

AVIS

Actualisation de l'avis du 15 juin 2015 relatif aux tensions d'approvisionnement en vaccins contre l'hépatite A

19 mai 2016

Les vaccins contre l'hépatite A monovalents, de forme pédiatrique et adulte, commercialisés sur le marché national ont fait l'objet de tensions d'approvisionnement depuis 2015. Ceci avait amené le Haut Conseil de la santé publique à émettre en juin 2015, en réponse à une saisine de la DGS, un avis concernant l'utilisation optimale des lots de vaccin disponibles [1]. L'aggravation actuelle de la situation amène à la publication et l'actualisation de cet avis.

Etat de l'approvisionnement en vaccins contre l'hépatite A selon l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

- L'ANSM a été informée que les approvisionnements en vaccins hépatite A adultes prévus sur l'année 2016 ne permettront pas de répondre en totalité aux besoins du marché.
- Aussi, concernant les vaccins hépatite A adultes, les distributions tant sur le marché de ville et que sur le marché des collectivités font l'objet d'un fort contingentement compte tenu des approvisionnements reçus, pour préserver le plus longtemps possible les unités restantes en quantité limitée.
- Concernant les vaccins hépatite A enfants, à la date de publication du présent avis, les différentes spécialités disponibles permettent de couvrir les besoins nationaux globaux du marché. Des tensions ponctuelles sont cependant susceptibles d'être observées en fonction des stocks disponibles et des dates des approvisionnements. Par ailleurs, compte tenu de la situation observée sur le marché hépatite A adultes, les vaccins hépatite A pédiatriques font l'objet d'une surveillance particulière afin qu'il n'y ait pas d'impact ou de déstabilisation sur ce marché prioritaire.

Les vaccins monovalents disponibles en France sont :

- **Forme adulte : à partir de 16 ans**
HAVRIX® 1440 UI/ml (GSK)
AVAXIM® 160 U (Sanofi Pasteur)
- **Forme adulte : à partir de 18 ans**
VAQTA® 50 UI/1 ml (Sanofi Pasteur MSD)
- **Forme pédiatrique : de 12 mois à 15 ans révolus**
HAVRIX® 720 UI/ml (GSK)
AVAXIM® 80 U (Sanofi Pasteur)

Prenant en compte les données épidémiologiques, les recommandations vaccinales inscrites au calendrier vaccinal en vigueur [2] - éléments rappelés dans l'avis du 15 juin 2015 - ainsi que l'état actuel de la pénurie, le HCSP :

➤ **Réviser les schémas vaccinaux dans une perspective d'une meilleure gestion des stocks de vaccins**

- **Toute nouvelle vaccination initiée durant la période de pénurie se fait par une seule dose. L'administration de la seconde dose ne sera envisagée qu'après retour à la normale de l'approvisionnement, en respectant l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) actuelle des différents vaccins.**
- **Les personnes ayant déjà reçu une dose de vaccin et qui vont se retrouver en situation d'exposition au virus de l'hépatite A ne recevront une seconde dose que lors du retour à la normale de l'approvisionnement. Les personnes immunodéprimées ayant déjà reçu une dose de vaccin et qui vont se retrouver en situation d'exposition au virus de l'hépatite A pourront recevoir une seconde dose : en effet la persistance de l'immunité après une seule dose est incertaine dans leur cas.**

Cette recommandation, justifiée par la situation critique actuelle de l'approvisionnement en vaccins pour adultes, prend également en compte les éléments suivants :

- les données concernant la durée de protection après administration d'une seule dose manquent. Toutefois, une étude récente portant sur 318 enfants montre que 99,7 % conservent un taux d'anticorps protecteur 5 ans après la vaccination [3]. Surtout, plusieurs études [4] montrent qu'une immunité mémoire persiste au moins 10 ans après l'administration d'une première dose de vaccin hépatite A ;
- la maladie ayant une durée moyenne d'incubation de 28-30 jours (extrêmes 15-50 jours), la mémoire immunitaire assure une protection suffisante en cas de contact avec le virus à distance de la vaccination ;
- **Les personnes ayant déjà reçu deux doses de vaccin (quel que soit le délai entre les deux doses) ne recevront pas de rappel même s'ils sont à nouveau en situation d'exposition.**

➤ **Concernant les personnes à vacciner, le HCSP considère que les priorités sont les suivantes :**

- les enfants âgés de 1 an et plus, nés de parents issus de pays de haute endémicité de l'hépatite A : ils ne sont prioritaires pour cette vaccination que dans la perspective d'un séjour proche dans leur pays d'origine.
- les personnes de l'entourage d'un ou plusieurs cas confirmés, conformément aux recommandations inscrites au calendrier vaccinal :
 - en milieu familial ;
 - en collectivités.
- les voyageurs (âgés de 1 an et plus). Ils ne doivent être considérés comme prioritaires pour cette vaccination que si les conditions de leur séjour les exposent à un risque élevé de contamination par le virus de l'hépatite A. Les adultes nés avant 1945 ne seront vaccinés qu'après une sérologie prouvant leur absence d'immunisation ;
- les personnes immunodéprimées exposées ;
- les patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépatobiliaire susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment due au virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool). La pratique préalable d'une sérologie prouvant leur absence d'immunisation est recommandée pour les patients adultes.
- les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) exposés et non immunisés (la pratique préalable d'une sérologie prouvant leur absence d'immunisation est recommandée).

Par ailleurs, le HCSP déconseille :

- L'utilisation de double dose de vaccins pédiatriques pour vacciner les adultes. Cette pratique, non conforme à l'AMM des vaccins, risque en outre de déstabiliser ce marché compte tenu des prévisions des approvisionnements et des stocks disponibles en vaccins pédiatriques et obérer la vaccination des enfants qui constituent une part significative de la population prioritaire.
- L'utilisation du vaccin combiné hépatite A-hépatite B, dont les réserves ne permettent pas de compenser le déficit en vaccins contre l'hépatite A.

Références

- 1- Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux tensions d'approvisionnement en vaccins contre l'hépatite A. 15 juin 2015 - Cf. annexe.
- 2- Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2016.pdf
- 3- Espul C, Benedetti L, Linares M, Cuello H, Rasuli A. Five-year follow-up of immune response after one or two doses of inactivated hepatitis A vaccine given at 1 year of age in the Mendoza Province of Argentina. *Journal of Viral Hepatitis* 2015; 22: 453-58.
- 4- Ott JJ, Wiersma ST. Single-dose administration of inactivated hepatitis A vaccination in the context of hepatitis A vaccine recommendations. *Intern J Infect Dis* 2013; 17(11): e939-44. Disponible sur [http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(13\)00180-X/fulltext](http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(13)00180-X/fulltext)

*Avis révisé par un groupe de travail. Validé en procédure d'urgence par le président du HCSP.
Pas de conflit d'intérêt déclaré.
Le 19 mai 2016*

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif aux tensions d'approvisionnement en vaccins contre l'hépatite A

15 juin 2015

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu le 7 avril 2015 une saisine de la Direction générale de la santé relative aux tensions d'approvisionnement en vaccins contre l'hépatite A.

Il est demandé au HCSP d'élaborer des modalités d'adaptation des recommandations vaccinales contre l'hépatite A.

Le HCSP a pris en compte les éléments suivants

➤ Les données épidémiologiques

Depuis novembre 2005, l'hépatite A est surveillée par la déclaration obligatoire. Pour la période 2006-2013, le nombre de cas d'hépatite A déclarés a été de 9480 (1185 cas par an en moyenne). L'incidence des cas déclarés a été de l'ordre de 2 cas pour 100 000 par an.

Un tiers des cas a été notifié entre août et octobre, ce qui correspond à une période de retour de vacances.

Les enfants âgés de moins de 15 ans représentaient 42 % des cas déclarés. Chaque année, l'incidence dans cette classe d'âge était deux à trois fois plus élevée, comparée à celle des plus de 15 ans.

Les deux principales expositions à risque étaient :

- l'existence de personnes atteintes d'hépatite A dans l'entourage du malade dans 47 % des cas, et plus particulièrement dans l'entourage familial (environ 75 %) ;
- la notion d'un séjour hors métropole pour 37 % des cas dont la moitié dans l'un des pays du Maghreb.

Enfin, 33 % des cas déclarés appartenaient à un épisode de cas groupés ayant fait l'objet d'investigation. Ces épisodes sont survenus soit au sein de foyers familiaux, soit dans des populations vivant dans des conditions sanitaires précaires, soit dans des établissements scolaires, soit dans des structures d'accueil pour personnes handicapées, soit dans la communauté (origine alimentaire).

➤ **Eléments du contexte de pénurie et vaccins disponibles**

Les vaccins monovalents disponibles en France sont :

- **Forme adulte : à partir de 16 ans**
HAVRIX® 1440 UI/ml (GSK)
AVAXIM® 160 U (Sanofi Pasteur)
- **Forme pédiatrique : de 12 mois à 15 ans révolus**
HAVRIX® 720 UI/ml (GSK)
AVAXIM® 80 U (Sanofi Pasteur)
- **N'est pas encore commercialisé à ce jour : à partir de 18 ans**
VAQTA® 50 UI/1 ml (Sanofi Pasteur MSD)

Certains vaccins monovalents, forme pédiatrique et adulte, commercialisés sur le marché national ont fait l'objet de tensions d'approvisionnement et de rupture ponctuelle sur les premier et deuxième trimestres 2015. Il n'est pas exclu que ces tensions se prolongent sur la deuxième partie de l'année.

➤ **Les recommandations pour les voyageurs**

La vaccination est recommandée à partir de l'âge de 1 an [1] pour tous les voyageurs devant séjourner dans un pays où l'hygiène est précaire, quelles que soient les conditions du séjour. Cette vaccination est particulièrement recommandée chez les personnes souffrant d'une maladie chronique du foie ou de mucoviscidose.

Les personnes ayant des antécédents d'ictère, ayant passé leur enfance en zone d'endémie ou nées avant 1945 ne seront vaccinées qu'après un examen sérologique préalable (recherche d'IgG anti VHA) montrant qu'ils sont « non immuns ».

Les jeunes nés en France qui vont séjourner dans un pays de haute endémicité, en contact étroit avec la population (tout particulièrement ceux qui se rendent pour la première fois dans leur famille qui vit dans ce pays) sont à très haut risque de se contaminer et d'introduire l'hépatite A à leur retour sur le territoire national métropolitain. Leur vaccination est une grande priorité.

➤ **Les recommandations en population générale [2]**

Rappel du calendrier vaccinal

- Il n'existe pas de recommandation de vaccination contre l'hépatite A en population générale.
- Il existe des recommandations particulières pour :
 - les jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées ;
 - les patients atteints de mucoviscidose et les patients atteints d'une pathologie hépatobiliaire susceptible d'évoluer vers une hépatopathie chronique ;
 - les enfants nés de familles dont l'un des membres (au moins) est originaire d'un pays de haute endémicité et qui sont susceptibles d'y séjourner ;
 - les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes.
- Il existe des recommandations professionnelles.

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée pour les personnes exposées professionnellement à un risque de contamination :

 - s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint l'âge de la propreté ;
 - travaillant dans des structures collectives d'accueil pour personnes handicapées,
 - chargées du traitement des eaux usées et des égouts ;
 - impliquées dans la préparation alimentaire en restauration collective.

Il est certes légitime de vacciner ces personnes dès que l'occasion se présente, mais, en période de pénurie l'initiation ou – à plus forte raison - la complétion de la vaccination ne constitue pas une priorité.

Autour d'un cas

En présence d'un (ou de plusieurs) cas d'hépatite A confirmé, en complément des mesures d'hygiène et de l'information des sujets contacts, la vaccination est recommandée pour :

- l'entourage familial d'un patient atteint (ou toute personne vivant sous le même toit que le cas), afin d'éviter une dissémination intrafamiliale. Il est recommandé de vacciner le plus tôt possible, sans examen sérologique préalable et dans un délai maximum de 14 jours suivant l'apparition des signes cliniques du cas, les personnes n'ayant jamais été vaccinées contre l'hépatite A réunissant toutes les conditions suivantes : nées après 1945, sans antécédent connu d'ictère et n'ayant pas séjourné plus d'un an dans un pays de haute endémicité.

Si l'une au moins des conditions précédentes n'est pas remplie, une sérologie préalable est fortement recommandée, à la recherche d'anticorps témoins d'une immunité ancienne, à condition que sa réalisation soit compatible avec le délai de 14 jours suivant l'apparition des signes cliniques du cas ;

- des communautés de vie en situation d'hygiène précaire. La population exposée, définie par l'investigation épidémiologique, sera vaccinée dès l'apparition du premier cas et dans un délai maximum de 14 jours suivant l'apparition des signes cliniques de ce cas, afin d'éviter une extension épidémique au sein de la communauté et une diffusion hors de la communauté.

L'utilisation du vaccin dans ces circonstances est prioritaire (même si un renforcement des mesures d'hygiène peut être d'une très grande efficacité si existe la possibilité et la volonté de bien les appliquer...).

En conséquence, le HCSP recommande

➤ Schéma vaccinal dans une perspective d'une meilleure gestion des stocks de vaccins

- **Toute nouvelle vaccination initiée durant la période de pénurie se fait à une dose. L'administration de la seconde dose sera envisagée après retour à la normale de l'approvisionnement, en respectant l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) actuelle des différents vaccins.**
- **Les personnes ayant déjà reçu une dose de vaccin et qui vont se retrouver en situation d'exposition au virus de l'hépatite A ne recevront une seconde dose que si l'administration de la première dose remonte à plus de 10 ans. Ce schéma vaccinal prend en compte les éléments suivants :**
 - les données concernant la durée de protection après administration d'une seule dose manquent. Toutefois, une étude récente portant sur 318 enfants montre que 99,7 % conservent un taux d'anticorps protecteur 5 ans après la vaccination [3] Surtout, plusieurs études [4] montrent qu'une immunité mémoire persiste au moins 10 ans après l'administration d'une première dose de vaccin hépatite A ;
 - la maladie ayant une durée moyenne d'incubation de 28-30 jours (extrêmes 15-50 jours), la mémoire immunitaire assure une protection suffisante en cas de contact avec le virus durant ce laps de temps ;
 - les personnes immunodéprimées ayant déjà reçu une dose de vaccin et qui vont se retrouver en situation d'exposition au virus de l'hépatite A pourront recevoir une seconde dose.
- **Les personnes ayant déjà reçu deux doses de vaccin (quel que soit le délai entre les deux doses) et à nouveau en situation d'exposition ne recevront pas de rappel.**

- Concernant les personnes à vacciner, le HCSP considère que les priorités sont les suivantes :
- les enfants à partir de l'âge de 1 an qui vont se rendre dans un pays de haute endémicité ;
 - les personnes de l'entourage d'un ou plusieurs cas confirmés, conformément aux recommandations inscrites au calendrier vaccinal :
 - en milieu familial ;
 - en collectivités.
 - les voyageurs adultes nés après 1945, qui vont séjourner dans un pays de haute endémicité où l'hygiène est précaire ;
 - les personnes immunodéprimées exposées ;
 - les patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépatobiliaire susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment dues au virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool) ;
 - les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) exposés.

Le CTV a tenu séance le 4 juin 2015 : 12 membres qualifiés sur 19 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 12 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a été consultée par voie électronique le 15 juin 2015 : 14 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant ont répondu, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 14 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Références

[1] Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2014. BEH 2014 ; 16-17 : 263-311.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=423> (consulté le 27/05/2015).

[2] Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015.

Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/calendrier-vaccinal.html> (consulté le 27/05/2015).

[3] Espul C, Benedetti L, Linares M, Cuello H, Rasuli A. Five-year follow-up of immune response after one or two doses of inactivated hepatitis A vaccine given at 1 year of age in the Mendoza Province of Argentina. Journal of Viral Hepatitis 2015; 22: 453-58.

[4] Ott JJ, Wiersma ST. Single-dose administration of inactivated hepatitis A vaccination in the context of hepatitis A vaccine recommendations. Intern J Infect Dis 2013; 17(11): e939-44.

Disponible sur [http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(13\)00180-X/fulltext](http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(13)00180-X/fulltext) (consulté le 27/05/2015).

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 15 juin 2015

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr