

WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012

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

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

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

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

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

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

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

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva**

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève**

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

07.2012
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

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

Epidemiology of hepatitis A virus infection

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Virus and pathogenesis

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

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

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

Clinical manifestations and etiological diagnosis

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

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

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

Virus et pathogénie

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

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

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

Manifestations cliniques et diagnostic étiologique

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hepatitis A vaccines

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

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

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

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

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

Vaccins contre l'hépatite A

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Inactivated hepatitis A vaccines

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

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

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

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

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

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

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

Vaccins anti-hépatite A inactivés

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Immunogenicity, efficacy, and effectiveness

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

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

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

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

Immunogénicité et efficacité

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_28460

