

Haut Conseil de la santé publique

Actualités sur la vaccination contre l'hépatite A

**Rapport du groupe de travail
du Comité technique des vaccinations**

Présentation au CTV du 8 Janvier 2009

Sommaire

Lettre de mission	4
Composition du groupe de travail	5
Introduction	6
Données virologiques	7
Données cliniques et pathologiques	8
Données épidémiologiques	9
Possibilités d'interventions préventives	15
Recommandations vaccinales actuelles en France et leur application	18
Politique vaccinale dans les pays étrangers à épidémiologie comparable	20
Argumentaire pour promouvoir différentes indications	22
Conclusion : nouvelles propositions de recommandations	28
Références	30

Lettre de mission



MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA JEUNESSE ET DES SPORTS

Haut Conseil de la santé publique
Commission spécialisée sécurité sanitaire
Comité technique des vaccinations

Paris, le 12 novembre 2007

Ref. : 2007/308/RP/BT/JM

Monsieur le Professeur,

Le Haut Conseil de la santé publique a été saisi par la direction générale de la santé, dans les suites de la publication du bilan de la première année de surveillance par l'InVS de l'hépatite aiguë A par le système de la déclaration obligatoire. Ce bilan suggère plusieurs hypothèses relatives à la place de certains facteurs de risque et au risque de transmission inter humaine, qui pourraient être de nature à orienter les recommandations de prévention vis-à-vis de ce risque.

Nous vous remercions d'organiser et de présider un groupe de travail ayant pour objectifs de :

- revoir les recommandations du calendrier vaccinal relatives au VHA
- définir la conduite à tenir autour d'un cas dans une famille ou lors de cas groupés
- faire des propositions en vue d'une meilleure information notamment des voyageurs.

Le groupe sera composé des personnes compétentes que vous aurez réunies à cet effet, parmi lesquelles peuvent se trouver des experts extérieurs au HCSP. Il pourra juger de l'opportunité de la nécessité de recourir à des auditions ou à des avis extérieurs. En accord avec le secrétariat général du HCSP, le suivi des travaux du groupe sera assuré par le Dr Bernard FALIU, chargé des vaccinations contre les hépatites au bureau des risques infectieux et de la politique vaccinale de la DGS (R11).

Nous vous remercions de transmettre au président du Comité technique des vaccinations un rapport, assorti de ses conclusions sous la forme d'un avis, dans un délai de 6 mois. Le rapport et l'avis, après validation par le CTV, seront adressés au président de la commission spécialisée sécurité sanitaire du Haut Conseil de la santé publique pour être validé par le HCSP le 5 mai 2008.

Vous remerciant de votre engagement sur ce dossier, nous vous prions d'agréer, Monsieur le Professeur, l'assurance de notre considération distinguée.

Pr. Daniel FLORET

Pr. Christian PERRONNE

Composition du groupe de travail

Président du groupe de travail : Pr Jean Beytout

Elisabeth Couturier, InVS

Elisabeth Dussaix, virologue au CNR hépatite A

Elisabeth Nicand, virologue au Val-de-Grâce, CTV

Christine Jestin, Inpes

Isabelle Morer, Afssaps

Jacques Bernuau, hépatologue à l'Hôpital Beaujon

Jean Beytout, infectiologue, CHU Clermont-Ferrand, CTV

Jean-Paul Boutin, épidémiologiste, IMTSSA Marseille, HCSP

Dominique Gendrel, pédiatre, Hôpital Saint-Vincent de Paul, HCSP

Bernard Faliu, DGS

Daniel Lévy-Bruhl, InVS

Introduction

L'hépatite A (hépatite « épidémique ») est une maladie virale essentiellement humaine à transmission féco-orale, très répandue dans le monde. Cette infection a une réputation de bénignité, mais peut donner lieu à des formes graves, menaçant la vie, pouvant justifier la greffe hépatique. L'adulte est plus exposé que l'enfant aux formes symptomatiques, ictériques et aux formes graves, surtout s'il existe une pathologie hépatique associée ou préexistante. La France est un pays d'endémicité faible sinon très faible et une proportion importante de sa population n'est pas immunisée. Elle est exposée à l'introduction de virus venant de pays de haute endémicité notamment par des voyageurs non vaccinés : la souche se répand le plus souvent dans le milieu familial mais le risque d'épidémie n'est pas négligeable dans tous les milieux où il existe un risque accru de transmission féco-orale : ceux qui prennent en charge les enfants en bas âge, les handicapés, les communautés souffrant de conditions sanitaires précaires...

Depuis deux ans, on dispose des données de la déclaration obligatoire pour préciser l'épidémiologie dans notre pays.

Les vaccins contre l'hépatite sont particulièrement performants et bien tolérés, permettant de protéger à long terme des sujets particulièrement exposés. Plusieurs études ont démontré leur efficacité dans la prévention de la transmission à des sujets contacts, pouvant contribuer à enrayer l'extension d'une épidémie. De nombreux pays développés (ayant une situation épidémiologique comparable à celle de la France) y ont eu recours ; certains pays (Israël, Etats-Unis) pratiquent ou recommandent la vaccination généralisée des populations les plus jeunes.

En France, des recommandations de la vaccination ont été faites pour certains professionnels ou pour des sujets particulièrement exposés à la contamination ou susceptibles de décompenser une pathologie sous-jacente. En pratique, on se heurte à quelques difficultés d'application notamment celles qui concernent les voyageurs dont le rôle dans l'introduction de nouvelles souches paraît primordial.

Suite à différentes sollicitations [1], la mission nous a été confiée de préciser les indications de la vaccination contre l'hépatite A, et, si nécessaire, d'en formuler de nouvelles en veillant à définir les dispositions permettant d'assurer leur application dans un intérêt de santé publique. Nous avons voulu ici préciser les aspects cliniques, pathologiques, épidémiologiques qui justifieraient de nouvelles indications de la vaccination et des dispositions qui permettraient une meilleure application des recommandations.

Données virologiques

Le virus de l'hépatite A (VHA) est un virus ubiquitaire qui appartient à la famille des Picornaviridae au sein de laquelle il a été classé, depuis 1993 [2], dans un genre distinct, le genre Hepatovirus dont il est pour l'instant le seul représentant.

Structure du virus [3]

Le VHA est un virus non enveloppé qui se présente en microscopie électronique comme une particule sphérique de 27 nm à 32 nm de diamètre. Son génome est constitué d'une molécule d'ARN simple brin d'environ 7,5 kb, à polarité positive donc directement infectieuse. Les séquences génomiques des différentes souches sont très proches, néanmoins 6 génotypes (I à VI) ont été décrits : les génotypes I, II et III étant subdivisés chacun en 2 sous-types A et B [4]. Les génotypes I, II et III correspondent aux isolats humains et les génotypes IV, V et VI à des souches simiennes auxquelles l'homme serait peu réceptif [4].

Près de 90 % des souches humaines appartiennent au génotype I, les 10 % restant au génotype III. Cependant, vu le poids démographique de l'Inde et la faible proportion d'isolats séquencés provenant de ce pays de haute endémicité, le génotype III pourrait avoir une plus grande importance épidémiologique. Seules quelques souches ont été rattachées au génotype II.

Le génotype IA, qui est mondialement répandu, prédomine aux Etats-Unis, au Japon, en Europe et en Asie alors que le génotype IB est retrouvé principalement dans la région méditerranéenne, l'Australie, le Japon et l'Amérique du Sud. Le génotype IIIA circule surtout en Inde, au Népal, en Malaisie et au Panama, mais il a été également décrit aux Etats-Unis et en Suède, le génotype IIIB au Japon et au Danemark [4]. En France, l'épidémiologie moléculaire avait montré, jusqu'en 2003, la circulation quasi exclusive d'isolats de génotype I, essentiellement du IA [5,6] . Un seul isolat de génotype III avait été publié [3]. En 2004, une souche de génotype IIIA a été responsable d'une épidémie dans une école primaire du Puy-de-Dôme et de plusieurs épisodes de cas groupés dans des populations non sédentarisées vivant dans des conditions sanitaires précaires [7] et ce dans différents départements du territoire, témoignant de l'implantation et de la diffusion de cette souche en France. Aujourd'hui, le génotype IIIA représente plus de 27 % des souches adressées au CNR. Quant au génotype II, il a été mis en évidence pour la première fois dans le centre de la France en 1979 [3,8], il a été rapporté par la suite une seule fois au niveau mondial en 2001 chez une personne contaminée par le VHA en Espagne [9] et, depuis 2007, plusieurs cas sporadiques ont été à nouveau détectés en France. La distribution génotypique annuelle des isolats de VHA montre que le génotype I reste en 2007 majoritaire en France et que le génotype III est de plus en plus fréquemment isolé. La circulation du génotype II reste une énigme : aucun facteur de risque particulier n'a été retrouvé posant le problème du réservoir de ce génotype quasi exclusivement français.

Structure antigénique

En dépit de l'hétérogénéité génomique, il n'existe qu'un seul sérotype de VHA. En effet, toutes les souches de VHA, à l'exception de quelques souches isolées chez le singe, présentent les mêmes caractéristiques antigéniques [3]. Aussi, les immunoglobulines spécifiques anti-VHA, quelle que soit l'origine géographique des sérums avec lesquels elles

ont été constituées, et les vaccins issus d'une seule et même souche vaccinale peuvent prévenir une infection par le VHA chez les voyageurs où qu'ils se rendent.

Données cliniques et pathologiques [11, 12]

L'incubation varie entre deux et six semaines (médiane \simeq 20 jours). Le symptôme pathologique le plus fréquent est une cytolyse hépatique (augmentation des transaminases essentiellement SGPT) souvent associée à une choléstatose donnant lieu à un ictère fébrile dans la majorité des cas chez l'adulte. Cette jaunisse est précédée habituellement d'une phase pré-ictérique caractérisée par un syndrome pseudo-grippal (fièvre élevée, céphalées, arthralgies, courbatures) de quelques jours. La fatigue, l'anorexie avec dégoût des aliments, les troubles digestifs (nausées, vomissements...) sont fréquents, pouvant déterminer un amaigrissement important. L'hépatomégalie parfois sensible à la palpation et la splénomégalie sont inconstantes.

L'évolution est en règle favorable en quelques semaines (régression de l'ictère puis de la fatigue), mais on peut observer des ictères prolongés au-delà de un mois et l'asthénie persiste parfois au-delà de trois mois. Les complications sont rares :

- précoces : hémorragies par troubles de la coagulation et/ou encéphalopathies liées à une insuffisance hépatique aiguë pouvant conduire au décès et justifier le recours à l'épuration extracorporelle ou à la greffe hépatique en urgence ;
- chroniques : insuffisance rénale, hépatopathie chronique, atteinte pancréatique (parfois à l'origine d'un diabète), oligo-arthrite, vascularites, encéphalopathie, myélite, insuffisance médullaire persistante ont été rapportés dans la littérature.

▪ Formes de l'adulte

L'hépatite virale à VHA est, en France, la plus fréquente des hépatites aiguës virales de l'adulte. Elle atteint le plus souvent des adultes jeunes, avant 40 ans, au retour d'un séjour dans un pays d'Afrique, d'Asie, ou d'Amérique du Sud ; mais des cas de plus en plus nombreux surviennent chez des sujets plus âgés.

L'hépatite A est plus souvent symptomatique. Son évolution spontanée est très habituellement favorable, mais souvent après plusieurs semaines d'évolution et quelques jours d'hospitalisation. L'incapacité et l'absentéisme provoqués par cette infection peuvent être prolongés (estimés à 27 jours en moyenne aux Etats-Unis) [11], induisant un coût direct et indirect non négligeable.

L'évolution fulminante est exceptionnelle chez l'adulte (de l'ordre d'un à deux cas par an en France). Certains facteurs favorisant sont constatés : la consommation de paracétamol plus de trois jours, surtout chez un alcoolique chronique, peut aggraver les lésions hépatiques. Le métoclopramide peut entraîner des troubles neurologiques qui ne peuvent être distingués de l'encéphalopathie hépatique. Un autre facteur est la préexistence d'une maladie hépatique chronique, en particulier une cirrhose, quelle qu'en soit l'étiologie.

▪ Formes de l'enfant [13]

La principale caractéristique de l'hépatite A chez l'enfant est le grand nombre des formes inapparentes : 80 % des enfants de moins de 3 ans et plus de 60 % des enfants de moins de 5 ans n'auraient aucune manifestation clinique. Lors d'études pré-vaccinales, menées en Israël à la fin des années 90, une partie des enfants qui avaient des IgM spécifiques dans le sang et excrétaient le virus dans les selles avaient des transaminases normales : le potentiel de contagiosité de ces jeunes enfants asymptomatiques est particulièrement élevé.

Les manifestations cliniques de l'hépatite A chez l'enfant plus âgé sont banales et comparables à celles de l'adulte. Elles entraînent un absentéisme scolaire notable et obligent souvent les parents à arrêter le travail.

Chez les enfants atteints de maladie hépatique chronique, soit d'origine génétique, soit d'origine malformative, une infection aiguë par l'hépatite A peut entraîner une décompensation temporaire ou une insuffisance hépatique grave. Les hépatites fulminantes sont rares en France (à la différence d'autres pays comme l'Argentine) : tous les ans, quelques transplantations hépatiques sont effectuées chez l'enfant pour hépatite A.

Données épidémiologiques

A) Généralités

L'hépatite A est une infection à transmission féco-orale. Le virus, essentiellement humain, est transmissible de personne à personne, transmission favorisée par les contacts rapprochés, les manipulations répétées de sécrétions contaminées, les lacunes dans le lavage des mains ou l'hygiène des toilettes. La transmission peut se faire également par l'eau contaminée par des virus (eau de boisson, de lavage des aliments, de baignade ou utilisée pour la toilette) ou des aliments souillés consommés crus (salades...). Certains coquillages consommés crus peuvent capter et concentrer les virus.

Le risque est réduit par le traitement des selles, par le tout-à-l'égout, l'eau courante au robinet, le contrôle des eaux de boissons ou de baignade, la surveillance des aliments consommés crus (recherche de coliformes)...

B) Répartition géographique ; évaluation de l'endémicité

En fonction du risque de transmission de l'infection on distingue :

- des zones de forte endémicité où le risque de contracter une hépatite A est très élevé et où la population autochtone est contaminée très tôt dans la vie,
- des zones de faible endémicité où le risque de contracter une hépatite A est faible et aléatoire avec une prévalence de la population contaminée qui croît lentement avec l'âge,
- des zones intermédiaires où la courbe de répartition de la séroprévalence se situe entre les deux précédentes,
- des zones de très faible endémicité où le risque d'une contamination autochtone est devenu pratiquement nul. La séroprévalence dans la population âgée traduit la transmission des années antérieures.

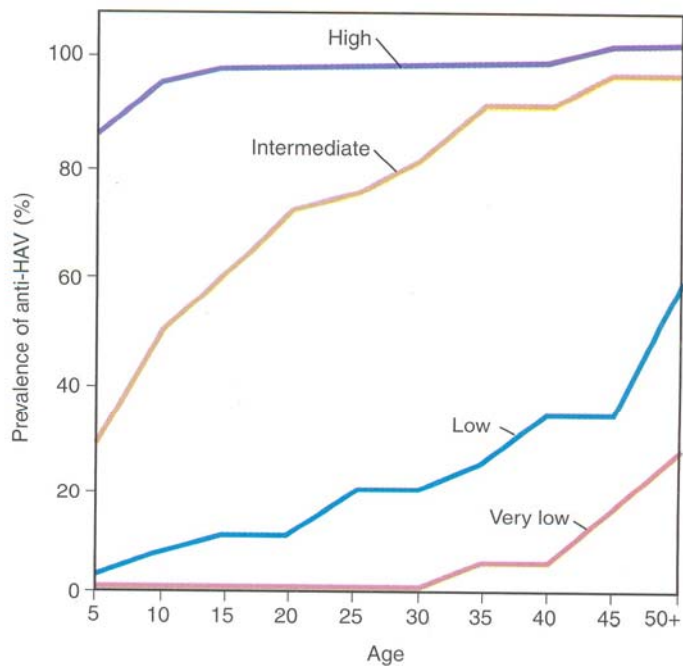


FIGURE 170-6. Patterns of hepatitis A virus infection worldwide. The purple line represents age-specific prevalence of anti-HAV in areas of high endemicity; the yellow line, in areas of intermediate endemicity; the blue line, in areas of low endemicity; and the brown line, in areas of very low endemicity.

Source: Hepatitis A epidemiology in Mandell, Douglas, Bennett's Principle and practices of infectious diseases. P. 2166 [11]

Dans le monde, les pays développés, à haut standard d'hygiène, ont une endémicité faible ou même très faible, alors que les pays en voie de développement sont d'endémicité élevée.

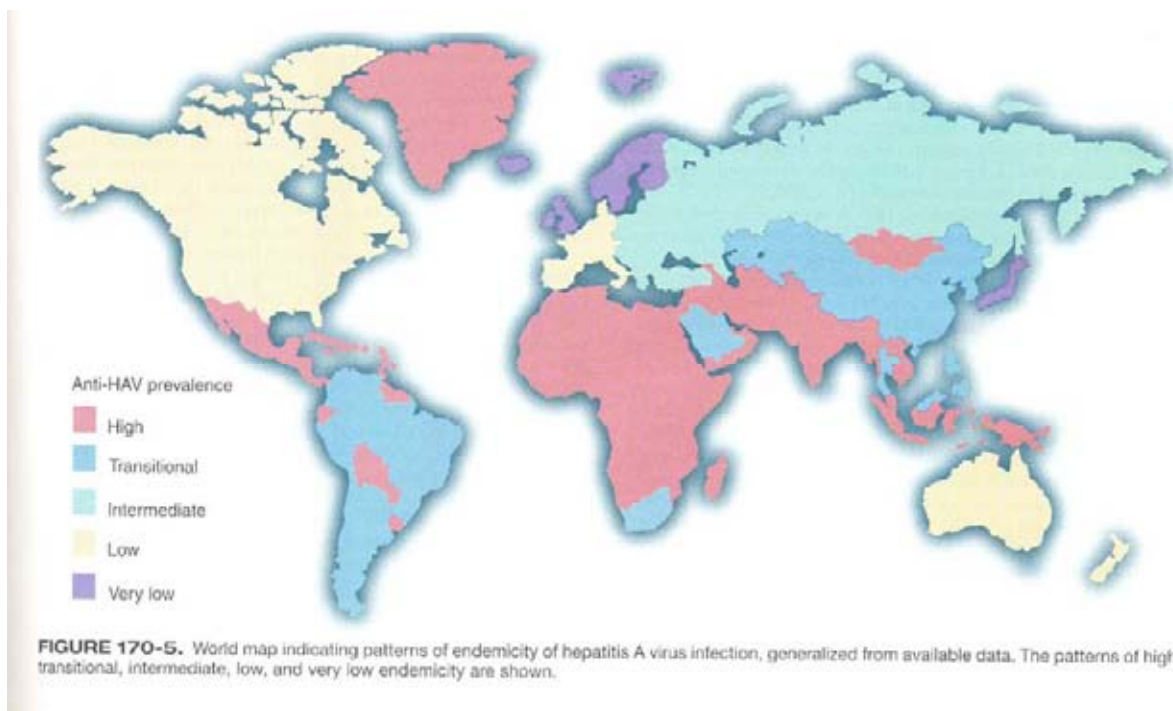


FIGURE 170-5. World map indicating patterns of endemicity of hepatitis A virus infection, generalized from available data. The patterns of high, transitional, intermediate, low, and very low endemicity are shown.

Source: Hepatitis A epidemiology in Mandell, Douglas, Bennett's Principle and practices of infectious diseases. P. 2166 [11].

C) Epidémiologie de l'hépatite A en France

1. Les données de la déclaration obligatoire 2006-2007 [14]

L'hépatite A est une maladie à déclaration obligatoire (DO) en France depuis novembre 2005. Les objectifs de cette surveillance sont de détecter les cas groupés au niveau départemental afin de prendre rapidement les mesures de contrôle, d'estimer les taux d'incidence et les tendances aux niveaux départemental et national et de décrire l'évolution des distributions par classe d'âge et exposition à risque pour guider les politiques vaccinales.

En raison du manque de spécificité et de sensibilité des données cliniques et même des transaminases, le diagnostic est sérologique : un cas est défini par la présence d'IgM anti-VHA dans le sérum. Tout cas doit être signalé à la Ddass et notifié par le déclarant (médecin/biologiste) à l'aide d'une fiche. Les fiches complétées et validées sont ensuite adressées à l'InVS. La fiche recueille les items sociodémographiques (âge, sexe, profession), biologiques (ALAT, positivité des IgM), cliniques (symptômes, ictère, hospitalisation) et les expositions à risque dans les deux à six semaines avant le diagnostic (présence d'autres cas dans l'entourage, présence d'un enfant de moins de 3 ans au domicile, travailler ou fréquenter une crèche ou un établissement pour personnes handicapées, notion de séjour hors métropole, consommation de fruits de mer) et antécédents vaccinaux anti-hépatite A.

L'existence de cas groupés est recherchée par la Ddass et leur détection entraîne une investigation pour mesurer l'ampleur du phénomène et identifier le mode de transmission.

Chaque année, la qualité et la réactivité du système ont été bonnes (complétude de la plupart des items dépassant 90 %, délai ≤ 7 jours entre les dates de prélèvement IgM(+) et de notification pour plus de 76 % des fiches). Cependant, le taux d'exhaustivité n'est pas connu.

En 2006, 1 343 cas ont été notifiés (1 324 en métropole, 19 dans les départements d'outre-mer) et 1 010 (988 en métropole, 22 dans les départements d'outre-mer) en 2007. Pour la France métropolitaine, le taux annuel d'incidence des cas notifiés étaient de 2,2/100 000 en 2006 et de 1,6/100 000 en 2007. Presque un tiers des cas a été notifié en septembre et octobre soit 32 % en 2006 et 29 % en 2007 (NB : c'est une période du retour des vacances en pays d'endémie).

En 2006 et 2007, les âges moyens des cas étaient respectivement de 22,7 ans (16) et de 25,6 (19). Les incidences des cas notifiés étaient les plus élevées chaque année dans les classes d'âge les plus jeunes, de 0-15 ans (5,5/100 000 en 2006, 3,8 en 2007). Chaque année, plus de 75 % des cas avaient un ictère associé ou non à des symptômes (asthénie, anorexie, fièvre, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée). La proportion d'hospitalisation augmentait avec l'âge : elle était de l'ordre de 30 % chez les moins de 16 ans, de 46 % chez les plus de 16 ans.

En 2006 et 2007, les deux principales expositions à risque étaient :

- la présence de cas d'hépatite A dans l'entourage (48 % et 53 %), entourage familial pour presque trois quarts d'entre eux,
- un séjour hors métropole (40 % et 41 %), séjour dans l'un des pays du Maghreb pour plus de la moitié des cas.

Le fait de fréquenter ou travailler dans une crèche ou un établissement pour personnes handicapées a été déclaré comme exposition à risque pour moins de 3% des cas d'hépatite A.

Une consommation de fruits de mer a été rapportée pour 20 % des cas en 2006 et 32 % en 2007.

1.1. Cas groupés

En 2006, 28 % des cas appartenait à des épisodes de cas groupés identifiés par le système de surveillance et investigués comparés à 37 % en 2007. L'année 2006 a été marquée par la survenue de nombreux épisodes de cas groupés touchant des populations vivant sur des sites d'accueil pour gens du voyage. Les investigations ont permis de déterminer des caractéristiques communes : une investigation rendue plus difficile par un signalement à la Ddass le plus souvent tardif, des difficultés pour déterminer la taille de la population et les caractéristiques de la population exposée en raison d'une grande mobilité au sein d'un même département ou d'un département à l'autre, une proportion importante d'enfants de moins de 15 ans (35 % à 50 %), une majorité de cas parmi les enfants, l'existence de liens familiaux « larges » entre les cas, l'absence ou le mauvais état des équipements sanitaires et/ou des prises d'eau potable sur les sites d'accueil.

En 2007, une importante épidémie a eu lieu dans les Côtes-d'Armor (111 cas ; sexe ratio H/F 1,04 ; âge médian 40 ans) liée à une source alimentaire commune (consommation d'huîtres contaminées) suivie d'une transmission secondaire interhumaine.

En 2006 et 2007 en excluant les cas liés à l'épisode des Côtes-d'Armor, le nombre de cas par épisode variait de deux à une cinquantaine. La proportion de sujets âgés de moins de 16 ans variait de 68 à 75 %. En 2007, une centaine de familles concernées a été identifiée avec un nombre de cas variant de 2 à 8 cas par famille.

Au cours des deux années, des établissements scolaires (15 à 20), de la maternelle au collège, ont été confrontés à des cas groupés (de 2 à 23 cas) de même que des établissements pour personnes handicapées (<5 établissements par an, de 1 à 4 cas par établissement).

1.2. Synthèse

La France est un pays de basse endémicité avec une incidence de cas notifiés de 1,62/100 000 habitants en 2007. Un séjour en pays d'endémie était l'une des expositions à risque la plus fréquemment déclarée (40 %). Ce résultat confirme la recommandation vaccinale actuelle de vaccination des voyageurs en pays d'endémie. Certains voyageurs peuvent ne pas se percevoir comme à risque pour eux-mêmes ou leurs enfants, en particulier les personnes originaires d'un pays de haute endémicité retournant dans leur pays d'origine pour les vacances d'été.

Une transmission interhumaine au sein des familles, favorisée par de mauvaises conditions sanitaires pour les populations vivant sur des sites d'accueil pour gens du voyage, a été responsable de nombreux épisodes de cas groupés.

Les enfants de moins de 16 ans représentaient la moitié des cas notifiés et avaient les taux d'incidence les plus élevés. Ce groupe d'âge est le plus touché en raison de la transmission féco-orale du virus, favorisée au sein des familles et des collectivités surtout chez les plus jeunes (défaut d'apprentissage / non-respect des règles d'hygiène, infections asymptomatiques ou pauci-symptomatiques plus fréquentes ne permettant pas la mise en place des mesures d'hygiène).

2. Etudes de la prévalence des anticorps anti-hépatite A

En France, avec l'amélioration des conditions d'hygiène, l'incidence de l'hépatite A a diminué et cette baisse est attestée par les enquêtes de séroprévalence chez les recrues du service national (50 % en 1978 à 10 % en 1997).

En 1991, dans une enquête de séroprévalence anti-VHA parmi les assurés sociaux de la région Centre, la prévalence était inférieure à 5 % pour les moins de 15 ans, 13 % pour 16-20 ans, 26 % pour les 21-25 ans, 39 % pour les 26-30 ans et supérieure à 50 % au-delà de 30 ans. Une enquête nationale de séroprévalence des maladies à prévention vaccinale menée dans le cadre d'une étude européenne (ESEN, 1998-1999) a estimé la séroprévalence anti-VHA à 14 % (16-20 ans), 23 % (21-25 ans), 31 % (26-30 ans), 49 % (31-35 ans), 48 % (36-40 ans) et supérieure à 65 % pour les plus de 40 ans.

Une enquête séro-épidémiologique nationale sur les maladies à prévention vaccinale et autres maladies infectieuses (dont l'hépatite A) devrait débuter en 2009 et les premiers résultats seront disponibles en 2010.

3. Décès dus à l'hépatite A

3.1. PMSI

Une extraction des décès de la base nationale PMSI (2000-2006) avec hépatite A avec ou sans coma hépatique en diagnostic principal, diagnostic relié et diagnostic(s) associé(s), a été analysée. Les décès ont été classés en trois groupes : hépatite A « sans autre cause », hépatite A avec « autres pathologies présentes au décès » (pathologies hépatiques, digestives, infectieuses, cardiaques, autres) et hépatite A avec « terrain d'hépatopathie chronique » (alcool, VHC chronique, cirrhose sans précision).

Au total, de 2000 à 2006, 249 décès sont survenus, soit une moyenne annuelle de 36 décès. Au cours de cette période :

- 13 décès sont survenus par hépatite A « sans autre cause ». Il y a eu en moyenne par an un décès d'hépatite A avec coma hépatique « sans autre cause » et un décès d'hépatite A sans coma hépatique « sans autre cause ». Tous les décès sont survenus chez des personnes âgées de plus de 45 ans à l'exception de deux chez des enfants âgés de 6 à 15 ans.
- 166 décès mentionnaient l'hépatite A avec d'« autres pathologies présentes au décès ». L'âge moyen des personnes décédées était de plus de 55 ans et variait par type de pathologie présente (de 58 ans pour celle ayant une pathologie infectieuse à 82 ans pour celle ayant une pathologie cardiaque).
- 70 décès mentionnaient l'hépatite A sur un « terrain d'hépatopathie chronique ». L'âge moyen des personnes décédées était de plus de 58 ans quel que soit le terrain. La plupart de ces décès (49/70, 70 %) ont été classés en terrain alcoolique.

Au cours de cette période (2000-2006), dans l'hypothèse où les décès étaient liés à l'hépatite A, presque un tiers d'entre eux aurait pu être évité (70/249, 28 %) si l'on considère que les personnes ayant une hépatopathie chronique auraient dû être vaccinées (d'après la recommandation vaccinale spécifique incluse dans le calendrier vaccinal à partir de 2004).

3.2. CépiDC

Une extraction des décès de la base nationale CépiDC (2000-2005) avec hépatite A (avec ou sans coma hépatique) en cause initiale de décès et toutes causes (diagnostic de 1 à 20) mentionnées dans le certificat de décès a été analysée.

Les décès ont été classés en trois groupes : hépatite A « sans autre cause », hépatite A avec

« autres pathologies présentes au décès » et hépatite A avec « terrain d'hépatopathie chronique ». Au total, de 2000 à 2005, le nombre de décès par hépatite A était de 34, soit une moyenne annuelle de 6 décès. Au cours de cette période :

- 13 décès sont survenus par hépatite A « sans autre cause » (6 avec coma hépatique, 7 sans coma hépatique). Tous les décès sont survenus chez des personnes âgées de plus de 50 ans à l'exception d'une personne âgée de 18 ans,
- 12 décès mentionnaient l'hépatite A avec d'« autres pathologies présentes au décès ». Les âges variaient de 55 ans à 92 ans,
- 9 décès mentionnaient l'hépatite A sur un « terrain d'hépatopathie chronique ». Les âges variaient de 51 ans à 82 ans.

(N.B. : Parmi les 13 décès survenus par hépatite A « sans autre cause », 31 % (4/13) ont été retrouvés dans la base PMSI).

Il est difficile, dans la comparaison des deux sources de données, de faire la part entre un codage par excès ou non significatif quant aux circonstances réelles du décès dans l'une des bases et un défaut de codage dans l'autre base. En tout état de cause, qu'il s'agisse du PMSI ou du CépiDC, les décès par hépatite A sont exceptionnels surtout chez les jeunes en bonne santé. Ils surviennent plus fréquemment chez des personnes atteints d'une hépatopathie chronique. Ceci justifierait un renforcement des recommandations vaccinales existantes.

D) Epidémiologie moléculaire

En France, l'épidémiologie moléculaire avait montré, jusqu'en 2003, la circulation quasi-exclusive d'isolats de génotype I, essentiellement du IA (5,6) . Un seul isolat de génotype III avait été publié (3). En 2004 une souche de génotype IIIA a été responsable d'une épidémie dans une école primaire du Puy-de-Dôme et de plusieurs épisodes de cas groupés dans des populations non sédentarisées vivant dans des conditions sanitaires précaires (7) et ce dans différents départements du territoire, témoignant de l'implantation et de la diffusion de cette souche en France. Aujourd'hui le génotype IIIA représente plus de 27% des souches adressées au CNR. Quant au génotype II, il a été mis en évidence pour la première fois dans le centre de la France en 1979 (3,8), il a été rapporté par la suite une seule fois au niveau mondial en 2001 chez une personne contaminée par le VHA en Espagne [9] et depuis 2007 plusieurs cas sporadiques ont été à nouveau détectés en France. La distribution génotypique annuelle des isolats de VHA montre que le génotype I reste en 2007 majoritaire en France et que le génotype III est de plus en plus fréquemment isolé. La circulation du génotype II reste une énigme : aucun facteur de risque particulier n'a été retrouvé posant le problème du réservoir de ce génotype quasi exclusivement français.

E) Le virus de l'hépatite A dans l'environnement

En France, la présence du virus de l'hépatite A dans les eaux usées n'est que ponctuelle et intermittente (traduisant la faible endémicité du pays) ; le risque de contamination des coquillages est relativement faible, réduit par la surveillance sanitaire des fruits de mer.

Possibilités d'interventions préventives

Immunoglobulines

Une hépatite A peut être prévenue par des immunoglobulines spécifiques ou polyvalentes.

Les immunoglobulines spécifiques utilisées dans certains pays ne sont pas disponibles en France. Les immunoglobulines disponibles dans les pays où la prévalence de l'hépatite A est devenue faible ont une concentration en anticorps qui s'amointrit, rendant son efficacité discutable.

Vaccins hépatite A disponibles

Les vaccins hépatite A commercialisés en France sont soit des vaccins monovalents soit des vaccins combinés.

1. VACCINS MONOVALENTS

Forme adulte (voir Tableau n°1)

HAVRIX 1440 UI/ml (GSK)

AVAXIM 160 U (Sanofi Pasteur)

Forme pédiatrique (voir Tableau n°2)

HAVRIX 720 UI/ml (GSK)

2. VACCINS COMBINÉS

2.1 Combinés au vaccin hépatite B

Forme adulte (voir Tableau n°3)

TWINRIX ADULTE (GSK)

Forme pédiatrique (voir Tableau n°4)

TWINRIX ENFANTS (GSK)

2.2. Combinés au vaccin typhoïdique (présentation adulte - voir Tableau n°5)

TYAVAX (Sanofi Pasteur)

Caractéristiques des vaccins

- Vaccins monovalents

Tableau n°1 : Adulte (à partir de 16 ans)

Dénomination	Havrix 1440/1 ml	Avaxim 160 U
Laboratoire pharmaceutique	GSK	Sanofi Pasteur
Souche vaccinale	Souche HM 175 cultivée sur MRC-5	Souche GBM cultivée sur MRC-5
Dosage en antigène	1 440 unités ELISA mesurées par méthode interne au fabricant	160 unités antigéniques mesurées par méthode interne au fabricant
Volume injecté	1 ml	0,5 ml
Schéma de vaccination	1 dose + un rappel - de préférence de 6 à 12 mois après la 1 ^{ère} dose, - peut être administré jusqu'à 5 ans après la 1 ^{ère} dose	1 dose + un rappel - de préférence de 6 à 12 mois après la 1 ^{ère} dose, - peut être administré jusqu'à 36 mois après la 1 ^{ère} dose

Tableau n°2 : Enfants (1 à 15 ans)

Dénomination	Havrix 720 U/0,5 ml
Laboratoire pharmaceutique	GSK
Souche vaccinale	Souche HM 175 cultivée sur MRC-5
Dosage en antigène	720 unités ELISA
Volume injecté	0,5 ml
Schéma de vaccination	1 dose + un rappel - de préférence de 6 mois à 12 mois après la 1 ^{ère} dose, - peut être administré jusqu'à 5 ans après la 1 ^{ère} dose

- Vaccins combinés

Tableau n°3 : Vaccins hépatite A et hépatite B - Adulte

Dénomination	Twinrix Adulte
Laboratoire pharmaceutique	GSK
Souche vaccinale hépatite A	Souche HM 175 cultivée sur MRC-5
Souche vaccinale hépatite B	AgHBs produit sur des cellules de levure (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) par technique de l'ADN recombinant
Dosage en antigène Hépatite A Hépatite B	720 unités ELISA 20 µg d'antigène HBs
Volume injecté	1 ml
Schéma de vaccination	3 doses : J0, 2 ^{ème} dose 1 mois plus tard, 3 ^{ème} dose 6 mois après la 1 ^{ère}

Tableau n°4 : Vaccins hépatite A et hépatite B - Enfants et adolescents (1 à 15 ans)

Dénomination	Twinrix enfants	Ambirix
Laboratoire pharmaceutique	GSK	GSK
Souche vaccinale hépatite A	Souche HM 175 cultivée sur MRC-5	Souche HM 175 cultivée sur MRC-5
Souche vaccinale hépatite B	AgHBs produit sur des cellules de levure (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) par technique de l'ADN recombinant	AgHBs produit sur des cellules de levure (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) par technique de l'ADN recombinant
Dosage en antigène Hépatite A Hépatite B	360 unités ELISA 10 µg d'antigène HBs	720 unités ELISA 20 µg d'antigène HBs
Volume injecté	0.5 ml	1 ml
Schéma de vaccination	3 doses : J0, 2 ^{ème} dose 1 mois plus tard, 3 ^{ème} dose 6 mois après la 1 ^{ère}	2 doses : J0, 2 ^{ème} dose entre 6 et 12 mois après la 1 ^{ère}

Tableau n°5 : Vaccin hépatite A et typhoïdique

Dénomination	Tyavax
Laboratoire pharmaceutique	Sanofi Pasteur
Souche vaccinale hépatite A	Souche GBM cultivée sur MRC-5
Polyosides capsulaires Vi	Souche Ty2 de <i>Salmonella</i> Typhi
Dosage en antigène Hépatite A Polyosides capsulaires Vi	160 unités antigéniques mesurées par méthode interne au fabricant 25 microgrammes
Volume injecté	1 ml
Schéma de vaccination	1 dose + un rappel hépatite A - de préférence de 6 mois à 12 mois après la 1 ^{ère} dose, - peut être administré jusqu'à 36 mois après la 1 ^{ère} dose

Effacité de la vaccination

L'efficacité protectrice du vaccin après application du protocole vaccinal est proche de 100 % et durable (> 10 ans). L'immunité humorale considérée comme protectrice (≥ 20 mUI/ml) conférée par une seule injection peut être estimée à 85 % (+), deux semaines après une dose et > 98 % à un mois. Une seconde injection (6 à 12 mois d'intervalle recommandé mais efficacité démontrée à 36 mois) est indispensable pour assurer une protection durable.

Plus de 85 % des sujets ont un titre d'anticorps considéré comme protecteur (> 20 UI/ ml). L'injection de rappel nécessaire pour garantir une immunité de longue durée peut être pratiquée jusqu'à 3 ans (Avaxim®) et même 5 ans (Havrix1440®) après la première injection. En pratique, une seule injection chez le voyageur pressé donne de très bons résultats : le nombre de cas signalés est très faible [12].

De nombreuses publications ont rapporté l'interruption de l'évolution d'épidémies à la suite de la vaccination systématique dans des collectivités ou des communautés sans que l'on puisse assurer que la seule vaccination ait été déterminante dans ces résultats. Sagliocca [15], dans une étude randomisée contre abstention, effectuée dans la région de Naples, a montré l'efficacité de la vaccination autour d'un cas en milieu familial mais l'avantage semble ténu et

la méthodologie de l'étude paraît critiquable. L'étude récente de Victor [16] comparant la vaccination aux immunoglobulines d'origine américaine dans la prévention autour d'un cas a montré une efficacité comparable et une applicabilité supérieure de la vaccination. En France, où les immunoglobulines spécifiques ne sont pas disponibles et où le titre en anticorps des immunoglobulines polyvalentes risque d'être très faible, le recours à la vaccination devient une nécessité [17].

Recommandations vaccinales actuelles en France et leur application

A) Recommandations générales [18]

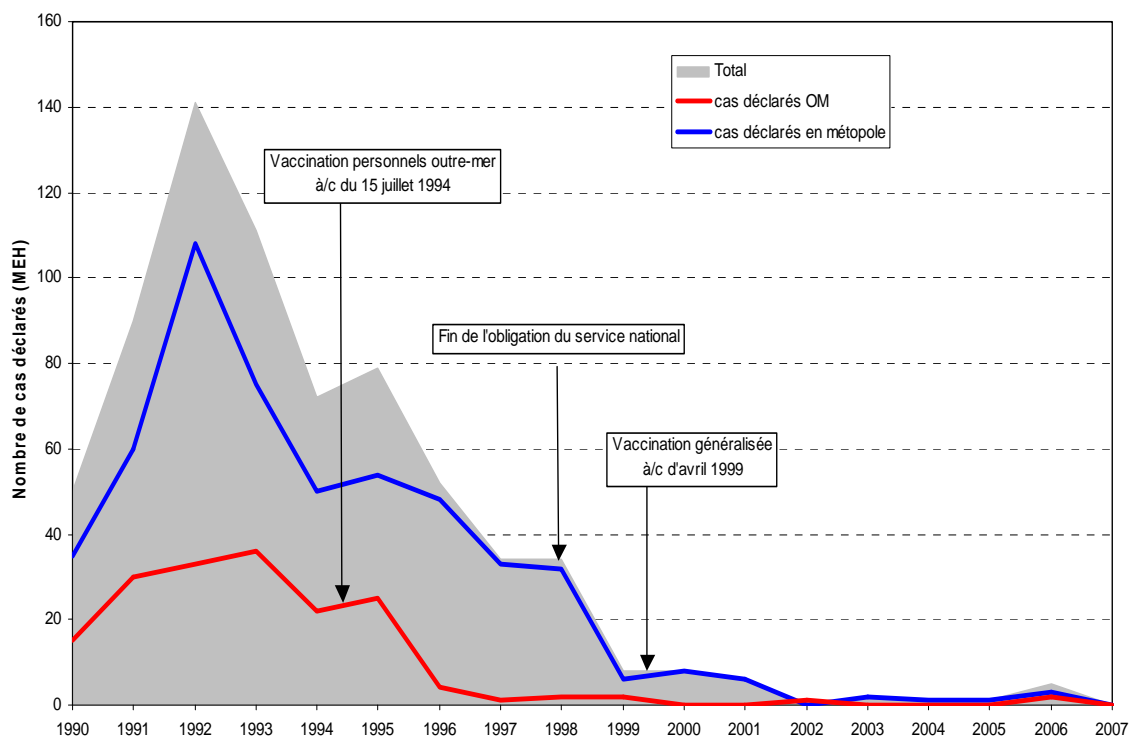
Les recommandations officielles en France figurent dans le calendrier vaccinal 2008 publié par le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire

- Recommandations liées à une exposition professionnelle :
 1. Personnels des crèches
 2. Personnels d'internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées
 3. Personnels de traitement des eaux usées
 4. Personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective
- Recommandation dites particulières
 1. Adultes non immunisés et enfants de plus de 1 an voyageant en zone d'endémie
 2. Jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées
 3. Patients infectés chroniques par le virus de l'hépatite B ou porteurs d'une maladie chronique du foie (notamment due au virus de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool)
 4. Homosexuels masculins.

B) Vaccination dans les armées [19]

La vaccination contre l'hépatite A est pratiquée de manière programmée chez les militaires depuis 1994. La vaccination a concerné initialement le personnel affecté outre-mer, puis, après la fin de l'obligation du service national (1998), l'ensemble du personnel militaire (1999).

Entre 1990 et 2007, 894 cas ont été déclarés dont 25 % lors d'un service outre-mer. Le nombre de cas a évolué comme indiqué sur le graphique ci-après. Au cours de la période 90-93, l'incidence était de 23/100 000, entre 1994 et 1998 de 10/100 000, entre 1999 et 2004 de 1,2/100 000 pour atteindre 0,6/100 000 entre 2005 et 2007.



Evolution du nombre de cas déclarés en milieu militaire en fonction du temps et de l'application de la vaccination

C) Application des recommandations

En dehors de la pratique militaire, ces recommandations sont appliquées de manière très incomplète :

- De nombreuses personnes s'occupant de la petite enfance, très exposées au contact avec des selles d'enfants, ne sont pas immunisées (cf. plus loin).
- Dans les établissements s'occupant d'enfants handicapés, la couverture vaccinale des pensionnaires comme du personnel est loin d'être complète.
- La recommandation de vaccination dans les hépatopathies chroniques, notamment chez les sujets atteints d'hépatite chronique C, reste insuffisamment suivie.
- L'indication essentielle que représente la vaccination des voyageurs qui vont séjourner dans les pays d'endémie est insuffisamment appliquée. Plusieurs raisons peuvent être mises en avant pour l'expliquer :

1. Une perception insuffisante du risque par le public et un signalement insuffisant par les agences de voyage.
2. La méconnaissance de nombreux médecins traitants.
3. Le prix du vaccin qui vient se surajouter au coût du voyage, du séjour, des dispositifs réglementaires et des autres mesures de prévention qui ne sont pas pris en charge.

Ces lacunes sont particulièrement importantes et préjudiciables pour les familles originaires de pays de haute endémicité : elles retournent dans leur pays accompagnés de leurs enfants (nés et ayant grandi en France où ils n'ont jamais été exposés à l'HA) ; ils n'ont pas la perception du risque qu'ils n'ont jamais éprouvé et ne voient pas la nécessité de consulter ; ils ne veulent pas grever un budget déjà lourd compte tenu de leurs revenus pour ce déplacement familial.

Une proportion importante des cas (> 40 %) signalés par la DO est la conséquence d'un séjour hors métropole ; ces cas pourraient être prévenus en facilitant l'application des recommandations de vaccination des voyageurs.

Politique vaccinale dans les pays étrangers à épidémiologie comparable [20- 27]

Les recommandations de la vaccination contre l'hépatite A sont très disparates suivant les pays et bien sûr très dépendantes du niveau d'endémicité. Nous avons restreint nos recherches aux pays dont l'épidémiologie est comparable à celle de la France et où une réglementation des vaccinations est proposée. Pour faire le recensement des recommandations, nous les avons répertoriées en fonction des principales indications : exposition occasionnelle ; exposition professionnelle ; risque individuel (hépatopathie) et groupes à risque ; vaccination après exposition ; vaccinations préventives dans une population et recommandations de vaccination universelle.

1) Vaccinations des personnes exposées de manière occasionnelle

- a. Les voyageurs dans les pays de haute endémicité (Angleterre, Etats-Unis, Italie, Espagne, Pays-Bas, pays du Nord de l'Europe).
- b. Les homosexuels masculins (Angleterre, Etats-Unis, Pays-Bas, pays du Nord de l'Europe).
- c. Les toxicomanes intraveineux (Angleterre, Espagne, Italie) et non intraveineux (Etats-Unis, sans connaissance de l'application de cette recommandation).
- d. Les hémophiles [Angleterre] et les sujets présentant des perturbations de la crase sanguine (Etats-Unis).
- e. Les personnes incarcérées (Espagne), seulement lorsque des cas sont signalés (Etats-Unis).
- f. Les enfants inadaptés (Etats-Unis).
- g. Certaines collectivités scolaires ou professionnelles (Canada).

2) Vaccinations des sujets à risque de formes graves

- a. Les patients atteints d'hépatite B ou C ou d'hépatopathie chronique (Angleterre, Etats-Unis), ou susceptibles de prendre des médicaments hépatotoxiques (Canada).
- b. Les patients atteints de mucoviscidose (Etats-Unis, Canada)
- c. Les patients atteints d'infection à VIH dont le nombre de lymphocytes CD4 est supérieur à 300/mm³ (discuté aux Etats-Unis).

3) Vaccination professionnelle

- a. Le personnel amené à manipuler des eaux usées (Angleterre ; évoqué aux Etats-Unis mais pas de déclaration de cas et pas de recommandation).
- b. Le personnel des laboratoires manipulant des selles ou des prélèvements contaminés (Angleterre, Etats-Unis, Italie, Espagne).
- c. Les animaliers, vétérinaires s'occupant de primates (Angleterre, Canada) d'origine sauvage (non contrôlés) (Etats-Unis).
- d. Le personnel prenant en charge les inadaptés (Etats-Unis).
- e. Le personnel prenant en charge la petite enfance jusqu'à l'âge de la propreté (port de couches) (Etats-Unis).
- f. Les professionnels de restauration collective ou impliqués dans la

4) Vaccination après exposition autour d'un cas

Cette attitude est recommandée dans de nombreux pays (Italie, Angleterre ; Etats-Unis et Allemagne plus récemment), à la place des immunoglobulines dans la majorité des cas, à la suite des études de Victor [16] venant compléter celle de Sagliocca [15].

- a. Vaccination dans les 7 jours suivant la découverte du 1^{er} cas (Angleterre, Canada) mais jusqu'à 17 jours (Italie, Etats-Unis) en jouant sur une efficacité vraisemblable chez les sujets déjà infectés en incubation.
- b. Vaccination dans les collectivités (Italie, Etats-Unis) limitée aux sujets contacts – Exemple : la classe lors de survenue dans une école - en tenant compte du risque d'exposition (niveau de propreté des enfants et composition des familles (Etats-Unis).
- c. La survenue d'un cas isolé dans une école (sans facteur de risque particulier), dans un hôpital ou sur un lieu de travail ne justifie pas de vaccination collective (Etats-Unis).
- d. « Lorsqu'une personne qui manipule des aliments est infectée, les camarades de travail et les clients devraient recevoir une prophylaxie post-exposition » (Canada). Même politique aux Etats-Unis.

5) Vaccination universelle des jeunes enfants

Cette attitude ne peut se concevoir que dans les régions où l'endémicité est intermédiaire mais avec des disparités importantes entre populations, facteur d'épidémie en milieu scolaire ou préscolaire. Les seuils d'endémicité considérés peuvent varier.

- a) En Israël, une vaccination universelle de tous les jeunes enfants a été décidée alors que le nombre total de cas rapportés était supérieur à 40 pour 100 000 habitants ; par la suite, un rattrapage a été instauré pour tous les enfants et les adolescents.
- b) Aux Etats-Unis, une vaccination universelle de tous les enfants a été recommandée dans les régions où le nombre des cas signalés était supérieur à 20 pour 100 000. Ces conseils de vaccination universelle ont été étendus maintenant à l'ensemble des enfants sur tout le territoire américain.
- c) En Catalogne à la fin des années 90, des taux d'incidence de l'hépatite A observés étaient de l'ordre de 18 pour 100 000 personnes entre 5 et 15 ans, ce qui a conduit à une généralisation de la vaccination en routine à l'école à l'âge de 10 ans, par un vaccin combiné hépatites A + B.

6) Cas particulier

Vaccination gratuite ou aidée des **enfants nés de familles issues de l'immigration** (de pays à haute endémicité tels l'Afrique du Nord, l'Afrique sub-saharienne, l'Asie du Sud-est) **qui doivent séjourner dans leur pays d'origine**, pour éviter leur infection et le développement d'épidémies à leur retour (Pays-Bas) [28, 29].

Argumentaire pour promouvoir différentes indications

A) Hépatite A et personnels de la petite enfance et de structures collectives de garde pour handicapée

Dans le calendrier vaccinal 2008, la vaccination contre l'hépatite A est recommandée à titre professionnel aux personnels des crèches et des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapés (BEH 16-17 du 22 avril 2008). La question du groupe de travail a été de déterminer si les terminologies de « personnels des crèches » et personnels d'internat pour jeunesse handicapée n'étaient pas trop restrictives et si cela justifiait la révision des recommandations.

1) Evaluation du risque professionnel d'exposition du VHA pour les personnels en charge de l'accueil collectif et familial des enfants

Il convient tout d'abord de définir la notion d'assistante maternelle et de personnel s'occupant de la petite enfance. Il s'agit d'adultes en charge de la garde et de la prise en charge des enfants en bas âge, n'ayant pas atteint l'âge de la propreté.

Selon une étude conduite en 2002 par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees), **deux tiers des enfants de moins de 3 ans** sont gardés par leurs parents et **un tiers des enfants de moins de 3 ans** est en mode d'accueil collectif (crèches familiales et collectives) (Drees « Etudes et résultats », n° 548, janvier 2007). On peut évaluer à **263 000 le nombre d'assistantes maternelles employées par des particuliers** (en sachant que lorsque l'agrément est délivré pour une assistante maternelle, celle-ci ne peut accueillir plus de trois enfants) et **24 100, le nombre d'assistantes maternelles employées par des crèches familiales**.

Les données tirées de la DO sur l'exposition des assistantes maternelles pour le VHA sont présentées dans le tableau I.

Tableau I. Nombre de cas d'hépatites A en 2006 et 2007 et facteurs d'exposition au VHA chez les assistantes maternelles

Exposition à risque/Année de DO	2006	2007
Nombre total de cas d'hépatite A notifiés	1 337	1 003
Nombre de cas > 16 ans pour lesquels la profession était noté	435	380
Nombre d'assistantes maternelles ayant déclaré une hépatite A	7	6
Âge médian (extrêmes) (ans)	40 (27-45 ans)	42,5 (29-54 ans)
Exposition à risque		
<input type="checkbox"/> Cas entourage	6	3
<input type="checkbox"/> Enfants < 3 ans domicile	6	4
<input type="checkbox"/> Crèche, établissement pour handicapés	0	0
<input type="checkbox"/> Séjour hors métropole	0	0
<input type="checkbox"/> Fruits de mer	3	4
Inclus dans épisode « identifié » de cas groupés	3	2

Sur les 1 337 cas notifiés d'hépatite A en 2006 et les 1 003 en 2007, le nombre d'assistantes maternelles ayant présenté une hépatite A est respectivement de 7 en 2006 et de 6 en 2007.

Au total, on ne peut conclure qu'il y ait une surexposition au VHA pour ces professionnels de la petite enfance, que ces derniers exercent dans des structures collectives (type crèche) ou familiales. Toutefois, le groupe de travail propose de modifier le libellé « personnels des crèches » en le remplaçant par « personnels de la petite enfance ».

2) Révision de l'entité « jeunes et personnels d'internats pour jeunesse handicapée » concernée par la vaccination

Les jeunes des internats pour jeunesse handicapée et les professionnels de ces structures ont été respectivement l'objet de recommandations vis-à-vis de la vaccination contre le VHA en 2008.

La terminologie « internats pour l'enfance et la jeunesse handicapées » paraît inadaptée en 2008 compte tenu de l'évolution des structures de garde des personnes présentant un handicap. **Sans modifier les recommandations actuelles contre le VHA**, le groupe de travail propose de remplacer cette terminologie par « **Jeunes et personnels de structures collectives de garde pour handicapés** ». Ces structures comprennent ainsi les instituts médico-éducatifs et les instituts d'éducation motrice.

B) Vaccination des sujets menacés d'hépatopathie chronique et des consommateurs chroniques excessifs d'alcool

Les spécialistes suggèrent une attitude plus systématique : le diagnostic de toute hépatopathie chronique, quelle qu'en soit la cause (alcoolique, virale, métabolique [telle l'hémochromatose, la maladie de Wilson...], auto-immune, stéato-hépatite non alcoolique, maladie biliaire chronique,...) devrait faire rechercher l'état d'immunisation contre le VHA. La vaccination contre le VHA devrait être proposée sans attendre la survenue d'une cirrhose ; d'ailleurs, la présence d'une cirrhose peut diminuer la capacité de réponse normale du sujet au vaccin. Dans tous les cas, l'indication est élargie aux « consommateurs chroniques excessifs d'alcool. Chez l'enfant, les pathologies susceptibles d'avoir des répercussions hépatiques (mucoviscidose, maladies inflammatoires du tube digestif, malformations hépato-biliaires, pancréatites, anomalies du métabolisme de la bilirubine...) devraient figurer dans les indications d'une vaccination précoce.

C) Vaccination généralisée des enfants

La question d'une recommandation étendue à une partie de la population doit être envisagée compte tenu du niveau de réceptivité actuel de la population française. Il convient notamment de se poser la question des personnes exposées du fait de l'environnement et de la précarité durable des installations sanitaires [27].

Faut-il envisager une vaccination généralisée des enfants ? L'incidence en Europe occidentale est bien inférieure à celle des pays du Moyen Orient ou même de certains états des Etats-Unis et il n'y a pas aujourd'hui de justification de vaccination universelle des jeunes enfants.

Par contre, le risque est important si les enfants habitant en Europe voyagent dans une zone d'endémie. En ce sens, la seule vaccination universelle qui puisse être considérée pour les enfants résidant en France est celle destinée aux enfants susceptibles de voyager dans un pays où l'endémie est élevée, c'est-à-dire essentiellement les enfants de familles immigrées qui

retournent voir leurs parents et leurs familles en Afrique tropicale et sub-saharienne. Cette attitude est déjà préconisée et pratiquée en Hollande où elle contribue à la réduction des hépatites importées : il ne s'agit pas là d'une véritable vaccination universelle mais d'une vaccination large ciblée sur un groupe à risque.

D) Vaccination des voyageurs

Le risque de contamination lors d'un séjour dans un pays de haute endémicité est bien connu et justifie les recommandations du Haut Conseil de la santé publique [30].

Plusieurs raisons peuvent être mises en avant pour expliquer une mauvaise application de cette recommandation (cf. p. 19 « application des recommandations »). De plus, il peut exister aussi une confusion dans les esprits entre les hépatites (A, B, C) et surtout les vaccins : la crainte du vaccin HB contribue au refus de la pratique du vaccin HA.

Il s'agit là d'obstacles importants et préjudiciables pour les familles originaires de pays de haute endémicité : leurs enfants, nés et ayant grandi en France, ne sont pas immunisés contre l'HA ; ils sont très exposés lorsqu'ils retournent dans leur pays d'origine (souvent pour des séjours relativement longs, supérieur à 1 mois). Ces familles n'ont pas la perception d'un risque qu'ils n'ont jamais éprouvé et ne voient pas la nécessité de consulter ; ils ne veulent pas grever un budget déjà lourd compte tenu de leurs revenus. De ce fait, ils échappent aux mesures préventives recommandées et ils risquent de faire une hépatite A à leur retour (tout comme un paludisme de primo-invasion ; dès lors, ils peuvent être à l'origine d'épidémies notamment en milieu scolaire.

L'enjeu est d'importance : une proportion importante des cas (> 40 %) signalés par la DO est la conséquence d'un séjour hors métropole et pourrait être prévenue en facilitant l'application des recommandations de vaccination des voyageurs.

Ce phénomène, observé dans de nombreux pays développés où la population issue de l'immigration est relativement importante, a conduit à une politique de vaccination ciblée comme en Hollande [28, 29] : des séances de vaccination gratuites ou à tarif réduit ont été proposées. Jusqu'à présent, on estime à 40 % environ (2006) l'impact sur cette cible, mais en 2007, l'effet s'en faisait déjà ressentir.

Pour réduire ce risque d'épidémies et d'importation de souches exotiques, des dispositions ont été envisagées pour que la vaccination HA soit effectivement pratiquée aux personnes qui vont séjourner dans les pays de haut niveau d'endémicité : l'accès à cette vaccination devrait être facilité par le remboursement du vaccin et/ou par la pratique de cette vaccination dans les centres de vaccination.

E) Vaccination élargie et anticipée des plus exposés (nouvelle proposition)

Une solution plus radicale et finalement plus réalisable serait de proposer de vacciner tous les sujets non immunisés susceptibles, du fait de leur origine familiale, de leurs liens sociaux ou de leur lieux de vie, d'être exposés à l'hépatite A. Ce cadre englobe notamment les enfants issus d'une famille originaire d'une zone d'endémie pour lesquels la vaccination serait recommandée à partir de l'âge de 1 an.

Cette nouvelle recommandation pourrait s'exprimer de la manière suivante, par analogie de formulation avec les indications actuelles de la vaccination par le BCG :

« La vaccination devrait être recommandée à partir de l'âge de 1 an :

- **aux enfants (de plus de 1 an) nés en France dont l'un au moins des parents est issu d'un pays de forte endémie d'hépatite A,**

- **aux jeunes non immunisés exposés à des contacts « réguliers », rapprochés et/ou fréquents avec des personnes en provenance de pays de forte endémie. »**

Dans ce cadre, il apparaît plus facile de faire accéder les plus exposés (qui sont souvent aussi les plus défavorisés) à une vaccination réellement préventive dans la mesure où elle anticipe suffisamment l'exposition au risque : bien appliquée, cette mesure devrait réduire le risque d'introduction de souches virales préjudiciables pour la collectivité. Ces recommandations ouvriraient la possibilité de prendre les dispositions pratiques et financières permettant d'appliquer une politique de prévention vis-à-vis de l'hépatite A.

F) Vaccination autour d'un cas ou de cas groupés

La prévention de l'hépatite A repose, avant tout, sur l'hygiène personnelle et collective, en particulier l'hygiène des mains : les mesures de prévention primaire sont de se laver les mains après être allé aux toilettes, après avoir changé la couche d'un bébé, avant de préparer les repas, avant de manger et avant de donner à manger aux enfants.

Des dispositions doivent être prises pour assurer l'hygiène fécale (notamment l'élimination des selles) et le contrôle de l'eau de boisson et de lavage des aliments...

Ces mesures sont à mettre en place ou à renforcer dans les familles et dans les collectivités accueillant des personnes qui, par leur âge ou l'existence d'un handicap ou leurs conditions de vie, présentent un risque accru de transmission du VHA (crèche, garderie, école maternelle, établissement pour la jeunesse handicapée). Dans ces collectivités, il est important que ces mesures soient supervisées pour pouvoir être appliquées.

- **Vaccination anti-hépatite A dans l'entourage familial d'un cas** (toute personne vivant sous le même toit que le cas)

Arguments en faveur :

- La transmissibilité intrafamiliale : dans le rapport sur les données de la déclaration obligatoire, la moitié des cas notifiés rapporte des cas dans leur entourage (familial pour plus de 75 % d'entre eux) ; dans la littérature des pays développés, le taux d'attaque secondaire dans les familles est de 15 % à 30 %.
- L'efficacité de la vaccination dans cette situation : le vaccin est très immunogène (taux de séroconversion 98 %-100 % un mois après la 1^{ère} injection), avec des effets secondaires bénins et une efficacité vaccinale évaluée à 97 %. La vaccination est efficace si le vaccin est administré dans les 14 jours après exposition au virus [16].

Recommandations :

- **Vacciner dans un délai de 14 jours suivant l'apparition des signes cliniques du cas.**
- **Vacciner les personnes nées après 1945 mais âgées de plus d'un an n'ayant jamais été vaccinées auparavant contre l'hépatite A ou n'ayant pas d'antécédent d'hépatite A et qui n'ont pas séjourné plus d'un an dans un pays de forte endémicité. Une sérologie préalable (à la recherche d'anticorps totaux signifiant la présence d'une immunité ancienne) serait possible, à condition qu'elle soit compatible avec le délai de 14 jours suivant l'apparition des signes cliniques du cas. Pour les personnes nées avant 1945 (ou qui ont séjourné plus d'un an dans un pays de forte endémicité, ou qui signalent un antécédent évocateur d'hépatite virale), une sérologie préalable est fortement recommandée, à la recherche d'anticorps totaux signifiant la présence d'une immunité ancienne, sauf si sa réalisation n'est pas compatible avec le délai de 14 jours suivant l'apparition des signes cliniques du cas.**

- Pratiquer le vaccin approprié à l'âge et rappel du calendrier vaccinal pour la 2^{ème} dose (rappel 6 à 12 mois plus tard ; il sera toujours valable jusqu'à 5 ans d'intervalle).

▪ **Vaccination dans les collectivités**

1) Vaccination anti-hépatite A dans l'entourage d'un cas travaillant ou fréquentant une crèche ou un établissement pour personnes handicapées

La survenue **d'un cas** dans une crèche ou dans un établissement pour personnes handicapées nécessite une évaluation du risque de transmission par une recherche rétrospective et prospective d'autre(s) cas. Il est nécessaire de vérifier et de mettre à jour le cas échéant le statut vaccinal anti-hépatite A du personnel de la crèche ou de l'établissement pour personnes handicapées et des jeunes fréquentant l'établissement pour personnes handicapées. L'éviction de la collectivité de la personne atteinte d'hépatite A et les mesures d'hygiène doivent être privilégiées.

2) Vaccination anti-hépatite A lors de la survenue de deux cas et plus dans une collectivité accueillant des personnes qui par leur âge ou l'existence d'un handicap présentent un risque accru de transmission du VHA

La survenue de cas groupés (deux cas et plus) dans une collectivité accueillant des personnes qui, par leur âge, présentent un risque accru de transmission du VHA (crèche, garderie, école maternelle,...) nécessite une investigation. Elle est menée pour confirmer l'existence de cas groupés, mesurer l'ampleur du phénomène et identifier la source afin de prendre des mesures de contrôle et de prévention adaptées : l'éviction de la collectivité des personnes malades et le contrôle de la transmission de l'hépatite A qui repose surtout sur la mise en place ou le renforcement des mesures d'hygiène si cela n'a pas été fait après la survenue du premier cas. La vaccination peut être envisagée dans certaines situations exceptionnelles après évaluation par la Ddass, prenant en compte l'application effective des mesures d'hygiène et l'apparition de nouveaux cas.

3) Vaccination anti-hépatite A dans des communautés de vie en situation d'hygiène précaire

Une transmission interhumaine au sein des familles, favorisée par de mauvaises conditions sanitaires pour les populations vivant sur des sites d'accueil pour gens du voyage, a été responsable de nombreux épisodes de cas groupés.

La vaccination est recommandée dès l'apparition du premier cas dans la communauté de vie dans un délai de 14 jours suivant l'apparition des signes cliniques du cas pour les personnes nées après 1945 mais âgées de plus d'un an n'ayant jamais été vaccinées auparavant contre l'hépatite A ou n'ayant pas d'antécédent d'hépatite A ; pour les personnes nées avant 1945 (ou qui ont séjourné plus d'un an dans un pays de forte endémicité, ou qui signalent un antécédent évocateur d'hépatite virale), discuter une sérologie préalable à la recherche d'anticorps totaux signifiant la présence d'une immunité ancienne

La mise en œuvre de la vaccination ne dispense pas de la mise en œuvre, dans la mesure du possible, des mesures d'hygiène, en fonction des caractéristiques de la communauté et de son environnement.

G) Autres perspectives de vaccinations ciblées

1. **La vaccination des professionnels travaillant au contact des eaux usées** (égoutiers, employés des stations d'épuration, ...) est recommandée officiellement en France mais n'est pas toujours appliquée. Le personnel des laboratoires des services vétérinaires

2. **La vaccination du personnel participant à la préparation des aliments en restauration collective** n'est pas toujours facile à mettre en œuvre.
3. La recommandation concernant les **homosexuels masculins** n'est que médiocrement appliquée.
4. **La vaccination des hémophiles** [31] et des patients traités par injection intraveineuse itérative de produits sanguins (produits sanguins labiles, facteurs de coagulation, transfusions itératives...) a été pratiquée par l'Etablissement français du sang hors recommandation. Aujourd'hui, la sécurisation des pratiques et les contrôles ont rendu cette précaution moins utile.
5. **La vaccination des toxicomanes est recommandée dans différents pays mais difficile à réaliser et d'application difficile à évaluer.**

En France, le risque réel de contracter le VHA par les usagers de drogues intraveineuses (UDIV) est mal connu, la mortalité attribuable est faible. Il était apparu au Collectif Hépatites qu'il conviendrait de communiquer sur les règles d'hygiène (notamment des mains) auprès des UDIV, sans passer sous silence le VHA, plutôt que de faire des recommandations spécifiques. Il a suggéré :

- de rajouter une solution hydro-alcoolique dans les steribox,
- d'augmenter le niveau de connaissance des médecins sur le VHA¹,
- d'augmenter leur prise en compte du contexte dans lequel vit la personne (pas uniquement les UDIV mais aussi les personnes vivant en squat, etc.),
- de proposer aux UDIV le vaccin bivalent (VHA + VHB) en explicitant bien les différents risques et leur importance (VHA, VHB, VHC).

Une présentation de l'avis du groupe avait été faite au CTV le 19 octobre 2006. Le CTV a conclu sur le sujet en disant : *"L'intérêt d'une recommandation vaccinale VHA chez les usagers de drogues n'a pas fait sa preuve, et le sujet devra être revu dans les suites de la présentation de l'InVS au CTV sur les résultats de un an de maladie à déclaration obligatoire."*

Depuis la mise en place de la DO (2006), aucun épisode de cas groupé n'a été notifié chez des toxicomanes.

6. **La vaccination dans les collectivités carcérales**, recommandée dans différents pays, est difficile à appliquer, que l'on prenne en compte la situation de prisonnier ou l'appartenance à l'un des groupes à risque précités.

¹ Une information à tous les médecins sur le VHA et sa mise sous déclaration obligatoire, a depuis été réalisée grâce à la rédaction et l'envoi par l'InVS de la brochure "MDO déclarer, agir, prévenir" spécial hépatite A: MDO n°08 / décembre 2005.

Conclusion : nouvelles propositions de recommandations

Au terme de ce bilan des données disponibles sur la pathologie, le pronostic, l'épidémiologie de l'hépatite A, les moyens de prévention et leur application, les recommandations existant en France et celles qui ont été envisagées, le groupe de travail soumet au Comité technique des vaccinations et au Haut Conseil de la santé publique plusieurs indications nouvelles de la vaccination contre l'hépatite A :

- des recommandations de vaccinations préventives ciblées,
- des recommandations de vaccination autour d'un cas ou en situation épidémique.

A) Recommandations de vaccinations préventives ciblées

Tout d'abord, le groupe de travail considère que, en France, aujourd'hui, une vaccination généralisée contre l'hépatite A serait disproportionnée compte tenu de la faible incidence de la maladie.

Le groupe de travail propose au Comité technique des vaccinations de :

- **recommander d'étendre les indications définies dans le calendrier vaccinal 2008 :**
 - **à l'ensemble du personnel s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint l'âge de la propreté,**
 - **aux jeunes et au personnel des structures collectives de garde pour personnes handicapées,**
 - **aux patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologies hépatobiliaires chroniques susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique.**
- **recommander également de vacciner à partir de l'âge de 1 an, les enfants des familles dont l'un des membres (au moins) est originaire d'un pays de haute endémicité et qui seront susceptibles d'y séjourner.**
- **réaffirme la recommandation de vacciner les voyageurs susceptibles de séjourner dans les pays de haute endémicité.**

B) Vaccination autour d'un (ou de plusieurs) cas

Le groupe de travail propose au Comité technique des vaccinations de :

- **recommander, dès la confirmation d'un (ou plusieurs) cas (par la mise en évidence d'immunoglobulines M dans le sang (sérum) ou au prélèvement salivaire) :**
 - **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, 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 ci-dessous :**
 - **nées après 1945,**
 - **sans antécédent connu d'ictère,**

- 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 fortement recommandée, à la recherche d'anticorps totaux signifiant la présence d'une immunité ancienne, sauf si sa réalisation n'est pas compatible avec le délai de 14 jours suivant l'apparition des signes cliniques du cas.

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

La mise en œuvre de la vaccination ne dispense pas de la mise en œuvre, dans toute la mesure du possible, des mesures d'hygiène, en fonction des caractéristiques de la population et de son environnement.

- recommander par ailleurs :
 - lors de la survenue d'un seul cas dans un établissement pour personnes handicapées, de faire :
 - une recherche rétrospective et prospective d'autre(s) cas ;
 - une vérification et une mise à jour le cas échéant, des vaccinations anti-hépatite A des jeunes et du personnel exposé dans l'établissement.
 - lors de la survenue d'un seul cas, dans une structure accueillant des enfants en garde collective et n'ayant pas atteint l'âge de la propreté, de faire :
 - la recherche rétrospective et prospective d'autre(s) cas,
 - une évaluation du risque conduisant avant tout au renforcement des mesures d'hygiène ou à leur mise en place. L'enfant malade sera exclu pendant 10 jours après le début de l'ictère.
 - Il n'est pas nécessaire de mettre en place une vaccination généralisée des enfants.
 - Une vérification et la mise à jour, le cas échéant, des vaccinations anti-hépatite A du personnel de l'établissement exposé devront être faites.
- de préciser que lors de la survenue de cas groupés (deux cas et plus) dans une collectivité, que la vaccination ne peut être envisagée que dans certaines situations exceptionnelles, et après vérification de l'application effective des mesures d'hygiène et détection de nouveaux cas par la Ddass (avec le soutien éventuel de la Cire).

Par ailleurs le groupe de travail souligne la nécessité de privilégier l'information des sujets contacts, le renforcement des mesures d'hygiène, le contrôle et l'amélioration des dispositifs sanitaires sur les lieux où vit le patient.

Références

- 1- Buisson Y. La vaccination hépatite A en France. *Bull Acad Ntle Med* 2006; 190 : 1069-75.
- 2- Miller M.J. Summary of current nomenclature, taxonomy, and classification of various microbial agents. *Clin Infect Dis*. 1993, 16 : 597-615
- 3- Hollinger F. B. et Emerson S. U. Hepatitis A Virus. *Fields Virology*, ed. par D. M. Knipe et P. M. Howley. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001, p. 799-840.
- 4- Robertson B. H., Jansen R. W., Khanna B., Totsuka A., Nainan O. V., Siegl G., Widell A., Margolis H. S., Isomura S., Ito K. et al., Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. *J Gen Virol*, 1992. 73 (Pt 6): p. 1365-77.
- 5- Nicand E. Evolution de l'épidémiologie de l'hépatite A. *Hépatites virales entérotransmissibles*. Paris, Editions Elsevier, 2001 : p33-44.
- 6- Costa-Mattioli M., Monpoeho S., Schvoerer C., Besse B., Aleman M. H., Billaudel S., Cristina J. et Ferre V., Genetic analysis of hepatitis A virus outbreak in France confirms the co-circulation of subgenotypes Ia, Ib and reveals a new genetic lineage. *J Med Virol*, 2001. 65(2): p. 233-40.
- 7- Costa-Mattioli M., Cristina J., Romero H., Perez-Bercof R., Casane D., Colina R., Garcia L., Vega I., Glikman G., Romanowsky V., Castello A., Nicand E., Gassin M., Billaudel S. et Ferre V., Molecular evolution of hepatitis A virus: a new classification based on the complete VP1 protein. *J Virol*, 2002. 76(18): p. 9516-25.
- 8- Santa-Olalla P., Roque-Afonso A. M., Couturier E., Cottrelle B., Drougard C., Lecadet-Morin C., Lebraud P., Beytout J., Lévy-Bruhl D., Dussaix E. et Delarocque-Astagneau E., Utilisation de tests salivaires dans l'investigation d'une épidémie d'hépatite A, Auvergne, décembre 2004. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 2006(2-3): p. 13-15.
- 9- Lu L., Ching K. Z., de Paula V. S., Nakano T., Siegl G., Weitz M. et Robertson B. H Characterization of the complete genomic sequence of genotype II hepatitis A virus (CF53/Berne isolate). *J Gen Virol*, 2004. 85(Pt 10): p. 2943-52.
- 10- Tjon G. M., Wijkmans C. J., Coutinho R. A., Koek A. G., van den Hoek J. A., Leenders A. C., Schneeberger P. M. et Bruisten S. M., Molecular epidemiology of hepatitis A in Noord-Brabant, The Netherlands. *J Clin Virol*, 2005. 32(2): p. 128-36.
- 11- Bell BP, Anderson DA, Feinstone SM. Hepatitis A virus. Pp 2162-85 in Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and practice of infectious diseases. Elsevier Churchill-Livingstone : Philadelphia 2005.
- 12- La vaccination contre l'hépatite A in Direction générale de la Santé. Comité Technique des vaccinations. Guide des vaccinations Editions Inpes Saint Denis 2008, 218-25.
- 13- Gendrel D, Hadchouel M. Hépatite virale A. Médecine Thérapeutique Pédiatrie 1998. Numéro spécial hors série. 35p.
- 14- Couturier E, Letort M-J, Roque A-M, Dussaix E, Delarocque-Astagneau E. Hépatite aiguë A en France en 2006. Première année de la surveillance par la déclaration obligatoire. *Bull Epidemiol Hebd*. 2007 ; 28-30 : 253-6
- 15- Sagliocca L, Amoroso P, Stroffolini T et al. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1136-39
- 16- Victor JC, Monto AS, Surdina TY, Suleimenova SZ, Vaughan G et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for post-exposure prophylaxis. *N Engl J Med* 2007; 357: 1685 -94.
- 17- Gendrel D, Launay O, Moulin F, Larnaudie S et al. Prophylaxie autour d'un cas index d'hépatite A. Immunoglobulines ou vaccination ? *Presse med*. 2007 ; 36 : 1072-7
- 18- Haut Conseil de la Santé Publique. Calendrier vaccinal 2008. Avis du HCSP. *BEH* 2008 ; 16-17 : 129 – 47
- 19- Richard V, Haus R, Verret C, Molinier S, Hugard L, Nicand E, Spiegel A, Buisson Y. Impact et modélisation des effets attendus de la stratégie de vaccination chez les militaires français 1990-2004. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2006 ; 54 : 433-41.
- 20- Crowcroft NS, Walsh B, Davison KL, Gungabissoon A on behalf of PHLS Advisory Committee on vaccination and immunisation. Guidelines for the control of hepatitis A virus infection. *Commun Dis Public Health* 2001; 4: 213-27
- 21- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommendations of the ACIP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. 2006; RR 7: 1-18.
- 22- Update: Prevention of Hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travellers. Updated recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR* 2007; 56 (41) : 1080-1084
- 23- Franco E, Vitiello G. Vaccination strategies against hepatitis A in Southern Europe. *Vaccine* 2003; 21: 696-7.
- 24- Vaccin contre l'hépatite A in Guide Canadien d'Immunsation. 7^{ème} édition; 2006 pp 232-42.

- 25- Dagan R, Leventhal A, Anis E et al. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddler. *J Am Med Assoc* 2005; 294: 202-10.
- 26- Domingez A, Salleras L, Carmona G et al. Effectiveness of a mass hepatitis A vaccination program in preadolescents. *Vaccine*. 2003; 21: 698-701
- 27- Hendricks G, Van Herck K, Vorsters A, Wiersma S, Shapiro C, Andrus JK, Roper AM, Shouval D, Ward W, Van Damme P. Has the time come to control hepatitis A globally? Matching prevention to the changing epidemiology. *J. Viral Hep* 2008; 15 (Suppl 2): 1-15
- 28- Postma MJ, Bos JM, Beutels P, Schithuis H, Van Den Hoek JAR. Pharmaco-economic evaluation of targeted hepatitis a vaccination for children of ethnic minorities in Amsterdam (the Netherlands). *Vaccine* 2004; 22: 1862-7
- 29- Sonder JGB, Bovée LPMG, Baayen TD, Coutinho RA, Van Den Hoek JAR. Effectiveness of a hepatitis A vaccination program for migrant children in Amsterdam; The Netherlands. 1992-2004. *Vaccine* 2006; 24: 4962-8.
- 30- Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008 (à l'attention des professionnels de santé). *BEH* 2008 / n°25-26.
- 31- Chambost H, Doncarli A, Bertrand M-A, Briquel M-E, Gay V, Pincemaille O et al. Implementation of a hepatitis A prevention policy in haemophiliacs : results from the French cohort. *Haemophilia* 2007; 13: 712-21.