamment les parents ayant un enfant infecté, devrait être évalué.

* Cas des enfants voyageurs

Actuellement, la vaccination contre l'HA n'est recommandée que pour les enfants âgés de plus de 10 ans. Néanmoins des travaux récents ont rapportés des cas d'hépatite A fulminante chez de très jeunes enfants (moyenne d'âge 6,5 ans) ayant voyagé ou ayant été en contact avec des personnes revenant d'une zone d'endémie (46, 67, 92).

Concernant plus spécifiquement le rôle des enfants dans la transmission du virus, les épidémies communautaires rapportées en automne sont souvent à rattacher aux enfants originaires d'un pays de haute endémicité, qui se contaminent en été à l'occasion d'un voyage dans leur pays d'origine. La séquence des événements observés - contage pendant les vacances d'été, épidémie décalée d'un mois dans la fratrie et chez les camarades scolaires, puis cas observés chez des camarades (40) - souligne le rôle des enfants en tant que réservoirs et agents de transmission du VHA à la communauté, y compris aux adultes.

* *Cas des sujets atteints de pathologies hépatiques*

La vaccination contre l'HA peut également s'adresser aux sujets atteints de pathologies hépatiques. En effet, le taux de mortalité par le VHA est significativement plus important chez les porteurs chroniques du virus de l'hépatite B ainsi que chez les personnes atteintes d'autres affections hépatiques (11, 86, 159).

* *Lors d'épidémies d'HA, une vaccination rapide et précoce* de la population pourrait être envisagée afin de maîtriser la transmission du VHA (23, 121).

■ Schéma vaccinal (10, 19, 30, 31, 166) Tableau XIII

1. Chez l'adulte

1.1. HAVRIX®

L'importante réponse immunitaire observée dès le 14^{ème} jour après l'administration d'une dose d'HAVRIX® 1440 permet d'effectuer, chez l'adulte, une seule dose de rappel 6 à 12 mois après la première injection.

Aucune recommandation particulière n'a été avancée quant au choix entre ces deux dates, puisque le taux d'AC reste suffisant entre le sixième et le douzième mois. Cependant, un espacement important entre les deux injections permet d'obtenir, à la fin de la vaccination, un taux d'Ac protecteurs à plus long terme. La susceptibilité individuelle et le degré d'observance de la personne vaccinée sont certainement les paramètres à prendre en compte pour réaliser le rappel.

1.2. AVAXIM®

AVAXIM® : enfant de plus de 15 ans ; l'injection de rappel doit se faire 6 mois après la primovaccination.

2. Chez l'enfant

Chez l'enfant (HAVRIX®), deux injections à 1 mois d'intervalle avec un rappel 6 à 12 mois après la première injection sont nécessaires pour assurer une séroprotection.

3. Rappel

Afin de maintenir un taux séroprotecteur, une injection de rappel sera effectuée tous les 10 ans puisque l'immunité obtenue après 2 injections a été évaluée à 10 ans (151, 166).

Tableau XIII : Schémas vaccinaux

Adulte	Enfant
HAVRIX® 1440 0 - 6*	HAVRIX® 360 0 - 1 - 6*
AVAXIM® 0 - 6	
Rappel tous les 10 ans	Rappel tous les 10 ans

* l'injection peut être effectuée entre 6 à 12 mois après la première injection

■ Voies d'administration (57, 75, 166)

HAVRIX® et AVAXIM® doivent être administrés par voie intramusculaire (VIM) dans le muscle deltoïde et à la face de la cuisse chez le très jeune enfant.

Néanmoins une étude menée chez 147 adultes VHA-séro-négatifs ayant reçu AVAXIM® selon 3 modes d'administration différents (injection intramusculaire, injection sous-cutanée, administration à l'aide d'un injecteur sans aiguille) a montré que l'immunisation obtenue était satisfaisante.

Il est toutefois préférable d'utiliser la VIM car elle est plus immunogène et possède un meilleur profil de tolérance.

■ Interactions médicamenteuses

1. Immunoglobulines

L'administration simultanée d'immunoglobulines non spécifiques IM avec ces vaccins a été possible tant qu'elles ont été distribuées.

Les taux de séroprotection ne sont pas modifiés, cependant, les titres d'anticorps sont inférieurs à ceux obtenus lorsque la vaccination était pratiquée seule (3, 5, 8, 166).

Pour les patients désirant une protection rapide cette administration simultanée est intéressante, néanmoins il faut réaliser la dose de rappel plus tôt (94). Depuis le retrait du marché de ces immunoglobulines, l'administration d'immunoglobulines polyvalentes ne peut être envisagée en raison du risque lié à ces produits.

Ainsi, la prophylaxie post-exposition n'est plus recommandée actuellement.

2. Autres vaccins

Les vaccins contre l'HA ne doivent pas être mélangés à d'autres vaccins mais ils peuvent être administrés simultanément avec la plupart des vaccins (fièvre typhoïde, fièvre jaune, diphtérie, tétanos, polio, choléra) à condition d'utiliser deux sites d'injection différents. Cela peut être intéressant chez les personnes devant se rendre à court terme dans des zones d'endémie (10, 25, 39, 123).

Enfin, ils peuvent être administrés simultanément avec les vaccins recombinants contre l'hépatite B (58). Une étude comparative d'immunogénicité, chez 165 sujets sains, a montré qu'une vaccination simultanée avec HAVRIX® et ENGERIX® ne modifiait pas le taux de séroconversion ni le profil de tolérance (14).

■ Contre-indications

- Infections fébriles sévères
- Hypersensibilité connue à l'un des constituants du vaccin ou apparue après une injection du vaccin.

■ Mises en garde, précautions d'emploi

- Lorsque la vaccination est pratiquée chez des sujets VHA-séropositifs, il y a une réponse immunitaire anamnestic et la tolérance du vaccin n'est pas modifiée (156).
- Chez des patients sous dialyse ou des sujets présentant une insuffisance du système immunitaire, des administrations répétées du vaccin sont recommandées pour assurer un taux d'anticorps protecteurs.
- Comme pour tous vaccins injectables susceptibles d'induire une éventuelle réaction anaphylactique immédiate, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié (solution d'adrénaline injectable).
- Il ne faut jamais administrer les vaccins contre l'hépatite A par voie intraveineuse.

■ Grossesse - allaitement

L'effet des vaccins contre l'HA sur le développement foetal n'a pas été évalué. Comme pour tous les vaccins inactivés, il ne faut pas s'attendre à observer des effets indésirables chez le foetus. L'utilisation chez la femme enceinte nécessite de mettre en balance les avantages escomptés et les risques éventuels.

L'effet de l'administration des vaccins contre l'HA chez la femme qui allaite n'a pas été étudié ; toutefois, l'allaitement ne constitue pas une contre-indication.

CONCLUSION

AVAXIM® et HAVRIX®, les deux vaccins actuellement disponibles en France, ont démontré leur efficacité et leur innocuité.

Selon une étude comparative, AVAXIM® pourrait présenter une immunogénicité plus élevée avant la huitième semaine (après le taux de SC est équivalent avec les deux vaccins), et une meilleure tolérance (peut-être due au plus faible volume injecté) ; mais cette étude n'a pas été réalisée en aveugle ce qui ne permet pas de tirer des conclusions rigoureuses de cette comparaison dans la pratique quotidienne (8).

Le schéma vaccinal proposé pour AVAXIM® est plus contraignant puisque l'injection de rappel ne peut s'effectuer qu'à 6 mois. En outre, il n'y a pas actuellement de forme pédiatrique de ce vaccin.

Au vu des connaissances actuelles et depuis le retrait du marché des immunoglobulines non spécifiques, tout voyageur, séronégatif vis-à-vis du VHA, désireux de voyager en zone de forte ou de moyenne endémicité, devrait être vacciné contre l'HA.

Compte-tenu de la gravité de la maladie chez l'adulte mais également chez l'enfant, la vaccination pourrait être proposée aux sujets à risque, d'autant que les jeunes enfants peuvent être porteurs de virus et ainsi provoquer des épidémies d'HA chez les adultes et les enfants dans les crèches, les garderies et autres institutions (143).

D'autres groupes à risque ont été identifiés pour lesquels cette vaccination est fortement recommandée, en particulier les porteurs chroniques des virus B et/ou C. Il ne faut pas oublier que l'HA est une maladie professionnelle n'évoluant pas comme l'hépatite B vers la chronicité, mais pouvant évoluer vers une forme fulminante mortelle.

Le domaine de la vaccination contre l'HA est en pleine évolution : outre les autres vaccins contre l'HA commercialisés dans le monde, des recherches s'orientent vers de nouveaux types de vaccins non inactivés et vers des vaccins combinés (100).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - Anonyme. Outbreak of hepatitis A. Shanghai Weekly Epidemiol Rec 1988 ; **63** : 91.
- 2 - Anonyme. Hepatitis A : a vaccine at last. Lancet 1992 ; **339** : 1198-9.

- 3 - Anonyme. HAVRIX®. Rev Prescr 1993 ; **13** (134) : 570-2.
- 4 - Anonyme. Prevention and control of hepatitis A. Drug Therap Bull 1994 ; **32** (2) : 9-11.
- 5 - Anonyme. Prévention des hépatites virales en France. Rev Prescr 1994 ; **14** (146) : 728-32.
- 6 - Anonyme. Calendrier vaccinal 1996-1997. BEH 1996 ; **35** : 151-2.
- 7 - Anonyme. Vaccin contre l'hépatite A. Med Lett 1995 ; **17** (14) : 61-2.
- 8 - Anonyme. Vaccin hépatite A. Rev Prescr 1997 ; **17** (175) : 478-9.
- 9 - Anonyme. Calendrier vaccinal 1995. BEH 1995 ; **2** : 5-6.
- 10 - Anonyme. Vaccin contre l'hépatite A. Lett Infect 1996 ; **XI** (9) : 246.
- 11 - Akriviadis EA, Redeker AG. Fulminant hepatitis A in intravenous drug users with chronic liver disease. Ann Intern Med 1969 ; **110** : 838-9.
- 12 - Altman C, Molinié C, de la Soudrière S, Denée JM, Buisson Y, Buffet C. Hépatite virale A d'évolution prolongée de l'adulte. Gastroenterol Clin Biol 1996 ; **20** : 42-6.
- 13 - Ambrosch F, Andre FE, Delem A et al. Simultaneous vaccination against hepatitis A and B : results of a controlled study. Vaccine 1992 ; **10** (Suppl 1) : S142-5.
- 14 - Ambrosch F, Wiedermann G, Andre F, Delem A et al. Etude clinique et immunologique d'un nouveau vaccin associé contre l'hépatite A et l'hépatite B. J Med Virol 1994 ; **44** : 452-6.
- 15 - Andre FE. Inactivated candidate vaccines for hepatitis A. Prog Med Virol 1990 ; **37** : 72-95.
- 16 - Andre FE. Approaches to a vaccine against hepatitis A : Development and manufacture of an inactivated vaccine. J Infect Dis 1995 ; **171** (suppl 1) : S33-9.
- 17 - Andre FE. Le vaccin contre l'hépatite A : développement, production, sécurité et efficacité. JAMA 1992 ; **HS** : 13-5.
- 18 - Andre FE, D'Hondt E, Delem A, Safary A. Clinical assessment of the safety and efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine : rationale and summary of findings. Vaccine 1992 ; **10** (suppl 1) : S160-7.
- 19 - Aufrere A. La prévention vaccinale. Hépatite A : les risques professionnels 21 Juin 1995 ; 5èmes Journées de Médecine du Travail.
- 20 - Balcarek KB, Bagley MR, Pass RF, Schiff ER, Krause DS. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in preschool children. J Infect Dis 1995 ; **171** (suppl 1) : S70-2.
- 21 - Bani Sadr F, Gueit I, Humbert G. Vascularitis related to hepatitis A vaccination. Clin Infect Dis 1996 ; **22** : 596.
- 22 - Barbara JA, Howell DR, Briggs M, Parry JV. Post-transfusion hepatitis A. Lancet 1982 ; 738.
- 23 - Begue P, Bernuau J, Courouce et al. La prévention de la transmission du virus de l'hépatite A en situation épidémique. BEH 1996 ; **50** : 219-24.
- 24 - Berthelot P. Hépatite virale A : une épidémiologie mouvante qui va faire changer nos concepts. Gastroenterol Clin Biol 1992 ; **16** : 669-70.
- 25 - Bienzle U, Bock HL, Kruppenbacher JP, Hofmann F, Vogel GE. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine administered according to two different schedules and the interference of other «travellers» vaccines with the immune response. Vaccine 1996 ; **14** (6) : 501-5.
- 26 - Black ME, Begg N, Behrens RH. Hepatitis A vaccination. Lancet 1992 ; **340** : 244.
- 27 - Blondel D. Multiplication des virus. Virol Méd, E.M. Inter, Chapitre II : 39-55.
- 28 - Brewer MA, Edwards KM, Decker MD. Who should receive hepatitis A vaccine ? Pediatr Infect Dis J 1995 ; **14** : 258-60.
- 29 - Briem H, Safary A. Immunogénicité et tolérance d'un vaccin contre l'hépatite A administré chez des adultes selon un schéma de vaccination prévoyant une primovaccination par injection unique puis un rappel 6 mois plus tard. J Med Virol 1994 ; **44** : 443-5.
- 30 - Buisson Y. A qui s'adresse la vaccination contre l'hépatite A en 1995 ? Gastroenterol Clin Biol 1995 ; **19** : 745-6.
- 31 - Buisson Y. Faut-il vacciner contre l'hépatite A ? Lett Infect 1993 ; **VIII** (15) : 496-8.
- 32 - Buisson Y. Epidémiologie générale, aspects cliniques et indications générales de la vaccination. Hépatite A : les risques professionnels 21 Juin 1995 ; 5èmes Journées de Médecine du Travail.
- 33 - Buisson Y. Prévalence des anticorps anti-VHA chez les jeunes militaires. JAMA 1992 ; **HS** : 6-8.
- 34 - Buisson Y. Les virus des hépatites A et E. in « Les virus transmissibles par le sang ». Ed John Libbey Eurotext, 1996 ; 95-104.
- 35 - Buisson Y. Présentation au colloque «Le risque épidémique en Europe aujourd'hui», organisé par la Ligue Française pour la Prévention des Maladies Infectieuses et le Réseau National de Santé Publique ; Paris, 3 avril 1997.
- 36 - Buisson Y, Joussemet M, Schill H et al. Épidémiologie et prophylaxie de l'hépatite A. Med Trop 1994 ; **54** : 9S-13S.
- 37 - Buisson Y, Roué R, Molinié C et al. Hepatitis A virus infections in the French army : epidemiology and prophylaxis. Proceeding of the International Symposium on Enterically transmitted hepatitis viruses. Y. Buisson, P. Coursaget and M. Kane, editors. La Simarre, Joué-lès-Tours (France) 1996 : 78-84.

- 38 - Cadilhac P, Roudot-Thoraval F. Evaluation du risque de contamination, par le virus de l'hépatite A, du personnel travaillant en égouts : enquête transversale. *BEH* 1994 ; **31** : 139-41.
- 39 - CDC Licensure of inactivated hepatitis A vaccine and recommendations for use among international travelers. *MMWR* 1995 ; **44** (29) : 559-60.
- 40 - Chossegros P, Chevallier P, Ritter J et al. Décroissance importante de l'incidence des hépatites A et B de 1993 à 1991. *Gastroenterol Clin Biol* 1993 ; **17** : A41.
- 41 - Chossegros P, Chevallier P, Ritter J, Trepo C, Sepetjean M. Coût des hépatites aiguës A de l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol* 1993 ; **17** : A 158.
- 42 - Chossegros P, Chevallier P, Ritter J, Trepo C, Sepetjean M. Coût en France des hépatites A aiguës de l'adulte. *Press Méd* 1994 ; **23** (12) : 5613.
- 43 - Clemens R, Safary A, Hepburn A, Roche C, Stanbury WJ, Andre FE. Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. *J Infect Dis* 1995 ; **171** (suppl 1) : S44-9.
- 44 - Cliver DO. Vehicular transmission of hepatitis A. *Pub Health Rev* 1985 ; **13** : 285-92.
- 45 - Corpechot C, Cadranel JF, Hoang C et al. Hépatite virale A cholestatique de l'adulte. Étude clinique, biologique et histopathologique de 9 cas. *Gastroenterol Clin Biol* 1994 ; **18** : 743-50.
- 46 - Debray D, Dubuisson C, Devictor D, Fabre M, Bernard O. Live failure in children with hepatitis A. 15th annual meeting of the european society for paediatric diseases. *ESPID*. 21st-23rd may 1997.
- 47 - Defraites RF, Feighner BH, Binn LN et al. Immunization of US soldiers with a two-dose primary series of inactivated hepatitis A vaccine : early immune response, persistence of antibody, and response to a third dose at 1 year. *J Infect Dis* 1995 ; **171** (suppl 1) : S61-9.
- 48 - Deloince R, Leveque F, Crance JM, Trepo C. Épidémiologie de l'hépatite virale A. *Gastroenterol Clin Biol* 1994 ; **18** : 354-61.
- 49 - Deny P. Les virus des hépatites virales. *Virologie Médicale*, E.M. Inter, Chapitre XI : 267-9.
- 50 - Desenclos JC, Maclafferty L. Communitywide outbreak of hepatitis A linked to children in day care centers with increased transmission in young adult men in Florida 1988-89. *J Epidemiol Comm Health* 1993 ; **47** : 269-73.
- 51 - Devictor D, Desplanques L, Debray D et al. Emergency liver transplantation for fulminant liver failure in infants and children. *Hepatology* 1992 ; **16** : 1156-62.
- 52 - Dosseh B, Parent D, Lehner V, Aufrere A, Boudjaja A. Étude de la tolérance et de l'immunogénicité du vaccin inactivé anti-hépatite A chez trente enfants sains âgés de 2 à 4 ans. *Méd Malad Infect* 1993 ; **23** : 385-7.
- 53 - Dubois F, Thevenas C, Caces E et al. Séroépidémiologie de l'hépatite A dans six départements du Centre-Ouest de la France en 1991. *Gastroenterol Clin Biol* 1992 ; **16** : 674-9.
- 54 - Fagan EA. Review of the herpesviruses and hepatitis A : the potential hazards in dental care. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987 ; **64** : 693.
- 55 - Fessard C. Cadre législatif et recommandations officielles. Hépatite A : les risques professionnels 21 Juin 1995 ; 5èmes Journées de Médecine du Travail.
- 56 - Fessard C. L'hépatite A est une maladie professionnelle. *JAMA* 1992 ; **HS** : 20-1.
- 57 - Fisch A, Cadilhac P, Vidor E, Prazuck T, Dublanchet A, Lafaix C. Immunogenicity and safety of a new inactivated hepatitis A vaccine : a clinical trial with comparison of administration route. *Vaccine* 1996 ; **14** : 1132-6.
- 58 - Forbes A, Williams R. Changing epidemiology and clinical aspects of hepatitis A. *Brit Med Bull* 1990 ; **46** (2) : 303-18.
- 59 - Furesz J, Scheifele D, Palkoryay L. Safety and effectiveness of the new inactivated hepatitis A virus vaccine. *Can Med Assoc J* 1995 ; **122** (3) : 343-8.
- 60 - Gardner P, Eickhoff T, Poland GA et al. Adult immunizations. *Ann Intern Med* 1996 ; **124** (1) : 35-40.
- 61 - Garin D, Vidor E, Wallon M, Fanget B et al. Good immunogenicity of GBM strain inactivated hepatitis A vaccine in healthy male adults. *Vaccine* 1995 ; **13** (2) : 220-4.
- 62 - Germanaud J, Causse X. Stratégie de la vaccination contre l'hépatite A. *Press Méd* 1993 ; **22** (21) : 1014.
- 63 - Gershon AA. Present and future challenges of immunizations on the health of our patients. *Pediatr Infect Dis J* 1995 ; **14** : 445-9.
- 64 - Gimson AE, White YS, Eddleston AL, Williams R. Clinical and prognostic differences in fulminant hepatitis type A, B, non-A non-B. *Gut* 1983 ; **24** : 1194-8.
- 65 - Goilav C, Zuckerman J, Lafrenz M et al. Immunogenicity and safety of a new inactivated hepatitis A vaccine in a comparative study. *J Med Virol* 1995 ; **46** : 287-92.
- 66 - Goubau P, Van Gerven V, Safary et al. Effect of virus strain and antigen dose on immunogenicity and reactogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1992 ; **10** (suppl 1) : S114-7.
- 67 - Goullin B. Epidemic of hepatitis A in French Polynesia (1995-1996). Abstract du poster accepté à l'ESPID 1997.
- 68 - Green MS, Cohen D, Lerman Y et al. Depression of the immune response to an inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with immune globulin. *J Infect Dis* 1993 ; **168** : 740-3.
- 69 - Gust ID, Lehmann NI, Crowe S, McCrorie M, Locarnini SA, Lucas CR. The origin of the HM175 strain of hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1985 ; **151** (2) : 365-6.

- 70 - Gust ID. Epidemiological patterns of hepatitis A in different parts of the world. *Vaccine* 1992 ; **10** (suppl 1) : S56-8.
- 71 - Hadler SC, McFarland L. Hepatitis in day care centers : epidemiology and prevention. *Rev Infect Dis* 1986 ; **8** : 548-57.
- 72 - Hadler SC, Webster HM, Herben JJ et al. Hepatitis A in day-care centers : a communitywide assessment. *N Engl J Med* 1980 ; **302** : 1222-7.
- 73 - Hall AJ. Hepatitis in travellers : epidemiology and prevention. *Brit Med Bull* 1993 ; **49** (2) : 382-93.
- 74 - Hall A, Zuckerman JN, Cockcroft A, Griffiths P. Hepatitis A immunisation. *Brit Med J* 1991 ; **303** : 246-7.
- 75 - Hoke CH, Egan JE, Sjogren MH et al. Administration of hepatitis A vaccine to a military population by needle and jet injector and with hepatitis B vaccine. *J Infect Dis* 1995 ; **171** (suppl 1) : S53-60.
- 76 - Hugues PJ, Saadeh IK, Cox JP, Illis LS. Probable post-hepatitis A vaccination encephalopathy. *Lancet* 1993 ; **342** : 302.
- 77 - Innis BL, Snitbhan R, Kurasol P et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994 ; **271** (17) : 1328-34.
- 78 - Jacques P, Moens G, Van Damme P et al. Increased risk of hepatitis A among female day-nursery workers in Belgium *Vaccine* 1994 ; **12** (10) : 958.
- 79 - Jefferson TO, Behrens RH, Demicheli V. Should british soldiers be vaccinated against hepatitis A? An economic analysis. *Vaccine* 1994 ; **12** (15) : 1379-83.
- 80 - Jilg W. Adult use of hepatitis A vaccine in developed countries. *Vaccine* 1993 ; **11** (Suppl1) : S6-8.
- 81 - Jilg W, Bittner R, Bock et al. Vaccination against hepatitis A : comparison of different short-term immunization schedules. *Vaccine* 1992 ; **10** (suppl 1) : S126-8.
- 82 - Jin A, Bardsley J. Intravenous drug use and hepatitis A : an investigation of an outbreak. *Can J Pub Health* 1990 ; **81** : 79-81.
- 83 - Joussemet M, Bourin P, Buisson Y, Fabre G. Diminution du taux de prévalence des anticorps anti-V.H.A. chez les jeunes militaires de 20 ans. *BEH* 1991 ; **28** : 115-6.
- 84 - Just M, Berger R. Reactogenicity and immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccines. *Vaccine* 1992 ; **10** (suppl 1) : S110-3.
- 85 - Kani J, Nandwani R, Gilson RJ, Johnson AM. Hepatitis A virus infection among homosexual men. *Brit Med J* 1991 ; **302** : 1399.
- 86 - Keefe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver disease ? *Am J Gastroenterol* 1995 ; **90** : 201-5.
- 87 - Kendall BJ, Cooksley WG. Prophylactic treatment regimens for the prevention of hepatitis A. *Drugs* 1991 ; **41** (6) : 883-8.
- 88 - Koff RS. Seroepidemiology of hepatitis A in the United States. *J Infect Dis* 1995 ; **171** (suppl 1) : S19-23.
- 89 - Koff RS. Preventing hepatitis A infections in travelers to endemic areas. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ; **53** (6) : 586-90.
- 90 - Koff RS. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine* 1992 ; **10** (suppl 1) : S15-6.
- 91 - Laurichesse H, Peigue-Lafeuille H, Rabanel JR, Henquell C, Beytout J, Rey M. Une épidémie d'hépatite A dans un établissement pour handicapés rapidement enrayerée par la séro-vaccination des résidents et du personnel. R.I.C.A.I., Paris, le 3 décembre 1993.
- 92 - Lebrun A, Russo AS, Clement de Clety S et al. Fatality and outcome of fulminant hepatitis A in children. 15th annual meeting of the european society for paediatric infectious diseases (ESPID). 21st - 23rd May 1997.
- 93 - Lee SD, Lo KJ, Chan CY, Yu MY, Wang YJ, Safary A. Immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in children. *Gastroenterology* 1993 ; **104** : 1129-32.
- 94 - Leentvaar-Kuijpers A, Coutinho RA, Brulein V, Safary A. Simultaneous passive and active immunization against hepatitis A. *Vaccine* 1992 ; **10** (Suppl 1) : S138-41.
- 95 - Lemon SM. Type A viral hepatitis. New developments in old disease. *N Engl J Med* 1985 ; **313** (17) : 1059-67.
- 96 - Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J* 1997 ; **336** (3) : 196-204.
- 97 - Lidman K, Magnus L, Sterner G. Viral hepatitis in pregnant women at term. *Scand J Infect Dis* 1990 ; **71** (Suppl 1) : 39-44.
- 98 - Lopalco PL, Malfait P, Salmaso S et al. Une épidémie d'hépatite A persistante en Italie dans les Pouilles, 1996 : suivi épidémiologique. *Eurosurveillance* 1997 ; **2** (4) : 31-2.
- 99 - Loutan L. Vaccination contre l'hépatite A : recommandations pour le praticien. *Méd Hyg* 1993 ; **51** : 2416-9.
- 100 - Loutan L, Bovier P, Althaus B, Gluck R. Inactivated virosome hepatitis A vaccine. *Lancet* 1994 ; **343** : 322-4.
- 101 - Mackenzie N. HAVRIX ® : 10 ans de protection contre l'hépatite A. *Concours Méd* 1993 ; **suppl 5** : 1-6.
- 102 - Mac Mahon. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in Alaska native children and non-native adults. *J Infect Dis* 1995 ; **171** : 676-9.
- 103 - Maguire H. Hepatitis A virus infection. *Brit Med J* 1993 ; **307** : 561-2.
- 104 - Mahoney FJ, Farley TA, Kelso KY, Wilson SA, Horan JM, McFarland LM. An outbreak of hepatitis A associated with swimming in a public pool. *J Infect Dis* 1992 ; **165** : 613-8.

- 105 - Mannucci PM, Gdovin S, Gringeri A and the italian collaborative group. Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. *Ann Intern Med* 1994 ; **120** (1) : 1-7.
- 106 - Margolis HS, Alter MJ. Will hepatitis A become a vaccine preventable disease? *Ann Intern Med* 1995 ; **122** (6) : 464-5.
- 107 - Margolis HS, Shapiro CN. Who should receive hepatitis A vaccine ? Considerations for the development of an immunization strategy. *Vaccine* 1992 ; **10** (Suppl1) : S85-7.
- 108 - Marie A. HAVRIX® : le vaccin contre l'hépatite A est disponible. *Pharm Hôpital* 1992 ; **21** : 29-30.
- 109 - Martin PMV, Gleize L, Demirtas et al. Épidémie d'hépatite A en Polynésie Française en 1995-1996. *BEH* 1996 ; **44** : 191-2.
- 110 - Mbithi JN, Springthorpe S, Boulet JR, Sattar SA. Survival of hepatitis A virus on human hands and its transfer on contact with animate and inanimate surfaces. *J Clin Microbiol* 1992 ; **30** (4) : 757-63.
- 111 - Mbithi JN, Springthorpe S, Syed A, Sattar A. Effect of relative humidity and air temperature on survival of hepatitis A virus on environmental surfaces. *Appl Environ Microbiol* 1991 ; **57** (5) : 1394-9.
- 112 - Melnick J.L. History and Epidemiology of Hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1995 ; **171** (suppl 1) : S2-8.
- 113 - Melnick J. Properties and classification of hepatitis A virus. *Vaccine* 1992 ; **10** (suppl 1) : S24-6.
- 114 - Miguet JP. Formes cliniques et diagnostiques de l'hépatite virale A. *JAMA* 1992 ; **HS** : 11-2.
- 115 - Miller MJ. Viral taxonomy. *Clin Infect Dis* 1993 ; **16** : 612-3.
- 116 - Miller WJ, Clark W, Hurni W, Kuter B, Schofield T, Nalin D. Sensitive assays for hepatitis A antibodies. *J Med Virol* 1993 ; **41** : 201-4.
- 117 - Mishu B, Hadler SC, Boaz VA, Hutcheson RH, Horan JM, Schaffner W. Foodborne hepatitis A : evidence that microwaving reduces risk ? *J Infect Dis* 1990 ; **162** : 655-8.
- 118 - Niu MT, Polish LB, Robertson BH et al. Multistate outbreak of hepatitis A associated with frozen strawberries. *J Infect Dis* 1992 ; **166** : 518-24.
- 119 - Peetermans J. Production, quality control and characterization of an inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1992 ; **10** (suppl 1) : S99-101.
- 120 - Poole CJ, Shakespeare AT. Should sewage workers and carers for people with learning disabilities be vaccinated for hepatitis A? *Brit Med J* 1993 ; **306** : 1102.
- 121 - Prikazsky V, Olear V, Cernoch A, Safary A, Andre FE. Interruption d'une épidémie d'hépatite A dans deux villages grâce à la vaccination. *J Med Virol* 1994 ; **44** : 457-9.
- 122 - Rajaratman G, Patel M, Parry JV et al. An outbreak of hepatitis A : school toilets as a source of transmission. *J Health Med* 1992 ; **14** : 72-7.
- 123 - Receveur MC, Quiniou JM. Vaccination simultanée contre l'hépatite A et la fièvre jaune. *Bull Soc Path Ex* 1993 ; **86** : 406-9.
- 124 - Rey M. Vaccination contre l'hépatite A : une nécessité pour les jeunes voyageurs se rendant dans les pays en voie de développement. *JAMA* 1992 ; **HS** : 18-9.
- 125 - Rey M. La vaccination contre l'hépatite A. *Press Méd* 1994 ; **23** (3) : 113-5.
- 126 - Riedemann S, Reinhardt G, Frosner G et al. Placebo-controlled efficacy study of hepatitis A vaccine in Valdivia, Chile. *Vaccine* 1992 ; **10** (suppl 1) : S152-4.
- 127 - Rosenblum LS, Villarino ME, Nainan OV et al. Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit : risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infants. *J Infect Dis* 1991 ; **164** : 476-82.
- 128 - Ross B, Anderson D, Gust I. Hepatitis A virus and hepatitis A infection. *Advances Virus Res* 1991, **39** : 209-53.
- 129 - Rothschild C, Pol S, Mattlinger B, Reijasse D, Torchet MF, Gazengel C. Vaccination against hepatitis A virus in french hemophilic children. *Vox Sang* 1995 ; **69** : 80-1.
- 130 - Sandman L, Davidson M, Krugman S. Inactivated hepatitis A vaccine : a safety and immunogenicity study in health professionals. *J Infect Dis* 1995 ; **171** (suppl 1) : S50-2.
- 131 - Schlosser O. Le risque des eaux usées. Hépatite A : les risques professionnels 21 Juin 1995 ; 5èmes Journées de Médecine du Travail.
- 132 - Schlosser O, Roudot Thoraval F. Hépatite virale A et exposition aux eaux usées : un risque professionnel confirmé. *Gastroenterol Clin Biol* 1995 ; **19** : 844-5.
- 133 - Sepetjan M, Garrigue JL, Chossegras P et al. Prévalence des infections à VHA et VHB dans les collectivités d'enfants de la région lyonnaise. *Méd Hyg* 1994 ; **52** : 344-53.
- 134 - Severo CA, Abensur P, Buisson Y et al. An outbreak of hepatitis in a french day-care center and efforts to combat it. *Eur J Epidemiol* 1997 ; **13** (2) : 139-44.
- 135 - Severo CA, Fagnani F, Lafuma A. Cost effectiveness of hepatitis A prevention in France. *Pharmaco Economics* 1995 ; **8** (1) : 46-61.
- 136 - Shapiro CN. Transmission of hepatitis viruses. *Ann Intern Med* 1994 ; **120** (1) : 82-4.
- 137 - Schiff ER. Atypical clinical manifestations of hepatitis A. *Vaccine* 1992 ; **10** (suppl 1) : S18-9.
- 138 - Stapleton JT. Passive immunization against hepatitis A. *Vaccine* 1992 ; **10** (suppl 1) : S45-7.

- 139 - Steffen R. Le risque d'hépatite A chez les voyageurs. *JAMA* 1992 ; **HS** : 16-7.
- 140 - Steffen R. Hepatitis A and hepatitis B : risks compared with other vaccine preventable diseases and immunization recommendations. *Vaccine* 1993 ; **11** (5) : 518-20.
- 141 - Steffen R. Hepatitis in travelers : the european experience. *J Infect Dis* 1995 ; **171** (suppl 1) : S24-8.
- 142 - Steffen R, Gyurech D. Progrès réalisés dans la prévention de l'hépatite A chez les voyageurs. *J Med Virol* 1994 ; **44** : 460-2.
- 143 - Steffen R, Kane MA, Shapiro CN, Billo N, Schoelhorn J, Van Damme P. Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers. *JAMA* 1994 ; **272** (11) : 885-9.
- 144 - Storch G, McFarland LM, Kelso K et al. Viral hepatitis associated with day-care centers. *JAMA* 1979 ; **242** : 1514-8.
- 145 - Strader DB, Seeff LB. New hepatitis A vaccines and their role in prevention. *Drugs* 1996 ; **51** (3) : 359-66.
- 146 - Tanaka I, Shima M, Kubota Y, Takahashi Y, Kawamata O, Yoshioka A. Vertical transmission of hepatitis A virus. *Lancet* 1995 ; **345** : 397.
- 147 - Theilmann L, Kallinowski B, Gmelin K et al. Reactogenicity and immunogenicity of three different lots of a hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1992 ; **10** (suppl 1) : S132-4.
- 148 - Tilzey AJ, Palmer SJ, Barrow S et al. Clinical trial with inactivated hepatitis A vaccine and recommendations for its use. *Brit Med J* 1992 ; **304** : 1272-5.
- 149 - Tormans G, Van Damme P, Van Doorslaer E. Cost-effectiveness analysis of hepatitis A prevention in travelers. *Vaccine* 1992 ; **10** (suppl 1) : S88-92.
- 150 - Touche S. Le risque en milieu alimentaire. Hépatite A : les risques professionnels 21 Juin 1995 ; 5èmes Journées de Médecine du Travail.
- 151 - Turner PC, Eglin RE, Woodward CG, Dave J. Screening before hepatitis A vaccination. *Lancet* 1992 ; **340** : 1160.
- 152 - Van Damme P, Mathei C, Thoelen S, Meheus A, Safary A, Andre FE. Vaccin inactivé contre l'hépatite A avec primovaccination en une seule injection : justification et évaluation clinique de la tolérance et de l'immunogénicité. *J Med Virol* 1994 ; **44** : 435-41.
- 153 - Van Doorslaer E, Tormans G, Van Damme P. Analyse coût efficacité de la vaccination contre l'hépatite A chez les voyageurs. *J Med Virol* 1994 ; **44** : 463-9.
- 154 - Van Doorslaer E, Tormans G, Van Damme P, Beutels P. Cost effectiveness of alternative hepatitis A immunisation strategies. *Pharmaco Economics* 1995 ; **8** (1) : 5-8.
- 155 - Victor J, Dahl Knudsen J, Nielsen et al. Hepatitis A vaccine. A new convenient single-dose schedule with booster when long-term immunization is warranted. *Vaccine* 1994 ; **12** (14) : 1327-9.
- 156 - Vidor E, Fritzell B, Plotkin S. Clinical development of a new inactivated hepatitis A vaccine. *Infection* 1996 ; **24** (6) : 447-58.
- 157 - Wagner G, Lavanchy D, Darioli. Simultaneous active and passive immunization against hepatitis A studied in a population of travellers. *Vaccine* 1993 ; **11**(10) : 1027-32.
- 158 - Watson JC, Fleming DW, Borella AJ, Olcott ES, Conrad RE, Baron R. Vertical transmission of hepatitis A resulting in an outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1993 ; **167** : 567-71.
- 159 - Williams I, Bell B, Kaluba J et al. Association between chronic liver disease and death from hepatitis A, United States, 1989-1992 (abstract A39). IX triennial international symposium on viral hepatitis and liver disease. Rome, Italy, April 1996.
- 160 - Westblom TU, Gudipati S, Derosse C, Midkiff BR, Belshe RB. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine : effect of dose and vaccination schedule. *J Infect Dis* 1994 ; **169** : 996-1001.
- 161 - Wiedermann G, Ambrosch F, Andre FE, Delem A, D'Hondt E, Safary A. Stabilité thermique d'un vaccin inactivé contre l'hépatite A conservé à 37°C pendant une semaine. *J Med Virol* 1994 ; **44** : 4442.
- 162 - Wiedermann G, Ambrosch F, Andre FE, D'Hondt E, Delem A, Safary A. Persistence of vaccine-induced antibody to hepatitis A virus. *Vaccine* 1992 ; **10** (suppl) : S129-30.
- 163 - Wright R. Viral hepatitis comparative epidemiology. *Brit Med Bull* 1990 ; **46** (2) : 548-58.
- 164 - Zanetti A, Pregliasco F, Andreassi A et al. Does immunoglobulin interfere with the immunogenicity to Pasteur Mérieux inactivated hepatitis A vaccine? *J Hepatol* 1997 ; **26** : 25-30.
- 165 - Zuckermann J, Peyron F, Wallon M et al. Comparison of two monodose inactivated hepatitis A vaccines. Post graduate course and abstract of the 31st annual meeting of the european association for the study of the liver, 25-29 August, Geneva, Switzerland. *J Hepatol* 1996 ; **25** (suppl 1) : S103.
- 166 - Documents des Laboratoires SmithKline Beecham et Pasteur Vaccins

Abstract :

The hepatitis A virus (HAV) is a RNA non enveloped virus. It has a great resistance to physicochemical agents, especially the heat and the organic solvents because it is not liposoluble. It is stable and so remains infectious during several months in various fishing products (shell fishes, fresh-water fishes, salt-water fishes, crustaceans, seaweeds), in the sea and fresh water.

However it can be entirely inactivated by heating to 100°C during 5 minutes, by a 121°C autoclave storing during 30 minutes, by ultraviolet radiations, by chlorine high concentrations, by formaldehyde.

The hepatitis A (HA) epidemiology is presently moving. In developed countries, the improvement in sanitary conditions has decreased the naturally acquired immunity and increased the population sensitivity.

Three endemic areas have to be distinguished : the high endemic areas (Africa, Middle East, Central America, India, some Russian areas, some areas in China and south-east Asia), the middle endemic areas (South Europe, South America, Mexico, Cuba, some areas in China and South East Asia), the low endemic areas (North Europe, North America, Australia, Japan).

In France, 90 % of the 16-25 year-old people, 61 % of the 25-30 and 43 % of the 31-35 have none anti HAV antibodies. From 40 years, two people out of three are protected against HA.

The HAV is transmitted by several ways :

- 1) fecalo-oral transmission, the most usual, directly through infected water or food, or indirectly through the contact with hands,
- 2) parenteral transmission,
- 3) salivary transmission during dental treatment,
- 4) feto-maternal transmission during the last fifteen days of the pregnancy,
- 5) not identified transmission in more than the third of the cases.

The HAV is not transmitted by a sexual way.

The HA is generally an acute and benign infection. The frequency and the severity of the symptoms increase with the age. In France two vaccines against HA are commercialized, HAVRIX® and AVAXIM®. They are obtained by cell culture from different strains. Clinical studies with the two vaccines have showed a good immunogenicity (antibody titer, rate of seroconversion, geometric mean titer).

The people under 40 years are lower responders but their antibodies level is enough.

The immune response after passive immunization with the non specific immunoglobulins (which are no more available in France) has been showed to be increased. Some studies showed the vaccination efficacy in the HA prevention and in the HA epidemic control.

The tolerance is similar to that one of other inactivated vaccines associated with an immunostimulant substance (aluminium hydroxyde).

Some local reactions (erythema, induration) and general reactions (headache, asthenia, fever, myalgia, digestive troubles) have been reported. These side effects are most often transient.

The anti-HA vaccines are administered in the deltoid muscle or in the thigh of very young children.

The vaccination schedules are :

- 1) adult : HAVRIX®1440 : 0-6 or 12 months
adult : AVAXIM® : 0-6 months
- 2) children HAVRIX®360 : 0-1-6 or 12 months
- 3) booster dose every ten years.

Mots clés : Epidémiology, Viral Hepatite A, Immunogenicity, Immunoglobuline, Review, Vaccine, Virus