

# WHO position paper on hepatitis A vaccines – October 2022

## Introduction

In accordance with its mandate to provide normative 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 vaccination programmes.

The position papers are intended for use by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, health professionals, researchers, the scientific media and the general public.

Recommendations on the use of hepatitis A vaccines were issued by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization<sup>1</sup> at its meeting in April 2022 endorsed by WHO thereafter. Evidence presented at these meetings as well as SAGE's most recent declarations of interest assessment can be accessed at: [https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/04/04/default-calendar/sage\\_meeting\\_april\\_2022](https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/04/04/default-calendar/sage_meeting_april_2022).

The vaccine position papers are drafted by the WHO SAGE Secretariat; they summarize essential background information on diseases and vaccines and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide. Before finalization, the papers are reviewed by a large group of external subject-matter experts and end-users. The Grading of Recommendations

# Note de synthèse: position de l'OMS concernant les vaccins contre l'hépatite A – Octobre 2022

## Introduction

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle fournisse aux États Membres des orientations à caractère normatif 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 contre les maladies ayant une incidence sur la santé publique internationale. Ces notes de synthèse portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle.

Les notes de synthèse s'adressent aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination, mais elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur la vaccination, les fabricants de vaccins, les professionnels de la santé, les chercheurs, les médias scientifiques et le grand public.

Des recommandations sur l'utilisation des vaccins contre l'hépatite A ont été émises par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS<sup>1</sup> lors de sa réunion d'avril 2022, puis approuvées par l'OMS. Les éléments présentés lors de ces réunions, ainsi que les évaluations des déclarations d'intérêt les plus récentes du SAGE, peuvent être consultés à l'adresse: [https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/04/04/default-calendar/sage\\_meeting\\_april\\_2022](https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/04/04/default-calendar/sage_meeting_april_2022).

Les notes de synthèse sur les vaccins sont rédigées par le secrétariat du SAGE de l'OMS; elles résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins associés et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins à l'échelle mondiale. Avant leur mise en forme définitive, elles sont examinées par un large groupe d'experts externes et d'utilisateurs finaux. Les

<sup>1</sup> See <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization>

<sup>1</sup> Voir <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization>

Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and Evidence-to-recommendation tables are published alongside the position paper. The methods followed by SAGE and the processes for preparation of vaccine position papers are described at: [www.who.int/publications/m/item/who-position-paper-process](http://www.who.int/publications/m/item/who-position-paper-process), and [www.who.int/publications/m/item/guidance-for-the-development-of-evidence-based-vaccine-related-recommendations](http://www.who.int/publications/m/item/guidance-for-the-development-of-evidence-based-vaccine-related-recommendations).

Since the publication of the first WHO hepatitis A vaccine position paper in 2000, and the updated paper in 2012, there have been changes in the epidemiological features of hepatitis A virus infection in several countries, increased supply and use of hepatitis A vaccines, and new evidence on their public health benefits and potential for long-term protection.

The SAGE Working Group on Hepatitis A<sup>2</sup> prepared the background information for SAGE deliberations.<sup>3</sup>

The updated 2022 systematic evidence review<sup>4</sup> focuses specifically on longer-term (3–7 years, and more than 7 years) follow-up studies, including data on efficacy, effectiveness and safety of multidose and single dose regimens of inactivated and live attenuated hepatitis A vaccines in children, and adults vaccinated during childhood. The evidence generated from the 2012 systematic review was also considered.

This document replaces the 2012 WHO position paper on hepatitis A vaccines.<sup>5</sup> It contains off-label recommendations.<sup>6</sup>

## Background

Hepatitis A virus (HAV) causes inflammatory liver disease that may progress to fulminant liver failure. The virus is transmitted primarily via the faecal/oral route through ingestion of contaminated food and water, or through direct contact with an infectious person (for example, contact with a case within a household). The incidence of hepatitis A infection correlates with socioeconomic indicators, decreasing with increasing income, and access to clean water and adequate sanitation.<sup>7</sup>

résultats de l'évaluation GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) et les tableaux des données à l'appui des recommandations sont publiés en même temps que la note de synthèse. Les méthodes appliquées par le SAGE et la procédure suivie pour élaborer les notes de synthèse sur les vaccins sont décrites dans les documents suivants: [www.who.int/publications/m/item/who-position-paper-process](http://www.who.int/publications/m/item/who-position-paper-process), et [www.who.int/publications/m/item/guidance-for-the-development-of-evidence-based-vaccine-related-recommendations](http://www.who.int/publications/m/item/guidance-for-the-development-of-evidence-based-vaccine-related-recommendations).

Depuis la première note de synthèse sur les vaccins contre l'hépatite A publiée par l'OMS en 2000 et la mise à jour publiée en 2012, les caractéristiques épidémiologiques de l'infection par le virus de l'hépatite A ont évolué dans plusieurs pays, l'approvisionnement en vaccins anti-hépatite A s'est amélioré et de nouvelles données sont devenues disponibles concernant les avantages de ces vaccins pour la santé publique et leur capacité à conférer une protection à long terme.

Le groupe de travail du SAGE sur l'hépatite A<sup>2</sup> a réuni les informations ayant servi de base aux délibérations du SAGE.<sup>3</sup>

La revue systématique actualisée effectuée en 2022<sup>4</sup> porte spécifiquement sur les études de suivi à plus long terme (3-7 ans, et plus de 7 ans), notamment sur les données relatives à l'innocuité et à l'efficacité théorique et réelle des schémas multidoses et monodoses de vaccins inactivés et vivants atténués contre l'hépatite A chez les enfants, ainsi que chez les adultes vaccinés pendant l'enfance. Les informations issues de la revue systématique de 2012 ont également été prises en compte.

Le présent document remplace la précédente note de synthèse sur les vaccins anti-hépatite A, publiée par l'OMS en 2012.<sup>5</sup> Il contient des recommandations sur l'utilisation hors indications de ces vaccins.<sup>6</sup>

## Contexte

Le virus de l'hépatite A (VHA) provoque une maladie inflammatoire du foie qui peut évoluer vers une insuffisance hépatique fulminante. Le virus se transmet principalement par voie féco-orale par ingestion d'aliments ou d'eau contaminés, ou par contact direct avec un sujet contagieux (par exemple, contact avec un cas au sein d'un même foyer). Il existe une corrélation entre l'infection par le virus de l'hépatite A et les indicateurs socio-économiques: l'incidence de l'infection diminue lorsque les revenus augmentent et lorsque la population bénéficie d'un meilleur accès à l'eau potable et à des services adéquats d'assainissement.<sup>7</sup>

<sup>2</sup> See <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/working-groups/hepatitis-a>.

<sup>3</sup> See <https://who.int/publications/m/item/sage-april-2022-background-hepatitis-a-vaccines>.

<sup>4</sup> See <https://who.int/publications/m/item/sage-hepatitis-a-vaccines-systematic-review-2022>.

<sup>5</sup> World Health Organization. WHO position paper on hepatitis A vaccines - June 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;87(28/29):261–76.

<sup>6</sup> The recommendations contained in this publication are based on the advice of independent experts, who have considered the best available evidence, a risk–benefit analysis and other factors, as appropriate. This publication may include recommendations on the use of medicinal products for an indication, in a dosage form, dose regimen, population or other use parameters that are not included in the approved labelling. Relevant stakeholders should familiarize themselves with applicable national legal and ethical requirements. WHO does not accept any liability for the procurement, distribution and/or administration of any product for any use.

<sup>7</sup> Jacobsen KH et al. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine.* 2010;28(41):6653–7.

<sup>2</sup> Voir <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/working-groups/hepatitis-a>.

<sup>3</sup> Voir <https://who.int/publications/m/item/sage-april-2022-background-hepatitis-a-vaccines>.

<sup>4</sup> Voir <https://who.int/publications/m/item/sage-hepatitis-a-vaccines-systematic-review-2022>.

<sup>5</sup> Organisation mondiale de la Santé. Note de synthèse: position de l'OMS concernant les vaccins contre l'hépatite A - juin 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;87(28/29):261–76.

<sup>6</sup> Les recommandations contenues dans cette publication sont fondées sur l'avis d'experts indépendants qui ont examiné les données scientifiques les plus solides disponibles, l'analyse risques-avantages et d'autres facteurs, le cas échéant. Cette publication peut contenir des recommandations sur l'utilisation de produits médicaux selon une indication, sous une forme galénique, suivant un schéma posologique, pour une population cible ou autres paramètres d'utilisation ne figurant pas parmi les usages approuvés. Les parties prenantes concernées doivent connaître les exigences juridiques et éthiques nationales en vigueur. L'OMS décline toute responsabilité quant à l'achat, la distribution et/ou l'administration de tout produit, quel qu'en soit l'usage.

<sup>7</sup> Jacobsen KH et al. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine.* 2010;28(41):6653–7.

## Pathogen

HAV is classified as a member of the hepatovirus genus within the *Picornaviridae* family. It has a single-stranded, linear ribonucleic acid (RNA) genome. It is shed in faeces as naked non-enveloped virions but circulates in blood, cloaked in a membrane derived from the host cells.<sup>8</sup>

HAV has only one serotype, despite the existence of several different genotypes and subgenotypes; the latter have been used for investigating the origin of hepatitis A outbreaks and to define routes of transmission.<sup>9, 10</sup>

HAV is resistant to low pH and heat (60 °C for 60 minutes) as well as to freezing temperatures; it becomes inactivated when exposed to temperatures of 81 °C or more for 10 minutes.<sup>11</sup> The virus can persist in soil for a prolonged period of time.<sup>9</sup>

Following ingestion, HAV penetrates and replicates in the gut mucosa, and via the portal blood reaches the liver cells, for which it has a special tropism. Infection induces innate and adaptive immune responses, which lead to an acute necro-inflammatory process in the liver, that normally resolves spontaneously without chronic sequelae.<sup>7</sup>

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, at a lower magnitude, the shedding of the virus in the faeces and can last up to 6 months or longer.<sup>9, 10</sup>

## Disease

The incubation period of acute hepatitis A is usually 14–28 (up to 50) days. The clinical outcome is strongly correlated with age: while young children generally have asymptomatic infection, older children and adults commonly experience symptomatic disease.<sup>7, 12, 13</sup>

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.<sup>14, 15</sup> In contrast to hepatitis B

## Agent pathogène

Le VHA appartient au genre hépatovirus de la famille des *Picornaviridae*. Il s'agit d'un virus à acide ribonucléique (ARN) simple-brin linéaire. Il est excrété dans les selles sous forme de virions nus non enveloppés mais circule dans le sang, entouré d'une membrane dérivée des cellules hôtes.<sup>8</sup>

Le VHA ne compte qu'un seul sérotype, malgré l'existence de plusieurs génotypes et sous-génotypes différents; ces derniers ont été utilisés pour étudier l'origine des flambées épidémiques d'hépatite A et identifier les voies de transmission.<sup>9, 10</sup>

Le VHA résiste à un pH faible, ainsi qu'à la chaleur (60 °C pendant 60 minutes) et au gel; il est inactivé lorsqu'il est exposé à des températures de 81 °C ou plus pendant 10 minutes.<sup>11</sup> Il peut persister dans le sol pendant une période prolongée.<sup>9</sup>

Après ingestion, le VHA pénètre dans la muqueuse intestinale et s'y réplique; par la circulation portale, il atteint ensuite les cellules du foie, pour lesquelles il présente un tropisme particulier. L'infection induit des réponses immunitaires innées et adaptatives entraînant un processus nécro-inflammatoire aigu dans le foie, qui se résorbe normalement spontanément sans séquelles chroniques.<sup>7</sup>

La transmission du VHA est associée à une excrétion abondante du virus dans les selles, en particulier vers la fin de la période d'incubation. La virémie est sensiblement parallèle à l'excrétion du virus dans les selles, mais à un degré moindre, et peut durer jusqu'à 6 mois ou plus.<sup>9, 10</sup>

## Maladie

La durée d'incubation de l'hépatite A aiguë est en général de 14-28 jours (pouvant aller jusqu'à 50 jours). L'issue clinique est fortement corrélée à l'âge: l'infection est généralement asymptomatique chez les jeunes enfants, alors que les enfants plus âgés et les adultes présentent souvent une forme symptomatique de la maladie.<sup>7, 12, 13</sup>

Le tableau clinique est celui d'une hépatite virale aiguë et il ne peut être distingué de celui des hépatites imputables à d'autres virus. Les symptômes classiques sont les suivants: sensation de malaise, fatigue, anorexie, vomissements, gêne abdominale, diarrhée et, moins souvent, fièvre, céphalées, arthralgies et myalgies. Une élévation des enzymes hépatiques, l'apparition d'urines foncées et, parfois, de selles décolorées et 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.<sup>14, 15</sup> Contrairement à l'hépatite B ou C, l'hépatite

<sup>8</sup> Lemon SM et al. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *J Hepatol.* 2017;68(1):167–84.

<sup>9</sup> Nainan OV et al. Diagnosis of hepatitis a virus infection: a molecular approach. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(1):63–79.

<sup>10</sup> Martin A et al. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology.* 2006;43(2 Suppl 1):S164–72.

<sup>11</sup> Immunological basis for immunization series: module 18: hepatitis A. Update 2019 ed. Geneva: World Health Organization; 2019.

<sup>12</sup> Hollinger FB et al. Hepatitis A and B vaccination and public health. *J Viral Hepat.* 2007;14 Suppl 1:1–5.

<sup>13</sup> Zamir C et al. Control of a community-wide outbreak of hepatitis A by mass vaccination with inactivated hepatitis A vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20(3):185–7.

<sup>14</sup> Glikson M et al. Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. *Medicine (Baltimore).* 1992;71(1):14–23.

<sup>15</sup> Sjogren MH. The success of hepatitis A vaccine. *Gastroenterology.* 1993;104(4):1214–6.

<sup>8</sup> Lemon SM et al. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *J Hepatol.* 2017;68(1):167–84.

<sup>9</sup> Nainan OV et al. Diagnosis of hepatitis a virus infection: a molecular approach. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(1):63–79.

<sup>10</sup> Martin A et al. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology.* 2006;43(2 Suppl 1):S164–72.

<sup>11</sup> Immunological basis for immunization series: module 18: hepatitis A. Update 2019 ed. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2019.

<sup>12</sup> Hollinger FB et al. Hepatitis A and B vaccination and public health. *J Viral Hepat.* 2007;14 Suppl 1:1–5.

<sup>13</sup> Zamir C et al. Control of a community-wide outbreak of hepatitis A by mass vaccination with inactivated hepatitis A vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20(3):185–7.

<sup>14</sup> Glikson M et al. Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. *Medicine (Baltimore).* 1992;71(1):14–23.

<sup>15</sup> Sjogren MH. The success of hepatitis A vaccine. *Gastroenterology.* 1993;104(4):1214–6.

and C, hepatitis A does not cause chronic liver disease. Immunity to the disease is assumed to persist for life.

The mortality by age group for hospitalized patients with icteric hepatitis A varies with age and ranges from 0.23% for those less than 30 years of age to 1.8% to 2.1% for those more than 49 years.<sup>16</sup> Fulminant hepatitis is rare but is associated with high mortality. Immunosuppressed patients and patients with chronic liver disease are at increased risk of developing severe or fulminant hepatitis.

Acute hepatitis A infection in pregnant women has been reported to be associated with an increased risk of preterm labour and gestational complications, such as birth of small-for-gestational-age infants.<sup>17, 18</sup>

### Diagnosis and treatment

Serological testing for immunoglobulin M (IgM) anti-HAV is required to establish the etiological diagnosis of acute hepatitis A. IgM, immunoglobulin G (IgG), and immunoglobulin A (IgA) anti-HAV antibodies appear shortly before, or concurrent with, the onset of symptoms.<sup>10</sup> IgM anti-HAV antibodies are detectable in both symptomatic and asymptomatic patients; in symptomatic patients, these antibodies appear within 5–10 days of symptom onset, or during the early phase of liver enzyme increase, and persist for about 4 months (range 1–14 months). IgG anti-HAV antibody titres rise later and then persist for a long period of time, i.e. for years after infection, or even life-long. Using nucleic acid amplification and sequencing techniques, HAV RNA can be detected in body fluids and faeces days before the liver enzyme elevation and viremia can persist for several months.<sup>10</sup>

Treatment of hepatitis A is mainly symptomatic and includes clinical and biological monitoring, with avoidance of use of hepatotoxic drugs and alcohol. In the very rare instances of life-threatening liver failure, hepatic transplant might be required.

### Epidemiology

Serological prevalence (seroprevalence) surveys are based on detection of IgG anti-HAV antibodies. Estimating the seroprevalence by age enables indirect measurement of age-specific incidence rates of infection and is the best way to describe the hepatitis A epidemiological situation in a country.<sup>19</sup>

In line with the WHO classification, levels of endemicity are based on seroprevalence: 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 years); and very low ( $< 50\%$  by age 30 years).<sup>4</sup>

A ne provoque pas de maladie chronique du foie. On suppose que l'immunité contre la maladie persiste toute la vie.

La mortalité par tranche d'âge des patients hospitalisés pour une hépatite A icterique varie avec l'âge, allant de 0,23% pour les sujets de moins de 30 ans à 1,8-2,1% pour les patients de plus de 49 ans.<sup>16</sup> L'hépatite fulminante est rare mais est associée à une forte mortalité. Les personnes immunodéprimées et les patients souffrant d'une maladie hépatique chronique ont un risque accru de présenter une hépatite grave ou fulminante.

Chez les femmes enceintes, on a constaté que l'hépatite A aiguë pouvait être associée à un risque accru de travail prématuré et de complications gestationnelles, notamment la naissance de nourrissons de petite taille pour l'âge gestationnel.<sup>17, 18</sup>

### Diagnostic et traitement

Une épreuve sérologique à la recherche de l'immunoglobuline M (IgM) anti-VHA est indispensable pour poser le diagnostic étiologique de l'hépatite A aiguë. Les anticorps IgM, immunoglobuline G (IgG) et immunoglobuline A (IgA) dirigés contre le VHA apparaissent peu avant la manifestation des symptômes ou en même temps que ces derniers.<sup>10</sup> Les IgM anti-VHA peuvent être détectés à la fois chez les sujets symptomatiques et asymptomatiques; chez les patients symptomatiques, ces anticorps apparaissent dans les 5 à 10 jours suivant la manifestation des symptômes, ou dans la première phase de l'augmentation des enzymes hépatiques, et persistent pendant environ 4 mois (plage allant de 1 à 14 mois). Les titres en anticorps IgG anti-VHA augmentent plus tardivement et persistent ensuite pendant une longue période, à savoir pendant des années après l'infection, voire toute la vie. Grâce aux techniques d'amplification et de séquençage des acides nucléiques, l'ARN du VHA peut être détecté dans les liquides biologiques et les selles plusieurs jours avant l'élévation des enzymes hépatiques; la virémie peut persister pendant plusieurs mois.<sup>10</sup>

Le traitement de l'hépatite A est essentiellement symptomatique et comprend une surveillance clinique et biologique, en évitant toute consommation de médicaments hépatotoxiques et d'alcool. Dans les cas très rares d'insuffisance hépatique engageant le pronostic vital, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

### Épidémiologie

Les enquêtes sur la prévalence sérologique (séroprevalence) se fondent sur la détection des anticorps IgG anti-VHA. L'estimation de la séroprevalence 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 épidémiologique de l'hépatite A dans un pays donné.<sup>19</sup>

Conformément à la classification de l'OMS, les niveaux d'endémicité sont définis selon la séroprevalence, comme suit: élevée ( $\geq 90\%$  à l'âge de 10 ans); intermédiaire ( $\geq 50\%$  à l'âge de 15 ans et  $< 90\%$  à l'âge de 10 ans); faible ( $\geq 50\%$  à l'âge de 30 ans et  $< 50\%$  à l'âge de 15 ans); et très faible ( $< 50\%$  à l'âge de 30 ans).<sup>4</sup>

<sup>16</sup> Hollinger F et al. Hepatitis A virus. In: Fields B, Knipe D, Howley P, editors. *Fields Virology*. Sixth edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. p. 550-81.

<sup>17</sup> Elinav E et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1129-34.

<sup>18</sup> Chaudhry SA et al. Hepatitis A infection during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2015;61(11):963-4.

<sup>19</sup> Mohd Hanafiah K et al. Challenges to mapping the health risk of hepatitis A virus infection. *Int J Health Geogr*. 2011;10:57.

<sup>16</sup> Hollinger F et al. Hepatitis A virus. In: Fields B, Knipe D, Howley P, editors. *Fields Virology*. Sixth edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. p. 550-81.

<sup>17</sup> Elinav E et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1129-34.

<sup>18</sup> Chaudhry SA et al. Hepatitis A infection during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2015;61(11):963-4.

<sup>19</sup> Mohd Hanafiah K et al. Challenges to mapping the health risk of hepatitis A virus infection. *Int J Health Geogr*. 2011;10:57.

Seroprevalence by age provides a measurement of the susceptibility of each age group to new HAV infections and is useful to understand the concept of transition, i.e. shifting of risk of infection to older age groups that have not been infected in childhood, and who are at a higher risk of symptomatic and/or severe disease than younger age groups. In addition to seroprevalence, data are needed on hepatitis A incidence, associated morbidity (hospitalization, fulminant hepatic failure, or liver transplantation) and mortality, to fully characterize the disease burden in a population.

In 2019, Global burden of disease (GBD) data<sup>20</sup> estimated 159 million acute HAV infections, resulting in 39 000 deaths and 2.3 million disability-adjusted life years.<sup>21, 22</sup> This burden was not uniformly distributed worldwide. Overall, 66% of acute hepatitis A cases, and 97% of hepatitis A deaths occurred in low- and lower-middle-income countries. In absolute numbers, of the WHO regions, the South-East Asia Region had the greatest number of estimated hepatitis A cases (42 million) and deaths (24 000; i.e. 60% of the total number of deaths due to HAV worldwide). In terms of rates, the disease incidence was highest in the African Region (3800 infections per 100 000 population per year) and lowest in the European Region (1200 infections per 100 000 population per year). Hepatitis A-related mortality was highest in the South-East Asia and Eastern Mediterranean regions (12 deaths per 1 million population per year) and lowest in the European Region (0.2 deaths per 1 million population per year). Between 2010 and 2019 hepatitis A cases worldwide increased by around 4%, while deaths from the disease decreased by 40% during the same time period.

Profiles of seroprevalence by age vary geographically.<sup>6</sup> 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.<sup>23</sup> In these areas, exposure to HAV usually occurs before the age of 5 years, when most HAV infections are asymptomatic. As a result of frequent childhood infections and consequent induction of life-long immunity, there are few susceptible adolescents and adults, and hence little symptomatic disease. Outbreaks are rare in these regions. At the same time, in almost all low-income countries, there is now an urban middle-class subpopulation with adolescents and adults who have neither been HAV-infected as children nor vaccinated, and are therefore at high risk of symptomatic HAV infection later in life.

La séroprévalence selon l'âge permet de mesurer la sensibilité de chaque tranche d'âge aux nouvelles infections par le VHA et est utile pour comprendre le concept de transition, c'est-à-dire le déplacement du risque d'infection vers les groupes d'âges plus élevés qui n'ont pas été infectés pendant l'enfance et qui sont exposés à un risque plus important de formes symptomatiques et/ou graves de la maladie que les groupes d'âge plus jeunes. Outre la séroprévalence, il faut disposer de données sur l'incidence de l'hépatite A, sur la morbidité associée (hospitalisation, insuffisance hépatique fulminante ou transplantation hépatique) et sur la mortalité pour caractériser pleinement la charge de la maladie dans une population donnée.

Selon les données sur la charge mondiale de morbidité,<sup>20</sup> on estime qu'en 2019, le nombre d'infections aiguës par le VHA s'établissait à 159 millions, aboutissant à 39 000 décès et 2,3 millions d'années de vie ajustées sur l'incapacité.<sup>21, 22</sup> Cette charge n'était pas uniformément répartie dans le monde. Dans l'ensemble, 66% des cas d'hépatite A aiguë et 97% des décès dus à l'hépatite A se sont produits dans des pays à revenu faible ou des pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure. En chiffres absolus, parmi les Régions de l'OMS, c'est celle de l'Asie du Sud-Est qui comptait le plus grand nombre estimé de cas d'hépatite A (42 millions) et de décès associés (24 000, soit 60% du nombre total de décès dus au VHA dans le monde). En termes de taux, l'incidence la plus élevée a été enregistrée dans la Région africaine (3800 infections pour 100 000 habitants par an) et la plus faible dans la Région européenne (1200 infections pour 100 000 habitants par an). La mortalité liée à l'hépatite A était la plus élevée dans les régions de l'Asie du Sud-Est et de la Méditerranée orientale (12 décès pour 1 million d'habitants par an) et la plus faible dans la Région européenne (0,2 décès pour 1 million d'habitants par an). Entre 2010 et 2019, le nombre de cas d'hépatite A signalés dans le monde a augmenté d'environ 4%, tandis que le nombre de décès liés à la maladie a régressé de 40%.

Les profils de séroprévalence selon l'âge varient en fonction de la situation géographique.<sup>6</sup> Dans la plupart des régions à faible revenu, notamment en Afrique subsaharienne et dans certaines parties de l'Asie du Sud, il arrive que la prévalence des anticorps anti-VHA dans la population dépasse le seuil de 90% à l'âge de 10 ans.<sup>23</sup> Dans ces zones, l'exposition au VHA se produit en général avant l'âge de 5 ans, âge auquel la plupart des infections restent asymptomatiques. Du fait de la fréquence des infections chez l'enfant et de l'immunité à vie qui en résulte, il y a peu d'adolescents et d'adultes sensibles, et donc peu de cas de maladie symptomatique. Les flambées épidémiques sont rares dans ces régions. En même temps, dans presque tous les pays à faible revenu, il existe désormais une sous-population urbaine de classe moyenne comptant des adolescents et des adultes qui n'ont pas été infectés par le VHA pendant l'enfance et qui n'ont pas été vaccinés, et qui sont donc exposés à un risque élevé d'hépatite A symptomatique à un stade ultérieur de leur vie.

<sup>20</sup> GBD uses a standardized approach for estimating incidence, prevalence, and years of healthy life lost due to disability by cause, age, sex, year, and location (<https://www.healthdata.org/gbd/about/protocol>, accessed August 2022).

<sup>21</sup> The Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease Study 2019. Dataset. (<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/8f4e502fb3985c0fc186c6f27ef14a79>, accessed August 2022).

<sup>22</sup> The Institute for Health Metrics and Evaluation. Acute hepatitis A — Level 4 cause. ([https://www.healthdata.org/results/gbd\\_summaries/2019/acute-hepatitis-a-level-4-cause](https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/acute-hepatitis-a-level-4-cause), accessed June 2022).

<sup>23</sup> Jacobsen KH. Globalization and the Changing Epidemiology of Hepatitis A Virus. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018.

<sup>20</sup> L'étude sur la charge mondiale de morbidité utilise une approche standardisée pour estimer l'incidence, la prévalence et les années de vie en bonne santé perdues en raison d'une incapacité, en fonction de l'étiologie, de l'âge, du sexe, de l'année et de la situation géographique (<https://www.healthdata.org/gbd/about/protocol>, consulté en août 2022).

<sup>21</sup> The Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease Study 2019. Dataset. (<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/8f4e502fb3985c0fc186c6f27ef14a79>, consulté en août 2022).

<sup>22</sup> The Institute for Health Metrics and Evaluation. Acute hepatitis A — Level 4 cause. ([https://www.healthdata.org/results/gbd\\_summaries/2019/acute-hepatitis-a-level-4-cause](https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/acute-hepatitis-a-level-4-cause), consulté en juin 2022).

<sup>23</sup> Jacobsen KH. Globalization and the Changing Epidemiology of Hepatitis A Virus. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018.

In most high-income regions, the prevalence of anti-HAV antibodies is very low (<50% of individuals are immune by the age of 30 years).<sup>23</sup> While the high proportion of susceptible individuals among adults could theoretically allow transmission in these regions, the risk of acquiring HAV infection is generally low due to favourable socio-economic conditions and hygienic practices (see also section on groups *at high risk of hepatitis A infection*).

In most middle-income regions of Asia, Latin America, Eastern Europe, and the Middle East, studies of anti-HAV antibodies in the population show a mix of intermediate and low prevalence.<sup>23</sup> In these regions, where a substantial proportion of adolescents and adults are susceptible, HAV may circulate, often with regular community-wide outbreaks. HAV infection in adolescents and adults is associated with a higher rate of severe clinical manifestations. Thus, paradoxically, the transition from high to intermediate endemicity and a higher average age at infection is associated with an increase in the incidence of clinically significant hepatitis A disease.

While fulminant hepatic failure is rare, particularly in children, in some countries, such as Argentina,<sup>24</sup> Brazil,<sup>25</sup> and the Republic of Korea,<sup>26</sup> before introducing vaccination, HAV infection had become a leading cause of fulminant hepatic failure. In India, HAV was shown to be associated with up to 50% of all cases of fulminant hepatic failure in children and a significant indication for liver transplantation.<sup>27</sup>

The populations in middle-income countries may benefit the most from large-scale HAV immunization programmes.

## Hepatitis A vaccines

Following the successful propagation of HAV in cell culture in 1979, several hepatitis A vaccines have been developed. The two types currently used are inactivated vaccines, and live attenuated vaccines.<sup>10</sup>

### Vaccine induced antibody levels

Antibody levels ranging from 10 to 33 mIU/ml, using different assays, have been proposed as the threshold for protection from HAV infection in humans.<sup>28</sup> More recent international practice uses either 10 or 20 mIU/ml as the seroprotection threshold,<sup>29</sup> although no absolute cut-off level for protection has been defined.<sup>10</sup> Clinical experience suggests that protection following vaccination may be present even if anti-HAV antibodies are not detectable

Dans la plupart des régions à revenu élevé, la prévalence des anticorps anti-VHA est très faible (<50% de personnes immunisées à l'âge de 30 ans).<sup>23</sup> La forte proportion d'adultes sensibles pourrait théoriquement favoriser la transmission dans ces régions, mais le risque de contracter l'infection est généralement faible en raison de conditions socioéconomiques favorables et de bonnes pratiques d'hygiène (voir également la section sur les groupes *à haut risque pour l'hépatite A*).

Dans la plupart des régions à revenu intermédiaire d'Asie, d'Amérique latine, d'Europe de l'Est et du Moyen-Orient, les études en population sur les anticorps anti-VHA révèlent un profil mixte de prévalence intermédiaire et faible.<sup>23</sup> Dans ces régions caractérisées par une proportion importante d'adolescents et d'adultes sensibles, il est possible que le VHA circule et donne régulièrement lieu à des flambées à l'échelle communautaire. Chez l'adolescent et l'adulte, l'infection à VHA est associée à une fréquence plus élevée des manifestations cliniques sévères. Il en résulte que, paradoxalement, la transition d'une endemicité élevée à intermédiaire et l'âge moyen plus élevé de survenue des infections s'accompagnent d'une augmentation de l'incidence des cas cliniquement significatifs d'hépatite A.

L'insuffisance hépatique fulminante est rare, en particulier chez les enfants. Toutefois, dans certains pays, comme l'Argentine,<sup>24</sup> le Brésil<sup>25</sup> et la République de Corée,<sup>26</sup> avant l'introduction de la vaccination, l'infection à VHA était devenue une cause majeure d'insuffisance hépatique fulminante. En Inde, il a été démontré que le VHA était associé à une proportion allant jusqu'à 50% de tous les cas d'insuffisance hépatique fulminante chez les enfants et constituait une indication majeure de transplantation hépatique.<sup>27</sup>

Les populations des pays à revenu intermédiaire sont celles qui pourraient tirer le plus de bénéfice des programmes de vaccination à grande échelle contre le VHA.

## Vaccins contre l'hépatite A

Depuis que le VHA a été propagé avec succès en culture cellulaire en 1979, plusieurs vaccins contre l'hépatite A ont été mis au point. Les deux types de vaccins actuellement utilisés sont des vaccins inactivés et des vaccins vivants atténués.<sup>10</sup>

### Taux d'anticorps induits par les vaccins

Des titres en anticorps allant de 10 à 33 mUI/ml, obtenus avec différents tests, ont été proposés comme seuil de la protection contre l'infection à VHA chez l'être humain.<sup>28</sup> Dans la pratique internationale plus récente, le seuil de séroprotection utilisé est soit de 10 mUI/ml soit de 20 mUI/ml,<sup>29</sup> mais aucun seuil absolu n'a été défini.<sup>10</sup> L'expérience clinique semble indiquer qu'une protection postvaccinale pourrait être présente même lorsque les tests immunologiques standard ne détectent pas d'anticorps

<sup>24</sup> Munné MS et al. Molecular characterization of hepatitis A virus in children with fulminant hepatic failure in Argentina. *Liver Int.* 2008;28(1):47–53.

<sup>25</sup> Santos DC et al. Fulminant hepatitis failure in adults and children from a Public Hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2009;13(5):323–9.

<sup>26</sup> Kim YJ et al. Increasing incidence of hepatitis A in Korean adults. *Intervirology.* 2010;53(1):10–4.

<sup>27</sup> Bendre SV et al. Fulminant hepatic failure: etiology, viral markers and outcome. *Indian Pediatr.* 1999;36(11):1107–12.

<sup>28</sup> Lemon SM. Immunologic approaches to assessing the response to inactivated hepatitis A vaccine. *J Hepatol.* 1993;18 Suppl 2:S15–9.

<sup>29</sup> Corresponding generally to the lower limit of detection of the particular assay being used.

<sup>24</sup> Munné MS et al. Molecular characterization of hepatitis A virus in children with fulminant hepatic failure in Argentina. *Liver Int.* 2008;28(1):47–53.

<sup>25</sup> Santos DC et al. Fulminant hepatitis failure in adults and children from a Public Hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2009;13(5):323–9.

<sup>26</sup> Kim YJ et al. Increasing incidence of hepatitis A in Korean adults. *Intervirology.* 2010;53(1):10–4.

<sup>27</sup> Bendre SV et al. Fulminant hepatic failure: etiology, viral markers and outcome. *Indian Pediatr.* 1999;36(11):1107–12.

<sup>28</sup> Lemon SM. Immunologic approaches to assessing the response to inactivated hepatitis A vaccine. *J Hepatol.* 1993;18 Suppl 2:S15–9.

<sup>29</sup> Correspondant généralement à la limite inférieure de détection du test particulier utilisé.

using standard immunoassays.<sup>30</sup> A positive (qualitative) test for total anti-HAV antibodies is considered to signify immunity against HAV infection.<sup>10</sup>

### Inactivated hepatitis A vaccines

Administration, manufacturers' stipulated schedules, and storage of inactivated hepatitis A vaccines

Inactivated hepatitis A vaccines are prepared by propagation of HAV in human fibroblasts followed by inactivation using formaldehyde. Most of the available preparations are adjuvanted by adsorption to aluminium hydroxide. The vaccines are manufactured in several countries and are available in single-dose presentations; most are formulated without preservative and are the predominant type used globally. To assist manufacturers and regulators, WHO has developed requirements for inactivated hepatitis A vaccines<sup>31</sup> and related international standards.<sup>32</sup> WHO prequalified hepatitis A vaccine vials are labelled with vaccine vial monitors.<sup>33</sup>

For children, several manufacturers provide a half-dose presentation of the vaccine. Inactivated hepatitis A vaccines should be refrigerated at 2–8 °C, and should not be frozen. Most of the products have a shelf-life of 24–36 months. Combination vaccines with hepatitis B, or with typhoid have been developed.<sup>34, 35</sup> Inactivated hepatitis A vaccines produced by different manufacturers are interchangeable, as are the combinations that contain inactivated hepatitis A vaccine.<sup>36, 37</sup>

Inactivated hepatitis A vaccines are licensed for use in persons aged ≥12 months, to reduce the potential of interference of the vaccine with pre-existing maternal antibodies, whether transferred through placenta or breast milk.<sup>38, 39</sup> According to the manufacturers, a complete vaccination schedule consists of 2 doses administered intramuscularly. The interdose interval, though commonly specified as 6–12 months, is flexible and can be extended to 18–36 months or more;<sup>10</sup> doses do not need to be repeated if the interdose interval exceeds that recommended.

anti-VHA. On considère qu'un test positif (qualitatif) des anticorps anti-VHA<sup>30</sup> totaux est signe d'une immunité contre l'infection à VHA.<sup>10</sup>

### Vaccins inactivés contre l'hépatite A

Administration, conservation et schémas de vaccination indiqués par les fabricants pour les vaccins inactivés contre l'hépatite A

Les vaccins anti-hépatite A inactivés sont préparés par propagation du VHA dans des fibroblastes humains, suivie d'une inactivation au formaldéhyde. La plupart des préparations disponibles sont adjuvées par adsorption sur de l'hydroxyde d'aluminium. Ces vaccins sont fabriqués dans plusieurs pays et sont disponibles en présentation monodose. La plupart sont formulés sans conservateur et constituent le type prédominant utilisé dans le monde. Pour faciliter la tâche des fabricants et des organismes de réglementation, l'OMS a formulé des exigences applicables aux vaccins inactivés contre l'hépatite A<sup>31</sup> et des normes internationales connexes.<sup>32</sup> Les flacons de vaccins anti-hépatite A préqualifiés par l'OMS sont munis d'une pastille de contrôle des vaccins.<sup>33</sup>

Pour les enfants, plusieurs fabricants proposent une présentation contenant une demi-dose de vaccin. Les vaccins anti-hépatite A inactivés doivent être conservés au réfrigérateur à une température de 2-8 °C et ne doivent pas être congelés. La plupart des produits ont une durée de conservation de 24-36 mois. Des vaccins combinés avec l'hépatite B ou la typhoïde ont été mis au point.<sup>34, 35</sup> Les vaccins anti-hépatite A inactivés produits par les différents fabricants sont tous interchangeables, y compris ceux se présentant sous forme de vaccin combiné.<sup>36, 37</sup>

Les vaccins anti-hépatite A inactivés sont homologués pour une administration aux personnes âgées de ≥12 mois afin de réduire le risque d'interférence du vaccin avec les anticorps maternels préexistants, qu'ils aient été transférés par le placenta ou le lait maternel.<sup>38, 39</sup> Le schéma complet de vaccination indiqué par les fabricants se compose de 2 doses administrées par voie intramusculaire. L'intervalle entre les doses est généralement fixé à 6-12 mois, mais il est flexible et peut être prolongé à 18-36 mois ou plus;<sup>10</sup> il n'est pas nécessaire de répéter les doses si l'intervalle recommandé a été dépassé.

<sup>30</sup> Fiore AE et al. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2006;55(Rr-7):1–23.

<sup>31</sup> Requirements for Hepatitis A vaccines (inactivated), Annex 2, TRS No 858. Geneva: World Health Organization; 1995.

<sup>32</sup> WHO International Standards/Reference Reagents: Submission to ECBS of post-establishment stability evaluation: 1st IS for Inactivated Hepatitis A Vaccine / by Gillian Cooper and Javier Martin. Geneva: World Health Organization; 2011. (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/70856>, accessed August 2022).

<sup>33</sup> Prequalified vaccines. World Health Organization (<https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/prequalified-vaccines>, accessed August 2022).

<sup>34</sup> Van Damme P et al. A review of the efficacy, immunogenicity and tolerability of a combined hepatitis A and B vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2004;3(3):249–67.

<sup>35</sup> Beran J et al. A combined dual-chamber typhoid/hepatitis A vaccine as a booster dose in hepatitis A primed adults. *Vaccine.* 2003;21(32):4650–4.

<sup>36</sup> Bovier PA et al. Interchangeability and tolerability of a virosomal and an aluminum-adsorbed hepatitis A vaccine. *Vaccine.* 2005;23(19):2424–9.

<sup>37</sup> 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(20):4450–7.

<sup>38</sup> Letson GW et al. Effect of maternal antibody on immunogenicity of hepatitis A vaccine in infants. *J Pediatr.* 2004;144(3):327–32.

<sup>39</sup> Dagan R et al. Immunization against hepatitis A in the first year of life: priming despite the presence of maternal antibody. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(11):1045–52.

<sup>30</sup> Fiore AE et al. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2006;55(Rr-7):1–23.

<sup>31</sup> Requirements for Hepatitis A vaccines (inactivated), Annex 2, TRS No 858. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 1995.

<sup>32</sup> WHO International Standards/Reference Reagents: Submission to ECBS of post-establishment stability evaluation: 1st IS for Inactivated Hepatitis A Vaccine / by Gillian Cooper and Javier Martin. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2011. (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/70856>, consulté en août 2022).

<sup>33</sup> Prequalified vaccines. World Health Organization (<https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/prequalified-vaccines>, consulté en août 2022).

<sup>34</sup> Van Damme P et al. A review of the efficacy, immunogenicity and tolerability of a combined hepatitis A and B vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2004;3(3):249–67.

<sup>35</sup> Beran J et al. A combined dual-chamber typhoid/hepatitis A vaccine as a booster dose in hepatitis A primed adults. *Vaccine.* 2003;21(32):4650–4.

<sup>36</sup> Bovier PA et al. Interchangeability and tolerability of a virosomal and an aluminum-adsorbed hepatitis A vaccine. *Vaccine.* 2005;23(19):2424–9.

<sup>37</sup> 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(20):4450–7.

<sup>38</sup> Letson GW et al. Effect of maternal antibody on immunogenicity of hepatitis A vaccine in infants. *J Pediatr.* 2004;144(3):327–32.

<sup>39</sup> Dagan R et al. Immunization against hepatitis A in the first year of life: priming despite the presence of maternal antibody. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(11):1045–52.

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 (MMR), typhoid (oral and intramuscular), hepatitis B, cholera, Japanese encephalitis, rabies, yellow fever, varicella and pneumococcus (conjugate vaccines), with no biologically-significant interference in the immunogenicity, or changes in reactivity or safety of the individual vaccines.<sup>10, 40-42</sup>

Immunogenicity, efficacy, effectiveness and impact of inactivated hepatitis A vaccines

#### Standard 2-dose vaccination

Inactivated hepatitis A vaccines are highly immunogenic and generally produce comparable immune responses.<sup>43, 44</sup> In a large double-blind randomized controlled trial among children aged 1-16 years in Thailand, in communities that had a high incidence of HAV infection in the 1990s, protective efficacy was assessed as 94% (95% confidence interval [CI]: 79-99) after 2 vaccine doses; cumulative efficacy following a booster (third) dose at 12 months was 95% (95% CI: 82-99).<sup>45</sup>

The effectiveness of inactivated hepatitis A vaccines in preventing HAV infections and in providing strong, durable immune responses has been demonstrated in a wide range of single- and 2-dose studies in a variety of contexts.<sup>46</sup> The impact at the population-level of hepatitis A inactivated vaccines has been widely demonstrated. The first studies were in Native American and Alaska Native communities.<sup>47, 48</sup> The impact on hepatitis incidence in 2-dose studies of inactivated HAV vaccine in a variety of contexts (Australia, China, Israel, Panama and the United States) demonstrated a reduction in incidence in all age groups ranging from 76% to 98%.<sup>46</sup> In studies that report incidence by age group, the largest decreases were seen in children <10 years old. Interpretation of data on vaccine impact have some inherent limitations, in particular related to the control of confounders (improvement in sanitation and associated

Les vaccins contre l'hépatite A peuvent être administrés en même temps que les vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (DTC), la poliomyélite (vaccin oral ou inactivé), *Haemophilus influenzae* type b (Hib), la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR), la typhoïde (par voie orale ou intramusculaire), l'hépatite B, le choléra, l'encéphalite japonaise, la rage, la fièvre jaune, la varicelle et les pneumocoques (vaccins conjugués), sans que cela n'entraîne d'interférence biologiquement significative en matière d'immunogénicité, ni de modification de la réactogénicité ou de l'innocuité des vaccins individuels.<sup>10, 40-42</sup>

Immunogénicité, efficacité et impact des vaccins inactivés contre l'hépatite A

#### Schéma vaccinal standard à 2 doses

Les vaccins anti-hépatite A inactivés sont fortement immunogènes et produisent en général des réponses immunitaires comparables.<sup>43, 44</sup> Dans un vaste essai contrôlé randomisé en double aveugle mené dans les années 1990 chez des enfants âgés de 1-16 ans en Thaïlande, dans des communautés caractérisées par une forte incidence de l'infection à VHA, l'efficacité protectrice a été estimée à 94% (intervalle de confiance [IC] à 95%: [79;99]) après 2 doses de vaccin; l'efficacité cumulée après l'administration d'une dose de rappel (troisième dose) à 12 mois était de 95% (IC à 95%: [82-99]).<sup>45</sup>

L'efficacité des vaccins inactivés contre l'hépatite A, en termes de prévention des infections à VHA et d'obtention d'une réponse immunitaire forte et durable, a été démontrée dans un large éventail d'études portant sur la vaccination à dose unique et à 2 doses dans divers contextes.<sup>46</sup> L'impact des vaccins anti-hépatite A inactivés au niveau de la population a été largement démontré. Les premières études à ce sujet ont été réalisées dans des communautés autochtones d'Amérique et de l'Alaska.<sup>47, 48</sup> Des études menées dans différents pays (Australie, Chine, États-Unis d'Amérique, Israël et Panama) pour évaluer l'impact de 2 doses de vaccin anti-VHA inactivé sur l'incidence de la maladie ont mis en évidence une baisse de l'incidence dans toutes les tranches d'âge, cette réduction variant entre 76% et 98%.<sup>46</sup> Dans les études rendant compte de l'incidence par tranche d'âge, le recul le plus marqué a été observé chez les enfants de <10 ans. L'interprétation des données relatives à l'impact des vaccins se heurte à certaines limites inhérentes, notamment à la nécessité de tenir compte de

<sup>40</sup> 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(20):2602-6.

<sup>41</sup> 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. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(9):787-93.

<sup>42</sup> Yetman RJ et al. Concomitant administration of hepatitis A vaccine with measles/mumps/rubella/varicella and pneumococcal vaccines in healthy 12- to 23-month-old children. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(8):1691-7.

<sup>43</sup> Fangcheng Z et al. Era of vaccination heralds a decline in incidence of hepatitis A in high-risk groups in China. *Hepat Mon*. 2012;12(2):100-5.

<sup>44</sup> André FE. Universal mass vaccination against hepatitis A. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;304:95-114.

<sup>45</sup> Innis BL et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *Jama*. 1994;271(17):1328-34.

<sup>46</sup> Background document for the SAGE April 2022 session on hepatitis A vaccines. Geneva: World Health Organization; 2022. (<https://who.int/publications/m/item/sage-april-2022-background-hepatitis-a-vaccines>, accessed August 2022).

<sup>47</sup> Shaw FE, Jr. et al. Hepatitis transmission among the Sioux Indians of South Dakota. *Am J Public Health*. 1990;80(9):1091-4.

<sup>48</sup> Peach D et al. Impact of recurrent epidemics of hepatitis A virus infection on population immunity levels: Bristol Bay, Alaska. *J Infect Dis*. 2002;186(8):1081-5.

<sup>40</sup> 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(20):2602-6.

<sup>41</sup> 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. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(9):787-93.

<sup>42</sup> Yetman RJ et al. Concomitant administration of hepatitis A vaccine with measles/mumps/rubella/varicella and pneumococcal vaccines in healthy 12- to 23-month-old children. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(8):1691-7.

<sup>43</sup> Fangcheng Z et al. Era of vaccination heralds a decline in incidence of hepatitis A in high-risk groups in China. *Hepat Mon*. 2012;12(2):100-5.

<sup>44</sup> André FE. Universal mass vaccination against hepatitis A. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;304:95-114.

<sup>45</sup> Innis BL et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *Jama*. 1994;271(17):1328-34.

<sup>46</sup> Background document for the SAGE April 2022 session on hepatitis A vaccines. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2022. (<https://who.int/publications/m/item/sage-april-2022-background-hepatitis-a-vaccines>, consulté en août 2022).

<sup>47</sup> Shaw FE, Jr. et al. Hepatitis transmission among the Sioux Indians of South Dakota. *Am J Public Health*. 1990;80(9):1091-4.

<sup>48</sup> Peach D et al. Impact of recurrent epidemics of hepatitis A virus infection on population immunity levels: Bristol Bay, Alaska. *J Infect Dis*. 2002;186(8):1081-5.



infrastructure, surveillance quality, impact of natural boosting due to intercurrent HAV infections, etc.).<sup>49</sup>

### Single-dose vaccination

Prior to 2012, only 2 trials had studied a single-dose schedule of hepatitis A vaccine: one from Nicaragua and the other from Argentina. At 6 weeks after vaccination, both studies showed geometric mean titres well above thresholds defined as protective.<sup>50, 51</sup>

A 2012 review of studies assessing long-term protection of a single dose of inactivated hepatitis A vaccine, found that protective anti-HAV antibody levels can persist for almost 11 years, and that antibody titres can increase or reappear after booster vaccination.<sup>52</sup>

Argentina includes a single dose of inactivated hepatitis A vaccine in their national immunization schedule, given to children at age 12 months.<sup>53</sup> In this context, a long-term follow-up study of 247 children vaccinated with a single dose of inactivated hepatitis A vaccine identified no clinically apparent HAV disease during the 10 years post vaccination, and found 100% seroprotection at 10 years. In another study from Argentina, an additional follow-up of 1119 children at a mean age of 9.7 years (range 9–11.3 years) showed that 87.6% had IgG anti-HAV antibody levels of  $\geq 10$  mIU/ml, with a geometric mean concentration (GMC) of 28.0 mIU/ml (95% CI: 26.8–29.3 mIU/ml).<sup>54</sup>

The impact of single-dose hepatitis A inactivated vaccine programmes has been increasingly demonstrated in diverse settings, including in Argentina, Brazil, and Russia,<sup>53, 55, 56</sup> with reported incidence of hepatitis A decreasing by 80–99% in all age groups. In Argentina, hepatitis A had been the leading cause of fulminant hepatic failure and liver transplantation in children in the assessed pre-vaccination period. After the introduction of universal single-dose childhood vaccination in 2005, not a single case of liver failure or transplantation due to hepatitis A was observed, thus demonstrating the favourable impact of vaccination on these critical outcomes.<sup>53, 57</sup>

certain facteurs de confusion (amélioration de l'assainissement et des infrastructures associées, qualité de la surveillance, impact du renforcement naturel de l'immunité résultant d'infections à VHA intercurrentes, etc.).<sup>49</sup>

### Vaccination par une dose unique

Avant 2012, seuls 2 essais, l'un au Nicaragua et l'autre en Argentine, avaient été réalisés pour étudier un schéma vaccinal à dose unique contre l'hépatite A. Dans les deux études, la moyenne géométrique des titres d'anticorps obtenus 6 semaines après la vaccination était bien supérieure aux seuils définis comme protecteurs.<sup>50, 51</sup>

Une revue de 2012, portant sur des études dans lesquelles la protection à long terme d'une dose unique de vaccin inactivé contre l'hépatite A était évaluée, a indiqué que les anticorps anti-VHA peuvent persister à des titres supérieurs au seuil de protection pendant près de 11 ans, et que les titres d'anticorps peuvent augmenter ou réapparaître après une vaccination de rappel.<sup>52</sup>

En Argentine, le calendrier national de vaccination comprend une dose unique de vaccin inactivé contre l'hépatite A, administrée aux enfants à l'âge de 12 mois.<sup>53</sup> Dans ce contexte, une étude de suivi à long terme menée auprès de 247 enfants vaccinés par une dose unique de vaccin anti-hépatite A inactivé n'a révélé aucun cas cliniquement manifeste d'hépatite A au cours des 10 années suivant la vaccination et a indiqué que la séroprotection était de 100% au bout de 10 ans. Une autre étude de suivi réalisée en Argentine auprès de 1119 enfants d'un âge moyen de 9,7 ans (plage de valeurs: 9-11,3 ans) a montré que 87,6% d'entre eux présentaient des titres d'anticorps IgG anti-VHA  $\geq 10$  mUI/ml, avec une moyenne géométrique de 28,0 mUI/ml (IC à 95%: [26,8;29,3]).<sup>54</sup>

L'impact des programmes de vaccination par une dose unique de vaccin inactivé contre l'hépatite A a été démontré à plusieurs reprises dans divers pays, notamment en Argentine, au Brésil et en Russie,<sup>53, 55, 56</sup> avec une diminution de 80-99% de l'incidence de l'hépatite A observée dans toutes les tranches d'âge. En Argentine, l'hépatite A avait été la principale cause d'insuffisance hépatique fulminante et de transplantation hépatique chez les enfants avant l'introduction de la vaccination. Depuis la mise en place de la vaccination universelle des enfants par une dose unique en 2005, aucun cas d'insuffisance hépatique ou de transplantation imputable à l'hépatite A n'a été constaté, ce qui témoigne des effets favorables de la vaccination sur ces issues critiques de la maladie.<sup>53, 57</sup>

<sup>49</sup> For grading of the scientific evidence for efficacy of inactivated hepatitis A vaccines (2 doses), see Annex 1.

<sup>50</sup> Mayorga Perez O et al. Efficacy of virosome hepatitis A vaccine in young children in Nicaragua: randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis.* 2003;188(5):671–7.

<sup>51</sup> Espul C et al. Persistence of immunity from 1 year of age after one or two doses of hepatitis A vaccine given to children in Argentina. *Hepat Med.* 2012;4:53–60.

<sup>52</sup> Ott JJ et al. Long-term protective effects of hepatitis A vaccines. A systematic review. *Vaccine.* 2012;31(1):3–11.

<sup>53</sup> Vizzotti C et al. Impact of the Single-dose Immunization Strategy Against Hepatitis A in Argentina. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2014;33(1):84–8.

<sup>54</sup> Uruña A et al. Single-dose universal Hepatitis A immunization in 1-year-old infants in Argentina: high prevalence of protective antibodies up to 11 years following vaccination. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(suppl\_1):S320–5.

<sup>55</sup> Brito WI et al. Universal hepatitis A vaccination in Brazil: analysis of vaccination coverage and incidence five years after program implementation. *Rev Bras Epidemiol.* 2020;23:e200073.

<sup>56</sup> Mikhailov MI et al. Universal single-dose vaccination against hepatitis a in children in a region of high endemicity. *Vaccines.* 2020;8(4):1–11.

<sup>57</sup> For grading of the scientific evidence for efficacy of inactivated hepatitis A vaccines (1 dose), see Annex 2.

<sup>49</sup> Pour l'évaluation des données scientifiques relatives à l'efficacité des vaccins anti-hépatite A inactivés (2 doses), voir l'annexe 1.

<sup>50</sup> Mayorga Perez O et al. Efficacy of virosome hepatitis A vaccine in young children in Nicaragua: randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis.* 2003;188(5):671–7.

<sup>51</sup> Espul C et al. Persistence of immunity from 1 year of age after one or two doses of hepatitis A vaccine given to children in Argentina. *Hepat Med.* 2012;4:53–60.

<sup>52</sup> Ott JJ et al. Long-term protective effects of hepatitis A vaccines. A systematic review. *Vaccine.* 2012;31(1):3–11.

<sup>53</sup> Vizzotti C et al. Impact of the Single-dose Immunization Strategy Against Hepatitis A in Argentina. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2014;33(1):84–8.

<sup>54</sup> Uruña A et al. Single-dose universal Hepatitis A immunization in 1-year-old infants in Argentina: high prevalence of protective antibodies up to 11 years following vaccination. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(suppl\_1):S320–5.

<sup>55</sup> Brito WI et al. Universal hepatitis A vaccination in Brazil: analysis of vaccination coverage and incidence five years after program implementation. *Rev Bras Epidemiol.* 2020;23:e200073.

<sup>56</sup> Mikhailov MI et al. Universal single-dose vaccination against hepatitis a in children in a region of high endemicity. *Vaccines.* 2020;8(4):1–11.

<sup>57</sup> Pour l'évaluation des données scientifiques relatives à l'efficacité des vaccins anti-hépatite A inactivés (1 dose), voir l'annexe 2.

## Post-exposure prophylaxis using hepatitis A inactivated vaccine

### *Efficacy and effectiveness of a single dose*

Effectiveness of post-exposure prophylaxis is highest when vaccination is administered soon after exposure to the virus. Thus to achieve the best possible protection against symptomatic infection, hepatitis A vaccine should be administered as soon as possible, and within 2 weeks of exposure.

High efficacy of post-exposure prophylaxis with inactivated hepatitis A vaccines is well documented. In Israel, a community-wide HAV outbreak in a low socioeconomic setting was completely interrupted within a few weeks following administration of a single dose of inactivated hepatitis A vaccine administered to >90% of the paediatric population.<sup>12</sup> In the USA, a double-blind, placebo-controlled trial was conducted during a hepatitis A outbreak in New York State.<sup>58</sup> This trial involved 1037 children aged 2–16 years who received one dose of inactivated hepatitis A vaccine, or placebo. In the placebo group, 25 cases of confirmed hepatitis A occurred, whereas in the vaccination group, no new cases were identified later than 21 days after vaccination. High efficacy of post-exposure prophylaxis with an inactivated hepatitis A vaccine was also reported in a study from Kazakhstan.<sup>59</sup>

Within 2 weeks after vaccination, the immune response to hepatitis A vaccine diminishes with age of an individual. However, data are limited on the use of hepatitis A vaccines for post-exposure prophylaxis among persons aged >40 years.<sup>60, 61</sup>

### Passive prophylaxis with immune globulin

Immune globulin provides protection against hepatitis A through passive transfer of antibodies.<sup>10, 59</sup> Prophylaxis is achieved within hours of injection and is 80–90% effective when administered within 14 days of exposure. However, the use of immunoglobulin worldwide has declined markedly because of the high cost of specific HAV IgG preparations, the limited duration of protection following administration of IgG, and because hepatitis A vaccines induce rapid and long-lasting protection against hepatitis A disease after the first dose.<sup>58, 62</sup> A randomized controlled trial showed no significant difference in protection against symptomatic and asymptomatic HAV infection when either an IgG preparation or a hepatitis A vaccine was administered to contacts of confirmed cases of hepatitis A aged ≤40 years within 14 days of exposure.<sup>59, 63</sup>

## Prophylaxie postexposition à l'aide des vaccins inactivés contre l'hépatite A

### *Efficacité d'une dose unique*

L'efficacité de la prophylaxie postexposition est maximale lorsque la personne est vaccinée peu de temps après avoir été exposée au virus. Ainsi, pour obtenir la meilleure protection possible contre l'infection symptomatique, le vaccin contre l'hépatite A doit être administré le plus tôt possible, dans les 2 semaines suivant l'exposition.

La grande efficacité de la prophylaxie postexposition par les vaccins anti-hépatite A inactivés est solidement attestée. En Israël, une flambée épidémique d'infection à VHA survenue à l'échelle communautaire dans un milieu socioéconomiquement défavorisé a été entièrement interrompue en l'espace de quelques semaines après l'administration d'une dose unique de vaccin anti-hépatite A inactivé à >90% de la population pédiatrique.<sup>12</sup> Aux États-Unis d'Amérique, un essai contrôlé en double aveugle contre placebo a été réalisé pendant une flambée d'hépatite A dans l'État de New York.<sup>58</sup> Cet essai portait sur 1037 enfants âgés de 2-16 ans, auxquels on a administré soit une dose de vaccin anti-hépatite A inactivé soit un placebo. Dans le groupe placebo, 25 cas confirmés d'hépatite A se sont produits, tandis que dans le groupe vacciné, aucun nouveau cas n'a été identifié après le 21<sup>e</sup> jour suivant la vaccination. Une étude menée au Kazakhstan a également fait état d'une grande efficacité de la prophylaxie postexposition par un vaccin anti-hépatite A inactivé.<sup>59</sup>

Dans les 2 semaines qui suivent la vaccination, la réponse immunitaire au vaccin anti-hépatite A diminue avec l'âge de l'individu. Cependant, on ne dispose que de données limitées sur l'utilisation des vaccins anti-hépatite A à des fins de prophylaxie postexposition chez les personnes de >40 ans.<sup>60, 61</sup>

### Prophylaxie passive par l'immunoglobuline

L'immunoglobuline confère une protection contre l'hépatite A par transfert passif d'anticorps.<sup>10, 59</sup> L'effet prophylactique est obtenu dans les heures qui suivent l'injection et l'efficacité est de 80-90% lorsque l'administration a lieu dans les 14 jours suivant l'exposition. Cependant, le recours à l'immunoglobuline a nettement diminué dans le monde en raison du coût élevé des préparations d'IgG anti-VHA spécifiques, de la durée limitée de la protection conférée par l'administration d'IgG, et du fait que les vaccins anti-hépatite A induisent une protection rapide et durable contre l'hépatite A dès la première dose.<sup>58, 62</sup> Dans un essai contrôlé randomisé, des contacts de cas confirmés d'hépatite A âgés de ≤40 ans ont reçu soit une préparation d'IgG soit un vaccin anti-hépatite A dans les 14 jours suivant l'exposition, et aucune différence significative de la protection contre les infections à VHA symptomatiques et asymptomatiques n'a été observée entre les 2 groupes.<sup>59, 63</sup>

<sup>58</sup> Werzberger A et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med.* 1992;327(7):453–7.

<sup>59</sup> Victor JC et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1685–94.

<sup>60</sup> GRADE Hepatitis A vaccine for post-exposure prophylaxis in adults >40 years of age. United States Centers for Disease Control and Prevention. (<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/hav-grade-tables.html>, accessed August 2022).

<sup>61</sup> For grading of the scientific evidence for efficacy of inactivated hepatitis A vaccines in post-exposure prophylaxis, see Annexes 3 and 4.

<sup>62</sup> Shouval D et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine: effects of single and booster injections, and comparison to administration of immune globulin. *J Hepatol.* 1993;18 Suppl 2:S32–7.

<sup>63</sup> For grading of the scientific evidence on post-exposure prophylaxis with hepatitis A vaccines and immunoglobulin see Annex 4.

<sup>58</sup> Werzberger A et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med.* 1992;327(7):453–7.

<sup>59</sup> Victor JC et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1685–94.

<sup>60</sup> GRADE Hepatitis A vaccine for post-exposure prophylaxis in adults >40 years of age. United States Centers for Disease Control and Prevention. (<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/hav-grade-tables.html>, consulté en août 2022).

<sup>61</sup> Pour l'évaluation des données scientifiques relatives à l'efficacité des vaccins anti-hépatite A inactivés à des fins de prophylaxie postexposition, voir les annexes 3 et 4.

<sup>62</sup> Shouval D et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine: effects of single and booster injections, and comparison to administration of immune globulin. *J Hepatol.* 1993;18 Suppl 2:S32–7.

<sup>63</sup> Pour l'évaluation des données scientifiques relatives à la prophylaxie postexposition par les vaccins anti-hépatite A et l'immunoglobuline, voir l'annexe 4.

## Duration of protection of inactivated hepatitis A vaccines by dose schedule

### *Duration of protection for 2 or more dose schedules*

In a study conducted in Alaska, protection against clinically apparent HAV infection was found to persist for up to 25 years in adults who, as children, had received inactivated vaccine with a 3-dose schedule.<sup>64</sup> At 25 years, the mean GMC was 91.5 mIU/ml among 43 of the original 144 individuals who could be followed, with 81% having antibody titres  $\geq 20$  mIU/ml. Two- and 3-dose schedules were shown to provide equivalent protection.<sup>65</sup> Long-term studies of the 2-dose schedules for individuals aged 7.5 years (Israel) and 10–14 years (Argentina) showed absence of clinical disease in vaccinees and seroconversion ranging from 96% to 100%.<sup>39, 51, 66</sup> Anti-HAV seropositivity persisted for at least 20 years in Alaska Native children for whom a two-dose inactivated hepatitis A vaccination series had been initiated at age 6–21 months.<sup>67</sup> In adults, persistence of the vaccine-induced immune response following primary 2-dose vaccination with inactivated hepatitis A has been shown to persist for up to 15 years.<sup>68</sup>

Mathematical modelling and anti-HAV kinetic studies based on long-term follow-up data in empiric paediatric studies suggests that detectable antibodies are estimated to persist for as long as 60 years for the 2-dose schedules.<sup>51, 69–71</sup>

### *Duration of protection for single-dose schedules*

Studies of longevity of immune response for single-dose schedules have demonstrated persistence of seroprotection for up to 12 years for inactivated preparations.<sup>51</sup> Persistent B- and T-cell immune memory has been demonstrated at 12 years for inactivated preparations even when individuals have lost seroprotection over time.<sup>72</sup> In a subanalysis of a larger Argentinian study,<sup>54</sup> of the children who had received a single dose of hepatitis A vaccine 12 years earlier and who were negative for seroprotection (54 individuals with a mean GMC of 0.7 mIU/ml, below the defined 10 mIU/ml seroprotection

## Durée de la protection induite par les vaccins inactivés contre l'hépatite A selon le schéma vaccinal

### *Durée de la protection induite par les schémas à 2 doses ou plus*

Dans une étude menée en Alaska, il a été observé que la protection contre les infections cliniquement manifestes par le VHA persistait pendant une période pouvant aller jusqu'à 25 ans chez les adultes qui avaient été vaccinés pendant l'enfance selon un schéma à 3 doses de vaccin inactivé.<sup>64</sup> Au bout de 25 ans, la moyenne géométrique des titres d'anticorps était de 91,5 mUI/ml chez les 43 personnes ayant pu faire l'objet d'un suivi parmi les 144 sujets initiaux, et 81% d'entre elles avaient des titres d'anticorps  $\geq 20$  mUI/ml. Il a été constaté que les schémas à 2 et 3 doses offraient une protection équivalente.<sup>65</sup> Dans des études à long terme portant sur les schémas à 2 doses chez des sujets âgés de 7,5 ans (Israël) et de 10-14 ans (Argentine), aucun cas clinique n'a été observé chez les personnes vaccinées et la séroconversion variait entre 96% et 100%.<sup>39,51,66</sup> Chez des enfants autochtones de l'Alaska ayant commencé une série de vaccination à 2 doses de vaccin inactivé contre l'hépatite A à l'âge de 6-21 mois, on a constaté que la séropositivité anti-VHA persistait pendant au moins 20 ans.<sup>67</sup> Chez les adultes, il a été démontré que la réponse immunitaire induite par une primovaccination à 2 doses de vaccin inactivé contre l'hépatite A pouvait persister jusqu'à 15 ans.<sup>68</sup>

Des études de modélisation mathématique et de cinétique de la réponse immunitaire anti-VHA, fondées sur des données issues d'études empiriques de suivi à long terme chez l'enfant, semblent indiquer que des anticorps détectables peuvent persister jusqu'à 60 ans pour les schémas à 2 doses.<sup>51, 69–71</sup>

### *Durée de la protection induite par les schémas à dose unique*

Les études sur la longévité de la réponse immunitaire avec les schémas à dose unique de vaccin inactivé ont mis en évidence une persistance de la séroprotection pendant une période allant jusqu'à 12 ans.<sup>51</sup> Il a été démontré que 12 ans après avoir été vaccinés avec le vaccin inactivé, les sujets continuaient de présenter une mémoire immunitaire des lymphocytes B et T, même lorsqu'ils avaient perdu leur séroprotection au fil du temps.<sup>72</sup> Dans le cadre d'une étude menée en Argentine,<sup>54</sup> une sous-analyse a montré que parmi les enfants qui avaient reçu une dose unique de vaccin contre l'hépatite A 12 ans auparavant et qui ne présentaient plus de séroprotection (54 sujets avec une moyenne

<sup>64</sup> Ramaswamy M et al. Hepatitis A vaccine immunogenicity 25 years after vaccination in Alaska. *Journal of Medical Virology*. 2020.

<sup>65</sup> Raczniak GA et al. Duration of protection against hepatitis A for the current two-dose vaccine compared to a three-dose vaccine schedule in children. *Vaccine*. 2013;31(17):2152–5.

<sup>66</sup> Lopez EL et al. Modeling the long-term persistence of hepatitis A antibody after a two-dose vaccination schedule in Argentinean children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(4):417–25.

<sup>67</sup> Mosites E et al. Immunogenicity of the hepatitis A vaccine 20 years after infant immunization. *Vaccine*. 2020;38(32):4940–3.

<sup>68</sup> Van Herck K et al. Antibody persistence and immune memory in healthy adults following vaccination with a two-dose inactivated hepatitis A vaccine: long-term follow-up at 15 years. *J Med Virol*. 2011;83(11):1885–91.

<sup>69</sup> Agrawal A et al. Long-term persistence of antibody response with two doses of inactivated hepatitis A vaccine in children. *Infect Dis Ther*. 2020;9(4):785–96.

<sup>70</sup> Yu YP et al. Modeling the long-term antibody response and duration of immune protection induced by an inactivated, preservative-free hepatitis A vaccine (Healive) in children. *Biomed Environ Sci*. 2020;33(7):484–92.

<sup>71</sup> For grading of the scientific evidence for long term protection of inactivated hepatitis A vaccines (2 doses), see Annex 5. For Evidence-to-recommendation table comparing two doses schedule vs no vaccination, see Annex 12.

<sup>72</sup> Urueña A et al. Humoral and cellular immune memory response 12 years following single dose vaccination against hepatitis A in Argentinian children. *Vaccine*. 2022;40(1):114–21.

<sup>64</sup> Ramaswamy M et al. Hepatitis A vaccine immunogenicity 25 years after vaccination in Alaska. *Journal of Medical Virology*. 2020.

<sup>65</sup> Raczniak GA et al. Duration of protection against hepatitis A for the current two-dose vaccine compared to a three-dose vaccine schedule in children. *Vaccine*. 2013;31(17):2152–5.

<sup>66</sup> Lopez EL et al. Modeling the long-term persistence of hepatitis A antibody after a two-dose vaccination schedule in Argentinean children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(4):417–25.

<sup>67</sup> Mosites E et al. Immunogenicity of the hepatitis A vaccine 20 years after infant immunization. *Vaccine*. 2020;38(32):4940–3.

<sup>68</sup> Van Herck K et al. Antibody persistence and immune memory in healthy adults following vaccination with a two-dose inactivated hepatitis A vaccine: long-term follow-up at 15 years. *J Med Virol*. 2011;83(11):1885–91.

<sup>69</sup> Agrawal A et al. Long-term persistence of antibody response with two doses of inactivated hepatitis A vaccine in children. *Infect Dis Ther*. 2020;9(4):785–96.

<sup>70</sup> Yu YP et al. Modeling the long-term antibody response and duration of immune protection induced by an inactivated, preservative-free hepatitis A vaccine (Healive) in children. *Biomed Environ Sci*. 2020;33(7):484–92.

<sup>71</sup> Pour l'évaluation des données scientifiques relatives à la protection à long terme des vaccins anti-hépatite A inactivés (2 doses), voir l'annexe 5. Pour le tableau des données à l'appui des recommandations comparant le schéma à 2 doses à l'absence de vaccination, voir l'annexe 12.

<sup>72</sup> Urueña A et al. Humoral and cellular immune memory response 12 years following single dose vaccination against hepatitis A in Argentinian children. *Vaccine*. 2022;40(1):114–21.

threshold), 96% reached seroprotection following a booster dose, suggesting the existence of long-term anamnestic immune response to primary single-dose vaccination with inactivated preparations. Furthermore, HAV-specific memory CD4+ and CD8+ T-cells were observed in 14/26 (54%) and 7/26 (27%) individuals respectively, showing that the presence of memory T cells was independent of the level or presence of detectable anti-HAV antibodies.<sup>72</sup>

Detectable antibodies are estimated to persist for up to 30 years with single-dose schedules based on mathematical modelling and on anti-HAV kinetic studies.<sup>51</sup> Modelling data comparing single-dose to 2-dose schedules of inactivated hepatitis A vaccine have confirmed the maintenance of high levels of seroprotection at 30 years post vaccination, irrespective of the dosing schedule and despite the continued linear decline in antibody level and limited impact of natural boosting.<sup>51, 73</sup>

#### Safety of inactivated hepatitis A vaccines

A 2012 systematic review examined published literature on vaccine safety and adverse events in the period until 2011 and identified no severe adverse events.<sup>74, 75</sup>

Based on the cumulative global experience gained from the use of several hundred million doses, the overall safety profile of all inactivated hepatitis A vaccines administered to children (aged 1 year to <15 years) and adults has been excellent, irrespective of schedule and manufacturer.<sup>30, 76–78</sup>

In large prelicensure safety studies of 2 different inactivated hepatitis A vaccines in adult recipients, local reactions, including soreness or tenderness at injection site, were reported in 56% and 53% respectively for the 2 vaccines, whereas in children the respective rates were 15% and 17%. Headache was reported in 14–16% of adults for both vaccines, but rarely in children.<sup>30</sup>

A large multisite study provides evidence that administration of inactivated hepatitis A vaccine during pregnancy was not associated with increased risk of a range of adverse events examined among pregnancies resulting in live births.<sup>18</sup>

No vaccine-related, serious adverse events were reported in approximately 40 000 children who participated in a

géométrique des titres d'anticorps de 0,7 mUI/ml, inférieure au seuil de séroprotection fixé à 10 mUI/ml), 96% ont atteint le seuil de séroprotection après l'administration d'une dose de rappel, ce qui laisse supposer qu'il existe une réponse immunitaire anamnesticque à long terme à la primovaccination par une dose unique de vaccin inactivé. En outre, des lymphocytes T mémoires CD4+ et CD8+ spécifiques du VHA ont été observés chez 14/26 (54%) et 7/26 (27%) sujets respectivement, ce qui indique que la présence de lymphocytes T mémoires est indépendante du taux ou de la présence d'anticorps anti-VHA détectables.<sup>72</sup>

Sur la base d'études de modélisation mathématique et de cinétique de la réponse immunitaire anti-VHA, on a estimé que des anticorps détectables peuvent persister jusqu'à 30 ans pour les schémas à dose unique.<sup>51</sup> Les données de modélisation comparant les schémas à dose unique et à 2 doses de vaccin inactivé contre l'hépatite A ont confirmé que le niveau de séroprotection demeure élevé 30 ans après la vaccination, quel que soit le schéma vaccinal utilisé et malgré le déclin linéaire constant des titres d'anticorps et l'impact limité du renforcement naturel de l'immunité.<sup>51, 73</sup>

#### Innocuité des vaccins inactivés contre l'hépatite A

Une revue systématique de la littérature réalisée en 2012, portant sur des articles publiés jusqu'en 2011 concernant l'innocuité et les manifestations indésirables des vaccins, n'a mis en évidence aucun événement indésirable sévère.<sup>74, 75</sup>

L'expérience accumulée partout dans le monde après l'administration de plusieurs centaines de millions de doses montre que le profil global d'innocuité de tous les vaccins anti-hépatite A inactivés est excellent, tant chez les enfants (âgés de 1 à <15 ans) que chez les adultes et quels que soient le schéma vaccinal et le fabricant.<sup>30, 76–78</sup>

Dans des études de grande ampleur menées avant homologation pour évaluer l'innocuité de 2 vaccins anti-hépatite A inactivés différents, des réactions locales, telles qu'une douleur ou une sensibilité au point d'injection, ont été signalées par 56% et 53% des adultes pour chacun des 2 vaccins respectivement, tandis que chez l'enfant, ces proportions étaient de 15% et 17%. Des céphalées ont été signalées chez 14–16% des adultes pour les 2 vaccins, mais rarement chez les enfants.<sup>30</sup>

Une vaste étude multisite a montré que l'administration d'un vaccin inactivé contre l'hépatite A pendant la grossesse n'était pas associée à un risque accru des diverses manifestations indésirables examinées parmi les grossesses ayant abouti à des naissances vivantes.<sup>18</sup>

Aucun événement indésirable grave en rapport avec la vaccination n'a été notifié parmi quelque 40 000 enfants ayant participé

<sup>73</sup> For grading of the scientific evidence for long term protection of inactivated hepatitis A vaccines comparing single-dose versus multiple dose schedules, respectively for 3–7-year follow-up and more than 7 years follow-up, see Annexes 8 and 9. For Evidence-to-recommendation table comparing single- and two-dose schedule see Annex 13.

<sup>74</sup> Irving GJ et al. Hepatitis A immunisation in persons not previously exposed to hepatitis A. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(7):Cd009051.

<sup>75</sup> For grading of the scientific evidence for safety of inactivated hepatitis A vaccines, see Annex 1.

<sup>76</sup> Demicheli V et al. The effectiveness and safety of hepatitis A vaccine: a systematic review. *Vaccine.* 2003;21(19-20):2242–5.

<sup>77</sup> Black S et al. A post-licensure evaluation of the safety of inactivated hepatitis A vaccine (VAQTA, Merck) in children and adults. *Vaccine.* 2004;22(5-6):766–72.

<sup>78</sup> Nelson NP et al. Prevention of Hepatitis A Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020;69(5):1–38.

<sup>73</sup> Pour l'évaluation des données scientifiques relatives à la protection à long terme des vaccins anti-hépatite A inactivés comparant les schémas à dose unique et à doses multiples, avec un suivi de 3-7 ans et de plus de 7 ans respectivement, voir les annexes 8 et 9. Pour le tableau des données à l'appui des recommandations comparant les schémas à dose unique et à 2 doses, voir l'annexe 13.

<sup>74</sup> Irving GJ et al. Hepatitis A immunisation in persons not previously exposed to hepatitis A. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(7):Cd009051.

<sup>75</sup> Pour l'évaluation des données scientifiques relatives à l'innocuité des vaccins anti-hépatite A inactivés, voir l'annexe 1.

<sup>76</sup> Demicheli V et al. The effectiveness and safety of hepatitis A vaccine: a systematic review. *Vaccine.* 2003;21(19-20):2242–5.

<sup>77</sup> Black S et al. A post-licensure evaluation of the safety of inactivated hepatitis A vaccine (VAQTA, Merck) in children and adults. *Vaccine.* 2004;22(5-6):766–72.

<sup>78</sup> Nelson NP et al. Prevention of Hepatitis A Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020;69(5):1–38.

study of safety and efficacy of inactivated hepatitis A vaccine.<sup>45</sup> Similarly, in 2 post-licensure studies, one with 11 273 children and 25 467 adults, and the other with about 2000 vaccinees in different age groups, no serious adverse events associated with administration of the vaccine were recorded.<sup>30, 78</sup>

### Live attenuated hepatitis A vaccines

Administration, manufacturers' stipulated schedules, and storage of live-attenuated hepatitis A vaccines

Two live attenuated hepatitis A vaccines, based either on the viral H2 or the LA 1 strain, have been licensed in China since 1992 for subcutaneous administration in children aged  $\geq 18$  months; these vaccines are also available in India (H2 strain) and a few other countries.<sup>43</sup> The strains have been attenuated through multiple cell culture passages and subsequently propagated in human diploid embryonic lung fibroblast cells. A single vaccine dose of 0.5 ml is recommended for children, and of 1.0 ml for adults. The freeze-dried live attenuated vaccine should be stored at 2–8 °C, and has a shelf-life of 18–24 months.

There is some evidence that administering live attenuated hepatitis A vaccines simultaneously with other routine immunization vaccines, including with DTP and MMR, is safe and immunogenic; however studies are limited.<sup>79, 80</sup>

### Immunogenicity, efficacy, and effectiveness of live-attenuated hepatitis A vaccines

Clinical trials in the 1990s, which were limited to China, demonstrated high efficacy and effectiveness of live attenuated hepatitis A vaccines, with persistent immunity.<sup>81, 82</sup> This was further demonstrated in a 4-year vaccine efficacy study of the H2-based vaccine conducted in children aged 1–15 years in 11 primary schools in China, in which no hepatitis A cases were reported during 18 102 cumulative person-years in the vaccination group, whereas in the control group, 495 cases occurred during 242 168 cumulative person-years (vaccine efficacy: 100%). In a large-scale vaccination programme of children aged 1–15 years in China, the presence of anti-HAV IgG antibodies was documented after 15 years in 72–88% of the vaccinees and was associated with a 32 fold reduction in reported HAV incidence, implying that in most cases, long-term protection against hepatitis A is achieved following a single dose of this vaccine.<sup>83</sup>

à une étude sur l'innocuité et l'efficacité des vaccins anti-hépatite A inactivés.<sup>45</sup> De même, 2 études post-homologation, l'une menée auprès de 11 273 enfants et 25 467 adultes et l'autre portant sur 2000 personnes vaccinées appartenant à différentes tranches d'âge, n'ont relevé aucun événement indésirable grave associé à l'administration du vaccin.<sup>30, 78</sup>

### Vaccins vivants atténués contre l'hépatite A

Administration, conservation et schémas de vaccination indiqués par les fabricants pour les vaccins vivants atténués contre l'hépatite A

Deux vaccins anti-hépatite A vivants atténués, préparés respectivement à partir des souches virales H2 et LA-1, sont homologués en Chine depuis 1992 pour une administration sous-cutanée chez les enfants âgés de  $\geq 18$  mois. Ces vaccins sont également disponibles en Inde (souche H2) et dans quelques autres pays.<sup>43</sup> Les souches ont été atténuées par de multiples passages en culture cellulaire, puis propagées dans des fibroblastes pulmonaires diploïdes embryonnaires humains. Une dose unique est recommandée, de 0,5 ml chez l'enfant et de 1,0 ml chez l'adulte. Le vaccin vivant atténué lyophilisé doit être conservé à une température de 2-8 °C et sa durée de conservation est de 18-24 mois.

Certaines données indiquent que l'administration concomitante d'un vaccin vivant atténué contre l'hépatite A avec d'autres vaccins du programme de vaccination systématique, y compris le DTC et le ROR, est sans danger et n'altère pas l'immunogénicité; les études à ce sujet restent toutefois limitées.<sup>79, 80</sup>

### Immunogénicité et efficacité des vaccins vivants atténués contre l'hépatite A

Des essais cliniques menés dans les années 1990, qui se limitaient à la Chine, ont démontré la grande efficacité, tant réelle que théorique, des vaccins vivants atténués contre l'hépatite A, avec une immunité persistante.<sup>81, 82</sup> Ces résultats ont été confirmés par une étude sur 4 ans visant à examiner l'efficacité du vaccin préparé à partir de la souche H2, réalisée auprès d'enfants de 1-15 ans scolarisés dans 11 écoles primaires en Chine. Dans cette étude, aucun cas d'hépatite A n'a été signalé pour 18 102 personnes-années cumulées dans le groupe vacciné, tandis que dans le groupe témoin, 495 cas sont survenus pour 242 168 personnes-années cumulées (efficacité du vaccin: 100%). Dans le cadre d'un programme de vaccination à grande échelle d'enfants âgés de 1-15 ans en Chine, on a constaté que des anticorps IgG anti-VHA étaient présents chez 72-88% des sujets vaccinés au bout de 15 ans, avec une réduction d'un facteur 32 de l'incidence signalée des infections à VHA, ce qui laisse supposer que, dans la plupart des cas, une protection à long terme contre l'hépatite A est obtenue après une seule dose de ce vaccin.<sup>83</sup>

<sup>79</sup> Jiang R et al. Adverse Events Induced by Immunization of Concomitant Inoculation of Freeze-dried Hepatitis A (Live) Vaccine with Vaccines for National Immunization Program from Surveillance Data. Chinese Journal of Pharmacovigilance. 2020;17(10):5.

<sup>80</sup> Zhu Q et al. Immunogenicity of hepatitis A attenuated live vaccine, and measles, rubella and mumps combined attenuated live vaccine for standalone and simultaneous vaccination in 18-23-month-old children Chinese Journal of Vaccines and Immunization. 2019;25(6):5.

<sup>81</sup> Wang XY et al. Long-term immunogenicity after single and booster dose of a live attenuated hepatitis A vaccine: results from 8-year follow-up. Vaccine. 2007;25(3):446–9.

<sup>82</sup> Zhao YL et al. H2 strain attenuated live hepatitis A vaccines: protective efficacy in a hepatitis A outbreak. World J Gastroenterol. 2000;6(6):829–32.

<sup>83</sup> Mao JS et al. Further evaluation of the safety and protective efficacy of live attenuated hepatitis A vaccine (H2-strain) in humans. Vaccine. 1997;15(9):944–7.

<sup>79</sup> Jiang R et al. Adverse Events Induced by Immunization of Concomitant Inoculation of Freeze-dried Hepatitis A (Live) Vaccine with Vaccines for National Immunization Program from Surveillance Data. Chinese Journal of Pharmacovigilance. 2020;17(10):5.

<sup>80</sup> Zhu Q et al. Immunogenicity of hepatitis A attenuated live vaccine, and measles, rubella and mumps combined attenuated live vaccine for standalone and simultaneous vaccination in 18-23-month-old children Chinese Journal of Vaccines and Immunization. 2019;25(6):5.

<sup>81</sup> Wang XY et al. Long-term immunogenicity after single and booster dose of a live attenuated hepatitis A vaccine: results from 8-year follow-up. Vaccine. 2007;25(3):446–9.

<sup>82</sup> Zhao YL et al. H2 strain attenuated live hepatitis A vaccines: protective efficacy in a hepatitis A outbreak. World J Gastroenterol. 2000;6(6):829–32.

<sup>83</sup> Mao JS et al. Further evaluation of the safety and protective efficacy of live attenuated hepatitis A vaccine (H2-strain) in humans. Vaccine. 1997;15(9):944–7.

A systematic review in 2012 included 5 trials assessing the live attenuated vaccine (690 690 participants of all ages). Subgroup analyses confirmed the clinical effectiveness of live attenuated hepatitis A vaccines (vaccine effectiveness: 93%; 95% CI: 83–97) to prevent clinically apparent HAV infection.<sup>74</sup>

The impact of mass vaccination strategies using single-dose live attenuated vaccine schedules has been demonstrated in several large population impact studies in China, with reductions in hepatitis A incidence ranging from 50% to 84% among all age groups.<sup>43, 84, 85</sup>

A national-level analysis by provinces that used a single dose of live attenuated vaccine given at 18 months of age (115 million doses administered) or inactivated vaccine at 18 and 24 months of age (16 million doses administered) found that coverage increased from 82% to 98%, while annual reported hepatitis A cases in the national notification system decreased from 7489 in 2007 to 237 in 2018 – an overall decline of 97%.<sup>86</sup> In provinces that used only the live attenuated vaccine, the overall pre-vaccination incidence of hepatitis A was over 6.0 per cases 100 000 population. The hepatitis A immunization programme was initiated in 2008, and by 2016 the incidence had fallen to 1.7 cases per 100 000 population (a decline of >70%). Since 2012, incidence has remained below 2.0 cases per 100 000 population.<sup>87</sup>

#### Duration of protection of live-attenuated hepatitis A vaccines

Studies of longevity of immune responses following vaccination with live attenuated vaccines have shown at least 15–17 years of protection, and demonstrated preserved immune memory at that time point.<sup>88, 89</sup> A 5-year follow up study in India showed that a single dose of a live attenuated vaccine was well tolerated and provided long-term immunity in healthy children.<sup>90</sup> This was confirmed by another follow-up study demonstrating no cases of clinically apparent disease at 10 and 15 years after administration of the vaccine in an endemic area.<sup>89</sup> In this latter study, in which 98 individuals were followed-up at 15 years, seroprotection was 95.9% with a mean GMC of 79.6 mIU/ml in those considered seroprotected (94/98). The seroprotection rate was reduced to 86.2% when the 11 subjects (who were boosted because they showed antibodies titres <20 mIU/ml), were also included in the denominator. A 17 year follow-up of 47 children

Une revue systématique de 5 essais portant sur le vaccin vivant atténué (avec 690 690 participants de tous âges) a été réalisée en 2012. Les analyses de sous-groupes ont confirmé l'efficacité clinique des vaccins anti-hépatite A vivants atténués (efficacité vaccinale: 93%; IC à 95%: [83;97]) pour prévenir les infections à VHA cliniquement manifestes.<sup>74</sup>

Plusieurs grandes études d'impact menées en population en Chine ont démontré l'impact des stratégies de vaccination de masse utilisant des schémas d'administration d'une dose unique de vaccin vivant atténué, avec un recul de l'incidence de l'hépatite A variant entre 50% et 84% dans toutes les tranches d'âge.<sup>43, 84, 85</sup>

Une analyse nationale de la situation dans les provinces ayant utilisé une dose unique de vaccin vivant atténué administrée à l'âge de 18 mois (115 millions de doses administrées) ou le vaccin inactivé aux âges de 18 et 24 mois (16 millions de doses administrées) a révélé que la couverture est passée de 82% à 98%, tandis que le nombre de cas annuels d'hépatite A signalés dans le système national de notification a accusé une baisse globale de 97%,<sup>86</sup> passant de 7489 en 2007 à 237 en 2018. Dans les provinces où seul le vaccin vivant atténué a été utilisé, l'incidence globale de l'hépatite A avant la vaccination était supérieure à 6,0 cas pour 100 000 habitants. Le programme de vaccination contre l'hépatite A a été lancé en 2008, et en 2016, l'incidence était tombée à 1,7 cas pour 100 000 habitants (soit une diminution de >70%). Depuis 2012, l'incidence est restée inférieure à 2,0 cas pour 100 000 habitants.<sup>87</sup>

#### Durée de la protection induite par les vaccins vivants atténués contre l'hépatite A

Les études sur la longévité de la réponse immunitaire après l'administration de vaccins vivants atténués ont montré que la protection durait au moins 15-17 ans et que la mémoire immunitaire était encore présente à ce stade.<sup>88, 89</sup> En Inde, une étude de suivi sur 5 ans a montré qu'une dose unique de vaccin vivant atténué était bien tolérée et conférait une immunité à long terme chez les enfants en bonne santé.<sup>90</sup> Ce résultat a été confirmé par une autre étude de suivi, dans laquelle aucun cas cliniquement manifeste de maladie n'a été observé au bout de 10 ans et de 15 ans après l'administration du vaccin dans une zone d'endémie.<sup>89</sup> Dans cette dernière étude, 98 personnes ont fait l'objet d'un suivi 15 ans après la vaccination; leur taux de séroprotection était de 95,9% et la moyenne géométrique des titres d'anticorps était de 79,6 mUI/ml chez les personnes considérées comme séroprotégées (94/98). Un taux de séroprotection plus faible, s'établissant à 86,2%, a été obtenu lorsque 11 autres sujets (qui ont reçu une dose de rappel parce qu'ils présentaient des titres d'anticorps <20 mUI/ml) ont également été inclus dans le dénomi-

<sup>84</sup> Wang Z et al. Changing epidemiological characteristics of hepatitis A in Zhejiang Province, China: increased susceptibility in adults. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153804.

<sup>85</sup> Xiaojin S et al. Long-term seropositivity, safety, and impact of inactivated and live, attenuated hepatitis a vaccines in China - A cross-sectional study. *Vaccine*. 2020;38(52):8302–9.

<sup>86</sup> Sun X et al. The impact of expanded program on immunization with live attenuated and inactivated Hepatitis A vaccines in China, 2004-2016. *Vaccine*. 2018;36(10):1279–84.

<sup>87</sup> For grading of the scientific evidence for efficacy of live attenuated hepatitis A vaccines, see Annex 6.

<sup>88</sup> Bhave S et al. Long term immunogenicity of single dose of live attenuated hepatitis A vaccine in indian children – results of 15-year follow-up. *Indian Pediatr*. 2021;58(8):749–52.

<sup>89</sup> Chen Y et al. Immune memory at 17-years of follow-up of a single dose of live attenuated hepatitis A vaccine. *Vaccine*. 2018;36(1):114–21.

<sup>90</sup> Mitra M et al. Long term follow-up study to evaluate immunogenicity and safety of a single dose of live attenuated hepatitis a vaccine in children. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(5):1147–52.

<sup>84</sup> Wang Z et al. Changing epidemiological characteristics of hepatitis A in Zhejiang Province, China: increased susceptibility in adults. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153804.

<sup>85</sup> Xiaojin S et al. Long-term seropositivity, safety, and impact of inactivated and live, attenuated hepatitis a vaccines in China - A cross-sectional study. *Vaccine*. 2020;38(52):8302–9.

<sup>86</sup> Sun X et al. The impact of expanded program on immunization with live attenuated and inactivated Hepatitis A vaccines in China, 2004-2016. *Vaccine*. 2018;36(10):1279–84.

<sup>87</sup> Pour l'évaluation des données scientifiques relatives à l'efficacité des vaccins anti-hépatite A vivants atténués, voir l'annexe 6.

<sup>88</sup> Bhave S et al. Long term immunogenicity of single dose of live attenuated hepatitis A vaccine in indian children – results of 15-year follow-up. *Indian Pediatr*. 2021;58(8):749–52.

<sup>89</sup> Chen Y et al. Immune memory at 17-years of follow-up of a single dose of live attenuated hepatitis A vaccine. *Vaccine*. 2018;36(1):114–21.

<sup>90</sup> Mitra M et al. Long term follow-up study to evaluate immunogenicity and safety of a single dose of live attenuated hepatitis a vaccine in children. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(5):1147–52.

administered hepatitis A vaccine, demonstrated seroprotection of 62% (antibody titres  $\geq 20$  mIU/ml); all participants had detectable titres. GMCs of anti-HAV IgG were 64.8 mIU/ml and 7.6 mIU/ml respectively in the anti-HAV seropositive and seronegative groups. However, persistent B and T cell immune memory were demonstrated in 94% of the 31 individuals receiving a booster at 17 years post primary vaccination, including 13 who were seronegative at this time point.<sup>91</sup>

#### Safety of live attenuated hepatitis A vaccines

During clinical trials and through passive surveillance, no substantial safety concerns related to the vaccines were identified.<sup>10,83</sup> However, as with most other live attenuated vaccines, these vaccines are not recommended for use in pregnant women or in immunocompromised individuals.

Although the H2 vaccine strain is known to be shed in the stool of vaccinees, serological studies of non-vaccinated classmates during the school-based clinical trials in China showed no case of seroconversion as a consequence of person-to-person H2 strain transmission.<sup>83</sup>

A 2012 systematic review examined published literature on vaccine safety and adverse events in the period until 2011, including both the H2 and LA 1 vaccine strains, and identified no adverse events of note, although data from live vaccines are limited.<sup>74</sup> No adverse events have been reported in more recent studies.<sup>91,92</sup>

#### Groups at high risk of hepatitis A infection

High-risk groups for hepatitis A infection include those who are at increased risk of a) HAV exposure; and b) serious clinical outcomes after acquiring the infection. Some countries and institutions have recommended targeted immunization of such high-risk groups, including: a) people travelling from low-endemic countries to areas of intermediate or high endemicity; men who have sex with men; those in at-risk occupations; people who inject drugs; people who experience homelessness; migrants; refugees; incarcerated persons; and b) patients with chronic liver disease, or people living with HIV. While vaccination of high-risk groups offers benefits to individual recipients, there is little evidence that such efforts are successful in reducing hepatitis A incidence in the general population.

Outbreaks of HAV have been increasingly reported among men who have sex with men across Europe, and North America.<sup>93-95</sup> A large outbreak occurred during 2016–2017

nateur. Le suivi à 17 ans de 47 enfants ayant reçu le vaccin contre l'hépatite A a donné un taux de séroprotection de 62% (titres d'anticorps  $\geq 20$  mUI/ml); tous les participants avaient des titres détectables. La moyenne géométrique des titres d'IgG anti-VHA était de 64,8 mUI/ml et de 7,6 mUI/ml respectivement dans les groupes séropositifs et séronégatifs. Cependant, une persistance de la mémoire immunitaire des lymphocytes B et T a été démontrée chez 94% des 31 personnes ayant reçu un rappel 17 ans après la primovaccination (parmi lesquelles 13 étaient séronégatives à ce stade).<sup>91</sup>

#### Innocuité des vaccins vivants atténués contre l'hépatite A

Les essais cliniques et la surveillance passive n'ont mis en évidence aucun problème substantiel de sécurité lié à ces vaccins.<sup>10,83</sup> Cependant, comme pour la plupart des autres vaccins vivants atténués, leur administration n'est pas recommandée chez les femmes enceintes ou les personnes immunodéprimées.

Si l'on sait que la souche vaccinale H2 est excrétée dans les selles des personnes vaccinées, des études sérologiques réalisées auprès des camarades de classe non vaccinés des sujets ayant participé aux essais cliniques en milieu scolaire en Chine n'ont révélé aucun cas de séroconversion résultant d'une transmission interhumaine de cette souche.<sup>83</sup>

Une revue systématique de la littérature réalisée en 2012, portant sur des articles publiés jusqu'en 2011 concernant l'innocuité et les manifestations indésirables de ces vaccins, qu'ils aient été préparés à partir de la souche H2 ou LA-1, n'a mis en évidence aucun événement indésirable notable; toutefois, on ne dispose que de données limitées sur ces vaccins vivants.<sup>74</sup> Aucun événement indésirable n'a été signalé dans les études plus récentes.<sup>91,92</sup>

#### Groupes à haut risque pour l'hépatite A

Les groupes à haut risque pour l'hépatite A incluent les personnes qui présentent un risque accru a) d'exposition au VHA ou b) d'issue clinique grave après avoir contracté l'infection. Certains pays et certaines institutions ont recommandé une vaccination ciblée de ces groupes à haut risque, notamment des personnes suivantes: a) voyageurs venant de pays de faible endémicité et se rendant dans des zones d'endémicité intermédiaire ou forte; hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes; personnes exerçant des professions à risque; consommateurs de drogues par injection; personnes sans abri; migrants; réfugiés; personnes incarcérées; et b) patients souffrant d'une maladie hépatique chronique ou personnes vivant avec le VIH. La vaccination des groupes à haut risque est bénéfique au niveau individuel, mais rien n'indique clairement qu'elle permette de réduire l'incidence de l'hépatite A dans la population générale.

Des flambées épidémiques d'infections à VHA sont de plus en plus souvent signalées chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes en Europe et en Amérique du Nord.<sup>93-95</sup>

<sup>91</sup> For grading of the scientific evidence for long term protection of live-attenuated hepatitis A vaccines, see Annex 7. For grading of the scientific evidence for long-term protection comparison of live-attenuated hepatitis A vaccine (1 dose) vs multiple dose inactivated schedules respectively 3–7 years and more than 7 years follow up see Annexes 10 and 11, and evidence-to-recommendation table Annex 13.

<sup>92</sup> For grading of the scientific evidence for safety of live attenuated hepatitis A vaccines, see Annex 6.

<sup>93</sup> Sfetcu O et al. Hepatitis A outbreak predominantly affecting men who have sex with men in Northern Ireland, October 2008 to July 2009. *Euro Surveill.* 2011;16(9).

<sup>94</sup> Tortajada C et al. Hepatitis A among men who have sex with men in Barcelona, 1989-2010: insufficient control and need for new approaches. *BMC Infect Dis.* 2012;12:11.

<sup>95</sup> Cotter SM et al. Outbreak of hepatitis A among men who have sex with men: implications for hepatitis A vaccination strategies. *J Infect Dis.* 2003;187(8):1235–40.

<sup>91</sup> Pour l'évaluation des données scientifiques relatives à la protection à long terme des vaccins anti-hépatite A vivants atténués, voir l'annexe 7. Pour l'évaluation des données scientifiques relatives à la protection à long terme comparant les schémas à une seule dose de vaccin vivant atténué et à plusieurs doses de vaccin inactivé, avec un suivi de 3-7 ans et de plus de 7 ans respectivement, voir les annexes 10 et 11, ainsi que le tableau des données à l'appui des recommandations en annexe 13.

<sup>92</sup> Pour l'évaluation des données scientifiques relatives à l'innocuité des vaccins anti-hépatite A vivants atténués, voir l'annexe 6.

<sup>93</sup> Sfetcu O et al. Hepatitis A outbreak predominantly affecting men who have sex with men in Northern Ireland, October 2008 to July 2009. *Euro Surveill.* 2011;16(9).

<sup>94</sup> Tortajada C et al. Hepatitis A among men who have sex with men in Barcelona, 1989-2010: insufficient control and need for new approaches. *BMC Infect Dis.* 2012;12:11.

<sup>95</sup> Cotter SM et al. Outbreak of hepatitis A among men who have sex with men: implications for hepatitis A vaccination strategies. *J Infect Dis.* 2003;187(8):1235–40.

which affected the European Region, the Americas and Japan.<sup>96</sup>

Among people experiencing homelessness, surveillance data indicate increased severity and higher mortality. Since 2016, several hepatitis A outbreaks in multiple states have been reported in the USA in this population and/or among people who use drugs.<sup>97</sup>

Reported foodborne hepatitis A outbreaks can sometimes be traced to infected food handlers,<sup>98</sup> although more often the source is found to be contaminated products, mainly frozen fruits and vegetables.<sup>99</sup> Vaccination of food handlers to prevent common-source food-borne hepatitis A is recommended in some countries; however, practical constraints, including staff turnover, may limit its effectiveness.<sup>100</sup>

#### Use of hepatitis A vaccines in immunocompromised individuals and older adults

A literature review that included 11 studies (921 patients) in immunocompromised individuals reported an overall serological response rate of 37% at least one month after one vaccine dose, and 82% after 2 doses.<sup>101</sup> Immunosuppressed patients who have undergone organ or haematopoietic stem-cell transplantation may lose their protection over time.<sup>102, 103</sup>

Vaccination of patients with chronic liver disease is recommended in several countries. Most individuals with compensated chronic liver disease who do not receive immunosuppressive therapy achieve similar seroprotection rates as those in healthy subjects. However, anti-HAV antibody levels following vaccination are reduced proportional to the degree of liver failure.<sup>104, 105</sup>

A randomized double-blind controlled trial among people infected with HIV showed that adult vaccinees with CD4 cell counts of <300 cells/mm<sup>3</sup> had a seroconversion rate of 87%, as compared to 100% in subjects with CD4 cell counts of ≥300 cells/mm<sup>3</sup>.<sup>106</sup> A study published in 2011 showed that most adults with well-controlled HIV infec-

En 2016-2017, une flambée de grande ampleur a touché la Région européenne, les Amériques et le Japon.<sup>96</sup>

Chez les personnes sans abri, les données de surveillance révèlent une augmentation de la gravité de la maladie et de la mortalité. Depuis 2016, plusieurs flambées d'hépatite A ont été signalées dans différents États des États-Unis d'Amérique dans cette population et/ou parmi les consommateurs de drogues.<sup>97</sup>

Les flambées d'hépatite A d'origine alimentaire peuvent parfois être imputées à des personnes ayant manipulé des aliments alors qu'elles étaient infectées.<sup>98</sup> Toutefois, le plus souvent, ces flambées sont dues à des produits contaminés, principalement des fruits et légumes surgelés.<sup>99</sup> Dans certains pays, la vaccination des personnes manipulant des aliments dans le cadre de leur travail est recommandée afin de prévenir les hépatites A d'origine alimentaire. Cependant, des contraintes pratiques, notamment liées à la rotation du personnel, peuvent limiter l'efficacité de cette approche.<sup>100</sup>

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

Une revue de la littérature, portant sur 11 études (921 patients) menées chez des personnes immunodéprimées, a indiqué que le taux de réponse sérologique global s'établissait à 37% au moins un mois après une dose unique de vaccin et à 82% après 2 doses.<sup>101</sup> Chez les patients immunodéprimés ayant subi une transplantation d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques, la protection peut disparaître avec le temps.<sup>102, 103</sup>

La vaccination des patients atteints d'une maladie hépatique chronique est recommandée dans plusieurs pays. Chez la plupart des personnes présentant une maladie hépatite chronique compensée et ne recevant pas de traitement immunosuppresseur, le taux de séroprotection obtenu est comparable à celui des sujets sains. Toutefois, les titres d'anticorps anti-VHA produits après la vaccination sont diminués en proportion du degré d'insuffisance hépatique.<sup>104, 105</sup>

Un essai contrôlé randomisé en double aveugle mené auprès de personnes infectées par le VIH a montré que les adultes vaccinés dont la numération des CD4 était <300 cellules/mm<sup>3</sup> présentaient un taux de séroconversion de 87%, contre 100% chez ceux dont la numération des CD4 était ≥300 cellules/mm<sup>3</sup>.<sup>106</sup> Une étude publiée en 2011 a montré que la plupart des adultes dont l'infec-

<sup>96</sup> Ndumbi P et al. Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017. *Euro Surveill.* 2018;23(33).

<sup>97</sup> Foster M et al. Hepatitis A virus outbreaks associated with drug use and homelessness - California, Kentucky, Michigan, and Utah, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(43):1208-10.

<sup>98</sup> Hernández E et al. Hepatitis A outbreak associated with a food handler in Bizkaia, 2017. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica.* 2019;37(9):569-73.

<sup>99</sup> Severi E et al. Large and prolonged food-borne multistate hepatitis A outbreak in Europe associated with consumption of frozen berries, 2013 to 2014. *Euro Surveill.* 2015;20(29):21192.

<sup>100</sup> Meltzer MI et al. The economics of vaccinating restaurant workers against hepatitis A. *Vaccine.* 2001;19(15-16):2138-45.

<sup>101</sup> García Garrido HM et al. Response to Hepatitis A Vaccination in Immunocompromised Travelers. *J Infect Dis.* 2015;212(3):378-85.

<sup>102</sup> Godoi ER et al. Loss of hepatitis A virus antibodies after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(1):37-40.

<sup>103</sup> Günther M et al. Rapid decline of antibodies after hepatitis A immunization in liver and renal transplant recipients. *Transplantation.* 2001;71(3):477-9.

<sup>104</sup> Smallwood GA et al. Can patients awaiting liver transplantation elicit an immune response to the hepatitis A vaccine? *Transplant Proc.* 2002;34(8):3289-90.

<sup>105</sup> Majda-Stanisławska E et al. Immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in children with chronic liver disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(6):571-4.

<sup>106</sup> Wallace MR et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis.* 2004;39(8):1207-13.

<sup>96</sup> Ndumbi P et al. Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017. *Euro Surveill.* 2018;23(33).

<sup>97</sup> Foster M et al. Hepatitis A virus outbreaks associated with drug use and homelessness - California, Kentucky, Michigan, and Utah, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(43):1208-10.

<sup>98</sup> Hernández E et al. Hepatitis A outbreak associated with a food handler in Bizkaia, 2017. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica.* 2019;37(9):569-73.

<sup>99</sup> Severi E et al. Large and prolonged food-borne multistate hepatitis A outbreak in Europe associated with consumption of frozen berries, 2013 to 2014. *Euro Surveill.* 2015;20(29):21192.

<sup>100</sup> Meltzer MI et al. The economics of vaccinating restaurant workers against hepatitis A. *Vaccine.* 2001;19(15-16):2138-45.

<sup>101</sup> García Garrido HM et al. Response to Hepatitis A Vaccination in Immunocompromised Travelers. *J Infect Dis.* 2015;212(3):378-85.

<sup>102</sup> Godoi ER et al. Loss of hepatitis A virus antibodies after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(1):37-40.

<sup>103</sup> Günther M et al. Rapid decline of antibodies after hepatitis A immunization in liver and renal transplant recipients. *Transplantation.* 2001;71(3):477-9.

<sup>104</sup> Smallwood GA et al. Can patients awaiting liver transplantation elicit an immune response to the hepatitis A vaccine? *Transplant Proc.* 2002;34(8):3289-90.

<sup>105</sup> Majda-Stanisławska E et al. Immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in children with chronic liver disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(6):571-4.

<sup>106</sup> Wallace MR et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis.* 2004;39(8):1207-13.



tion had durable seroprotection up to 6–10 years after hepatitis A vaccination.<sup>107</sup> There is limited experience of using hepatitis A vaccination as post-exposure prophylaxis in HIV-positive individuals.

As with most vaccines, ageing of an individual reduces seroconversion rates and generally accelerates waning of antibody titres. In a study assessing immunogenicity and safety of inactivated hepatitis A vaccine in older people and young adults, the first dose induced adequate antibody responses in 100% of young adults, but in only 65% of individuals aged  $\geq 50$  years. However, following the second dose, the corresponding figures were 100% and 97%, respectively.<sup>108</sup>

### Population impact, cost-effectiveness and economic impact

Population impact models for universal hepatitis A vaccine programmes are complex, given the wide contextual variations in age structures and epidemiological situations; therefore it may be challenging to draw overarching conclusions from these models. Nevertheless, those models provide useful elements for discussion at country level.

For example, a mathematical modelling study conducted in Mexico at the population level, suggested that, while universal 2-dose strategies have a greater impact on the epidemiology of HAV infection, only the single-dose strategy is cost-saving.<sup>109</sup> Another modelling work in Jordan suggested that the introduction of a universal hepatitis A vaccine programme would have an almost immediate and substantial impact on incidence, reducing cases from 900 to less than 1 per 100 000 population during the first 5 years of the programme, thus dramatically changing the epidemiology of hepatitis A in the country.<sup>110</sup> An assessment of the lifetime impact of vaccinating a full calendar year birth cohort in Indonesia suggested an additional 16% reduction in severe cases of hepatitis A or deaths following the 2-dose regimen compared to a single-dose strategy.<sup>111</sup> A model of the impact of universal hepatitis A childhood vaccination (vs current policy of targeted vaccination) in Brazil, showed substantial reductions (of around 60%) in morbidity and mortality as well as in years of life lost to the disease.<sup>112, 46</sup>

tion à VIH est bien contrôlée bénéficiaient d'une séroprotection durable jusqu'à 6-10 ans après la vaccination contre l'hépatite A.<sup>107</sup> On ne dispose que d'une expérience limitée de l'utilisation des vaccins anti-hépatite A à des fins de prophylaxie postexposition chez les personnes séropositives pour le VIH.

Comme c'est le cas pour la plupart des vaccins, plus l'âge d'un individu est avancé, plus son taux de séroconversion est faible et plus le déclin des titres d'anticorps est rapide. Dans une étude portant sur l'immunogénicité et l'innocuité des vaccins inactivés contre l'hépatite A chez les personnes âgées et les jeunes adultes, il a été observé que la première dose induisait une réponse en anticorps satisfaisante chez 100% des jeunes adultes, contre seulement 65% des personnes de  $\geq 50$  ans. Néanmoins, après la deuxième dose, ces taux sont passés à 100% et 97% respectivement.<sup>108</sup>

### Impact dans la population, rapport coût-efficacité et impact économique

Les modélisations de l'impact dans la population des programmes de vaccination universelle contre l'hépatite A sont complexes, compte tenu des fortes variations contextuelles existantes, en termes de structure par âge et de situation épidémiologique; il peut donc être difficile de tirer des conclusions générales de ces modèles. Néanmoins, ces modèles fournissent des éléments utiles pouvant orienter les discussions au niveau national.

Par exemple, une étude de modélisation mathématique réalisée au Mexique au niveau de la population a indiqué que les stratégies de vaccination universelle à 2 doses avaient certes une incidence plus importante sur l'épidémiologie de l'infection à VHA, mais que seule la stratégie à dose unique était génératrice d'économies.<sup>109</sup> Une autre modélisation effectuée en Jordanie indique que l'introduction d'un programme universel de vaccination contre l'hépatite A aurait des effets considérables et presque immédiats sur l'incidence de la maladie, qui passerait de 900 cas à moins de 1 cas pour 100 000 habitants au cours des 5 premières années du programme, modifiant ainsi radicalement l'épidémiologie de l'hépatite A dans le pays.<sup>110</sup> Une évaluation faite en Indonésie de l'impact tout au long de la vie qu'aurait la vaccination d'une cohorte de naissance d'une année civile complète a indiqué que la vaccination selon un schéma à 2 doses se traduirait par une baisse supplémentaire de 16% du nombre de cas graves ou de décès liés à l'hépatite A par rapport à une stratégie à dose unique.<sup>111</sup> Au Brésil, une modélisation a montré que la vaccination universelle des enfants contre l'hépatite A (par rapport à la politique actuelle de vaccination ciblée) entraînerait une diminution substantielle (d'environ 60%) de la morbidité et de la mortalité, ainsi que du nombre d'années de vie perdues en raison de la maladie.<sup>112, 46</sup>

<sup>107</sup> Crum-Cianflone NF et al. Long-term durability of immune responses after hepatitis A vaccination among HIV-infected adults. *J Infect Dis.* 2011;203(12):1815–23.

<sup>108</sup> D'Acromont V et al. Immunogenicity and safety of a virosomal hepatitis A vaccine (Epaxal) in the elderly. *J Travel Med.* 2006;13(2):78–83.

<sup>109</sup> Carlos F et al. Health economic assessment of universal immunization of toddlers against Hepatitis A Virus (HAV) in Mexico. *Human vaccines & immunotherapeutics.* 2016;12(1):52–63.

<sup>110</sup> Hayajneh WA et al. Public health impact and cost effectiveness of routine childhood vaccination for hepatitis a in Jordan: a dynamic model approach. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):119.

<sup>111</sup> Suwantika AA et al. Cost-effectiveness of hepatitis A vaccination in Indonesia. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(8):2342–9.

<sup>112</sup> Sartori AM et al. Cost-effectiveness analysis of universal childhood hepatitis A vaccination in Brazil: regional analyses according to the endemic context. *Vaccine.* 2012;30(52):7489–97.

<sup>107</sup> Crum-Cianflone NF et al. Long-term durability of immune responses after hepatitis A vaccination among HIV-infected adults. *J Infect Dis.* 2011;203(12):1815–23.

<sup>108</sup> D'Acromont V et al. Immunogenicity and safety of a virosomal hepatitis A vaccine (Epaxal) in the elderly. *J Travel Med.* 2006;13(2):78–83.

<sup>109</sup> Carlos F et al. Health economic assessment of universal immunization of toddlers against Hepatitis A Virus (HAV) in Mexico. *Human vaccines & immunotherapeutics.* 2016;12(1):52–63.

<sup>110</sup> Hayajneh WA et al. Public health impact and cost effectiveness of routine childhood vaccination for hepatitis a in Jordan: a dynamic model approach. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):119.

<sup>111</sup> Suwantika AA et al. Cost-effectiveness of hepatitis A vaccination in Indonesia. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(8):2342–9.

<sup>112</sup> Sartori AM et al. Cost-effectiveness analysis of universal childhood hepatitis A vaccination in Brazil: regional analyses according to the endemic context. *Vaccine.* 2012;30(52):7489–97.

Analyses of cost-effectiveness and economic impact have examined universal hepatitis A vaccination strategies for children and adolescents in several settings and in a variety of middle-income countries.<sup>46</sup> Whereas single-dose schedules were demonstrated to be cost-saving in a number of cases, 2-dose schedules were shown to be only cost-effective. Universal vaccination was more cost-effective than targeted or regional vaccination programmes. Higher endemicity, lower cost of vaccine and longer seroprotection assumptions resulted in improved cost-effectiveness.

### WHO position

WHO recommends that vaccination against hepatitis A virus be introduced into national immunization schedules for individuals aged  $\geq 12$  months, if indicated on the basis of: i) an increasing trend over time of acute hepatitis A disease, including severe disease, among older children, adolescents or adults; ii) changes in the endemicity from high to intermediate; and iii) considerations of cost-effectiveness.

Both inactivated and live attenuated hepatitis A vaccines are safe and highly immunogenic, and vaccination with either generates long-lasting, possibly life-long, immunization against hepatitis A in children, as well as in adults.

For children, inactivated hepatitis A vaccines can be given as a single- or 2-dose schedule, and administered intramuscularly. With a 2-dose schedule, the first dose should be given starting from age  $\geq 12$  months. The interval between doses is flexible, from 6 months up to 4–5 years or more, but is usually 6–18 months. Data on vaccine effectiveness, antibody persistence, and modelling on long-term seroprotection indicate that an off-label, single-dose schedule is equivalent to the two-dose schedule in children, in addition to being less costly and easier to implement.

For adults aged  $>40$  years, vaccination with inactivated vaccines using the 2-dose schedule is preferred since there is insufficient evidence on the immunogenicity and long-term protection from a single dose in this age group.

Inactivated hepatitis A vaccines produced by different manufacturers, including combined hepatitis A vaccines, are interchangeable.

Live attenuated vaccines are licensed for individuals aged  $\geq 18$  months and are administered as a single subcutaneous dose.

### Integration of vaccination with other preventative measures

Vaccination against hepatitis A should be part of a comprehensive plan for the prevention and control of viral hepatitis, including measures to improve safe drinking-water, sanitation and hygiene (such as hand washing) and measures for outbreak control.

### Vaccine introduction strategy

To guide decisions on choice of vaccination strategy (universal childhood immunization versus vaccination

Des analyses ont été effectuées pour évaluer le rapport coût-efficacité et l'impact économique des stratégies de vaccination universelle des enfants et des adolescents contre l'hépatite A dans différents contextes et divers pays à revenu intermédiaire.<sup>46</sup> Elles ont démontré que les schémas à dose unique permettaient souvent de réaliser des économies, alors que les schémas à 2 doses présentaient juste un bon rapport coût-efficacité sans être générateurs d'économies. Le rapport coût-efficacité de la vaccination universelle était meilleur que celui des programmes de vaccination ciblés ou régionaux. Dans les hypothèses retenues, plus l'endémicité était élevée, le coût du vaccin faible et la séroprotection longue, plus le rapport coût-efficacité était favorable.

### Position de l'OMS

L'OMS recommande d'introduire la vaccination contre l'hépatite A dans les calendriers nationaux de vaccination pour les personnes âgées de  $\geq 12$  mois si cette vaccination est indiquée sur la base: i) d'une tendance à la hausse de l'hépatite A aiguë, y compris des cas sévères, chez les enfants plus âgés, les adolescents ou les adultes; ii) d'un changement du degré d'endémicité, passé d'un niveau élevé à intermédiaire; et iii) de considérations relatives au rapport coût-efficacité.

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

Chez l'enfant, les vaccins inactivés contre l'hépatite A peuvent être administrés selon un schéma à une ou 2 doses, par voie intramusculaire. Dans le schéma à 2 doses, la première dose doit être administrée à partir de l'âge  $\geq 12$  mois. L'intervalle entre les doses est flexible, pouvant aller de 6 mois à 4-5 ans ou plus, mais se situe habituellement entre 6 et 18 mois. Les données sur l'efficacité vaccinale et sur la persistance des anticorps, ainsi que les études de modélisation de la séroprotection à long terme, indiquent que l'utilisation hors indications d'un schéma à dose unique donne des résultats équivalents au schéma à 2 doses chez les enfants, tout en étant moins coûteux et plus facile à mettre en œuvre.

Chez les adultes âgés de  $>40$  ans, il convient de privilégier le schéma à 2 doses de vaccin inactivé, car on ne dispose pas de données suffisantes sur l'immunogénicité et la protection à long terme d'une dose unique dans cette tranche d'âge.

Les vaccins anti-hépatite A inactivés produits par les différents fabricants sont tous interchangeables, y compris ceux se présentant sous forme de vaccin combiné.

Les vaccins vivants atténués sont homologués pour les personnes âgées de  $\geq 18$  mois et sont administrés en dose unique par voie sous-cutanée.

### Intégration de la vaccination avec d'autres mesures préventives

La vaccination contre l'hépatite A doit s'intégrer dans un plan global de prévention et de lutte contre l'hépatite virale, comprenant notamment des mesures d'amélioration de l'accès à l'eau potable et aux services d'hygiène et d'assainissement (par exemple pour le lavage des mains) et des mesures de lutte contre les flambées épidémiques.

### Stratégies d'introduction des vaccins

Pour orienter leurs décisions quant à la stratégie de vaccination à adopter (vaccination universelle des enfants ou vaccination ciblée

of selected high-risk population groups), countries should collect and review the information needed to estimate their national burden of hepatitis A. In addition to using surveys that estimate age-specific prevalence of anti-HAV IgG antibodies, decision-making may require examining data on hepatitis A incidence, associated morbidity (hospitalization, fulminant hepatic failure or liver transplantation) and mortality. These analyses need to be tailored to be able to detect geographical variations. Economic evaluation, including analyses of the cost-effectiveness of relevant immunization strategies, is a useful additional element for decision-making.

In highly endemic countries, most individuals are asymptotically infected with HAV in childhood, which prevents clinical hepatitis A in adolescence and adulthood. In these countries, large-scale hepatitis A vaccination programmes are not routinely recommended, because they carry a risk of a paradoxical increase in disease incidence in unvaccinated people. If a highly endemic country nevertheless wishes to consider large-scale vaccination, it is essential to undertake a thorough prior analysis of risks vs benefits and ensure a high vaccination coverage to avoid this risk.

Countries with improving socioeconomic status may rapidly move from high to intermediate hepatitis A endemicity, rendering a larger proportion of the adolescent and/or young adult population susceptible to HAV infection. In such countries, large-scale hepatitis A vaccination in early childhood is likely to be cost-effective and is therefore recommended. When introducing the vaccine, these countries should consider the need for catch-up immunization based on age-specific seroprevalence rates or other markers of susceptibility.

Targeted vaccination of high-risk groups should be considered in low and very low endemicity settings to provide individual health benefits (see Special populations section).

Hepatitis A vaccine has largely replaced immune globulin for pre- and post-exposure prophylaxis due to having a similar efficacy and better safety profile, lower cost, wider availability and accessibility, and the advantage of providing longer persistent protection.

### Special populations

Groups at higher risk of hepatitis A should be vaccinated. Such groups include travellers from low-endemic countries to areas of intermediate or high endemicity, men who have sex with men, at-risk occupational groups (such as sewage workers or laboratory personnel handling hepatitis A virus specimens), people who inject drugs, people who experience homelessness, migrants, refugees, incarcerated persons; and patients with chronic liver disease or people living with HIV, particularly in countries with low and very low endemicity.

de certains groupes à haut risque), les pays doivent recueillir et examiner les informations qui leur permettront d'estimer la charge de l'hépatite A sur leur territoire. La prise de décision peut nécessiter non seulement de mener des enquêtes pour estimer la prévalence des anticorps IgG anti-VHA selon l'âge, mais aussi d'examiner les données sur l'incidence de l'hépatite A, sur la morbidité associée (hospitalisation, insuffisance hépatique fulminante ou transplantation hépatique) et sur la mortalité. Il convient d'adapter ces analyses pour pouvoir détecter les variations géographiques. L'évaluation économique, notamment l'analyse du rapport coût-efficacité des stratégies de vaccination envisagées, constitue également un élément utile pour la prise de décision.

Dans les pays de forte endémicité, la plupart des habitants ont contracté une infection à VHA asymptomatique pendant l'enfance, ce qui les protège contre l'apparition d'une hépatite A clinique à l'adolescence et à l'âge adulte. Dans ces pays, il n'est pas systématiquement recommandé de mettre en place des programmes de vaccination à grande échelle, car ces derniers comportent le risque d'une augmentation paradoxale de l'incidence de la maladie chez les personnes non vaccinées. Si un pays de forte endémicité souhaite néanmoins envisager une vaccination à grande échelle, il est essentiel qu'il procède à une analyse préalable approfondie des risques par rapport aux avantages et qu'il assure une couverture vaccinale élevée pour éviter ce risque.

Les pays qui connaissent une amélioration de leur situation socio-économique peuvent rapidement passer d'une forte endémicité à une endémicité intermédiaire de l'hépatite A, ce qui implique qu'une plus grande proportion des adolescents et/ou des jeunes adultes sera sensible à l'infection à VHA. Dans ces pays, la vaccination à grande échelle contre l'hépatite A dans la petite enfance est susceptible de présenter un bon rapport coût-efficacité et est donc recommandée. Lors de l'introduction du vaccin, ces pays doivent envisager une vaccination de rattrapage en fonction des taux de séroprévalence selon l'âge ou d'autres marqueurs de sensibilité.

La vaccination ciblée des groupes à haut risque doit être envisagée dans les contextes de faible ou de très faible endémicité afin d'offrir une protection individuelle (voir la section sur les populations particulières).

Pour la prophylaxie préexposition et postexposition, les immunoglobulines ont largement été remplacées par le vaccin contre l'hépatite A car ce dernier a une efficacité comparable, un meilleur profil d'innocuité, un coût plus faible, une plus grande disponibilité et accessibilité, et a l'avantage d'offrir une protection de plus longue durée.

### Populations particulières

Les groupes à haut risque d'hépatite A devraient être vaccinés. Ces groupes comprennent: les voyageurs venant de pays de faible endémicité et se rendant dans des zones d'endémicité intermédiaire ou forte, les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, les groupes exerçant des professions à risque (tels que les égoutiers ou le personnel de laboratoire manipulant des échantillons de VHA), les consommateurs de drogues par injection, les personnes sans abri, les migrants, les réfugiés, les personnes incarcérées; et les patients souffrant d'une maladie hépatique chronique ou les personnes vivant avec le VIH, en particulier dans les pays de faible ou de très faible endémicité.

For immunocompromised individuals, until further experience has been obtained with a single-dose schedule, a 2-dose schedule of inactivated vaccine is recommended. Inactivated hepatitis A vaccines should also be considered for use in pregnant women at risk of HAV infection.

### Health workers

Health workers are generally not at special risk of contracting hepatitis A and should follow the vaccine recommendations for the general population.

### Outbreaks

In outbreak situations, single-dose hepatitis A vaccination is recommended, taking into account the epidemiology and feasibility of rapidly implementing a well targeted vaccination programme. The use of hepatitis A vaccine to control outbreaks is most likely to be successful when the outbreak involves a small self-contained community or a well-defined population; when vaccination is started early in the course of the outbreak; and when high coverage of those likely to be affected can be achieved.

### Contraindications

Apart from severe allergic reaction to the previous dose, there are no contraindications to the use of inactivated hepatitis A vaccines.

Severe allergy to components included in the live attenuated hepatitis A vaccines is a contraindication to their use. Live attenuated vaccines may pose a theoretical risk to the developing foetus and therefore should not be used during pregnancy, nor should they be used in severely immunocompromised patients.

### Co-administration

Hepatitis A vaccines can be administered simultaneously with any of the vaccines routinely used in childhood immunization programmes.

### Surveillance and research priorities

Following the introduction of hepatitis A vaccines, it is important to regularly assess their impact using morbidity and mortality surveillance data. Seroprotection, and the duration of protection induced by single- and 2-dose schedules should be regularly monitored.

Modelling studies are needed which describe the relationship between levels of endemicity over time, mean age at infection, and increased risk of symptomatic and severe disease, to better guide countries on determining the right timing for childhood vaccination introduction.

Further data are needed on individuals who received a single dose of inactivated vaccine during adult age (rather than as children), particularly at >40 years, to confirm long-term protection. ■

Chez les personnes immunodéprimées, le schéma à 2 doses de vaccin inactivé reste recommandé tant que l'on n'aura pas acquis une expérience plus poussée de l'utilisation d'un schéma à dose unique. Les vaccins anti-hépatite A inactivés doivent aussi être envisagés chez les femmes enceintes exposées à un risque d'infection par le VHA.

### Agents de santé

Les agents de santé ne présentent généralement pas de risque particulier de contracter l'hépatite A et sont soumis aux mêmes recommandations vaccinales que la population générale.

### Flambées épidémiques

Dans les situations de flambée épidémique, la vaccination par une dose unique de vaccin anti-hépatite A est recommandée, en tenant compte de la situation épidémiologique et de la faisabilité d'une mise en œuvre rapide d'un programme de vaccination bien ciblé. L'utilisation des vaccins contre l'hépatite A pour endiguer une flambée épidémique a plus de chances de réussir lorsque la flambée concerne une petite communauté autonome ou une population bien définie, lorsque la vaccination est mise en œuvre à un stade précoce de la flambée, et lorsque l'on peut obtenir une couverture élevée des personnes susceptibles d'être touchées.

### Contre-indications

En dehors d'une réaction allergique sévère à la dose précédente, il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation des vaccins inactivés contre l'hépatite A.

Une allergie sévère aux composants des vaccins anti-hépatite A vivants atténués est une contre-indication à l'utilisation de ces vaccins. Les vaccins vivants atténués peuvent présenter un risque théorique pour le foetus en développement et ne doivent donc pas être administrés pendant la grossesse. Ils ne doivent pas non plus être utilisés chez les patients fortement immunodéprimés.

### Coadministration

Les vaccins contre l'hépatite A peuvent être administrés en même temps que d'autres vaccins figurant dans le calendrier de vaccination systématique de l'enfant.

### Surveillance et priorités pour la recherche

Après l'introduction des vaccins contre l'hépatite A, il est important d'évaluer régulièrement leur impact en s'appuyant sur les données de surveillance de la morbidité et de la mortalité. La séroprotection et la durée de la protection conférée par les schémas à dose unique et à 2 doses doivent faire l'objet d'un suivi régulier.

Des études de modélisation sont nécessaires pour décrire la relation entre l'évolution du degré d'endémicité, l'âge moyen au moment de l'infection et l'augmentation du risque de formes symptomatiques ou graves de la maladie, afin de fournir aux pays des orientations qui leur permettront de déterminer le moment le plus opportun pour introduire la vaccination chez les enfants.

Il faudra recueillir des données supplémentaires sur les personnes ayant reçu une dose unique de vaccin inactivé à l'âge adulte (plutôt que pendant l'enfance), en particulier à un âge >40 ans, afin de confirmer la protection à long terme conférée par cette vaccination. ■