

AVIS

relatif à la place du vaccin Epaxal®, vaccin virosomal inactivé de l'hépatite A

24 mai 2013

Le vaccin virosomal inactivé Epaxal®, commercialisé par Janssen, a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 21 janvier 2003 (procédure nationale), pour la prévention contre l'hépatite A des sujets âgés de 1 an et plus.

Ce vaccin est déjà commercialisé en Suisse et dans de nombreux pays d'Europe.

La firme ayant décidé de sa commercialisation prochaine en France, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) s'est auto-saisi afin de déterminer la place de ce vaccin parmi les vaccins monovalents contre l'hépatite A actuellement disponibles en France.

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération

➤ L'épidémiologie de l'hépatite A

L'endémicité de l'hépatite A est faible en France. De ce fait, une proportion de plus en plus importante de la population qui vit sur le territoire métropolitain - et qui n'a pas eu l'occasion de séjourner dans un pays à haut risque féco-oral - est réceptive à l'infection. Deux conséquences :

- les Français métropolitains sont à risque d'être infectés par le virus de l'hépatite A lors de séjours dans les pays ou les régions où l'endémicité de l'hépatite A est plus élevée qu'en métropole ;
- la survenue d'un cas d'hépatite A peut donner lieu à une épidémie, transmise de personne à personne ou par l'eau et/ou l'alimentation.

D'après la mise à jour du 29 avril 2013 publié par l'Institut de veille sanitaire, 1 096 cas d'hépatite A ont été déclarés en 2012 (1 001 en métropole, 95 dans les départements d'outre-mer dont 83 à Mayotte), soit un taux d'incidence de 1,6/100 000 habitants¹.

Les départements du Cher (12,7/100 000), du Maine-et-Loire (10,4/100 000) et de la Vienne (7,1/100 000) ont été confrontés à la survenue de cas groupés dans des populations vivant sur des sites d'accueil pour gens du voyage dans des conditions sanitaires précaires. Dans la Sarthe (12,9/100 000), deux épisodes distincts de cas groupés sont survenus, tout d'abord parmi le personnel et les clients d'un restaurant avec diffusion ultérieure dans la communauté puis lors d'une importante toxi-infection alimentaire collective à VHA au cours d'une fête d'anniversaire (plus de 20 cas). Dans le Tarn-et-Garonne (8,7/100 000), des cas groupés sont survenus parmi les enfants et le personnel d'un institut médico-éducatif avec diffusion dans les familles et la communauté.

¹ Institut de veille sanitaire. Hépatite A, données épidémiologiques 2012.

Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-A/Donnees-epidemiologiques> (consulté le 20/05/2013).

Depuis la mise à déclaration obligatoire en 2006, le pic mensuel du nombre de cas est toujours survenu en septembre en raison d'une exposition à risque le plus souvent liée à un séjour hors métropole dans une zone endémique pour le virus de l'hépatite A (VHA). En 2012, le pic est survenu en octobre et n'est pas lié à un séjour en zone d'endémie mais peut être expliqué par les épisodes de cas groupés dans la Sarthe et dans les départements du Maine-et-Loire et de la Vienne.

Comme les années antérieures, les taux annuels d'incidence en 2012 étaient globalement plus élevés chez les moins de 15 ans (3,7/100 000) que pour les autres classes d'âge (1,1/100 000).

Les deux principales expositions à risque dans les 2 à 6 semaines précédant le début de la maladie étaient :

- la présence de cas d'hépatite A dans l'entourage (50 %) avec, pour 78 % d'entre eux, des cas dans l'entourage familial ;
- un séjour hors métropole (36 %) : plus de la moitié d'entre eux (53 %) ont séjourné dans l'un des pays du Maghreb.

En 2012, 36 % des cas déclarés appartenaient à un épisode de cas groupés ayant fait l'objet d'investigation par les Agences régionales de santé.

➤ **Les recommandations de la vaccination contre l'hépatite A [1]**

- **Recommandations particulières**

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée pour les :

- jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées ;
- patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépatobiliaire chroniques susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment dues aux virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool) ;
- enfants, à partir de l'âge de 1 an, 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 ;
- homosexuels masculins.

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

- l'entourage familial d'un patient atteint d'hépatite A (ou de 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 des cas, les personnes n'ayant jamais été vaccinées contre l'hépatite A réunissant les conditions suivantes : nées après 1945, sans antécédent connu d'ictère et n'ayant pas séjourné plus d'un an dans un pays de forte endémicité. Si l'une au moins des conditions précédentes n'est pas remplie, une sérologie préalable est recommandée pour la recherche d'anticorps totaux témoins d'une immunité ancienne, à condition que sa réalisation soit compatible avec le délai de 14 jours suivant l'apparition de 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.

- **En milieu professionnel**

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

- s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint l'âge de la propreté (par exemple, personnels des crèches, assistantes maternelles...);
- s'occupant de structures collectives d'accueil pour personnes handicapées ;
- chargés du traitement des eaux usées et des égouts.

Elle est également recommandée pour les professionnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective.

- **Risques chez le voyageur**

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée aux voyageurs âgés de plus de 1 an susceptibles de séjourner dans les pays dont le niveau sanitaire permet la persistance d'une endémicité élevée.

➤ **Les caractéristiques de ce vaccin [2,3]**

Epaxal® est le premier vaccin virosomal développé pour la prévention de l'hépatite A. Chaque dose de vaccin (0,5 ml) est composée de 24 UI au moins du virus d'hépatite A souche RG-SB 16 cultivé sur cellules diploïdes humaines (MRC5), inactivé par le formaldéhyde associés à des pseudo-particules virales constituées d'une double membrane de phospholipides (lécithine, céphaline) et de glycoprotéines de surface, hémagglutinines (10 µg) et neuraminidases de la souche grippale A/H1N1/Singapour/6/86 (like). Epaxal® se différencie donc des autres vaccins contre l'hépatite A actuellement disponibles par l'absence d'hydroxyde d'aluminium utilisé comme adjuvant.

Le virosome intervient comme adjuvant : il favorise la captation et l'internalisation des antigènes viraux par les cellules à activité macrophagique ; ces cellules vont conditionner les antigènes viraux pour les présenter à leur surface associés aux structures du complexe majeur d'histocompatibilité de type MHCII. Cette présentation permet d'activer les lymphocytes T (CD4+) et d'enclencher le processus de l'immunité cellulaire et de l'immunité humorale spécifiques contre l'hépatite A. Il existe aussi une stimulation directe des cellules productrices des anticorps anti-virosomes. L'ensemble de ces stimuli contribue à entretenir la mémoire immunitaire.

Aucun vaccin de ce type n'est utilisé en France à l'heure actuelle. Un vaccin virosomal grippal est commercialisé en Europe, en dehors de la France.

➤ **Les données d'efficacité, de tolérance, de pharmacovigilance**

- **Immunogénicité**

Dans les études d'immunogénicité, il était retenu comme seuil protecteur un titre sérique d'anticorps anti-VHA ≥ 20 mUI/mL mesuré par Elisa. Un seuil de ≥ 10 mUI/mL a également été pris en compte dans certaines études (notamment dans l'étude « EPAXAL 5-years plus » comme critère d'immunogénicité résiduelle).

L'immunogénicité a été évaluée chez 2 396 adultes et 579 enfants âgés de 6 mois à 17 ans dans le cadre d'essais cliniques et chez 3 043 adultes et 83 enfants âgés de 1 à 17 ans révolus dans le cadre d'études post-marketing (commercialisation). La séroprotection (titre d'anticorps protecteurs anti VHA ≥ 20 mUI/mL) chez les enfants âgés de 1 an au moins et chez les adultes est comparable à celle conférée par un vaccin contrôle (Havrix®*) [4,5].

Une étude a démontré que l'intervalle entre la première et la seconde dose pouvait être espacé de quatre ans sans préjudice immunologique. La persistance des anticorps après une vaccination effectuée suivant le protocole déposé est au moins aussi longue qu'après une vaccination complète par Havrix®. Les données disponibles suggèrent la persistance des anticorps anti-VHA à un niveau protecteur jusqu'à 10 ans après immunisation.

La vaccination contre l'hépatite A peut être poursuivie avec Epaxal® après avoir été débutée avec un autre vaccin contre l'hépatite A [6].

- **Pharmacovigilance**

L'analyse des données internationales de pharmacovigilance liées à l'utilisation du vaccin Epaxal® sur une période de cinq années de commercialisation dans le monde montre un taux de notification d'évènements indésirables de 0,9/100 000 doses vaccinales. Il s'agit surtout de réactions secondaires, d'intensité légère ou modérée : douleur au point d'injection chez près de 25 % des vaccinés de tout âge ; irritabilité chez l'enfant (de l'ordre de 30 %) et céphalées chez l'adulte (environ 20 %). Les réactions « graves »², rapportées en très faible nombre, concernent majoritairement des évènements déjà mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit. Par ailleurs, la proportion des manifestations indésirables rapportées après rappel n'est pas différente de celles rapportées après primo-vaccination [7,8,9].

Compte-tenu des données disponibles sur la réactogénicité de l'Epaxal®, le profil de sécurité d'emploi de ce vaccin apparaît satisfaisant.

- **Risque allergique**

Ce vaccin est contre-indiqué pour les personnes allergiques à l'un des constituants du vaccin, aux protéines de l'œuf, aux antibiotiques (polymyxine B). La contre-indication de principe de ce vaccin chez les patients allergiques à l'œuf tient à sa nature originale de virosome composé des structures de surface du virus grippal. Le virus grippal est cultivé sur œuf et comporte des produits de cette culture dans sa composition (lécithine, ovalbumine) en faible quantité. Comme pour les vaccins grippaux produits sur œuf, il existe donc une contre-indication de principe à son utilisation chez les personnes allergiques à l'œuf [10].

- **Associations vaccinales**

L'immunogénicité du vaccin grippal n'est pas modifiée lorsqu'il a été administré simultanément au vaccin Epaxal®.

Lors de l'administration concomitante du vaccin Epaxal® et du vaccin contre la fièvre jaune, la réponse immunitaire vis-à-vis du vaccin Epaxal® a été diminuée ; la réponse immunitaire vis-à-vis du vaccin contre la fièvre jaune n'est pas connue.

Dans une étude réalisée chez des enfants âgés de 12 à 15 mois recevant le même jour une 1^{ère} dose du vaccin Epaxal® avec une 1^{ère} dose du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR), des taux de séroprotection et des titres d'anticorps plus faibles vis-à-vis des valences rougeole et oreillons ont été observés comparativement à l'administration différée (injection de ROR 1 mois après Epaxal®). Il a été observé, lors de l'administration différée par rapport à l'administration concomitante, une réponse plus faible vis-à-vis de la valence rubéole. Cependant, la pertinence clinique, si elle existe, de ces observations n'est pas établie [12].

➤ **Conclusion**

Le vaccin Epaxal®, développé depuis de nombreuses années, est déjà commercialisé en Suisse et dans de nombreux pays d'Europe. Il est présenté sous conditionnement unitaire de 0,5 ml. Le schéma vaccinal complet comporte 2 doses séparées de 6 à 12 mois ; cependant l'injection de rappel peut être administrée après un délai de 4 ans. Il peut être pratiqué chez les enfants à partir de l'âge de 1 an.

Le profil de tolérance est comparable à celui des vaccins hépatite A inactivés disponibles qui est excellent [11]. Du fait de sa composition (virosome grippal), il est contre-indiqué de principe aux personnes allergiques à l'œuf.

² Effet indésirable grave : effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité, ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique recommande que le vaccin Epaxal® puisse être administré dans le cadre de son AMM, à partir de l'âge de 1 an, chez les personnes éligibles à la vaccination contre l'hépatite A.

Le CTV a tenu séance le 13 mai 2013 : 11 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 11 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 24 mai 2013 : 8 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 8 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Références

1. Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. BEH 2013 ; 14-15 : 129-58.
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Derniers-numeros-et-archives/Archives/2013/BEH-n-14-15-2013> (consulté le 7/05/2013).
2. Moser C, Amacker M, Kammer AR, Rasi S, Westerfeld N, Zurbriggen R. Influenza virosomes as a combined vaccine carrier and adjuvant system for prophylactic and therapeutic immunizations. Expert Rev Vaccines 2007; 6:711-21.
3. Bovier PA. Epaxal: a virosomal vaccine to prevent hepatitis A infection. Expert Review Vaccines 2008; 7:1141-50.
4. Usonis V, et al. Antibody titres after primary and booster vaccination of infants and young children with a virosomal hepatitis A vaccine (Epaxal®). Vaccine 2003; 21: 4588-92.
5. Van Der Wielen M, Vertruyen A, Froesner G, Ibáñez R, Hunt M, Herzog C, Van Damme P. Immunogenicity and safety of a pediatric dose of a virosome-adjuvanted hepatitis A vaccine: a controlled trial in children aged 1-16 years. Pediatr Infect Dis J. 2007 Aug; 26(8): 705-1.
6. Bovier PA, Farinelli T, Loutan L. Interchangeability and tolerability of a virosomal and an aluminum-adsorbed hepatitis A vaccine. Vaccine 2005; 23: 2424-29.
7. Hatz C, et al. Real-life versus package insert: A post-marketing study on adverse-event rates of the virosomal hepatitis A vaccine Epaxal in healthy travellers. Vaccine 2011; 29: 5000-6.
8. Abarca K, et al. Immunogenicity and tolerability of a paediatric presentation of a virosomal hepatitis A vaccine in Chilean children aged 1-16 years. Vaccine 2011; 29: 8855-62.
9. Adverse effects of vaccines. Evidence and causality. The National Academy Press. Edition 2012, 341p.
10. Marina E, Goldis ME, Bardina L, et al. Evaluation of flu vaccines with regard to their egg protein content. Pediatric Allergy and Immunology 2011; 22: 642-43.
11. OMS. Note de synthèse : position de l'OMS concernant les vaccins contre l'hépatite A – 13 juillet 2012. Relev épidémiol hebdom. 2012; 87: 261-76.
Disponible sur http://www.who.int/wer/2012/wer8728_29.pdf (consulté le 7/05/2013).
12. 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: 787-93.

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

Le 24 mai 2013

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr