



Les vaccins

Vaccins anti-hépatite A monovalents

Les vaccins anti-hépatite A inactivés sont des vaccins à virion entier cultivés sur des cellules humaines (fibroblastes ou cellules diploïdes), purifiés par ultrafiltration et chromatographie, et inactivés par le formaldéhyde. L'activité définitive du vaccin (par dose) est exprimée, selon le vaccin, en unités ELISA (EL.U.) ou en unités (U) d'antigènes de l'hépatite A ou unités antigéniques (AU). La souche vaccinale, les excipients et la teneur finale en antigène des vaccins anti-hépatite A sont variables (voir le tableau ci-après). Cela dit, on considère que tous les vaccins anti-hépatite A sont immunogènes et que tous les vaccins inactivés présentent des profils d'innocuité similaires. De nouveaux vaccins anti-hépatite A inactivés sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques (Ren *et al.*, 2002).

Des vaccins anti-hépatite A vivants atténués sont actuellement en cours de développement. Deux sont d'ores et déjà homologués en Chine, mais ils doivent faire l'objet d'essais contrôlés supplémentaires afin que l'on puisse finir d'évaluer leur innocuité et leur efficacité (Wang *et al.*, 2000 ; GACVS, 2010). C'est la raison pour laquelle, pour le moment, cette fiche d'information ne recense pas de réactions postvaccinales connues sur ces vaccins.

Vaccins anti-hépatite A combinés

Les vaccins combinés anti-hépatites A et B contiennent de l'aluminium en guise d'adjuvant et du 2-phénoxyéthanol en guise d'agent conservateur. Chaque dose de 1 ml recommandée chez l'adulte contient au moins 720 EL.U. de virus de l'hépatite A inactivé et 20 µg d'antigène de surface de l'hépatite B sous forme de protéine recombinante. On trouve également des traces de thiomersal, de néomycine, de formol et de protéines de levure provenant du processus de fabrication (CDC, 2001). La teneur en antigènes dans la formulation destinée aux enfants/adolescents est diminuée de moitié. Ces vaccins sont administrés en séries de deux ou trois doses.

Les vaccins combinés anti-hépatite A et antityphoïdique contiennent 1 440 EL.U. ou 160 AU de virus de l'hépatite A inactivé cultivé sur cellules diploïdes humaines et adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, associés à 25 µg de l'antigène polysaccharidique Vi de *S. typhi*.

Types de vaccins

	Antigènes vaccinaux	Excipients
Monovalents	<i>Souche GBM, 160 EL.U./dose de 0,5 ml</i>	Hydroxyde d'aluminium (adjuvant ; 0,3 mg), 2-phénoxyéthanol (agent conservateur ; 2,5 µl), formaldéhyde (12,5 µg), sulfate de néomycine (traces)
	<i>Souche M175, 720 EL.U./dose de 0,5 ml</i>	
	<i>Souche HM175, 1 440 EL.U./dose de 1,0 ml</i>	
	<i>Souche CR36F, 25 EL.U./dose de 0,5 ml d'antigène viral</i>	
	<i>Souche CR36F, 50 EL.U./dose de 1,0 ml d'antigène viral</i>	
	<i>Souche RG-SB</i>	Adsorbée sur des vésicules de phospholipides biodégradables (virosoles)

Combinés	<p>Chaque dose recommandée chez l'adulte (1 ml) de vaccins combinés anti-hépatites A et B contient au moins 720 EL.U. de virus de l'hépatite A inactivé et 20 µg de l'antigène de surface de l'hépatite B (protéine recombinante).</p> <p>Les vaccins combinés anti-hépatite A et antityphoïdique contiennent 1 440 EL.U. ou 160 AU de virus de l'hépatite A inactivé cultivé sur cellules diploïdes humaines et 25 µg de l'antigène polysaccharidique Vi de <i>S. Typhi</i>.</p>	<p>Aluminium (adjuvant) et 2-phénoxyéthanol (agent conservateur) ; traces de thiomersal, néomycine, formol et protéines de levure provenant du processus de fabrication (CDC, 2001).</p> <p>Adsorbés sur hydroxyde d'aluminium</p>
----------	---	--

Manifestations indésirables

Manifestations indésirables bénignes

Vaccins anti-hépatite A monovalents inactivés

Manifestations indésirables locales : des réactions bénignes au point d'injection ont été signalées avec tous les vaccins anti-hépatite A inactivés. Les symptômes sont transitoires et plus fréquemment notifiés par les adultes, et ils apparaissent le plus souvent après la première dose (Braconier *et al.*, 1999). La fréquence des réactions au point d'injection varie en fonction des études. Parmi les manifestations indésirables locales les plus couramment signalées, on peut noter la douleur au point d'injection (14 à 27 % des enfants et jusqu'à 43 à 56 % des adultes) et l'induration au point d'injection (4 %), avec des fréquences plus faibles d'érythème et de douleur au point d'injection après les doses de rappel (9 % des enfants et au maximum 24 % des adultes) (CDC, 1999 ; Balcarek *et al.*, 1995 ; Lee *et al.*, 2000).

Manifestations indésirables générales : des manifestations indésirables générales bénignes ont été signalées après l'administration de tous les vaccins anti-hépatite A inactivés et, comme pour les réactions locales, il arrive qu'elles soient moins fréquentes après les doses de rappel. Les symptômes ont compris : céphalées (4 % des enfants et jusqu'à 16 % des adultes), malaise (7 %), anorexie et problèmes alimentaires (8 %), ainsi que fatigue, fièvre, diarrhée et vomissements chez moins de 5 % des personnes vaccinées (Van Damme *et al.*, 1994 ; Feinstone, 1999 ; CDC, 1999). De manière générale, les symptômes ont disparu dans les 48 heures (Balcarek *et al.*, 1995 ; Scheifele *et al.*, 1993 ; Vimolket *et al.*, 1998 ; Castillo de Febres *et al.*, 1999 ; Dagan *et al.*, 1999 ; Lopez *et al.*, 2001).

Manifestations indésirables graves

Vaccins anti-hépatite A monovalents

Aucun lien de causalité n'a été démontré entre manifestations indésirables graves et vaccins anti-hépatite A (OMS, 2000 ; Niu *et al.*, 1998 ; IOM, 2011).

Dans les études cliniques préalables à l'homologation menées sur plus de 60 000 personnes vaccinées, aucune manifestation indésirable grave n'a pu être attribuée de manière certaine au vaccin anti-hépatite A. Les manifestations postvaccinales indésirables (MAPI) signalées à la suite de la vaccination de quelque 1,3 millions de personnes après l'homologation ont inclus les suivantes : anaphylaxie, syndrome de Guillain-Barré, neuropathie affectant le plexus brachial, myélite transverse, sclérose en plaques et érythème polymorphe (CDC, 1999), mais aucune de ces manifestations n'a pu être reliée de façon incontestable à l'administration du vaccin. La plupart de ces manifestations se sont produites chez des adultes et, pour environ un tiers d'entre elles, chez des personnes ayant reçu d'autres vaccins simultanément. En ce qui concerne les manifestations graves pour lesquelles on dispose de l'incidence spontanée (p. ex. le syndrome de Guillain-Barré et la neuropathie du plexus brachial), on constate que les taux observés chez les personnes vaccinées ne sont pas plus élevés que ceux qui seraient relevés dans une population non vaccinée (CDC, 1999).

Vaccins anti-hépatite A combinés

Vaccins anti-hépatites A et B – Le type et la fréquence des manifestations indésirables constatées après l'administration des vaccins combinés anti-hépatites A et B se sont avérés similaires à ce qui avait été observé après administration des vaccins anti-hépatite A monovalents (Jarvis *et al.*, 2003). La fréquence des manifestations indésirables n'a pas augmenté avec l'administration des doses suivantes.

Vaccins combinés anti-hépatite A et antityphoïdique – L'administration simultanée du vaccin anti-hépatite A inactivé et du vaccin antityphoïdique est considérée comme sûre (Dumas *et al.*, 1997 ; Van Damme *et al.*, 2001 ; CDC, 2001 ; Prado *et al.*, 2002). De même que pour les vaccins anti-hépatite A monovalents, la douleur au point d'injection était le symptôme local le plus fréquemment signalé et les céphalées, la manifestation indésirable générale la plus fréquemment rapportée. Tous les symptômes ont disparu sans laisser de séquelles (Beran *et al.*, 2000).

Autres combinaisons – L'administration du vaccin anti-hépatite A en même temps que des vaccins antipneumococciques conjugués chez de jeunes enfants (Trofa *et al.*, 2008), le DTCa et le vaccin anti-Hib chez de jeunes enfants (Trofa *et al.*, 2011) et le vaccin contre l'encéphalite japonaise IC51 chez des voyageurs (Kaltenböck *et al.*, 2009) n'a provoqué aucune manifestation indésirable supplémentaire par rapport aux groupes témoins.

Autres enjeux de sécurité

Vaccin anti-hépatite A chez les personnes souffrant d'une affection chronique – Les vaccins anti-hépatite A inactivés ont été bien tolérés par des personnes atteintes d'une maladie hépatique chronique bénigne à modérée (Keeffe *et al.*, 1998), par les bénéficiaires d'une transplantation hépatique ou rénale (Arslan *et al.*, 2001 ; Stark *et al.*, 1999) et par des patients dialysés (Fleischmann *et al.*, 2002). Le vaccin est même recommandé pour réduire le taux de létalité de l'hépatite A en présence de certaines comorbidités.

Interchangeabilité des vaccins – La vaccination mixte, avec différents vaccins inactivés, semble être bien tolérée, pour ce qui est des produits étudiés (Bryan *et al.*, 2000 ; Zuckerman *et al.*, 1998).

Grossesse – L'innocuité du vaccin anti-hépatite A pendant la grossesse n'a pas été établie, mais aucun élément attestant un risque n'a été mis en évidence non plus. Étant donné que le vaccin est préparé à partir de virus inactivés, le risque théorique pour le fœtus en développement est vraisemblablement négligeable.

Tableau récapitulatif des manifestations indésirables bénignes et graves

Nature des manifestations indésirables	Description	Fréquence/doses
Bénigne	<u>Réactions locales</u>	
	Douleur	
	- enfants	14-27 pour 100
	- adultes	43-56 pour 100
	Induration au point d'injection	4 pour 100
	Érythème et douleur au point d'injection après les doses de rappel	
	- enfants	9 pour 100
	- adultes	24 pour 100
	<u>Réactions généralisées</u>	
	Céphalées	
- enfants	4 pour 100	
- adultes	16 pour 100	
Malaise	7 pour 100	
Problèmes alimentaires	8 pour 100	
Fatigue, fièvre, diarrhée et vomissements	< 5 pour 100	
Grave	Aucune relation de cause à effet n'a été démontrée jusqu'à présent	

Cette fiche d'information a été préparée en étroite collaboration avec le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS). Les experts du GACVS sont indépendants et ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec l'expertise exposée dans ce document. Les informations présentées proviennent de sources primaires (telles que les publications de Plotkin *et al.* [2008] et de l'*Institute of Medicine of the National Academies* [2011]) et de données issues d'une recherche documentaire réalisée sur Pubmed en 2008 à l'aide des mots clés « *vaccine antigen* » (antigène vaccinal), « *safety* » (sécurité) et « *adverse events* » (manifestations indésirables). Un expert indépendant a rédigé une première version qui a été examinée par des experts désignés et par le GACVS. Les informations sur les différents vaccins qui peuvent être retrouvées dans le présent document ne doivent être comparées que s'il est mentionné qu'un essai comparatif contrôlé randomisé a été mené. Les fiches d'informations seront mises à jour lorsque de nouvelles informations seront disponibles, à l'adresse :

http://www.who.int/vaccine_safety/vaccrates/en/index.html

Genève, 12 mars 2012



**World Health
Organization**

Département Vaccination, vaccins et produits biologiques
Qualité, sécurité et normes
Sécurité mondiale des vaccins

vaccsafety@who.int

Bibliographie

- Abarca K, Ibanez I, Flores J, Vial PA, Safary A, Potin M (2001). Vaccination against hepatitis A in children aged 12 to 24 months. *Arch Med Res*; 32(5):468-72.
- Arslan M, Wiesner RH, Poterucha JJ, Zein NN (2001). Safety and efficacy of hepatitis A vaccination in liver transplantation recipients. *Transplantation*; 72(2):272-6.
- Balcarek KB, Bagley MR, Pass RF, Schiff ER, Krause DS (1995). Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in preschool children. *J Infect Dis*; 171 Suppl 1:S70-2.
- Beran J, Beutels M, Levie K, Van Damme P, Dieussaert I, Gillet M, Van Hoecke C, Tornieporth N (2000). A single dose, combined vaccine against typhoid fever and hepatitis A: Consistency, immunogenicity and reactogenicity. *J Travel Med*; 7(5):246-52.
- Braconier JH, Wennerholm S, Norrby SR (1999). Comparative immunogenicity and tolerance of Vaqta and Havrix. *Vaccine*; 17(17):2181-4.
- Bryan JP, Henry CH, Hoffman AG, South-Paul JE, Smith JA, Cruess D, Spieker JM, de Medina M (2000). Randomized, cross-over, controlled comparison of two inactivated hepatitis A vaccines. *Vaccine*; 19(7-8):743-50.
- Castillo de Febres O, Chacon de Petrola M, Casanova de Escalona L, Naveda O, Naveda M, Estopian M, Bordonos G, Zambrano B, Garcia A, Dumas R (1999). Safety, immunogenicity and antibody persistence of an inactivated hepatitis A vaccine in 4 to 15 year old children. *Vaccine*; 18(7-8):656-64.
- CDC (2001). Notice to readers: FDA approval for a combined hepatitis A and B vaccine. *MMWR*; 50(37):806-7.
- CDC (1999). Prevention of hepatitis A through active or passive immunisation: ACIP Recommendations. *MMWR*; 48:1-37.
- Dagan R, Greenberg D, Goldenberg-Gehtmann P, Vidor E, Briantais P, Pinsk V, Athias O, Dumas R (1999). Safety and immunogenicity of a new formulation of an inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine*; 17(15-16):1919-2.
- Dumas R, Forrat R, Lang J, Farinelli T, Loutan L (1997). Safety and immunogenicity of a new inactivated hepatitis A vaccine in concurrent administration with a typhoid fever vaccine or a typhoid fever + yellow fever vaccine. *Adv Ther*; 14(4):160-7.
- Feinstone SM, Gust ID (1999). Hepatitis A vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company:650-671.
- Fleischmann EH, Kruppenbacher J, Bock HL, Weber (2002). Active immunization against hepatitis A in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*; 17(10):1825-8.
- GACVS, Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (2010). *Relevé épidémiologique hebdomadaire 2010*, 85 (30), 285–292.
- IOM (2011). *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality*. The National Academies Press
- Jarvis B, Figgitt DP (2003). Combined two-dose hepatitis A and B vaccine (AmBrix trade mark). *Drugs*; 63(2):207-13.
- Kaltenböck A, Dubischar-Kastner K, Eder G, Jilg W, Klade C, Kollaritsch H, Paulke-Korinek M, von Sonnenburg F, Spruth M, Tauber E, Wiedermann U, Schuller E (2009). Safety and immunogenicity of concomitant vaccination with the cell-culture based Japanese Encephalitis vaccine IC51 and the hepatitis A vaccine HAVRIX1440 in healthy subjects: A single-blind, randomized, controlled Phase 3 study. *Vaccine*; 27(33):4483-9.
- Keeffe, Iwarson S, McMahon BJ, Lindsay KL, Koff RS, Manns M, Baumgarten R, Wiese M, Fourneau M, Safary A, Clemens R, Krause CS (1998). Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology*; 27(3):881-6.
- Lee CY, Huang LM, Lee PI, Chiu HH, Dumas R, Milcamps B, Lin W (2000). Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine in Taiwanese adults and children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*; 31(1):29-36.
- Lopez L, Del Carmen Xifro M, Torrado LE, De Rosa MF, Gomez R, Dumas R, Wood SC, Contrini MM (2001). Safety and immunogenicity of a pediatric formulation of inactivated hepatitis A vaccine in Argentinean children. *Pediatr Infect Dis J*; 20(1):48-52.
- Niu MT, Salive M, Krueger C, Ellenberg SS (1998). Two-year review of hepatitis A vaccine safety: data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Clin Infect Dis*; 154:1475-6.
- OMS (2000). Vaccins anti-hépatite A – Notice d'information de l'OMS. REH 2000 ; 75 (5) : 38-44.
- Plotkin S, Orenstein W, Offit P., eds. (2008). *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier.
- Prado V, Riedemann S, Ibarra H, Potin M (2002). Immunogenicity and reactogenicity of a combined hepatitis A and B vaccine in healthy Chilean subjects. *Int J Infect Dis*; 6(2):129-33.
- Ren A, Feng F, Ma J, Xu Y, Liu C (2002). Immunogenicity and safety of a new inactivated hepatitis A vaccine in young adults: a comparative study. *Chin Med J (Engl)*; 115(10):1483-5.
- RMTC (2000). Déclaration supplémentaire sur le vaccin contre l'hépatite A (DCC-4). *Relevé des maladies transmissibles au Canada*; 26(DCC-4).
- Scheifele DW, Bjornson GJ (1993). Evaluation of inactivated hepatitis A vaccine in Canadians 40 years of age or more. *CMAJ*; 148(4):551-5.
- Stark K, Günther M, Neuhaus R, Reinke P, Schröder K, Linnig S, Bienzle U (1999). Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in liver and renal transplant recipients. *J Infect Dis*; 180(6):2014-7.
- Trofa AF, Klein NP, Paul IM, Michaels MG, Goessler M, Chandrasekaran V, Blatter M (2011). Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine when coadministered with Diphtheria-tetanus-acellular pertussis and haemophilus influenzae type B vaccines in children 15 months of age. *Pediatr Infect Dis J*. Sep;30(9):e164-9.
- Trofa AF, Levin M, Marchant CD, Hedrick J, Blatter MM (2008). Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with a pneumococcal conjugate vaccine in healthy children 15 months of age. *Pediatr Infect Dis J*; 27(7):658-60.
- Van Damme P, Leroux-Roels, Law B, Diaz-Mitoma F, Desombere I, Collard F, Tornieporth N, Van Herck K (2001). Long-term persistence of antibodies induced by vaccination and safety follow-up, with the first combined vaccine against hepatitis A and B in children and adults. *J Med Virol*; 65(1):6-13.
- Van Damme P (2003). Combined Two-Dose Hepatitis A and B Vaccine (AmBrixTM). *Drugs*; 63: 214-215.
- Van Damme P, *et al.* (2004). A review of efficacy, immunogenicity and tolerability of a combined hepatitis A and B vaccine. *Expert Rev Vaccines*; 3: 249-267.
- Van Damme P, Thoelen S, Cramm M, De Groote K, Safary A, Meheus A (1994). Inactivated hepatitis A vaccine: reactogenicity, immunogenicity, and long-term antibody persistence. *J Med Virol*; 44(4):446-51.
- Vimolket T, Theamboonlers A, Dumas R, Milcamps B, Forrat R, Poovorawan Y (1998). Immunogenicity and safety of a new inactivated hepatitis A vaccine in Thai young adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*; 29(4):779-85.
- Wang X, Meng Z, Li R (2000). Comparison of immunology effects between live attenuated hepatitis A vaccine and inactivated hepatitis A vaccine. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*; 80(6): 422-4.
- Zuckerman JN, Kirkpatrick CT, Huang M (1998). Immunogenicity and reactogenicity of Avaxim (160 AU) as compared with Havrix (1440 EL.U) as a booster following primary immunization with Havrix (1440 EL.U) against hepatitis A. *J Travel Med*; 5(1):18-22.