

Parte epidemiológico semanal

Relevé épidémiologique hebdomadaire

7 DE OCTUBRE DE 2022, 97.º AÑO / 7 OCTOBRE 2022, 97^e ANNÉE

N.º 40, 2022, 97, 493–512

<http://www.who.int/wer>



Contenido

493 Documento de posición de la OMS sobre las vacunas contra la hepatitis A – octubre de 2022

Sommaire

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

Documento de posición de la OMS

sobre las vacunas contra la hepatitis A – octubre de 2022

Introducción

De conformidad con su mandato de ofrecer orientación a los Estados Miembros en materia de política de salud, la OMS publica una serie de documentos de posición periódicamente actualizados acerca de las vacunas y las combinaciones de vacunas contra enfermedades que inciden en la salud pública internacional. Tales documentos atañen principalmente al uso de las vacunas en el marco de los programas de vacunación a gran escala.

Los documentos de posición van dirigidos a los funcionarios nacionales de salud pública y a los directores de los programas de vacunación, pero también pueden ser de interés para los organismos internacionales de financiación, los grupos asesores en materia de vacunas, los fabricantes de vacunas, los profesionales de la salud, los investigadores, los medios de información científica y el público en general.

Las recomendaciones sobre el uso de las vacunas contra la hepatitis A han sido emitidas por el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización¹ (SAGE) de la OMS durante su reunión de abril de 2022 y aprobadas después por la OMS. Los datos presentados en esas reuniones, así como las declaraciones de interés más recientes del SAGE se pueden consultar en: https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/04/04/default-calendar/sage_meeting_april_2022.

Los documentos de posición en materia de vacunas son redactados de forma preliminar por la Secretaría del SAGE de la OMS; en ellos se resume la información esencial sobre las enfermedades y las vacunas y se presenta como conclusión la posición actual de la OMS en cuanto al uso de las vacunas a escala mundial. Antes de ultimar la versión definitiva, los documentos son revisados por un amplio grupo de expertos en la materia y de usuarios finales. Junto con el documento de posición se publican los resultados de la evaluación GRADE (Clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones) y las tablas de datos científicos que respaldan las recomendaciones. Los métodos empleados por el SAGE y el proceso seguido en la elaboración de los documentos de posición referentes a las vacunas figuran descritos en: www.who.int/publications/m/item/who-position-paper-process y www.who.int/publications/m/item/guidance-for-the-development-of-evidence-based-vaccine-related-recommendations.

Desde que la OMS publicó su primer documento de posición referente a las vacunas contra la hepatitis A en el año 2000 y una versión actualizada del mismo en 2012, las características epidemiológicas de la infección causada por el virus de la hepatitis A han evolucionado en numerosos países, el suministro y la administración de las vacunas específicas han mejorado y han salido a la luz nuevos datos sobre las ventajas que estas vacunas ofrecen a la salud pública y su capacidad para conferir una protección a largo plazo.

El Grupo de Trabajo del SAGE sobre la hepatitis A² ha reunido la información que ha servido como base para las deliberaciones del SAGE.³

La revisión sistemática actualizada llevada a cabo en 2022⁴ se centra específicamente en los estudios de seguimiento a largo plazo (3 a 7 años y más de 7 años), sobre todo en la seguridad y en la eficacia teórica y real de los esquemas multidosis y monodosis de vacunas inactivadas y atenuadas contra la hepatitis A en los niños, así como en los adultos vacunados durante la infancia. Los datos recogidos en la revisión sistemática de 2012 también se han tenido en cuenta.

El presente documento reemplaza al anterior documento de posición sobre las vacunas contra la hepatitis A, publicado por la OMS en 2012.⁵ Contiene recomendaciones que no figuran en las indicaciones autorizadas de las vacunas.⁶

Antecedentes

El virus de la hepatitis A (VHA) causa un cuadro inflamatorio en el hígado que puede devenir en una insuficiencia hepática fulminante. El virus se transmite principalmente por vía fecal-oral con la ingesta de agua o de alimentos contaminados, o por el contacto directo con una persona contagiosa (por ejemplo, por el contacto con un enfermo que cohabita en el hogar). La incidencia de la infección por el virus de la hepatitis A aparece interrelacionada con los indicadores socioeconómicos: disminuye cuando la renta aumenta y el acceso al agua limpia y a los servicios de saneamiento mejora.⁷

Microbio patógeno

El VHA pertenece al género de los hepatovirus de la familia *Picornaviridae*. Es un virus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario y lineal. Se excreta en las heces en forma de viriones carentes de envoltura que, en cambio, circulan por la sangre envueltos en una membrana obtenida de las células hospedadoras.⁸

El VHA presenta un único serotipo pese a la existencia de varios genotipos y subgenotipos; con estos últimos se ha podido estudiar el origen de los brotes epidémicos de hepatitis A y determinar las vías de transmisión.^{9, 10}

El virus es resistente al pH ácido y al calor (60 °C durante 60 minutos), así como a la congelación; queda inactivado cuando permanece sometido a temperaturas de 81 °C o superiores durante 10 minutos.¹¹ Puede persistir en el suelo durante períodos prolongados.⁹

Una vez ingerido, el VHA penetra en la mucosa intestinal donde se multiplica y, a continuación, se dirige a través de la circulación portal hasta las células del hígado, por las que presenta un claro tropismo. La infección induce respuestas inmunitarias de carácter innato y adaptativo que entrañan un proceso necroinflamatorio agudo en el hígado, que normalmente remite de forma espontánea sin dejar secuelas crónicas.⁷

La transmisión del VHA está asociada con la excreción profusa de las partículas víricas en las heces, sobre todo hacia el final del período de incubación. La viremia corre más o menos paralela a la excreción del virus, si bien con una magnitud más reducida, y puede durar hasta 6 meses o más.^{9, 10}

Enfermedad

El período de incubación de la hepatitis A aguda es por lo general de 14 a 28 días, aunque puede alargarse hasta la cincuentena. El desenlace clínico está estrechamente correlacionado con la edad: la infección suele ser asintomática en los niños pequeños, en tanto que en los niños más mayores y los adultos suele cursar con síntomas.^{7, 12, 13}

El cuadro clínico es el propio de una hepatitis vírica aguda, sin que se pueda distinguir de las hepatitis causadas por otros virus. Los síntomas clásicos consisten en: malestar, fatiga, anorexia, vómitos, molestias abdominales, diarrea y, con menos frecuencia, fiebre, cefalea, dolor articular (artralgia) y muscular (mialgia). La elevación de las concentraciones de enzimas hepáticas, la aparición de orina oscura (coluria) y, en ocasiones, de heces decoloradas (acolia) e ictericia son manifestaciones características de la hepatitis vírica aguda.

La hepatitis A acaba remitiendo por completo en más del 99% de los casos, aunque se ha descrito un recrudescimiento de los síntomas en el 3% al 20% de los casos sintomáticos.^{14, 15} A diferencia de la hepatitis B y C, la hepatitis A no causa hepatopatía crónica y se supone que la inmunidad adquirida contra ella persiste toda la vida.

La mortalidad por grupo etario en los pacientes hospitalizados con hepatitis A icterica varía con la edad, pues va del 0,23% en los menores de 30 años hasta el 1,8–2,1% en los mayores de 49 años.¹⁶ La hepatitis fulminante es muy poco frecuente, pero conlleva una elevada mortalidad. Los pacientes inmunodeprimidos y los afectados por hepatopatías crónicas corren más riesgo de contraer la forma grave o fulminante.

En las embarazadas se ha constatado que la hepatitis A aguda está asociada con un mayor riesgo de parto prematuro y de complicaciones gestacionales, como el nacimiento de bebés pequeños para la edad gestacional.^{17, 18}

Diagnóstico y tratamiento

Las pruebas serológicas que detectan la presencia de inmunoglobulinas M (IgM) específicas contra el VHA son indispensables para confirmar el diagnóstico etiológico de la hepatitis A aguda. Los anticuerpos de los tipos IgM, inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina A (IgA) específicos contra el VHA aparecen poco después del inicio de los síntomas o al mismo tiempo.¹⁰ Las IgM anti-VHA se pueden detectar tanto en los pacientes sintomáticos como en los asintomáticos; en los pacientes sintomáticos, esos anticuerpos aparecen entre 5 y 10 días después del comienzo de los síntomas, o bien durante la primera fase de elevación de las enzimas hepáticas, y persisten durante cerca de 4 meses (intervalo: 1 a 14 meses). Las concentraciones (títulos) de anticuerpos IgG a anti-VHA aumentan más tarde y duran más tiempo, hasta años después de la infección o incluso durante el resto de la vida. Gracias a las técnicas de amplificación y de secuenciación de los ácidos nucleicos es posible detectar el ARN del VHA en los líquidos corporales y las heces días antes de que se produzca la elevación de las enzimas hepáticas; la viremia puede durar varios meses.¹⁰

El tratamiento de la hepatitis A es básicamente sintomático y consta de vigilancia clínica y biológica, quedando contraindicado el uso de medicamentos hepatotóxicos y la toma de alcohol. En los casos sumamente infrecuentes de insuficiencia hepática potencialmente mortal puede ser necesario el trasplante de hígado.

Epidemiología

Los estudios sobre la prevalencia serológica (seroprevalencia) se fundamentan en la detección de los anticuerpos IgG específicos contra el VHA. La estimación de la seroprevalencia en función de la edad permite medir indirectamente las tasas de incidencia de la infección en cada franja de edad, lo que supone el mejor modo de describir la situación epidemiológica de la hepatitis A en un país.¹⁹

De acuerdo con la clasificación de la OMS, los niveles de endemidad se definen según la seroprevalencia: alta ($\geq 90\%$ a la edad de 10 años), intermedia ($\geq 50\%$ a la edad de 15 años y $< 90\%$ a la edad de 10 años), baja ($\geq 50\%$ a la edad de 30 años y $< 50\%$ a la edad de 15 años) y muy baja ($< 50\%$ a la edad de 30 años).⁴

La seroprevalencia por edades permite medir la sensibilidad de cada franja de edad a las nuevas infecciones por VHA y resulta útil para entender el concepto de transición, esto es, el desplazamiento del riesgo de infección hacia grupos de más edad que no han contraído la infección durante la infancia, de modo que corren más riesgo de padecer un cuadro sintomático y/o grave que los grupos más jóvenes. Caracterizar plenamente la carga de la enfermedad en la población exige, además de la seroprevalencia, la obtención de datos sobre la

incidencia, la mortalidad y la morbilidad que acarrea la hepatitis A, esta última mediante estadísticas de hospitalización, insuficiencia hepática fulminante y trasplante de hígado.

Los datos estimados de la carga mundial de la enfermedad correspondientes a 2019²⁰ cifraban en 159 millones las infecciones agudas por VHA, con 39 000 defunciones y 2,3 millones de años de vida ajustados por discapacidad.^{21,22} Esta carga no se distribuye por igual en todo el mundo, puesto que el 66% de los casos de hepatitis A aguda y el 97% de las defunciones derivadas de ella se concentraron en los países de rentas intermedias-bajas y bajas. En cifras absolutas, de todas las regiones de la OMS, la Región del sudeste de Asia tuvo el mayor número estimado de casos de hepatitis A (42 millones) y de defunciones (24 000; el 60% del total causado por el VHA en el mundo). En cuanto a las tasas, la incidencia más alta se registró en la Región de África (3800 infecciones por 100 000 habitantes y año) y la más baja en la Región europea (1200 infecciones por 100 000 habitantes y año). La mortalidad por hepatitis A alcanzó los valores máximos en las regiones del sudeste de Asia y del Mediterráneo Oriental (12 muertes por millón de habitantes y año) y los mínimos en la Región europea (0,2 muertes por millón de habitantes y año). Los casos de hepatitis A en el mundo han aumentado en torno al 4% entre 2010 y 2019, mientras que las defunciones por esta enfermedad han disminuido un 40% durante ese período.

Los perfiles de seroprevalencia por edades varían en función de la ubicación geográfica.⁶ En la mayoría de las regiones de rentas bajas, como el África subsahariana y algunas partes del sur de Asia, la prevalencia de los anticuerpos anti-VHA en la población puede sobrepasar el 90% a los 10 años de edad.²³ En esas regiones, la exposición al VHA suele ocurrir antes de los 5 años, a edades en que la mayoría de las infecciones del virus son asintomáticas. A consecuencia de las frecuentes reinfecciones y de la generación de inmunidad de por vida, pocos adolescentes y adultos son sensibles y apenas hay casos sintomáticos. Los brotes epidémicos son raros en esas regiones. Al mismo tiempo, en casi todos los países de rentas bajas, existe ahora un sector de la población urbana de clase media formado por adolescentes y adultos que no han sido infectados por el VHA durante la infancia ni han sido vacunados, por lo que corren un riesgo elevado de hepatitis A sintomática en algún momento posterior de la vida.

En la mayoría de las regiones de rentas altas, la prevalencia de los anticuerpos anti-VHA es muy baja, con menos del 50% de individuos inmunizados a los 30 años de edad.²³ La gran proporción de adultos sensibles podría en teoría facilitar el contagio en esas regiones, pero el riesgo de contraer la infección es bajo en general gracias a las condiciones socioeconómicas favorables y a los hábitos de higiene (véase también el apartado de los grupos *con alto riesgo de infección por hepatitis A*).

En la mayor parte de las regiones de rentas intermedias de Asia, América Latina, Europa oriental y Oriente Medio, los estudios de los anticuerpos anti-VHA en la población indican una mezcla de prevalencia intermedia y baja.²³ En esas regiones donde una proporción importante de los adolescentes y los adultos son sensibles, el VHA puede circular y causa regularmente brotes comunitarios. La infección en la población adolescente y adulta suele llevar aparejada una elevada tasa de manifestaciones clínicas graves. Así pues, paradójicamente, la transición de una endemidad alta a una intermedia y el aumento de la edad media en que se contrae la infección comportan un aumento de la incidencia de los casos clínicos de hepatitis A.

Si bien la insuficiencia hepática fulminante es muy poco frecuente, sobre todo en los niños, en ciertos países como Argentina,²⁴ Brasil²⁵ o la República de Corea,²⁶ antes de la introducción de la vacuna la infección por el VHA se había convertido en una de las principales causas de insuficiencia hepática fulminante. En la India, se ha demostrado que el VHA está asociado con hasta la mitad de los casos de esta forma fulminante en los niños y supone una de las principales causas del trasplante de hígado.²⁷

Las poblaciones de los países de renta intermedia pueden ser las más beneficiadas de los programas de vacunación a gran escala contra el VHA.

Vacunas contra la hepatitis A

Desde que en 1979 se consiguiera propagar con éxito el VHA en cultivos celulares, se han fabricado vacunas contra la hepatitis A. Los dos tipos administrados en la actualidad se elaboran con virus inactivados y con virus vivos atenuados.¹⁰

Niveles de anticuerpos inducidos por las vacunas

Como límite definitorio de la protección contra la infección por el VHA en el ser humano se han fijado por medio de diferentes ensayos concentraciones de anticuerpos que van de 10 a 33 mUI/ml.²⁸ En la práctica internacional más reciente el umbral de seroprotección aplicado se sitúa en 10 o 20 mUI/ml,²⁹ aunque no se ha definido un umbral de protección absoluta.¹⁰ La experiencia clínica parece indicar que la protección inducida por la vacuna podría estar presente aunque las pruebas inmunológicas habituales no detecten anticuerpos anti-VHA.³⁰ Se considera que un resultado positivo en una prueba cualitativa de anticuerpos anti-VHA totales significa que el individuo está inmunizado contra la infección por el VHA.¹⁰

Vacunas inactivadas contra la hepatitis A

Conservación, administración y esquemas indicados por los fabricantes para las vacunas inactivadas contra la hepatitis A

Las vacunas contra la hepatitis A a base de virus inactivados se fabrican mediante la propagación del VHA en fibroblastos humanos, seguida de la inactivación con formaldehido. A la mayoría de las preparaciones disponibles se les añade hidróxido de aluminio como adyuvante de adsorción. Las vacunas son fabricadas en numerosos países y están disponibles en presentaciones monodosis; la mayor parte se formulan sin conservante y representan el tipo predominante en el mundo. Para facilitar la tarea de los fabricantes y de los organismos reglamentarios, la OMS ha elaborado una serie de requisitos³¹ y normas internacionales³² para las vacunas inactivadas contra la hepatitis A. Los viales de las vacunas contra la hepatitis A precalificadas por la OMS están dotados de sensores de temperatura.³³

Para los niños, numerosos fabricantes suministran una presentación que contiene media dosis de vacuna. Las vacunas inactivadas contra la hepatitis A deben conservarse refrigeradas a 2–8 °C, sin congelarse. La mayoría de los productos tienen un período de conservación de 24 a 36 meses. Se han desarrollado vacunas combinadas con la hepatitis B y con la fiebre tifoidea.^{34, 35} Las vacunas anti-hepatitis A inactivadas que son fabricadas por los diversos fabricantes son intercambiables, al igual que las presentaciones que la contienen combinada con otras vacunas.^{36, 37}

Las vacunas inactivadas contra la hepatitis A se pueden administrar desde el 12.º mes de vida, con el fin de reducir el riesgo de interferencia de la vacuna con los anticuerpos maternos adquiridos por el lactante a través de la placenta o de la leche materna.^{38, 39} El esquema de vacunación completo indicado por los fabricantes consiste en 2 dosis administradas por vía intramuscular. El intervalo de administración entre las dosis se fija habitualmente en 6 a 12 meses, pero es flexible y se puede ampliar a 18–36 meses o más;¹⁰ no es preciso repetir las dosis si se supera el intervalo de administración recomendado.

Las vacunas contra la hepatitis A se pueden administrar junto con las vacunas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP), la poliomielitis (oral o inactivada), *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib), sarampión, parotiditis, rubeola (MMR), fiebre tifoidea (oral o intramuscular), hepatitis B, cólera, encefalitis japonesa, rabia, fiebre amarilla, varicela y neumococos (vacunas conjugadas), sin que provoque una interferencia biológicamente sustancial con la inmunogenicidad, ni variaciones de la reactogenia o de la seguridad de las vacunas con que se combinan.^{10, 40–42}

Inmunogenicidad, eficacia e impacto de las vacunas inactivadas contra la hepatitis A

Esquema de vacunación estándar con 2 dosis

Las vacunas inactivadas contra la hepatitis A son muy inmunógenas y producen en general respuestas inmunitarias comparables.^{43, 44} En un gran estudio controlado y aleatorizado con enmascaramiento doble llevado a cabo con niños y adolescentes de 1 a 16 años en Tailandia, en el seno de comunidades afectadas por una gran incidencia de la infección por el VHA durante la década de 1990, la eficacia protectora de dos dosis vacunales se estimó en el 94% (intervalo de confianza [IC] al 95%: 79 a 99); la eficacia acumulada tras una tercera dosis administrada como recuerdo a los 12 meses fue del 95% (IC al 95%: 82 a 99).⁴⁵

La eficacia de las vacunas inactivadas contra la hepatitis A en cuanto a la prevención de las infecciones por el VHA y la obtención de una respuesta inmunitaria potente y duradera ha quedado demostrada en una amplia gama de estudios efectuados con una y dos dosis en diversos contextos.⁴⁶ El impacto de tales vacunas inactivadas a escala poblacional ha sido ampliamente demostrado. Los primeros estudios del tema se hicieron en comunidades autóctonas de amerindios e indígenas de Alaska.^{47, 48} Estudios realizados en diversos países (Australia, China, Estados Unidos, Israel y Panamá) para evaluar el impacto de 2 dosis de la vacuna inactivada sobre la incidencia de la hepatitis A han puesto de manifiesto la reducción de la incidencia en todos los grupos de edad, reducción que va del 76% al 98%.⁴⁶ En los estudios que describen la incidencia por grupo de edad, los descensos más acusados se observaron en los niños menores de 10 años. La interpretación de los datos relativos al impacto de las vacunas adolece de ciertas limitaciones intrínsecas, sobre todo por la necesidad de tener en cuenta ciertos factores de confusión como son la mejora del saneamiento y de las infraestructuras conexas, la calidad de la vigilancia epidemiológica, la influencia del refuerzo natural derivado de las reinfecciones del VHA, etcétera.⁴⁹

Vacunación con una dosis

Hasta 2012 solo dos estudios habían investigado el esquema vacunal contra la hepatitis A con una sola dosis: uno en Nicaragua y otro en Argentina. A las 6 semanas de la vacunación, las medias geométricas de las concentraciones de anticuerpos se situaban ampliamente por encima de los umbrales definitorios de la protección.^{50, 51}

En una revisión de estudios llevada a cabo en 2012 con que se quiso evaluar la protección a largo plazo de la dosis única de vacuna inactivada, se constató que los anticuerpos anti-VHA se mantenían en niveles protectores durante casi 11 años, y que los títulos de anticuerpos aumentaban o resurgían con una dosis de recuerdo.⁵²

En Argentina el calendario nacional de vacunación incluye la vacuna contra la hepatitis A en forma de dosis única de tipo inactivada, administrable a los niños partir de los 12 meses de vida.⁵³ En este contexto, un estudio de seguimiento a largo plazo con 247 niños vacunados con una dosis inactivada no se detectó ningún caso de hepatitis A sintomática en los 10 años siguientes a la vacunación, con una seroprotección del 100% a los 10 años. En otro estudio en ese mismo país, el seguimiento de 1119 niños con una media de 9,7 años de edad (intervalo: 9 a 11,3 años) reveló que el 87,6% presentaba niveles de anticuerpos IgG anti-VHA ≥ 10 mUI/ml, con una media geométrica de las concentraciones de 28,0 mUI/ml (IC al 95%: 26,8 a 29,3 mUI/ml).⁵⁴

La repercusión de los programas de vacunación contra la hepatitis A mediante dosis únicas de vacuna inactivada ha sido de mostrada en numerosos contextos en diversos países, como Argentina, Brasil o Rusia,^{53, 55, 56} con un descenso de la incidencia de la infección del 80% al 99% en todas las franjas de edad. En Argentina, la hepatitis A había sido la principal causa de insuficiencia hepática fulminante y de trasplante de hígado en niños antes de la introducción de la vacuna. Desde la instauración de la vacunación infantil universal con una dosis en 2005, no se tiene constancia de ningún caso de insuficiencia hepática ni de trasplante hepático por hepatitis A, hecho que demuestra los efectos favorables que la vacunación tiene en esos desenlaces críticos de la enfermedad.^{53, 57}

Profilaxis postexposición con las vacunas inactivadas contra la hepatitis A

Eficacia de la dosis única

La eficacia de la profilaxis postexposición es máxima cuando la vacuna se administra poco después de que la persona haya estado expuesta al virus. Así pues, para conseguir la mejor protección posible contra la infección sintomática, la vacuna anti-hepatitis A debe ser administrada en cuanto sea posible durante las 2 semanas siguientes a la exposición.

La gran eficacia de la profilaxis postexposición con vacunas inactivadas de la hepatitis A ha quedado probada sin género de duda. En Israel, un brote de VHA a escala comunitaria en un entorno socioeconómico desfavorable quedó interrumpido por completo en pocas semanas con la administración de una dosis única de vacuna inactivada a más del 90% de la población pediátrica.¹² En los EE. UU., en un ensayo con enmascaramiento doble y controlado con placebo llevado a cabo durante un brote de la enfermedad en el estado de Nueva York⁵⁸ participaron 1037 niños y adolescentes de 2 a 16 años que recibieron una dosis de vacuna inactivada o un placebo. En el grupo del placebo hubo 25 casos confirmados de hepatitis A, a diferencia del grupo vacunado, donde a partir de los 21 días de la vacunación no se detectó ningún caso nuevo. En otro estudio efectuado en Kazajstán también se constató la gran eficacia de la profilaxis postexposición obtenida con una vacuna inactivada.⁵⁹

La respuesta inmunitaria que desencadena la vacuna contra la hepatitis A durante las 2 semanas siguientes a la vacunación disminuye con la edad del individuo. No obstante, existen pocos datos referentes a la administración de estas vacunas con fines de profilaxis postexposición en mayores de 40 años.^{60, 61}

Profilaxis pasiva con inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas confieren protección frente a la hepatitis A mediante la transferencia pasiva de anticuerpos.^{10, 59} El efecto profiláctico se obtiene a las pocas horas de la inyección, con una eficacia demostrada del 80% o del 90% si se administra en los 14 días posteriores a la exposición. Pese a ello, el uso de las inmunoglobulinas se ha reducido de manera notable en todo el mundo a causa del elevado coste de las preparaciones de IgG específicas contra el VHA, la escasa duración de la protección brindada y por el hecho de que las vacunas anti-hepatitis A generan en poco tiempo una protección duradera desde la primera dosis.^{58, 62} En un estudio controlado y aleatorizado no se apreciaron diferencias sustanciales en la protección contra la infección sintomática y asintomática por el VHA obtenida con una preparación a base de IgG y con una vacuna administradas a contactos de casos confirmados de hepatitis A ≤40 años en los 14 días siguientes a la exposición.^{59, 63}

Duración de la protección inducida por las vacunas inactivadas contra la hepatitis A según el esquema vacunal

Duración de la protección inducida con los esquemas de 2 o más dosis

En un estudio llevado a cabo en Alaska se observó que la protección contra la infección sintomática por el VHA duraba hasta 25 años en los adultos que habían sido vacunados en la infancia con un esquema de tres dosis de vacuna inactivada.⁶⁴ A los 25 años, la media geométrica de las concentraciones fue de 91,5 mUI/ml en 43 de los 144 individuos iniciales que habían sido supervisados todo ese tiempo, y de ellos el 81% presentaba concentraciones de anticuerpos ≥ 20 mUI/ml. Se ha comprobado que los esquemas de 2 y 3 dosis brindan una protección equivalente.⁶⁵ Estudios a largo plazo con esquemas de 2 dosis administrados a niños de 7,5 años (Israel) y de 10 a 14 años (Argentina) mostraron una nula incidencia de la enfermedad sintomática en los vacunados y una seroconversión comprendida entre el 96% y el 100%.^{39, 51, 66} En niños autóctonos de Alaska que habían comenzado a recibir un serie vacunal de 2 dosis contra la hepatitis A entre el sexto y el 21.º mes de vida, la seropositividad para anticuerpos anti-VHA persistió durante al menos 20 años.⁶⁷ En los adultos se ha demostrado que la respuesta inmunitaria inducida por la primovacunación con dos dosis de vacuna inactivada persiste hasta 15 años.⁶⁸

Los estudios de modelización matemática y de cinética de la respuesta inmunitaria anti-VHA, basados en los datos de seguimiento a largo plazo obtenidos en estudios empíricos pediátricos, parecen indicar que los anticuerpos pueden mantenerse en concentraciones detectables hasta 60 años con los esquemas de 2 dosis.^{51, 69-71}

Duración de la protección inducida con los esquemas de una dosis

Los estudios de la longevidad de la respuesta inmunitaria generada con los esquemas de dosis única de vacuna inactivada han demostrado la persistencia de la seroprotección hasta 12 años.⁵¹ Se ha demostrado que a los 12 años de haber recibido vacunas de virus inactivados los vacunados siguen presentando memoria inmunitaria de linfocitos B y T, aunque hayan perdido la seroprotección con el paso del tiempo.⁷² En el marco de un estudio argentino de gran tamaño,⁵⁴ un subanálisis ha mostrado que en los niños que hacía 12 años habían recibido una dosis única de vacuna anti-hepatitis A y en ese momento no gozaban de seroprotección al no alcanzar el nivel mínimo (54 individuos con una media geométrica de las concentraciones de anticuerpos de 0,7 mUI/ml, inferior al umbral de seroprotección, fijado en 10 mUI/ml), el 96% de ellos recuperó los niveles seroprotectores con una dosis de recuerdo, hecho que apunta a la existencia de una duradera respuesta inmunitaria anamnésica a la primovacunación con una sola dosis de vacuna inactivada. Además, se detectaron linfocitos T de memoria CD4+ y CD8+ específicos del VHA en 14/26 (54%) y en 7/26 (27%) individuos, respectivamente, lo cual indica que su presencia era independiente del grado o de la presencia de anticuerpos anti-VHA detectables.⁷²

Según los modelos matemáticos y los estudios de cinética de la respuesta inmunitaria anti-VHA se calcula que con los esquemas de dosis única los anticuerpos persisten en concentraciones detectables hasta 30 años.⁵¹ Los datos de la modelización en que se han comparado los esquemas de dosis única y de 2 dosis de vacuna inactivada han confirmado que a los 30 años de recibirla el nivel de seroprotección contra la hepatitis A sigue siendo alto, con cualquier esquema vacunal y pese al descenso lineal continuo de los anticuerpos y de la escasa influencia del refuerzo natural de la inmunidad.^{51, 73}

Seguridad de las vacunas inactivadas contra la hepatitis A

En una revisión sistemática de la bibliografía efectuada en 2012, en que se examinaron los artículos publicados hasta 2011 en relación con la seguridad y los eventos adversos de las vacunas, no se constató ningún evento adverso grave.^{74, 75}

La experiencia acumulada a escala mundial tras la administración de varios cientos de millones de dosis muestra que el perfil general de seguridad de todas las vacunas inactivadas contra la hepatitis A es excelente, tanto en niños y adolescentes (1 año a <15 años de edad) como en adultos, sin diferencias entre los esquemas ni los fabricantes.^{30, 76-78}

En estudios de seguridad de gran tamaño previos a la autorización en que se evaluaron dos vacunas inactivadas, se notificaron reacciones locales como dolor o sensibilidad en el punto de la inyección en el 56% y el 53% de los adultos con cada vacuna, en tanto que en los vacunados pediátricos las tasas fueron del 15% y el 17%. Del 14% al 16% de los adultos refirieron cefalea con ambas vacunas, pero raramente se observó en los niños.³⁰

Un gran estudio multicéntrico indica que la administración de una vacuna inactivada contra la hepatitis A durante el embarazo no está asociada a un aumento del riesgo de diversos eventos adversos examinados entre los embarazos que concluyeron con nacidos vivos.¹⁸

No se han notificado eventos adversos graves relacionados con la vacuna en los cerca de 40 000 niños y adolescentes que participaron en un estudio sobre la seguridad y la eficacia de las vacunas inactivadas contra la hepatitis A.⁴⁵ De modo similar, en dos estudios postautorización, uno con 25 467 adultos y 11 273 niños y el otro con unos 2000 vacunados de diversas edades, no se tuvo constancia de ningún evento adverso grave a raíz de la administración de la vacuna.^{30, 78}

Vacunas vivas atenuadas contra la hepatitis A

Conservación, administración y esquemas recomendados por los fabricantes para las vacunas atenuadas contra la hepatitis A

Desde 1992 en China se han autorizado dos vacunas anti-hepatitis A elaboradas con virus vivos atenuados, basadas en las cepas víricas H2 y LA-1. Ambas están indicadas para la administración subcutánea a niños a partir de los 18 meses de vida. Estas vacunas también están disponibles en la India (cepa H2) y en otros países.⁴³ Las cepas son atenuadas mediante varios pases en cultivo celular y se propagan después en fibroblastos de pulmón diploides embrionarios humanos. Para los niños y adolescentes se recomienda una sola dosis de 0,5 ml, que es de 1,0 ml en los adultos. La vacuna atenuada liofilizada debe permanecer guardada a 2–8 °C y tiene un período de conservación de 18 a 24 meses.

Algunos datos indican que la administración simultánea de una vacuna anti-hepatitis A atenuada con otras vacunas del calendario sistemático, como la DTP o la triple vírica, es segura y eficaz y no altera la inmunogenicidad, si bien los estudios sobre este aspecto son escasos.^{79, 80}

Inmunogenicidad y eficacia de las vacunas vivas atenuadas contra la hepatitis A

Los ensayos clínicos realizados en la década de 1990, circunscritos a China, demostraron la gran eficacia real y teórica de las vacunas contra la hepatitis A elaboradas con virus vivos atenuados, que conferían una inmunidad persistente.^{81, 82} Estos resultados han sido confirmados por un estudio de 4 años en que se evaluó la eficacia de una vacuna fabricada con la cepa H2, llevado a cabo en niños y adolescentes de 1 a 15 años en 11 escuelas de primaria de China. En este estudio no se comunicó ni un solo caso de hepatitis A durante los 18 102 años-persona acumulados en el grupo vacunado, en tanto que en el grupo testigo hubo 495 casos durante los 242 168 años-persona acumulados (eficacia vacunal: 100%). En un programa de vacunación a gran escala en niños de 1 a 15 años en ese mismo país, se constató la presencia de anticuerpos IgG anti-VHA al cabo de 15 años en el 72% al 88% de los vacunados, con una reducción de 32 veces en la incidencia del VHA, de lo cual se deduce que, en la mayoría de los casos, una dosis única de esa vacuna confiere una protección duradera contra la hepatitis A.⁸³

Una revisión sistemática efectuada en 2012 englobó 5 estudios donde se había evaluado la vacuna con virus vivos atenuados (690 690 participantes de todas las edades). Los análisis de subgrupos confirmaron la eficacia clínica de las vacunas atenuadas contra la hepatitis A en la prevención de la infección sintomática por el VHA (eficacia vacunal: 93%; IC al 95%: 83 a 97%).⁷⁴

Varios estudios sobre el impacto llevados a cabo en población de China han demostrado la repercusión que tienen las estrategias de vacunación en masa con esquemas de una sola dosis de vacuna atenuada, con reducciones de la incidencia de la hepatitis A que van del 50% al 84% en todas las franjas de edad.^{43, 84, 85}

Un análisis nacional de la situación en las provincias en que se había administrado una dosis única de vacuna viva atenuada a los 18 meses de vida (115 millones de dosis administradas) o de vacuna inactivada a los 18 y 24 meses (16 millones de dosis) ha revelado que la cobertura aumentó del 82% al 98%, mientras que los casos anuales de hepatitis A notificados al sistema nacional descendieron en total un 97%, pasando de 7489 en 2007 a 237 en 2018.⁸⁶ En las provincias que solo se administró la vacuna con virus vivos atenuados, la incidencia global de la hepatitis A antes de la vacunación superaba los 6,0 casos por 100 000 habitantes. El programa de vacunación contra esta enfermedad se inició en 2008, y en 2016 la incidencia había descendido hasta 1,7 casos por 100 000 habitantes, lo que supone una disminución del >70%). Desde 2012 la incidencia se ha mantenido por debajo de los 2,0 casos por 100.000 habitantes.⁸⁷

Duración de la protección conferida por las vacunas anti-hepatitis A de virus vivos atenuados

Los estudios sobre la longevidad de la respuesta inmunitaria generada tras la administración de vacunas vivas atenuadas han mostrado que la protección dura al menos de 15 a 17 años y que la memoria inmunitaria aún se conserva al acabar ese plazo.^{88, 89} En un estudio de seguimiento de 5 años llevado a cabo en la India se observó que una dosis única de vacuna viva atenuada era bien tolerada y confería una inmunidad prolongada a los niños sanos.⁹⁰ Este resultado quedó confirmado por otro estudio de seguimiento en que no se detectó ningún caso de enfermedad sintomática al cabo de 10 y 15 años de la vacunación en una zona donde la hepatitis A es endémica.⁸⁹ En este último estudio 98 individuos fueron objeto de seguimiento hasta 15 años después de la vacunación y su tasa de seroprotección alcanzó el 95,9%, con una media geométrica de las concentraciones de anticuerpos de 79,6 mUI/ml en las personas consideradas como seroprotegidas (94/98). La tasa de seroprotección se redujo hasta el 86,2% cuando se añadieron al denominador los otros 11 sujetos que habían recibido una dosis de recuerdo por mostrar concentraciones de anticuerpos inferiores a 20 mUI/ml. Un seguimiento de 17 años de duración de 47 niños que habían sido vacunados contra la hepatitis A mostró una seroprotección del 62% (concentraciones de anticuerpos ≥20 mUI/ml); todos los participantes presentaron concentraciones detectables de anticuerpos. La media geométrica de las concentraciones de IgG anti-VHA se situó en 64,8 mUI/ml en el grupo seropositivo para anticuerpos anti-VHA y en 7,6 mUI/ml en el

grupo seronegativo. Sin embargo, el 94% de las 31 personas que habían recibido una dosis de recuerdo presentaron linfocitos T y B de memoria a los 17 años de la primovacunación, de las cuales 13 eran seronegativas en ese momento.⁹¹

Seguridad de las vacunas vivas atenuadas contra la hepatitis A

En el curso de los estudios clínicos y de la vigilancia pasiva no se han detectado problemas importantes de seguridad en relación con las vacunas.^{10, 83} No obstante, al igual que en el caso de muchas otras vacunas elaboradas con virus vivos atenuados, no se recomienda su administración a embarazadas ni a personas inmunodeprimidas.

Se sabe que la cepa vacunal H2 se excreta en las heces de las personas vacunadas, pero en los estudios serológicos realizados con compañeros de aula no vacunados en el marco de estudios clínicos en centros escolares de China no se ha detectado ningún caso de seroconversión a consecuencia de la transmisión de esta cepa entre personas.⁸³

En una revisión sistemática de la bibliografía efectuada en 2012 con los artículos publicados hasta 2011 referentes a la seguridad y los eventos adversos de las vacunas preparadas con las cepas H2 y LA-1, no se detectó ningún evento adverso destacable, aunque los datos disponibles sobre las vacunas con virus vivos son escasos.⁷⁴ En estudios más recientes tampoco se ha notificado ningún evento adverso.^{91, 92}

Grupos con alto riesgo de infección por hepatitis A

Los grupos de alto riesgo de contraer la hepatitis A se definen como aquellos que presentan una probabilidad elevada de a) ex posición al VHA, o b) un desenlace clínico grave a raíz de la infección. Algunos países e instituciones han recomendado la vacunación selectiva de estos grupos de alto riesgo, sobre todo de las personas siguientes: a) viajeros procedentes de países con endemidad baja que viajen a zonas de endemidad intermedia o alta, hombres que mantengan relaciones sexuales con otros hombres, personas con riesgo laboral, consumidores de drogas inyectadas, personas sin hogar, migrantes, refugiados y reclusos; y b) pacientes con hepatopatía crónica o personas con VIH. La vacunación de los grupos de alto riesgo resulta beneficiosa para los receptores a título individual, pero no hay indicios de que contribuya a reducir la incidencia de la hepatitis A en la población general.

Los brotes epidémicos de infecciones por el VHA han aumentado en los varones que mantienen relaciones sexuales con otros varones en toda Europa y en América del Norte.⁹³⁻⁹⁵ Durante 2016-2017 se produjo una gran epidemia que afectó a la Región europea, a las Américas y a Japón.⁹⁶

Entre las personas sin hogar, los datos de vigilancia indican un aumento de la gravedad de la enfermedad y de la mortalidad. Desde 2016 se han notificado varios brotes epidémicos de hepatitis A en diversos estados de EE. UU. en ese colectivo de población o entre las personas consumidoras de drogas.⁹⁷

Los brotes de hepatitis A causados por la contaminación de alimentos con el virus pueden achacarse en ocasiones a personas que han manipulado los alimentos mientras estaban infectadas,⁹⁸ aunque lo más habitual es que el origen de los brotes sean productos alimenticios contaminados, principalmente frutas y verduras congeladas.⁹⁹ En algunos países se recomienda la vacunación de las personas que manipulan alimentos con el fin de evitar la hepatitis A de origen alimentario, aunque inconvenientes de carácter práctico como la rotación del personal pueden limitar la eficacia de esa medida.¹⁰⁰

Administración de las vacunas contra la hepatitis A en los individuos inmunodeprimidos y en las personas de edad avanzada

Una revisión bibliográfica de 11 estudios (921 pacientes) en personas inmunodeprimidas ha indicado que la tasa de respuesta serológica global se estabilizaba en el 37% al menos un mes después de recibir una dosis vacunal y en el 82% después de recibir la segunda dosis.¹⁰¹ Los pacientes inmunodeprimidos que hayan recibido un trasplante de órganos o de células madre hematopoyéticas podrían perder la protección con el tiempo.^{102, 103}

La vacunación de los pacientes con hepatopatía crónica está recomendada en varios países. La mayoría de las personas con hepatopatía crónica compensada que no reciben ningún tratamiento inmunodepresor consiguen tasas de seroprotección similares a las de las personas sanas. Con todo, las concentraciones de anticuerpos anti-VHA observadas tras la vacunación parecen disminuir en proporción al grado de insuficiencia hepática.^{104, 105}

Un estudio controlado, con enmascaramiento doble y aleatorizado en personas infectadas por el VIH ha revelado que los adultos vacunados que presentan recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a las 300 células/mm³ presentan una tasa de seroconversión del 87%, en comparación con el 100% de los sujetos cuyo recuento supera esa cifra de 300 células/mm³.¹⁰⁶ En un estudio publicado en 2011 se observó que la mayoría de los adultos cuya infección por el VIH estaba controlada gozaban de una seroprotección duradera hasta 6 a 10 años después de la vacunación contra la hepatitis A.¹⁰⁷ No existe mucha experiencia con las vacunas anti-hepatitis A en la profilaxis postexposición de los individuos con VIH.

Al igual que sucede con la mayoría de las vacunas, el envejecimiento del individuo reduce la tasa de seroconversión y en general acelera el declive de las concentraciones de anticuerpos. En un estudio donde se evaluó la capacidad inmunitaria y la seguridad de las vacunas inactivadas contra la hepatitis A en adultos jóvenes y de edad avanzada, se observó que la primera dosis inducía una respuesta humorar satisfactoria en el 100% de los adultos jóvenes, pero solo en el 65% de los mayores de 50 años. A pesar de ello, con la segunda dosis los respectivos porcentajes aumentaron hasta el 100% y el 97%.¹⁰⁸

Impacto en la población, costoeficacia y repercusión económica

Los modelos relativos a la repercusión que pueden tener los programas universales de vacunación contra la hepatitis A en la población son complejos, dadas las amplias variaciones de contexto que muestran las estructuras etarias y la situación epidemiológica, cosa que

puede dificultar la deducción de conclusiones generales a partir de ellos. Aun así, tales modelos aportan elementos útiles para el debate a escala nacional.

Por ejemplo, un estudio de modelización matemática realizado en México a nivel de la población ha apuntado a que las estrategias universales con 2 dosis tienen sin duda una repercusión más importante en la epidemiología de la infección por VHA, pero que la única estrategia costoeficaz es la de una dosis.¹⁰⁹ Otra modelización llevada a cabo en Jordania indica que la introducción de un programa universal de vacunación contra la hepatitis A tendría una repercusión notable y casi inmediata en la incidencia de la enfermedad, pues reduciría los casos de 900 a menos de 1 por 100 000 habitantes durante el primer quinquenio del programa, con la consiguiente alteración drástica de la epidemiología de la hepatitis A en el país.¹¹⁰ Una evaluación en Indonesia de la repercusión que tendría a lo largo de toda la vida la vacunación de una cohorte de nacimientos en un año civil completo indica que la vacunación con un esquema de 2 dosis comportaría una reducción adicional del 16% de los casos graves o de las defunciones por hepatitis A en comparación con la estrategia de dosis única.¹¹¹ Otro modelo sobre la repercusión que tendría en Brasil la vacunación universal infantil contra la hepatitis A, en contraste con la estrategia vigente de vacunación selectiva, ha revelado notables reducciones de la morbilidad y la mortalidad cercanas al 60%, así como de los años de vida perdidos a causa de la enfermedad.^{112,46}

Los análisis de la relación coste-eficacia y del impacto económico han examinado las estrategias de vacunación universal de niños y adolescentes contra la hepatitis A en diversos contextos y en varios países de rentas intermedias.⁴⁶ Los esquemas de dosis única permiten ahorrar dinero en ciertos casos, mientras que los de dos dosis han demostrado ser simplemente rentables sin generar ahorro. La vacunación universal resultó más costoeficaz que la vacunación selectiva o los programas regionales. En los supuestos utilizados cuanto mayor es la endemicidad, más se reduce el coste de la vacuna y más larga es la seroprotección, de modo que la relación coste-eficacia resulta más favorable.

Posición de la OMS

La OMS recomienda incorporar la vacuna contra la hepatitis A al calendario nacional desde el 12.º mes de vida en adelante, en los supuestos siguientes: I) una tendencia al alza de la hepatitis A aguda, incluidos los casos graves, en los niños mayores, los adolescentes o los adultos; II) un cambio en el grado de endemicidad, de alta a intermedia; o III) por aspectos vinculados con la relación coste-eficacia.

Las vacunas contra la hepatitis A, ya sean elaboradas con virus inactivados o con virus vivos atenuados, son seguras y muy inmunógenas, de modo que brindan una inmunización de larga duración contra la enfermedad que llega incluso a durar toda la vida, tanto en la población pediátrica como en la adulta.

En los niños, las vacunas inactivadas contra la hepatitis A se pueden administrar con esquemas de una o 2 dosis por vía intramuscular. Con el esquema de 2 dosis, la primera dosis se debe administrar a partir del 12.º mes de vida en adelante. Los intervalos entre las dosis son flexibles, pues pueden ir desde 6 meses hasta 4 o 5 años o más, pero normalmente se sitúan entre 6 y 18 meses. Los datos referentes a la eficacia de la vacuna, la persistencia de los anticuerpos y la modelización de la seroprotección a largo plazo indican que en la población pediátrica el esquema de una dosis, fuera de las indicaciones, resulta equivalente al de dos, además de ser menos costoso y más fácil de aplicar.

En los adultos mayores de 40 años se prefiere la vacunación con un esquema de 2 dosis de vacuna inactivada, ya que en este grupo de edad no hay suficientes datos sobre la inmunogenicidad y la protección a largo plazo que confiere una dosis única.

Las vacunas inactivadas contra la hepatitis A producidas por los diversos fabricantes son intercambiables, incluidas las vacunas combinadas.

Las vacunas con virus vivos atenuados están autorizadas para las personas mayores de 18 años, en forma de una sola dosis subcutánea.

Integración de la vacunación con otras medidas de prevención

La vacunación contra la hepatitis A debe formar parte de un plan integral de prevención y control de la hepatitis vírica, que incorpore medidas destinadas a mejorar el acceso al agua potable y a los servicios de saneamiento e higiene (como el lavado de las manos, por ejemplo), así como medidas de control frente a brotes epidémicos.

Estrategias para la introducción de la vacuna

A fin de orientar las decisiones referentes a la estrategia de vacunación (vacunación universal infantil o vacunación selectiva de grupos de población con alto riesgo), los países deben recabar y revisar la información necesaria para estimar la carga que supone la hepatitis A en su territorio. La toma de decisiones puede exigir no solo de estudios epidemiológicos para estimar la prevalencia de los anticuerpos IgG anti-VHA en función de la edad, sino también del examen de los datos sobre la incidencia de la hepatitis A y de la morbilidad (hospitalización, insuficiencia hepática fulminante y trasplante de hígado) y la mortalidad que acarrea. Es conveniente adaptar esos análisis para poder detectar las variaciones geográficas. La evaluación económica, como los análisis de la relación coste-eficacia de las estrategias de vacunación contempladas, constituye otro elemento útil a la hora de tomar decisiones.

En los países con una endemia elevada, la mayoría de los habitantes son infectados por el VHA durante la infancia sin manifestar síntomas, lo que los protege contra la aparición de la forma sintomática en la adolescencia y la edad adulta. En esos países no se recomiendan sistemáticamente los programas de vacunación a gran escala, pues paradójicamente aumentan el riesgo de incidencia de la enfermedad en las personas no vacunadas. Si pese a ello un país con una endemia elevada se plantea la vacunación a gran escala, es fundamental que realice antes un análisis minucioso de los riesgos y las ventajas y asegure una amplia cobertura vacunal para mitigar ese riesgo.

Los países donde la situación socioeconómica mejora pueden pasar rápidamente de una endemidad alta a una intermedia, de modo que una mayor proporción de la población de adolescentes y adultos jóvenes quede expuesta a contraer la infección por el VHA. En esos países se recomienda la vacunación a gran escala en la primera infancia porque probablemente sea costoeficaz y, por tanto, recomendable. Al introducir la vacuna en esas situaciones, los países deben tener en cuenta la necesidad de una inmunización de recuperación en las tasas de seroprevalencia específica por edad u otros marcadores de la vulnerabilidad.

La vacunación selectiva de los grupos de alto riesgo se debería considerar en los contextos de endemidad baja o muy baja con objeto de ofrecer una protección individual (véase el apartado de poblaciones especiales).

La vacuna contra la hepatitis A ha sustituido en gran medida a las inmunoglobulinas como profilaxis para antes o después de la exposición en virtud de su eficacia similar, un perfil de seguridad más favorable, un coste menor, una amplia disponibilidad y accesibilidad, así como la ventaja de conferir una protección más duradera.

Poblaciones especiales

Los grupos con alto riesgo de contraer la hepatitis A deberían ser vacunados. Entre ellos destacan los viajeros procedentes de países con una endemia baja que se dirijan a zonas de endemidad intermedia o elevada, hombres que mantengan relaciones sexuales con otros hombres, grupos laborales en riesgo (poceros o personal de laboratorio que manipule muestras de VHA), consumidores de drogas inyectadas, personas sin hogar, migrantes, refugiados y recluidos; y pacientes con hepatopatía crónica o con VIH, sobre todo en los países con endemidad baja o muy baja.

En las personas inmunodeprimidas se recomienda el esquema con 2 dosis de vacuna inactivada hasta que no se obtengan más datos sobre la experiencia con el esquema de dosis única. Las vacunas inactivadas contra la hepatitis A también se deberían considerar en las embarazadas que corran el riesgo de contraer la infección por el VHA.

Trabajadores de la salud

Los trabajadores de la salud no presentan en general un riesgo especial de contraer la hepatitis A, por lo que están sujetos a las mismas recomendaciones vacunales que la población general.

Brotes epidémicos

En situaciones de epidemia se aconseja la vacunación anti-hepatitis A con una dosis única, teniendo en cuenta la situación epidemiológica y la viabilidad del despliegue rápido de un programa de vacunación selectiva bien organizado. El empleo de la vacuna contra la hepatitis A como medida de control de los brotes tiene más posibilidades de éxito cuando el brote afecta a una pequeña comunidad cerrada o a un colectivo bien definido, cuando la vacunación se inicia poco tiempo después del estallido del brote, y cuando se puede conseguir una cobertura amplia en las personas susceptibles de ser infectadas.

Contraindicaciones

Las vacunas inactivadas contra la hepatitis A no tienen contraindicaciones de uso a excepción de la reacción alérgica grave a una dosis anterior.

Otra contraindicación de uso es la alergia grave a alguno de los componentes de las vacunas vivas atenuadas. Este tipo de vacunas con virus atenuados entraña un riesgo teórico para el feto en desarrollo, por lo que no se recomiendan durante el embarazo, ni deben ser administradas a pacientes con inmunodepresión grave.

Coadministración

Las vacunas contra la hepatitis A se pueden administrar junto con cualquier otra vacuna de los programas de vacunación sistemática infantil.

Vigilancia y prioridades para la investigación

Una vez introducidas las vacunas contra la hepatitis A es importante evaluar con regularidad su repercusión a través de los datos de vigilancia de la morbilidad y la mortalidad. La seroprotección y la duración de la protección conferida por los esquemas de una y dos dosis vacunales deben ser objeto de una supervisión periódica.

Los estudios de modelización son necesarios para describir la relación entre la evolución del grado de endemidad, la media de edad en el momento de la infección y el aumento del riesgo de infecciones sintomáticas o graves por el VHA, con el fin de ofrecer a los países orientaciones sobre el momento más oportuno para introducir la vacunación infantil.

Se precisan más datos complementarios de los individuos que hayan recibido una sola dosis de vacuna inactivada durante la edad adulta, no en la infancia, sobre todo de los mayores de 40 años, con el fin de confirmar la protección a largo plazo de la vacunación.

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

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

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

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

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

6 Las recomendaciones contenidas en esta publicación se basan en el consejo de expertos independientes que han examinado los mejores datos disponibles, el análisis de beneficios y riesgos y otros factores, si procedía. La presente publicación puede contener recomendaciones referentes al uso de medicamentos según una indicación, con una forma farmacéutica, con un esquema posológico, para una población u otros parámetros de uso que no figuren entre las indicaciones autorizadas. Las partes interesadas deben conocer los requisitos legales y éticos vigentes en su país. La OMS declina toda responsabilidad por la adquisición, la distribución y/o la administración de cualquier producto, cualquiera que sea su uso.

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

8 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.

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

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

11 Immunological basis for immunization series: module 18: hepatitis A. Update 2019 ed. Ginebra: World Health Organization; 2019.

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

13 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.

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

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

16 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.

17 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.

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

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

20 El estudio sobre la carga mundial de la morbilidad emplea un abordaje estandarizado para estimar la incidencia, la prevalencia y los años de vida sana perdidos a causa de una discapacidad en función de la etiología, de la edad, del sexo, del año y de la ubicación geográfica (<https://www.healthdata.org/gbd/about/protocol>, consultado en agosto de 2022).

21 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>, consultado en agosto de 2022).

22 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, consultado en junio de 2022).

23 Jacobsen KH. Globalization and the Changing Epidemiology of Hepatitis A Virus. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018.

24 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.

25 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.

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

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

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

29 Correspondiente en general al límite inferior de detección del ensayo utilizado en concreto.

30 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.

31 Requirements for Hepatitis A vaccines (inactivated), Annex 2, TRS No 858. Ginebra: World Health Organization; 1995.

32 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. Ginebra: World Health Organization; 2011. (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/70856>, consultado en agosto de 2022).

33 Prequalified vaccines. World Health Organization (<https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/prequalified-vaccines>, consultado en agosto de 2022).

34 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.

- 35 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.
- 36 Bovier PA et al. Interchangeability and tolerability of a virosomal and an aluminum-adsorbed hepatitis A vaccine. *Vaccine*. 2005;23(19):2424–9.
- 37 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.
- 38 Letson GW et al. Effect of maternal antibody on immunogenicity of hepatitis A vaccine in infants. *J Pediatr*. 2004;144(3):327–32.
- 39 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.
-

- 40 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.
- 41 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.
- 42 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.
- 43 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.
- 44 André FE. Universal mass vaccination against hepatitis A. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;304:95–114.
- 45 Innis BL et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *Jama*. 1994;271(17):1328–34.
- 46 Background document for the SAGE April 2022 session on hepatitis A vaccines. Ginebra: World Health Organization; 2022. (<https://who.int/publications/m/item/sage-april-2022-background-hepatitis-a-vaccines>, consultado en agosto de 2022).
- 47 Shaw FE, Jr. et al. Hepatitis transmission among the Sioux Indians of South Dakota. *Am J Public Health*. 1990;80(9):1091–4.
- 48 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.
-

49 Para la evaluación de los datos científicos referentes a las vacunas inactivadas contra la hepatitis A (2 dosis), véase el Anexo 1.

50 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.

51 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.

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

53 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.

54 Urueña 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–S.

55 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.

56 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.

57 Para la evaluación de los datos científicos referentes a la eficacia de las vacunas inactivadas contra la hepatitis A (1 dosis), véase el anexo 2.

58 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.

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

60 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>, consultado en agosto de 2022).

61 Para la evaluación de los datos científicos referentes a la eficacia de las vacunas inactivadas contra la hepatitis A en la profilaxis postexposición, véanse los anexos 3 y 4.

62 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.

63 Para la evaluación de los datos científicos referentes a la profilaxis postexposición con las vacunas anti-hepatitis A y las inmunoglobulinas, véase el anexo 4.

-
- 64 Ramaswamy M et al. Hepatitis A vaccine immunogenicity 25 years after vaccination in Alaska. *Journal of Medical Virology*. 2020.
- 65 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.
- 66 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.
- 67 Mosites E et al. Immunogenicity of the hepatitis A vaccine 20 years after infant immunization. *Vaccine*. 2020;38(32):4940–3.
- 68 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.
- 69 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.
- 70 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.
- 71 Para la evaluación de los datos científicos referentes a la protección a largo plazo de las vacunas inactivadas contra la hepatitis A (2 dosis), véase el anexo 5. Para la tabla de datos de apoyo a las recomendaciones que comparan el esquema de dos dosis con la no vacunación, véase el anexo 12.
- 72 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.
-
- 73 Para la evaluación de los datos científicos referentes a la protección a largo plazo de las vacunas inactivadas contra la hepatitis A que comparan el esquema de dosis única con los esquemas multidosis, con un seguimiento de 3 a 7 años en el primer caso y de más de 7 años en el segundo, véanse los anexos 8 y 9. Para la tabla de datos de apoyo a las recomendaciones que comparan el esquema de dosis única con el esquema de dos dosis véase el anexo 13.
- 74 Irving GJ et al. Hepatitis A immunisation in persons not previously exposed to hepatitis A. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(7):Cd009051.
- 75 Para la evaluación de los datos científicos referentes a la seguridad de las vacunas inactivadas contra la hepatitis A, véase el anexo 1.
- 76 Demicheli V et al. The effectiveness and safety of hepatitis A vaccine: a systematic review. *Vaccine*. 2003;21(19–20):2242–5.
- 77 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.
- 78 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.
-
- 79 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.
- 80 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.
- 81 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.
- 82 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.
- 83 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.
-
- 84 Wang Z et al. Changing epidemiological characteristics of hepatitis A in Zhejiang Province, China: increased susceptibility in adults. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153804.
- 85 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.
- 86 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.
- 87 Para la evaluación de los datos científicos referentes a la eficacia de las vacunas vivas atenuadas contra la hepatitis A, véase el anexo 6.
- 88 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.
- 89 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.

91 Para la evaluación de los datos científicos referentes a la protección a largo plazo de las vacunas vivas atenuadas contra la hepatitis A, véase el anexo 7. Para la evaluación de los datos científicos referentes a la comparación de la protección a largo plazo de la vacuna viva atenuada contra la hepatitis A (1 dosis) con esquemas multidosis de vacuna inactivada, durante 3 a 7 años de seguimiento en el primer caso y más de 7 años en el segundo, véanse los anexos 10 y 11 y la tabla de datos de apoyo a las recomendaciones del anexo 13.

92 Para la evaluación de los datos científicos referentes a la seguridad de las vacunas vivas atenuadas contra la hepatitis A, véase el anexo 6.

93 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).

94 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.

95 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.

96 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).

97 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.

98 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.

99 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.

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

101 Garcia Garrido HM et al. Response to Hepatitis A Vaccination in Immunocompromised Travelers. *J Infect Dis.* 2015;212(3):378–85.

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

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

104 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.

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

106 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.

107 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.

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

109 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.

110 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.

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

112 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.

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'OMS¹ 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.

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 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, et 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 A² a réuni les informations ayant servi de base aux délibérations du SAGE.³

La revue systématique actualisée effectuée en 2022⁴ 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 atténus 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 2012.⁵ Il contient des recommandations sur l'utilisation hors indications de ces vaccins.⁶

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.⁷

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.⁸

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.^{9, 10}

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.¹¹ Il peut persister dans le sol pendant une période prolongée.⁹

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.⁷

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'excration du virus dans les selles, mais à un degré moindre, et peut durer jusqu'à 6 mois ou plus.^{9, 10}

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.^{7, 12, 13}

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 ictere 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.^{14, 15} Contrairement à l'hépatite B ou C, l'hépatite 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.¹⁶ 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.^{17, 18}

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.¹⁰ 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.¹⁰

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 (séroprévalence) se fondent sur la détection des anticorps IgG anti-VHA. L'estimation de la séroprévalence en fonction de l'âge permet de mesurer indirectement les taux d'incidence de l'infection selon l'âge, et c'est le meilleur moyen de décrire la situation épidémiologique de l'hépatite A dans un pays donné.¹⁹

Conformément à la classification de l'OMS, les niveaux d'endémicité sont définis selon la séroprévalence, 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).⁴

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,²⁰ 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.^{21, 22} 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.⁶ 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.²³ 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.

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).²³ 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.²³ 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 endémicité 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,²⁴ le Brésil²⁵ et la République de Corée,²⁶ 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.²⁷

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 atténusés.¹⁰

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.²⁸ Dans la pratique internationale plus récente, le seuil de séroprotection utilisé est soit de 10 mUI/ml soit de 20 mUI/ml,²⁹ mais aucun seuil absolu n'a été défini.¹⁰ L'expérience clinique semble indiquer qu'une protection postvaccinale pourrait être présente même lorsque les tests immunologiques standard ne détectent pas d'anticorps anti-VHA. On considère qu'un test positif (qualitatif) des anticorps anti-VHA³⁰ totaux est signe d'une immunité contre l'infection à VHA.¹⁰

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 A³¹ et des normes internationales connexes.³² Les flacons de vaccins anti-hépatite A préqualifiés par l'OMS sont munis d'une pastille de contrôle des vaccins.³³

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.^{34,35} Les vaccins anti-hépatite A inactivés produits par les différents fabricants sont tous interchangeables, y compris ceux se présentant sous forme de vaccin combiné.^{36,37}

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.³⁸ 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;¹⁰ il n'est pas nécessaire de répéter les doses si l'intervalle recommandé a été dépassé.

Les vaccins contre l'hépatite A peuvent être administrés en même temps que les vaccins contre la diphtérie, le téтанos et la coqueluche (DTC), la poliomérite (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.^{10,40-42}

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.⁴³

⁴⁴ 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]).⁴⁵

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.⁴⁶ 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.^{47, 48} 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%.⁴⁶ 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 certains 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.).⁴⁹

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.^{50, 51}

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.⁵²

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.⁵³ 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 ≥10 mUI/ml, avec une moyenne géométrique de 28,0 mUI/ml (IC à 95%: [26,8;29,3]).⁵⁴

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,^{53, 55, 56} 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.^{53, 57}

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.¹² 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.⁵⁸ 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^e 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.⁵⁹

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.^{60, 61}

Prophylaxie passive par l'immunoglobuline

L'immunoglobuline confère une protection contre l'hépatite A par transfert passif d'anticorps.^{10, 59} 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.^{58, 62} 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.^{59, 63}

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.⁶⁴ 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 ≥ 20 mUI/ml. Il a été constaté que les schémas à 2 et 3 doses offraient une protection équivalente.⁶⁵ 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%.^{39, 51, 66} 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.⁶⁷ 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.⁶⁸

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.^{51, 69-71}

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.⁵¹ 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.⁷² Dans le cadre d'une étude menée en Argentine,⁵⁴ 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 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 anamnestique 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.⁷²

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.⁵¹ 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.^{51, 73}

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.^{74, 75}

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.^{30, 76-78}

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.³⁰

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.¹⁸

Aucun événement indésirable grave en rapport avec la vaccination n'a été notifié parmi quelque 40 000 enfants ayant participé à une étude sur l'innocuité et l'efficacité des vaccins anti-hépatite A inactivés.⁴⁵ 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.^{30, 78}

Vaccins vivants atténus contre l'hépatite A

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

Deux vaccins anti-hépatite A vivants atténus, 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 ≥ 18 mois. Ces vaccins sont également disponibles en Inde (souche H2) et dans quelques autres pays.⁴³ Les souches ont été atténues 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.^{79, 80}

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.^{81, 82} 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.⁸³

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.⁷⁴

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.^{43, 84, 85}

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%,⁸⁶ 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.⁸⁷

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.^{88, 89} 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.⁹⁰ 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.⁸⁹ 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 dénominateur. 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 ≥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).⁹¹

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.^{10, 83} 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.⁸³

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.⁷⁴ Aucun événement indésirable n'a été signalé dans les études plus récentes.^{91, 92}

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.⁹³⁻⁹⁵ En 2016-2017, une flambée de grande ampleur a touché la Région européenne, les Amériques et le Japon.⁹⁶

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.⁹⁷

Les flambées d'hépatite A d'origine alimentaire peuvent parfois être imputées à des personnes ayant manipulé des aliments alors qu'elles étaient infectées.⁹⁸ Toutefois, le plus souvent, ces flambées sont dues à des produits contaminés, principalement des fruits et légumes surgelés.⁹⁹ 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.¹⁰⁰

Utilisation des vaccins anti-hépatite A chez les individus immuno-déprimés 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.¹⁰¹ Chez les patients immunodéprimés ayant subi une transplantation d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques, la protection peut disparaître avec le temps.^{102, 103}

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 immunosupresseur, 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.^{104, 105}

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/mm³ présentaient un taux de séroconversion de 87%, contre 100% chez ceux dont la numération des CD4 était ≥300 cellules/mm³.¹⁰⁶ Une étude publiée en 2011 a montré que la plupart des adultes dont l'infection à VIH est bien contrôlée bénéficiaient d'une séroprotection durable jusqu'à 6-10 ans après la vaccination contre l'hépatite A.¹⁰⁷ 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'immunogénérité 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 ≥50 ans. Néanmoins, après la deuxième dose, ces taux sont passés à 100% et 97% respectivement.¹⁰⁸

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.¹⁰⁹ 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.¹¹⁰ 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.¹¹¹ 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.^{112, 46}

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.⁴⁶ 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 génératrices 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 ≥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 atténus, 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 intra-musculaire. Dans le schéma à 2 doses, la première dose doit être administrée à partir de l'âge ≥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 atténusés sont homologués pour les personnes âgées de ≥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 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 socioéconomique 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.

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 atténusés est une contre-indication à l'utilisation de ces vaccins. Les vaccins vivants atténusés peuvent présenter un risque théorique pour le fœtus 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. n

1 Voir [https://www.who.int/groups strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization](https://www.who.int/groups стратегический совет по вопросам иммунизации)

2 Voir [https://www.who.int/groups strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/working-groups/hepatitis-a](https://www.who.int/groups стратегический совет по вопросам иммунизации/группы рабочие/гепатит А).

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

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

5 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.

6 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.

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

8 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.

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

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

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

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

13 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.

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

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

16 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.

17 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.

- 18 Chaudhry SA et al. Hepatitis A infection during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2015;61(11):963–4.
- 19 Mohd Hanafiah K et al. Challenges to mapping the health risk of hepatitis A virus infection. *Int J Health Geogr*. 2011;10:57.
- 20 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).
- 21 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).
- 22 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, consulté en juin 2022).
- 23 Jacobsen KH. Globalization and the Changing Epidemiology of Hepatitis A Virus. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018.
- 24 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.
- 25 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.
- 26 Kim YJ et al. Increasing incidence of hepatitis A in Korean adults. *Intervirology*. 2010;53(1):10–4.
- 27 Bendre SV et al. Fulminant hepatic failure: etiology, viral markers and outcome. *Indian Pediatr*. 1999;36(11):1107–12.
- 28 Lemon SM. Immunologic approaches to assessing the response to inactivated hepatitis A vaccine. *J Hepatol*. 1993;18 Suppl 2:S15–9.
- 29 Correspondant généralement à la limite inférieure de détection du test particulier utilisé.
-
- 30 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.
- 31 Requirements for Hepatitis A vaccines (inactivated), Annex 2, TRS No 858. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 1995.
- 32 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).
- 33 Prequalified vaccines. World Health Organization (<https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/prequalified-vaccines>, consulté en août 2022).
- 34 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.
- 35 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.
- 36 Bovier PA et al. Interchangeability and tolerability of a virosomal and an aluminum-adsorbed hepatitis A vaccine. *Vaccine*. 2005;23(19):2424–9.
- 37 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.
- 38 Letson GW et al. Effect of maternal antibody on immunogenicity of hepatitis A vaccine in infants. *J Pediatr*. 2004;144(3):327–32.
- 39 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.
-
- 40 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.
- 41 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.
- 42 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.
- 43 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.
- 44 André FE. Universal mass vaccination against hepatitis A. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;304:95–114.
- 45 Innis BL et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *Jama*. 1994;271(17):1328–34.

46 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).

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

48 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.

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

50 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.

51 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.

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

53 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.

54 Urueña 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–S.

55 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.

56 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.

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

58 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.

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

60 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).

61 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.

62 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.

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

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

65 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.

66 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.

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

68 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.

69 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.

70 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.

71 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.

72 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.

- 73 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.
- 74 Irving GJ et al. Hepatitis A immunisation in persons not previously exposed to hepatitis A. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2012(7):Cd009051.
- 75 Pour l'évaluation des données scientifiques relatives à l'innocuité des vaccins anti-hépatite A inactivés, voir l'annexe 1.
- 76 Demicheli V et al. The effectiveness and safety of hepatitis A vaccine: a systematic review. Vaccine. 2003;21(19-20):2242-5.
- 77 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.
- 78 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.
-
- 79 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.
- 80 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.
- 81 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.
- 82 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.
- 83 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.
-
- 84 Wang Z et al. Changing epidemiological characteristics of hepatitis A in Zhejiang Province, China: increased susceptibility in adults. PLoS One. 2016;11(4):e0153804.
- 85 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.
- 86 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.
- 87 Pour l'évaluation des données scientifiques relatives à l'efficacité des vaccins anti-hépatite A vivants atténusés, voir l'annexe 6.
- 88 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.
- 89 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.
- 90 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.
-
- 91 Pour l'évaluation des données scientifiques relatives à la protection à long terme des vaccins anti-hépatite A vivants atténusés, 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 atténue 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.
- 92 Pour l'évaluation des données scientifiques relatives à l'innocuité des vaccins anti-hépatite A vivants atténusés, voir l'annexe 6.
- 93 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).
- 94 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.

95 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.

96 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).

97 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.

98 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.

99 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.

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

101 Garcia Garrido HM et al. Response to Hepatitis A Vaccination in Immunocompromised Travelers. *J Infect Dis.* 2015;212(3):378–85.

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

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

104 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.

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

106 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.

107 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.

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

109 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.

110 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.

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

112 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.