

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)

Mise à jour des recommandations concernant l'utilisation du vaccin contre l'hépatite A

PROTÉGER LES CANADIENS CONTRE LES MALADIES

**PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS,
À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.**

— Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:
Update on the recommended use of Hepatitis A vaccine

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2015

Date de publication : Mai 2016

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca.

Cat. : HP40-155/2016E-PDF
ISBN : 978-0-660-05284-7
Pub. : 160028

PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ci-après appelée l'Agence) des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par le fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire de l'information contenue dans la présente déclaration du CCNI	5
I. Introduction	6
II. Méthodologie	6
III. Épidémiologie de l'hépatite A	7
IV. Vaccins	9
V. Recommandations	12
VI. Priorités en matière de surveillance.....	14
Tableaux.....	15
Liste des abréviations	39
Remerciements.....	40
Références	41

SOMMAIRE DE L'INFORMATION CONTENUE DANS LA PRÉSENTE DÉCLARATION DU CCNI

Les faits saillants suivants font ressortir l'information importante pour les vaccinateurs. Veuillez consulter le reste de la présente déclaration pour obtenir plus de précisions.

1. Quoi

L'utilisation d'un vaccin contre l'hépatite A (HA) est recommandée pour l'immunisation préexposition des personnes présentant un risque d'infection accru ou une HA grave, ainsi que pour la prophylaxie post-exposition des contacts familiaux et des contacts étroits réceptifs des cas avérés ou présumés d'HA, des collègues et clients des personnes infectées qui manipulent des aliments, et lorsque l'HA touche les employés et les participants des centres de garde d'enfants ou des écoles maternelles.

2. Qui

Pour l'immunisation préexposition, un vaccin contre l'HA peut être administré sur les sujets de six mois et plus.

Pour la prophylaxie post-exposition, à moins qu'il soit contre-indiqué ou indisponible, le vaccin contre l'HA est recommandé de préférence aux immunoglobulines (Ig) pour les sujets de six mois et plus.

L'immunisation avec le vaccin contre l'HA peut être envisagée pour tous les sujets recevant, à plusieurs reprises, des facteurs de coagulation dérivés du plasma.

3. Comment

Pour la prophylaxie post-exposition dans les 14 jours suivant l'exposition d'adultes réceptifs de 60 ans et plus qui sont des contacts familiaux ou étroits d'un cas, les Ig peuvent être administrées en plus du vaccin contre l'HA.

Pour la prophylaxie post-exposition de sujets réceptifs souffrant d'une maladie chronique du foie, les Ig doivent être administrées dans les 14 jours suivant l'exposition, en plus du vaccin contre l'HA.

4. Pourquoi

La gravité de l'HA s'accroît avec l'âge. Les enfants de moins de six ans sont généralement asymptomatiques ou présentent les signes d'une HA bénigne sans ictère. Ils représentent une source d'infection importante, en particulier pour les contacts familiaux et les autres contacts étroits. Chez les enfants plus âgés et les adultes, l'HA est généralement symptomatique. Les personnes plus âgées et les sujets souffrant d'une maladie chronique du foie ou d'affections liées à l'immunodépression sont exposés à un risque accru d'évolution vers une insuffisance hépatique fulminante entraînant la mort.

I. INTRODUCTION

Le CCNI recommande l'immunisation préexposition des sujets présentant un risque d'infection accru ou souffrant d'une HA grave, conformément à la définition du *Guide canadien d'immunisation* (GCI). Bien qu'il ne soit pas autorisé pour les enfants de moins de 12 mois au Canada, le vaccin contre l'HA a déjà été utilisé dans certaines collectivités des Premières Nations sur des sujets de 6 mois et plus et sur des nourrissons se déplaçant dans des zones à risque élevé.

Pour la prophylaxie post-exposition, le CCNI recommande que le vaccin contre l'HA soit administré aux contacts familiaux et aux contacts étroits des cas avérés ou présumés d'HA, aux collègues et clients des personnes infectées qui manipulent des aliments, et lorsque l'HA touche les employés et les participants des centres de garde d'enfants ou des écoles maternelles. Le CCNI recommande l'utilisation d'immunoglobulines (Ig) humaines dans les cas où la protection contre l'infection par le virus de l'hépatite A est requise en plus ou en l'absence de l'immunisation avec le vaccin contre l'HA. Comme Santé Canada ne réglemente pas la teneur précise en anticorps de l'HA dans les Ig, il peut y avoir une baisse des concentrations d'anticorps de l'HA en raison de niveaux plus faibles d'anticorps dans l'ensemble de la population, qui sont attribuables à une réduction des taux d'infection naturelle.

La présente déclaration servira de mise à jour sur les déclarations précédentes et fournit les données probantes qui ont été utilisées pour déterminer le calendrier de vaccination le plus approprié pour un vaccin à composant anti-HA, et ce, de la façon suivante :

- en présentant une analyse des données probantes sur l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin contre l'HA lorsqu'il est administré à des nourrissons de 6 à 12 mois, et des recommandations pour l'immunisation de sujets de ce groupe d'âge;
- en examinant les données probantes relatives à l'administration du vaccin contre l'HA à des sujets atteints de troubles hématologiques bénins;
- en étudiant les données probantes concernant la prophylaxie post-exposition chez les sujets souffrant d'une maladie chronique du foie et chez les adultes de 50 ans et plus.

II. MÉTHODOLOGIE

Le groupe de travail sur l'hépatite (GTH) du CCNI a analysé les questions clés concernant le calendrier de vaccination actuellement recommandé pour les vaccins à composant anti-HA homologués au Canada, en tenant particulièrement compte de l'immunogénicité et de l'innocuité du vaccin administré à des nourrissons de 6 à 12 mois. Sous sa supervision, un conseiller médical de l'Agence a effectué une synthèse des connaissances. À l'aide des mots clés « hépatite A » et « vaccin », des études évaluant l'innocuité, l'immunogénicité et l'utilité du vaccin à composant anti-HA inactivé chez les nourrissons immunisés âgés de 6 à 12 mois ont été trouvées et analysées. Après l'évaluation critique de chacune des études, des tableaux récapitulatifs comprenant des cotes de qualité des données probantes ont été préparés avec la hiérarchie méthodologique du CCNI (Tableaux 6 et 7).

Le CCNI a étudié des éléments tels que la population cible, l'innocuité, l'immunogénicité, l'efficacité potentielle et réelle des vaccins, les calendriers de vaccination, ainsi que d'autres aspects de la stratégie et des principes d'immunisation généraux pour l'utilisation de ce vaccin. Le président du groupe de travail sur l'hépatite du CCNI et un conseiller médical de l'Agence

ont présenté les données et les recommandations proposées au CCNI. Après l'examen des données probantes et la tenue de consultations lors de la réunion du CCNI le 4 février 2015, les membres de ce dernier ont voté des recommandations précises. On trouvera dans la présente mise à jour une description des considérations pertinentes, des justifications des décisions et des lacunes dans les connaissances.

III. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'HÉPATITE A

La gravité de l'HA s'accroît avec l'âge et varie. En effet, l'HA peut être une maladie asymptomatique ou une maladie bénigne de courte durée, mais aussi une maladie gravement invalidante durant plusieurs mois. Les enfants de moins de six ans sont généralement asymptomatiques ou présentent les signes d'une HA bénigne sans ictère. Ils représentent une source d'infection importante, en particulier pour les contacts familiaux et autres contacts étroits. Chez les enfants plus âgés et les adultes, l'HA est généralement symptomatique; la majorité des sujets présentant des signes d'anorexie, de nausée, de fatigue, de fièvre et d'ictère durant habituellement moins de deux mois. Les personnes plus âgées et les sujets souffrant d'une maladie chronique du foie ou d'affections liées à l'immunodépression sont exposés à un risque accru d'évolution vers une insuffisance hépatique fulminante entraînant la mort⁽¹⁻⁵⁾.

Bien qu'environ 25 % des cas adultes soient hospitalisés au Canada, les décès résultant de l'HA sont rarement signalés. Entre 2006 et 2010, seuls huit décès résultant de l'HA ont été signalés aux statistiques de l'état civil : cinq sujets de 60 ans et plus, deux sujets ayant entre 55 et 59 ans, et un sujet ayant entre 40 et 44 ans. D'après les données canadiennes disponibles, le taux de létalité des sujets ayant entre 40 et 59 ans est estimé à 0,94 %, et celui des sujets de 60 ans et plus à 2,2 %. Ces données sont comparables à celles des États-Unis d'Amérique, où le taux de létalité est de 0 à 0,3 % pour les sujets de 39 ans et moins, de 0,8 % pour les sujets ayant entre 40 et 59 ans, et de 2,6 % pour les sujets de 60 ans et plus^(6, 7).

L'HA est une maladie à déclaration obligatoire dans toutes les provinces et tous les territoires du Canada. À l'échelle nationale, les cas d'HA sont signalés par l'intermédiaire du Système canadien de surveillance des maladies à déclaration obligatoire⁽⁸⁾ et du Programme national de surveillance des maladies entériques (PNSME)^(9, 10). Les données relatives aux hospitalisations sont recueillies par l'entremise de la Base de données sur la morbidité hospitalière (BDMH) de l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS). Le nombre de cas d'HA signalés, leur taux d'incidence, ainsi que le taux d'hospitalisation et le taux de létalité annuels moyens de l'HA par groupe d'âge sont indiqués dans les Tableaux 1 et 2.

Des renseignements sur la séroprévalence des anticorps de l'HA au Canada peuvent être consultés dans des études de recherche publiées et dans le premier cycle (2007 à 2009) de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS)^(3, 11-13). D'après les données de l'ECMS, la prévalence des anticorps de l'HA a été estimée à 17,3 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : de 11,5 à 23,0) chez les sujets âgés de 14 à 19 ans; à 28,9 % (IC à 95 % : de 21,2 à 36,7) chez les sujets âgés de 20 à 39 ans; à 43,4 % (IC à 95 % : de 37 à 49,7) chez les sujets âgés de 40 à 59 ans; et à 62,5 % (IC à 95 % : de 56,6 à 68,3) chez les sujets âgés de 60 à 79 ans. Dans une autre étude sur la séroprévalence effectuée à l'échelle nationale auprès de sujets non vaccinés nés au Canada, Scheifele *et al.* ont décelé des anticorps de l'HA chez 2,6 % (IC à 95 % : de 0,5 à 7,4) des sujets âgés de 18 à 29 ans; 6,1 % (IC à 95 % : de 2,8 à 11,2) des sujets âgés de 30 à 39 ans; 11,4 % (IC à 95 % : de 6,9 à 15,9) des sujets âgés de 40 à 49 ans; 26,4 % (IC à 95 % : de 19,9 à 32,9) des sujets âgés de 50 à 59 ans; et 45,9 % (IC à 95 % : de 39,3 à 53,7) des sujets âgés de 60 à 69 ans. Une étude menée par

Duval *et al.* a fait état d'une prévalence d'anticorps de l'HA de 2,7 % (IC à 95 % : de 1,9 à 3,9) chez les sujets âgés de 8 à 13 ans⁽³⁾. À l'heure actuelle, aucun renseignement n'est disponible au sujet de la séroprévalence de l'HA chez les enfants de moins de 12 mois.

Tableau 1. Taux d'incidence, taux d'hospitalisation et taux de létalité annuels moyens de l'HA par groupe d'âge

	Taux d'incidence annuel moyen (2006-2012) ¹ pour 100 000 personnes	Taux d'hospitalisation annuel moyen (2006-2010) ²	Taux de létalité moyen (2006-2010) ³
< 1 an	0,43	0 %	0 %
1-4 ans	1,62	16 %	0 %
5-9 ans	2,24	12 %	0 %
10-14 ans	1,61	27 %	0 %
15-19 ans	1,23	24 %	0 %
20-24 ans	1,24	19 %	0 %
25-29 ans	1,02	18 %	0 %
30-39 ans	0,81	26 %	0 %
40-59 ans	0,57	31 %	0,94 %
60 ans et plus	0,65	30 %	2,20 %
Total	0,94	24 %	0,49 %

¹ Taux d'incidence pour 100 000 personnes d'après les cas signalés au Système canadien de surveillance des maladies à déclaration obligatoire.

² Taux calculé d'après une comparaison du nombre d'hospitalisations dues à l'HA signalées par l'entremise de la BDMH de l'ICIS et du nombre de cas d'HA signalés au Système canadien de surveillance des maladies à déclaration obligatoire.

³ Taux calculé d'après une comparaison du nombre de décès dus à l'HA signalés aux statistiques de l'état civil et du nombre de cas d'HA signalés au Système canadien de surveillance des maladies à déclaration obligatoire.

Tableau 2. Nombre de cas d'HA signalés au Système canadien de surveillance des maladies à déclaration obligatoire entre 2006 et 2012, par groupe d'âge

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total
< 1 an	2	1	3	0	1	2	2	11
1-4 ans	37	15	21	12	19	35	26	165
5-9 ans	72	31	38	26	33	52	30	282
10-14 ans	67	34	23	22	22	29	30	227
15-19 ans	31	22	26	17	29	39	28	192
20-24 ans	38	20	26	25	33	35	22	199
25-29 ans	29	25	23	22	23	24	18	164
30-39 ans	62	28	35	46	37	30	19	257
40-59 ans	94	65	56	58	47	42	37	399
60 ans et plus	44	56	47	48	32	36	34	297
Total	476	297	298	276	276	324	246	

L'HA est la maladie évitable par la vaccination la plus répandue chez les voyageurs. La plage estimée de risque d'HA chez les voyageurs réceptifs se rendant dans des pays en développement est de 0,1/1 000 à 1/1 000 par mois. Le risque peut être bien plus élevé pour les

voyageurs ayant un faible budget, les bénévoles du milieu humanitaire, et les immigrants qui rendent visite à des amis et à des proches dans leur pays d'origine, car il se peut qu'ils mangent dans des conditions moins hygiéniques. Des renseignements supplémentaires au sujet de l'incidence et de la répartition de la maladie sont disponibles dans le chapitre du GCI sur le vaccin contre l'HA⁽¹⁴⁾.

IV. VACCINS

Il n'y a eu aucune modification en ce qui concerne les vaccins actuellement autorisés et disponibles au Canada. Des renseignements supplémentaires sur les types de vaccins à composant anti-HA autorisés au Canada et leur contenu sont fournis dans le GCI (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-hepa-fra.php>)⁽¹⁴⁾.

IV.1 Efficacité potentielle et réelle

Aucune étude sur l'efficacité potentielle et réelle du vaccin à composant anti-HA chez les enfants de 6 à 12 mois n'a été trouvée lors de la recherche documentaire.

IV.2 Immunogénicité

Le groupe de travail sur l'hépatite et le CCNI ont analysé un total de huit études comportant des participants de moins d'un an. Un examen complet de ces études, de leurs méthodologies et des mesures des résultats est présenté dans le Tableau 3a. En outre, deux synopsis de rapports d'études cliniques confidentielles ont été fournis par le fabricant du vaccin. Il a été déterminé que les renseignements provenant des synopsis analysés étaient compatibles avec les autres données publiées revues par le groupe de travail sur l'hépatite.

Dans un essai comparatif randomisé mené par Bell *et al.*⁽¹⁵⁾, les réactions immunitaires de 82 nourrissons vaccinés avec le vaccin contre l'HA à 6 et 12 mois (groupe 1) ont été comparées à celles d'enfants vaccinés à 12 et 18 mois ou à 15 et 21 mois (groupes 2 et 3 respectivement). La réponse sérologique (la proportion d'enfants atteignant la séroprotection définie par les auteurs de l'étude par un titre ≥ 33 mUI/ml [milli-unité internationale/ml] et des valeurs de concentration moyenne géométrique [CMG]) a été analysée en fonction du statut des anticorps de l'HA de la mère. Après réception de la première dose de vaccin, tous les enfants de tous les groupes ont atteint la séroprotection et l'ont maintenue pendant toute la période d'essai, sauf deux enfants du groupe 1 nés de mères porteuses d'anticorps anti-virus de l'HA. Tandis qu'aucune différence statistiquement significative n'a été relevée en ce qui concerne la CMG des enfants des trois groupes nés de mères non porteuses d'anticorps anti-virus de l'HA, une CMG nettement inférieure à celle des enfants des groupes 2 et 3 a été observée chez les enfants du groupe 1 nés de mères porteuses d'anticorps anti-virus de l'HA, et ce, pour tous les prélèvements. Une analyse par sous-groupe a mis en évidence des valeurs de CMG supérieures après la deuxième dose de vaccin chez les nourrissons du groupe 1 nés de mères réceptives, par rapport aux nourrissons nés de mères séropositives. Ces différences au sein des sous-groupes n'ont pas été observées dans les groupes 2 et 3. Au moment d'interpréter les résultats de l'étude, il est important de noter le nombre relativement petit de participants dans le groupe 1, le seuil de titre d'anticorps de l'HA séroprotecteurs utilisé par les auteurs et le fait que, dans la zone géographique où l'étude a été menée, le taux d'incidence de l'HA est élevé et l'âge moyen des mères est bas.

Les résultats de l'étude de Bell *et al.* ont été remis en évidence par Sharapov *et al.*⁽¹⁶⁾, qui ont utilisé un seuil d'inclusion d'anticorps protecteurs plus faible (titre ≥ 10 mUI/ml) que dans l'étude

d'origine. Même si un seuil de séroprotection inférieur a entraîné l'atteinte, par tous les participants, de la séroprotection un mois après la deuxième dose, des valeurs de CMG plus faibles ont été observées à tout moment chez les enfants du groupe 1 par rapport aux enfants des groupes 2 et 3, ainsi que chez les enfants nés de mères porteuses d'anticorps anti-virus de l'HA par rapport aux enfants nés de mères non porteuses d'anticorps anti-virus de l'HA. À 10 ans, tous les enfants sauf 7 % des enfants du groupe 1 nés de mères non porteuses d'anticorps anti-virus de l'HA, 11 % des enfants du groupe 1 nés de mères porteuses d'anticorps anti-virus de l'HA et 4 % des enfants du groupe 3 nés de mères porteuses d'anticorps anti-virus de l'HA avaient maintenu leurs titres d'anticorps protecteurs.

Un essai clinique mené par Lagos *et al.*⁽¹⁷⁾ a aussi évalué la réaction immunitaire des enfants nés de mères porteuses d'anticorps anti-virus de l'HA. Dans cette étude, 91 enfants séropositifs ont reçu la première dose de vaccin contre l'HA lorsqu'ils avaient 6 mois, soit en même temps que d'autres vaccins systématiques pour les nourrissons, soit deux semaines après ces vaccins. La deuxième dose a été administrée à l'âge de 12 mois. Un mois après la première dose, la séroprotection (définie par un titre ≥ 20 mUI/ml) a été atteinte par tous les participants, et les deux groupes ont connu une augmentation de 22 fois leurs valeurs de titre moyen géométrique des anticorps (TMG).

Dans une étude similaire, Stojanov *et al.*⁽¹⁸⁾ ont réparti au hasard 619 nourrissons devant se faire administrer le vaccin contre l'HA séparément des vaccins systématiques (à 7 et 13 mois) ou en même temps que ces vaccins (à 6 et 12 mois). La comparaison des nourrissons en fonction du statut des anticorps de l'HA avant vaccination (titre d'anticorps protecteurs ≥ 10 mUI/ml) a mis en évidence une réaction avant et après la dose de rappel d'une magnitude similaire, mais des valeurs de TMG nettement inférieures chez les nourrissons qui étaient, au départ, séropositifs. Un mois après la deuxième dose, tous les nourrissons avaient atteint des titres d'anticorps protecteurs, indépendamment du statut initial des anticorps de l'HA.

Letson *et al.*⁽¹⁹⁾ ont évalué la réaction immunitaire de 123 nourrissons répartis au hasard en fonction du statut des anticorps de l'HA de la mère. Ces nourrissons ont reçu le vaccin contre l'HA à 2, 4 et 6 mois (nourrissons nés de mères porteuses d'anticorps anti-virus de l'HA et non porteuses d'anticorps anti-virus de l'HA) ou à 8 et 10 mois (12 nourrissons nés de mères porteuses d'anticorps anti-virus de l'HA). Dans le dernier groupe, aucune différence statistique n'a été observée dans les titres séroprotecteurs (titre d'anticorps > 20 mUI/ml) à 15 mois chez les nourrissons qui étaient séronégatifs ($n = 3$) et ceux qui étaient séropositifs ($n = 9$) au moment de la vaccination (128 mUI/ml contre 72 mUI/ml, $p = 0,41$).

Lopez *et al.*⁽²⁰⁾ ont mené une étude sur 131 nourrissons, qui ont reçu trois doses de vaccin contre l'HA à 2, 4 et 6 mois ou une dose à 6 mois, et une dose de rappel entre 15 et 18 mois. Les titres séroprotecteurs (≥ 20 mUI/ml) ont été atteints par 30 participants ayant reçu le vaccin initial à 6 mois, un mois après la vaccination primaire et la vaccination de rappel, indépendamment du statut des anticorps avant la vaccination (10 % étaient séronégatifs au moment de l'inscription). Une augmentation de 34 fois les valeurs de CMG avant et après la dose de rappel a aussi été observée chez ces participants.

Usonis *et al.*⁽²¹⁾ ont évalué la réaction immunitaire de 60 enfants après l'administration de la première dose du vaccin contre l'HA entre 5 et 10 mois ou entre 4 et 7 ans, avec une dose de rappel 12 mois plus tard. La moitié des 26 nourrissons ayant reçu une dose de rappel étaient séronégatifs (séroprotection définie par un titre d'anticorps ≥ 20 mUI/ml) avant la vaccination primaire. Tous les nourrissons ont atteint et maintenu des titres d'anticorps séroprotecteurs pendant toute la durée de l'étude, indépendamment de la présence d'anticorps maternels, sans

qu'il y ait de différence statistiquement significative entre les titres d'anticorps des groupes au mois 12. Même si l'augmentation des valeurs de TMG après la vaccination de rappel chez les nourrissons ne possédant pas d'anticorps maternels était environ quatre fois supérieure à celle des nourrissons possédant des anticorps maternels au départ, tous les nourrissons ont atteint des titres d'anticorps plus de cinquante fois supérieurs à ceux considérés comme protecteurs par les auteurs de l'étude.

Dans une étude sur 1 084 enfants, Nolan *et al.*⁽²²⁾ ont comparé les réactions immunitaires de 218 enfants ayant reçu 2 doses de vaccin contre l'HA entre 11 et 13 mois à celles d'enfants ayant reçu la première dose de vaccin contre l'HA entre 15 et 18 mois ou entre 23 et 25 mois. Tous les enfants de tous les groupes d'âge ont atteint des titres séroprotecteurs (≥ 15 mUI/ml) un mois après la deuxième dose. Les auteurs ont observé que la réponse sérologique basée sur les valeurs de CMG était équivalente chez les sujets présentant une réponse au vaccin dans les groupes d'âge de 11 à 13 mois et de 23 à 25 mois.

Les données concernant l'immunogénicité du vaccin contre l'HA chez les adultes de plus de 40 ans sont limitées⁽²³⁻²⁵⁾. Dans une étude, Briem *et al.*⁽²⁵⁾ ont comparé les réactions immunitaires de 200 adultes de 20 à 39 ans (groupe 1) et de 40 à 62 ans (groupe 2). Même si, 15 jours après la vaccination, le groupe 1 a atteint des taux de réponse sérologique supérieurs aux taux du groupe 2 (90 % contre 77 %), un taux de séropositivité de 97 % (titre ≥ 20 mUI/ml) a été observé dans les deux groupes un mois après la vaccination. Dans une autre étude, D'Acromont *et al.*⁽²³⁾ ont comparé les réactions immunitaires de 53 adultes de 18 à 45 ans et de 16 adultes de 50 à 60 ans; ils ont observé un taux de séropositivité (titre ≥ 20 mUI/ml) plus élevé dans le groupe d'âge plus jeune (100 % contre 70 %). Enfin, dans une étude de Scheifele *et al.*⁽²⁴⁾ dans laquelle une dose pédiatrique de vaccin contre l'HA (HAVRIX^{MD} pédiatrique) a été administrée à 57 adultes ayant entre 40 et 61 ans, la séroprotection (titre ≥ 20 mUI/ml) a été atteinte par 89 % des participants un mois après la première vaccination, et par tous les participants un mois après l'administration de la deuxième dose.

Trois études⁽²⁶⁻²⁸⁾ évaluant l'immunogénicité du vaccin contre l'HA chez les sujets souffrant d'une maladie chronique du foie ont été examinées par le GTH. Dans une étude, Keeffe *et al.*⁽²⁶⁾ ont comparé les réactions immunitaires d'adultes en santé et d'adultes souffrant d'une maladie chronique du foie. Bien qu'il y ait eu une corrélation entre l'étendue des dommages au foie chez les participants et la réaction immunitaire au vaccin, il a été observé que les valeurs de CMG et les taux de séroconversion (titre ≥ 33 mUI/ml) après la première dose de vaccin contre l'HA étaient statistiquement inférieurs chez les adultes souffrant d'une maladie chronique du foie. De même, dans une étude menée par Dumont *et al.*⁽²⁷⁾ sur 22 adultes souffrant d'insuffisance hépatique ou ayant subi une transplantation hépatique, les taux de séroconversion de 0 % et de 50 % étaient respectivement nettement inférieurs à ceux observés par le passé chez les sujets en santé. Dans un autre essai comparatif non randomisé mené par Fereirra *et al.*⁽²⁸⁾, des taux de séroconversion statistiquement inférieurs ($p < 0,05$) ont été observés chez les enfants de 1 à 16 ans souffrant d'insuffisance hépatique chronique (76 %), par rapport aux enfants en santé du même âge (94 %).

Il est important de noter que, bien que l'immunité au virus de l'HA ait, par convention, été établie à un titre d'anticorps (immunoglobulines G [IgG]) anti-virus de l'HA de plus de 10 à 20 mUI/ml (selon l'immuno-essai utilisé), la limite inférieure absolue du titre d'anticorps protecteurs n'a pas été déterminée⁽²⁾. Il est aussi important de noter qu'il a été observé, dans l'ensemble, que les titres d'anticorps à la suite de l'immunisation étaient inférieurs à ceux entraînés par l'infection naturelle^(15, 16, 19). Les études disponibles ont principalement évalué les réactions immunitaires des enfants nés de mères ayant développé des anticorps à la suite d'une infection naturelle au

virus de l'HA. Par conséquent, la possibilité d'extrapoler les résultats de ces études pour les appliquer à des enfants nés de mères vaccinées porteuses d'anticorps anti-virus de l'HA est limitée.

Un examen de toutes les études portant sur l'immunogénicité, de leurs méthodologies et des mesures des résultats est présenté dans les Tableaux 3a, 4 et 5.

IV.3 Innocuité

Les données concernant l'innocuité du vaccin contre l'HA chez les nourrissons de 6 à 12 mois ont été prises dans six des études analysées. Un examen de toutes ces études, de leurs méthodologies et des mesures des résultats est présenté dans le Tableau 3b. Les renseignements supplémentaires provenant de deux synopsis de rapports d'études cliniques confidentielles, fournis par un fabricant de vaccin étaient cohérents avec les autres études analysées. Une analyse supplémentaire de données relatives à l'innocuité, rendue disponible par l'Agence n'a pas indiqué de préoccupations au sujet de l'innocuité du vaccin contre l'HA à tout âge. Moins de dix REC sur des nourrissons de 6 à 12 mois ont été soumis au Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI) entre janvier 2011 et juin 2014, la plupart portant sur un vaccin à composant anti-HA administré en même temps que les vaccins systématiques pour les nourrissons. Cependant, il est important de noter que comme le nombre réel de sujets de ce groupe d'âge ayant été immunisés est inconnu, les données obtenues par l'entremise du SCSESSI doivent être interprétées avec prudence.

Comme pour l'innocuité et la réactogénicité des vaccins contre l'HA chez les sujets plus âgés, les événements indésirables les plus souvent signalés chez les nourrissons âgés de 6 à 12 mois étaient des réactions au point d'injection; la majorité des symptômes étant décrits comme peu graves ou modérés et disparaissant 1 à 2 jours après la vaccination.

V. RECOMMANDATIONS

Tout comme les résultats obtenus dans les essais cliniques sur des enfants de plus de 12 mois, toutes les études analysées ont systématiquement indiqué que la vaccination des nourrissons âgés de 6 à 12 mois avec des vaccins contre l'HA inactivés est immunogène et inoffensive. Après l'administration de deux doses, la séroprotection (définie par les auteurs de l'étude) a été atteinte, indépendamment de l'âge, du calendrier utilisé ou de l'état sérologique de l'HA à l'origine. Lorsque le vaccin a été administré à des nourrissons séronégatifs, la réaction immunitaire et les titres d'anticorps à long terme étaient comparables à ceux atteints à la suite d'une immunisation à un âge plus avancé. Chez tous les nourrissons nés de mères séropositives, malgré les titres d'anticorps plus faibles qui ont été observés à la suite de l'immunisation, la dose de rappel a provoqué une réponse anamnétique forte, ce qui suggère une bonne sensibilisation et un potentiel de mémoire immunitaire établi malgré les interférences avec les anticorps maternels. Cependant, à cause des taux de séropositivité anti-HA très faibles dus à l'infection naturelle des femmes en âge de procréer au Canada, il est peu probable que de possibles préoccupations concernant les interférences des anticorps maternels représentent un problème réel. Les recommandations 1 à 3 concernent les produits ayant été homologués pour une utilisation sur des enfants d'un an.

Recommandation 1 : Le vaccin contre l'HA peut être administré à des nourrissons d'au moins six mois qui présentent un risque d'infection accru ou une HA grave. (*Recommandation du CCNI de catégorie B*)

Les nourrissons souffrant d'une maladie sous-jacente du foie dont la cause est idiopathique, métabolique, infectieuse ou cholestatique peuvent faire partie des nourrissons présentant un risque accru d'infection grave à l'HA. Les nourrissons nés au Canada qui voyagent dans des pays où l'HA est endémique, y compris les enfants nés au Canada de néo-Canadiens retournant dans leur pays d'origine pour rendre visite à des amis ou de la famille, peuvent être exposés à un risque accru d'infection à l'HA.

Recommandation 2 : Le vaccin contre l'HA peut être administré à des nourrissons d'au moins six mois qui sont des contacts familiaux de sujets présentant un risque d'infection accru ou une HA grave. (*Recommandation du CCNI de catégorie B*)

Recommandation 3 : Pour la prophylaxie post-exposition, à moins qu'il soit contre-indiqué ou indisponible, le vaccin contre l'HA est recommandé de préférence aux Ig pour les sujets en santé de six mois et plus. (*Recommandation du CCNI de catégorie B*)

Étant donné que la teneur en anticorps de l'HA dans les Ig est censée diminuer avec le temps à cause des titres d'anticorps plus faibles au sein de la population (dus à des taux d'infection naturelle plus faibles) et que le profil d'innocuité du vaccin à composant anti-HA inactivé est excellent, l'immunisation est préférable à l'administration d'un produit dérivé du sang.

Recommandation 4 : L'immunisation avec le vaccin contre l'HA peut être envisagée pour tous les sujets recevant, à plusieurs reprises, des facteurs de coagulation dérivés du plasma. (*Recommandation du CCNI de catégorie I*)

Le traitement par solvant-détergent (S-D) utilisé pour préparer les concentrés de facteurs de coagulation dérivés du plasma n'inactive pas le virus de l'HA de manière fiable. Cependant, il n'y a pas eu dans le passé de preuve de la transmission de l'HA par les facteurs de coagulation dérivés du plasma au Canada, et le risque de transmission par transfusion est très faible puisque tout le plasma utilisé subit un test de dépistage de l'HA. À cause d'une possibilité théorique d'infection, l'immunisation des sujets recevant d'importantes quantités de facteurs de coagulation dérivés du plasma pourrait être envisagée. Au Canada, les monographies des produits dérivés du plasma (S-D) utilisés dans le traitement des maladies nécessitant le remplacement de facteurs de coagulation comprennent des recommandations pour l'immunisation avec le vaccin contre l'HA.

Recommandation 5 : Pour la prophylaxie post-exposition dans les 14 jours suivant l'exposition d'adultes réceptifs de 60 ans et plus qui sont des contacts familiaux ou étroits d'un cas, les Ig peuvent être administrées en plus du vaccin contre l'HA. (*Recommandation du CCNI de catégorie I*)

Les sujets qui n'ont pas d'antécédents vaccinaux ou de maladie sont réceptifs aux infections par le virus de l'HA. Les données probantes suggèrent une baisse de la réponse immunogène au vaccin contre l'HA, ainsi qu'une hausse des hospitalisations et des taux de létalité liés à l'HA, en fonction du vieillissement. Toutefois, en raison de l'incertitude considérable concernant la valeur ajoutée d'une immunisation passive sur l'issue de la maladie (incluant la teneur en anticorps de l'HA dans les Ig), de la prévalence élevée des anticorps de l'HA dans les groupes d'âge plus avancé et du peu de cas de complications liées aux infections par le virus de l'HA

chez les sujets de 60 ans et plus, la décision d'inclure des Ig pour la prophylaxie post-exposition doit être prise au cas par cas. Étant donné le manque de données appuyant les avantages des Ig lorsqu'elles sont administrées après les 14 jours, il n'existe aucune recommandation pour leur utilisation après cette période. La prophylaxie post-exposition avec vaccin uniquement est recommandée lors des interventions en cas d'éclosion.

Recommandation 6 : Pour la prophylaxie post-exposition de sujets réceptifs souffrant d'une maladie chronique du foie, les Ig doivent être administrées dans les 14 jours suivant l'exposition, en plus du vaccin contre l'HA. (*Recommandation du CCNI de catégorie B*)

En raison du risque de maladie sévère et d'une réaction immunitaire sous-optimale au vaccin contre l'HA chez les sujets immunocompromis et atteints d'une maladie chronique du foie, les immunoglobulines sont recommandées pour fournir une protection immédiate contre une infection par le virus de l'HA jusqu'à ce qu'une réponse active au vaccin soit produite. Étant donné le manque de données appuyant les avantages des Ig lorsqu'elles sont administrées après les 14 jours, il n'existe aucune recommandation pour leur utilisation après cette période.

VI. PRIORITÉS EN MATIÈRE DE SURVEILLANCE

- Surveillance épidémiologique améliorée fournissant de l'information sur l'incidence des infections par le virus de l'HA, stratifiée selon les facteurs de risque et les groupes d'âge, ainsi que des données sur la gestion post-exposition des cas d'HA et des contacts.
- Surveillance améliorée de la sécurité des nourrissons immunisés de moins d'un an.
- Études sur la protection de longue durée, y compris sur la durabilité des anticorps et la persistance d'une mémoire immunitaire.
- Études sur l'efficacité post-exposition et l'échec vaccinal ou l'éclosion de la maladie après l'injection d'une dose de vaccin par rapport à l'injection de deux doses.
- Études visant à déterminer l'importance d'une baisse de titres post-immunisation et des anticorps anti-virus de l'HA dans un contexte de protection contre l'infection clinique.
- Études sur l'efficacité des Ig utilisées au Canada pour la prévention de l'HA.

TABLEAUX

Tableau 3a : Sommaire des données probantes sur l'immunogénicité des vaccins inactivés contre l'HA destinés aux nourrissons âgés de 6 à 11 mois

DÉTAILS DES ÉTUDES				RÉSUMÉ		
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
Bell BP, Negus S, Fiore AE, Plotnik J, Dhotre KB, Williams J, Shapiro CN, McMahon BJ. <i>Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in infants and young children</i> . <i>Pediatr Infect Dis J</i> . Févr. 2007;26(2):116-22. ⁽¹⁵⁾	HAVRIX ^{MD} Glaxo SmithKline Biologicals, 720 unités ELISA par dose Voie intramusculaire (IM), cuisse Autres vaccins administrés aux nourrissons âgés de 6 mois : HB DCaT Hib VPI	Essai comparatif randomisé de phase IV à simple insu et duocentrique Alaska, É.-U. Séropositivité définie par un titre ≥ 33 mUI/ml Statut d'anticorps déterminé lors du premier vaccin (au départ), puis aux mois 1, 7 et 12. Tous les enfants sont soumis à des tests à l'âge de 13 mois pour évaluer les réactions aux vaccins systématiques recommandés.	N = 248 participants Groupe 1 (n = 82) : participants vaccinés à l'âge de 6 et 12 mois Groupe 2 (n = 83) : participants vaccinés à l'âge de 12 et 18 mois Groupe 3 (n = 78) : participants vaccinés à l'âge de 15 et 21 mois (témoin) Vaccin contre l'HA administré en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons appropriés selon le groupe d'âge 79 % des participants de l'étude étaient Autochtones d'Alaska, ou avaient de telles origines.	Les participants de tous les groupes étaient séropositifs après la deuxième dose, sauf les nourrissons du groupe 1 dont la mère est immunisée (94 %; 34/36). Aucune différence statistiquement significative de CMG, peu importe le moment, entre le groupe 3 et le groupe 2 ou le groupe 1 chez les enfants dont la mère est non porteuse d'anticorps anti-virus de l'HA. Différences statistiquement significatives de CMG, à tout moment, entre le groupe 1 et le groupe 2 ou le groupe 3 chez les enfants dont la mère est porteuse d'anticorps anti-virus de l'HA ($p < 0,05$). Aucune différence observée en réaction aux vaccins systématiques administrés. Nourrissons dont la mère est porteuse d'anticorps anti-HA <u>Groupe 1; n = 36 (% de nourrissons séropositifs; CMG en mUI/ml [IC à 95 %]) :</u> <i>Au départ</i> : 94 %; 295 (184-473) <i>1 mois après la première dose</i> : 94 %; 173 (109-272) <i>1 mois après la deuxième dose</i> : 94 %; 794 (488-1 293)	Niveau I	Passable

DÉTAILS DES ÉTUDES				RÉSUMÉ		
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
				<p>6 mois après la deuxième dose : 94 %; 229 (143-367)</p> <p><u>Groupe 2; n = 34 (% de nourrissons séropositifs; CMG en mUI/ml [IC à 95 %]) :</u></p> <p>Au départ : 15 %; 18,7 (15,5-22,7)</p> <p>1 mois après la première dose : 64 %; 44,7 (31,6-63,2)</p> <p>1 mois après la deuxième dose : 100 %; 2 296 (1 719-3 068)</p> <p>6 mois après la deuxième dose : 100 %; 698 (499-976)</p> <p><u>Groupe 3; n = 38 (% de nourrissons séropositifs; CMG en mUI/ml [IC à 95 %]) :</u></p> <p>Au départ : 3 %; 15,6 (8,8-16,3)</p> <p>1 mois après la première dose : 68 %; 70,2 (42,8-115,2)</p> <p>1 mois après la deuxième dose : 100 %; 2 715 (2 073-3 557)</p> <p>6 mois après la deuxième dose : 100 %; 909 (633-1 306)</p> <p>Nourrissons dont la mère est non porteuse d'anticorps anti-HA</p> <p><u>Groupe 1; n = 46 (CMG en mUI/ml) :</u></p> <p>1 mois après la première dose : 54 %; 49,0 (33,6-71,5)</p> <p>1 mois après la deuxième dose : 100 %; 2 083 (1 462-2 967)</p> <p>6 mois après la deuxième dose : 100 %; 727 (527-1 003)</p> <p><u>Groupe 2; n = 49 (CMG en mUI/ml) :</u></p> <p>1 mois après la première dose : 60 %; 54,0 (37,5-77,9)</p> <p>1 mois après la deuxième dose : 100 %; 3 166 (2 413-4 156)</p> <p>6 mois après la deuxième dose : 100 %; 937 (719-1 221)</p>		

DÉTAILS DES ÉTUDES				RÉSUMÉ		
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
				<p>Groupe 3; n = 45 (CMG en mUI/ml) :</p> <p>1 mois après la première dose : 73 %; 64,6 (46,1-90,6)</p> <p>1 mois après la deuxième dose : 100 %; 3 153 (2 450-4 059)</p> <p>6 mois après la deuxième dose : 100 %; 933 (711-1 224)</p>		
Lagos R, Munoz A, R. Dumas, S. Pichon, B. Zambrano, M. Levine, E. Vidor <i>Immunological priming of one dose of inactivated hepatitis A vaccine given during the first year of life in presence of maternal antibodies.</i> Vaccine, 21 (2003), pp. 3730-3733 ⁽¹⁷⁾	<p>Avaxim^{MD} pédiatrique, Aventis Pasteur, 80 unités d'antigène de l'HA par dose IM, deltoïde</p> <p>Autres vaccins administrés aux nourrissons âgés de 6 mois : DTC à germes entiers Hib VPO</p> <p>Autres vaccins administrés aux nourrissons âgés de 12 mois : ROR</p>	<p>Étude descriptive de phase II, ouverte et multicentrique</p> <p>Santiago, Chili</p> <p>Séropositivité définie par un titre ≥ 20 mUI/ml</p>	<p>N = 103 participants</p> <p>Groupe 1 : participants vaccinés à l'âge de 6,5 et 12 mois (2 semaines après la vaccination systématique à l'âge de 6 mois)</p> <p>Groupe 2 : participants vaccinés à l'âge de 6 et 12 mois, au même moment que la vaccination systématique</p>	<p>88 % des participants étaient séropositifs au début de l'étude.</p> <p><u>Groupe 1; n = 43 (% de nourrissons séropositifs: TMG en mUI/ml [IC à 95 %]) :</u></p> <p><u>Au départ : 100 % (91,8-100); 353 (264-470)</u></p> <p>1 mois après la première dose : 100 % (91,8-100); 173 (236-362)</p> <p>Avant la deuxième dose : 100 % (91,8-100); 77,6 (63,8-94,4)</p> <p>1 mois après la deuxième dose : 100 % (91,8-100); 1 731 (1 198-2 501)</p> <p><u>Groupe 2; n = 48 (% de nourrissons séropositifs: TMG en mUI/ml [IC à 95 %]) :</u></p> <p><u>Au départ : 100 % (92,6-100); 293 (200-430)</u></p> <p>1 mois après la première dose : 100 % (92,6-100); 278 (215-359)</p> <p>Avant la deuxième dose : 100 % (92,3-100); 76 (60,3-95,7)</p> <p>1 mois après la deuxième dose : 100 % (92,3-100); 1 866 (1250-2786)</p> <p>Un rapport de TMG d'immunisation avant et après la dose de rappel supérieur à 22 a été observé dans les deux groupes.</p>	Niveau III	Médiocre

DÉTAILS DES ÉTUDES				RÉSUMÉ		
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
López EL, Contrini MM, Xifró MC, Cattaneo MA, Zambrano B, Dumas R, Rouyre N, Weber F. <i>Hepatitis A vaccination of Argentinean infants: comparison of two vaccination schedules</i> . Vaccine. 2 janv. 2007; 25(1):102-8. Epub 28 juil. 2006. ⁽²⁰⁾	Avaxim ^{MC} pédiatrique, Aventis Pasteur, 80 unités d'antigène de l'HA par dose IM, cuisse	Essai comparatif randomisé de phase II, monocentrique, à double insu et de non-infériorité (schéma posologique de 4 contre 2 doses) Buenos Aires, Argentine Séropositivité définie par un titre ≥ 20 mUI/ml	N = 131 participants Groupe 1 : 3 doses, à l'âge de 2, 4 et 6 mois, et une dose de rappel entre 15 et 18 mois Groupe 2 : 1 dose à l'âge de 6 mois et une dose de rappel entre 15 et 18 mois	Séronégativité avant l'immunisation Groupe 2; n = 5 (% de nourrissons séropositifs; CMG en mUI/ml [IC à 95 %]) : <i>Au départ</i> : 0; 11,9 (6,46-21,7) <i>1 mois après la dose de rappel</i> : 100 %; 5 970 (1 404-25 358) Séropositivité avant l'immunisation Groupe 2; n = 55 (% de nourrissons séropositifs; CMG en mUI/ml [IC à 95 %]) : <i>Au départ</i> : 100 % (93,9-100); 3 637 (2 712-4 878) <i>1 mois après la première dose</i> : 100 % (93,5-100); 248 (193-321) <i>1 mois avant la dose de rappel</i> : 91 % (79,3-96,9) <i>1 mois après la dose de rappel</i> : 100 % (92,5-100); 1 687 (1 148-2 479)	Niveau I	Passable
Nolan T, Bernstein H, Blatter MM, Bromberg K, Guerra F, Kennedy W, Pichichero M, Senders SD, Trofa A, Collard A, Sullivan DC, Descamps D. <i>Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with</i>	HAVRIX ^{MD} , GSK Biologicals, 720 unités ELISA par dose IM, cuisse Autres vaccins administrés aux nourrissons selon le calendrier : DCaT Hib	Étude ouverte, non randomisée et multicentrique; distribution basée sur l'âge et l'historique de vaccination 70 % des participants de l'étude venaient des États-Unis Séropositivité définie par un titre d'anticorps	N = 1 084 participants Groupe 1 (de 11 à 13 mois) : 2 doses de vaccin contre l'HA administrées à 6 mois d'écart Groupe 2 (de 15 à 18 mois) : 2 doses de vaccin contre l'HA administrées à 6 mois d'écart Groupe 3 (de 15 à 18 mois) : 2 doses	Groupe 1; n = 218 (% de nourrissons séropositifs; CMG en mUI/ml [IC à 95 %]) : <i>Au départ</i> : 6,4 %; 8,4 <i>1 mois après la première dose</i> : 88,8 %; 46,1 <i>1 mois après la deuxième dose</i> : 100 %; 1 412 Groupe 2; n = 200 (% de nourrissons séropositifs; CMG en mUI/ml [IC à 95 %]) : <i>Au départ</i> : 2 %; 7,6 <i>1 mois après la première dose</i> : 89,2 %; 58,1 <i>1 mois après la deuxième dose</i> : 100 %, 1 635,4	Niveau II-1	Passable

DÉTAILS DES ÉTUDES				RÉSUMÉ		
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
<i>diphtheria-tetanus-acellular pertussis and haemophilus influenzae type B vaccines to children less than 2 years of age</i> . Pediatrics. Sept. 2006; 118(3):e602-9. ⁽²²⁾		<p>≥ 15 mUI/ml</p> <p>Réponse sérologique déterminée par la conversion de séronégatif à séropositif, ou par le maintien ou la hausse de titres d'anticorps si le sujet était déjà séropositif</p> <p>La CMG d'anticorps anti-virus de l'HA entre les groupes est considérée comme équivalente si l'IC à 95 % inclus dans le protocole a des limites définies de [0,5; 2,0].</p>	<p>de vaccin contre l'HA administrées à 6 mois d'écart, et 1 dose de DCaT et de Hib au mois 0</p> <p>Groupe 4 (de 15 à 18 mois) : DCaT et Hib au mois 0, et 2 doses de vaccin contre l'HA administrées aux mois 1 et 7</p> <p>Groupe 5 (de 23 à 25 mois) : 2 doses de vaccin contre l'HA administrées à 6 mois d'écart</p>	<p>Groupe 3; n = 131 (% de nourrissons séropositifs; CMG en mUI/ml [IC à 95 %]) :</p> <p><i>Au départ</i> : 1,5 %; 7,7</p> <p><i>1 mois après la première dose</i> : 84,6 %; 40,5</p> <p><i>1 mois après la deuxième dose</i> : 100 %, 1 498,3</p> <p>Groupe 4; n = 115 (% de nourrissons séropositifs; CMG en mUI/ml [IC à 95 %]) :</p> <p><i>Au départ</i> : 1,7 %; 7,6</p> <p><i>1 mois après la deuxième dose</i> : 100 %, 1 492,5</p> <p>Groupe 5; n = 211 (% de nourrissons séropositifs; CMG en mUI/ml [IC à 95 %]) :</p> <p><i>Au départ</i> : 3,8 %; 7,9</p> <p><i>1 mois après la première dose</i> : 96,2 %; 85,3</p> <p><i>1 mois après la deuxième dose</i> : 100 %, 1 910,7</p> <p>Équivalence des CMG d'anticorps anti-virus de l'HA chez les sujets répondants après la première dose de vaccin contre l'HA (objectif secondaire de l'étude) démontrée entre le groupe 1 et le groupe 5 (rapport de CMG : 0,62; IC à 95 % : 0,51-0,75)</p>		
Sharapov UM, Bulkow LR, Negus SE, Spradling PR, Homan C,	HAVRIX ^{MD} , Glaxo SmithKline Biologicals, 720 unités ELISA par dose	Essai comparatif randomisé de phase IV à simple insu et	N = 197 participants disponibles pour l'étude de suivi; n = 82 participants ayant reçu un vaccin	Dans le groupe 1, tous les enfants dont la mère est non porteuse d'anticorps anti-virus de l'HA sont demeurés séropositifs pendant 3 ans. À l'âge de 5, 7 et 10 ans, la séroprotection est disparue chez 3 %, 5 % et 7 % des enfants. Tous les enfants	Niveau I	Passable

DÉTAILS DES ÉTUDES				RÉSUMÉ		
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
Drobeniuc J, Bruce M, Kamili S, Hu DJ, McMahon BJ. <i>Persistence of hepatitis A vaccine induced seropositivity in infants and young children by maternal antibody status: 10-year follow-up.</i> Hepatology. 2012 Aug;56(2):516-22. doi: 10.1002/hep.25687. Epub 11 juin 2012. ⁽¹⁶⁾	IM, cuisse	duocentrique Étude de suivi à long terme (Bell <i>et al.</i> , 2007) Alaska, É.-U. Séropositivité définie par un titre ≥ 10 mUI/ml Statut d'anticorps déterminé 1 et 6 mois après la deuxième dose, puis à l'âge de 3, 5, 7 et 10 ans.	contre l'HA à l'âge de 6 mois Groupe 1 : nourrissons vaccinés à l'âge de 6 et 12 mois; Groupe 2 : nourrissons vaccinés à l'âge de 12 et 18 mois; Groupe 3 : nourrissons (témoins) vaccinés à l'âge de 15 et 21 mois. Vaccin contre l'HA administré en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons appropriés selon le groupe d'âge 96 % des participants de l'étude étaient Autochtones d'Alaska, ou avaient de telles origines.	des groupes 2 et 3 sont demeurés séropositifs pendant la période de suivi de 10 ans. Valeurs de CMG systématiquement inférieures entre le groupe 1 et les groupes 2 et 3; différence statistiquement significative uniquement chez les enfants dont la mère est porteuse d'anticorps anti-virus de l'HA. Valeurs de CMG inférieures chez les enfants dont la mère est porteuse d'anticorps anti-virus de l'HA, dans tous les groupes; cela est uniquement significatif pendant les trois premières périodes. Nourrissons dont la mère est porteuse d'anticorps anti-HA <u>Groupe 1 (% de nourrissons séropositifs: CMG en mUI/ml [IC à 95 %]) :</u> 1 mois après la deuxième dose : 100 %; 646 (370-1 127) 6 mois après la deuxième dose : 100 %; 233 (144-376) À l'âge de 3 ans : 100 %; 115 (63-178) À l'âge de 5 ans : 99 %; 65 (46-91) À l'âge de 7 ans : 98 %; 46 (32-64) À l'âge de 10 ans : 89 %; 29 (20-40) <u>Groupe 2 (% de nourrissons séropositifs: CMG en mUI/ml [IC à 95 %]) :</u> 1 mois après la deuxième dose : 100 %; 988 (528-1 849) 6 mois après la deuxième dose : 100 %; 3 993 (229-696) À l'âge de 3 ans : 100 %; 422 (207-886) À l'âge de 5 ans : 100 %; 156 (73-331) À l'âge de 7 ans : 100 %; 105 (52-210)		

DÉTAILS DES ÉTUDES				RÉSUMÉ		
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
				<p>À l'âge de 10 ans : 100 %; 79 (42-150)</p> <p><u>Groupe 3 (% de nourrissons séropositifs; CMG en mUI/ml [IC-95 %]) :</u></p> <p>1 mois après la deuxième dose : 100 %; 1 690 (1 093-2 611)</p> <p>6 mois après la deuxième dose : 100 %; 504 (291-873)</p> <p>À l'âge de 3 ans : 100 %; 400 (220-730)</p> <p>À l'âge de 5 ans : 98 %; 65 (91-271)</p> <p>À l'âge de 7 ans : 97 %; 46 (60-155)</p> <p>À l'âge de 10 ans : 96 %; 29 (38-138)</p> <p>Nourrissons dont la mère est non porteuse d'anticorps anti-HA</p> <p><u>Groupe 1 (% de nourrissons séropositifs; CMG en mUI/ml) :</u></p> <p>1 mois après la deuxième dose : 100 %; 1 177 (843-1 642)</p> <p>6 mois après la deuxième dose : 100 %; 421 (314-566)</p> <p>À l'âge de 3 ans : 100 %; 214 (141-325)</p> <p>À l'âge de 5 ans : 97 %; 103 (68-156)</p> <p>À l'âge de 7 ans : 95 %; 63 (42-95)</p> <p>À l'âge de 10 ans : 93 %; 51 (35-74)</p> <p><u>Groupe 2 (% de nourrissons séropositifs; CMG en mUI/ml) :</u></p> <p>1 mois après la deuxième dose : 100 %; 1 558 (1 107-2 193)</p> <p>6 mois après la deuxième dose : 100 %; 547 (405-739)</p> <p>À l'âge de 3 ans : 100 %; 585 (428-801)</p> <p>À l'âge de 5 ans : 100 %; 262 (185-372)</p> <p>À l'âge de 7 ans : 100 %; 154 (107-221)</p> <p>À l'âge de 10 ans : 100 %; 107 (79-143)</p> <p><u>Groupe 3 (% de nourrissons séropositifs; CMG en mUI/ml) :</u></p> <p>1 mois après la deuxième dose : 100 %; 1 568 (1 175-2 092)</p>		

DÉTAILS DES ÉTUDES				RÉSUMÉ		
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
				<p>6 mois après la deuxième dose : 100 %; 599 (468-766)</p> <p>À l'âge de 3 ans : 100 %; 514 (363-730)</p> <p>À l'âge de 5 ans : 100 %; 190 (137-263)</p> <p>À l'âge de 7 ans : 100 %; 137 (102-184)</p> <p>À l'âge de 10 ans : 100 %; 97 (71-133)</p>		
<p>Stojanov S, Liese JG, Belohradsky BH, Vandermeulen C, Hoppenbrouwers K, Van der Wielen M, Van Damme P, Georges B, Dupuy M, Scemama M, Watson M, Fiquet A, Stek JE, Golm GT, Schödel FP, Kuter BJ; HEXAVAC/VAQTA Study Group. <i>Administration of hepatitis A vaccine at 6 and 12 months of age concomitantly with hexavalent (DTaP-IPV-PRP approximately T-HBs) combination vaccine.</i> Vaccine. 23 oct. 2007; 25(43):7549-58. Epub 4 sept. 2007.⁽¹⁸⁾</p>	<p>VAQTA, Merck, 25 mUI/dose IM</p> <p>Vaccins hexavalents : DCaT VPI Hib HB</p>	<p>Essai comparatif randomisé, ouvert et multicentrique</p> <p>Belgique et Allemagne</p> <p>Séropositivité définie par un titre ≥ 10 mUI/ml</p> <p>Séropositivité au départ déterminée à l'âge de 2 mois</p>	<p>N = 619</p> <p>Groupe 1 (séparé) : Vaccin hexavalent à l'âge de 2, 4, 6 et 12 mois, et une dose de vaccin contre l'HA à l'âge de 7 et 13 mois.</p> <p>Groupe 2 (concomitant) : Vaccin hexavalent à l'âge de 2, 4, 6 et 12 mois, et une dose de vaccin contre l'HA à l'âge de 6 et 12 mois.</p>	<p><u>Nourrissons séronégatifs</u></p> <p>Groupe 1; n = 153 (% de nourrissons séropositifs; TMG en mUI/ml) : <i>Au départ</i> : S.O. <i>Avant la deuxième dose</i> : 100 % (97,7-100); 187 (162-217) <i>1 mois après la deuxième dose</i> : 100 % (97,7-100); 3 380 (2 977-3 838)</p> <p>Groupe 2; n = 145 (% de nourrissons séropositifs; TMG en mUI/ml) : <i>Au départ</i> : S.O. <i>1 mois après la première dose</i> : 91 % (85,2-95,1); 35,7 (31,2-40,8) <i>Avant la deuxième dose</i> : 99,3 % (96,3-100); 165 (141-193) <i>1 mois après la deuxième dose</i> : 100 % (97,6-100); 2 637 (2 279-3 051)</p> <p><u>Nourrissons séropositifs</u></p> <p>Groupe 1; n = 80 (% de nourrissons séropositifs; TMG en mUI/ml) : <i>Au départ</i> : 100 % (95,7-100); 952 (603-1 505) <i>1 mois après la première dose</i> : 71,3 % (60-80,8); 53,6 (35,1-81,9) <i>Avant la deuxième dose</i> : 98,6 % (92,7-100); 123 (98,2-155) <i>1 mois après la deuxième dose</i> : 100 % (95,5-100); 2 137 (1 591-2 870)</p>	Niveau I	Passable

DÉTAILS DES ÉTUDES				RÉSUMÉ		
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
				<p>Groupe 2; n = 80 (% de nourrissons séropositifs; TMG en mUI/ml) :</p> <p>Au départ : 100 % (95,7-100); 433 (274-684)</p> <p>1 mois après la première dose : 100 % (95,5-100); 86 (66,7-111)</p> <p>Avant la deuxième dose : 98,7 % (93-100); 112 (86,1-145)</p> <p>1 mois après la deuxième dose : 100 % (95,4-100); 1 361 (994-1 864)</p>		
<p>Usonis V, Bakasenas V, R. Valentelis, G. Katiliene, D. Vidzeniene, C. Herzog</p> <p><i>Antibody titers after primary and booster vaccination of infants and young children with a virosomal hepatitis A vaccine (Epaxal).</i> Vaccine, 21 (2003), pp. 4588-4592⁽²¹⁾</p>	<p>Epaxal, Berna Biotech Ltd., RIA (dosage radio-immunologique) ≥ 500 unités d'antigènes du virus de l'HA; IM, cuisse (nourrissons) ou deltoïde (enfants)</p>	<p>Étude pilote monocentrique, ouverte et non contrôlée</p> <p>Lituanie</p> <p>Séropositivité définie par un titre ≥ 20 mUI/ml</p>	<p>N = 60</p> <p>Groupe 1 (nourrissons) : une dose de vaccin contre l'HA entre 5 et 10 mois, et une dose de rappel 12 mois plus tard.</p> <p>Groupe 2 (enfants) : une dose de vaccin contre l'HA entre 4 et 7 ans, et une dose de rappel 12 mois plus tard.</p>	<p><u>Nourrissons séropositifs</u></p> <p>Groupe 1; n = 16 (% de nourrissons séropositifs; TMG en mUI/ml [IC à 95 %]) :</p> <p>Au départ : 130 (91-186)</p> <p>1 mois après la première dose : 100 %; 204 (136-306)</p> <p>Avant la deuxième dose : 100 (56-179)</p> <p>1 mois après la deuxième dose : 100 %; 1 185 (747-1 879)</p> <p><u>Nourrissons séronégatifs</u></p> <p>Groupe 1; n = 14 (% de nourrissons séropositifs; TMG en mUI/ml [IC à 95 %]) :</p> <p>Au départ : 4 (3-5)</p> <p>1 mois après la première dose : 100 %; 169 (109-259)</p> <p>Avant la deuxième dose : 180 (100-324)</p> <p>1 mois après la deuxième dose : 100 %; 4 341 (2 736-6 885)</p> <hr/> <p>Groupe 2; n = 30 (% de nourrissons séropositifs; TMG en mUI/ml) :</p> <p>Au départ : 4 (3-5)</p> <p>1 mois après la première dose : 100 %; 126 (94-169)</p>	Niveau III	Passable

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
				Avant la deuxième dose :108 (73-162) 1 mois après la deuxième dose : 100 %; 2 542 (1 834-3 522)		
Letson GW, Shapiro CN, Kuehn D, Gardea C, Welty TK, Krause DS, et al. <i>Effect of maternal antibody on immunogenicity of hepatitis A vaccine in infants.</i> J Pediatr 2004;144(3):327-32. ⁽¹⁹⁾	HAVRIX ^{MD} , Glaxo SmithKline Biologicals, 360 unités ELISA par dose IM, cuisse Vaccin HB	Étude randomisée, prospective et à simple insu États-Unis Nourrissons amérindiens Séropositivité définie par un titre ≥ 20 mUI/ml	N = 123 Groupe 1 Nourrissons dont la mère est non porteuse d'anticorps anti-virus de l'HA; vaccin contre l'HA à l'âge de 2, 4 et 6 mois Groupe 2 Nourrissons dont la mère est porteuse d'anticorps anti-virus de l'HA; vaccin contre l'HA à l'âge de 2, 4 et 6 mois Groupe 3 Nourrissons dont la mère est porteuse d'anticorps anti-virus de l'HA; vaccin contre l'HB à l'âge de 2, 4 et 6 mois; vaccin contre l'HA à l'âge de 8 et 10 mois	Résultats disponibles pour seulement 12 nourrissons du groupe 3 lors du suivi à l'âge de 15 mois; 9 nourrissons (75 %) avaient un titre séroprotecteur avant la première dose. Aucune différence statistiquement significative entre les taux d'anticorps, après immunisation, chez les nourrissons avec ou sans anticorps protecteurs au moment de l'administration du premier vaccin contre l'HA.	Niveau I	Médiocre

Tableau 3b : Sommaire des données probantes sur l'innocuité des vaccins inactivés contre l'HA destinés aux nourrissons âgés de 6 et 11 mois

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
Bell BP, Negus S, Fiore AE, Plotnik J, Dhotre KB, Williams J, Shapiro CN, McMahon BJ. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in infants and young children. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> Févr. 2007;26(2):116-22. ⁽¹⁵⁾	HAVRIX ^{MD} Glaxo SmithKline Biologicals, 720 unités ELISA par dose IM, cuisse Autres vaccins administrés aux nourrissons âgés de 6 mois : HB DCaT Hib VPI	Essai comparatif randomisé de phase IV et duocentrique Alaska, États-Unis Douleur, rougeur ou tuméfaction, peu importe le point d'injection; fièvre, signes d'irritabilité, ou autres maladies ou changements de comportement, observés pendant 3 jours après la vaccination	N = 248 participants; n = 82 participants ayant reçu un vaccin contre l'HA à l'âge de 6 mois Nourrissons : Groupe 1 vaccinés à l'âge de 6 et 12 mois; Groupe 2 vaccinés à l'âge de 12 et 18 mois; Groupe 3 (témoin) vaccinés à l'âge de 15 et 21 mois Vaccin contre l'HA administré en même temps que d'autres vaccins pour nourrissons appropriés selon le groupe d'âge 79 % des participants de l'étude étaient Autochtones	Les événements indésirables sollicités les plus souvent signalés étaient la douleur au point d'injection (20-32 %), la somnolence (17-34 %) et l'agitation (18-30 %); la majorité des symptômes se sont résorbés en 1 ou 2 jours après la vaccination. Une fièvre d'une durée de 1 jour a été signalée par 12 % des participants ayant reçu une dose de vaccin; une fièvre d'au moins 3 jours était rare (0-6 %). Aucune différence entre les trois groupes n'a été notée.	Niveau I	Passable

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
			d'Alaska, ou avaient de telles origines.			
López EL, Contrini MM, Xifró MC, Cattaneo MA, Zambrano B, Dumas R, Rouyrre N, Weber F. <i>Hepatitis A vaccination of Argentinean infants: comparison of two vaccination schedules</i> . Vaccine. 2 janv. 2007; 25(1):102-8. Epub 28 juil. 2006. ⁽²⁰⁾	Avaxim ^{MC} pédiatrique, Aventis Pasteur, 80 unités ELISA par dose IM, cuisse	Essai comparatif randomisé de phase II, monocentrique et à double insu Buenos Aires, Argentine Réactions locales et systémiques, et événements observés quotidiennement pendant 7 jours après les injections. Tous les événements médicaux se produisant dans les 28 jours suivant les vaccinations étaient notés, et les événements indésirables graves étaient signalés, peu importe le moment où ils se produisaient au cours de	N = 131 nourrissons; n = 59 participants sensibilisés seulement à l'âge de 6 mois Groupe 1 : 3 doses, à l'âge de 2, 4 et 6 mois, et une dose de rappel entre 15 et 18 mois Groupe 2 : 1 dose à l'âge de 6 mois et une dose de rappel entre 15 et 18 mois	La douleur au point d'injection était la réaction locale la plus fréquente dans les deux groupes, avec 42 cas signalés (42 événements sur un total de 59). Les taux de réactions locales étaient semblables dans les groupes 1 et 2 après la dose de rappel, soit 14,5 % et 12,5 %, respectivement. À l'exception d'un cas de douleur grave dans chaque groupe après la première injection et la dose de rappel, toutes les réactions locales étaient décrites comme peu graves ou modérées. La fièvre était la réaction systémique la plus fréquente dans les deux groupes, de 14,8 % à 25,8 % dans le groupe 1 et de 11,5 % à 17,5 % dans le groupe 2 après les premières doses.	Niveau I	Passable

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
		l'étude.				
Nolan T, Bernstein H, Blatter MM, Bromberg K, Guerra F, Kennedy W, Pichichero M, Senders SD, Trofa A, Collard A, Sullivan DC, Descamps D. <i>Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with diphtheria-tetanus-acellular pertussis and haemophilus influenzae type B vaccines to children less than 2 years of age.</i> Pediatrics. Sept. 2006; 118(3):e602-9. ⁽²²⁾	HAVRIX ^{MD} , GSK Biologicals, 720 unités ELISA par dose IM, cuisse Autres vaccins administrés aux nourrissons selon le calendrier : DCaT Hib	Étude ouverte, non randomisée et multicentrique avec distribution basée sur l'âge et l'historique de vaccination 70 % des participants de l'étude venaient des États-Unis Les événements indésirables locaux sollicités incluaient une douleur, une tuméfaction et une rougeur au point d'injection 3 jours après l'immunisation. Événements indésirables systémiques sollicités : la somnolence, la fièvre (température corporelle rectale de > 38,0 °C),	N = 1 084 participants; n = 243 participants âgés de 11 à 13 mois (groupe 1) Groupe 1 (de 11 à 13 mois) : 2 doses de vaccin contre l'HA administrées à 6 mois d'écart Groupe 2 (de 15 à 18 mois) : 2 doses de vaccin contre l'HA administrées à 6 mois d'écart Groupe 3 (de 15 à 18 mois) : 2 doses de vaccin contre l'HA administrées à 6 mois d'écart, et 1 dose de DCaT et de Hib au mois 0 Groupe 4 (de 15 à 18 mois) : DCaT et Hib au mois 0, et 2 doses de vaccin contre l'HA administrées aux mois 1 et 7	La rougeur était l'événement indésirable sollicité le plus fréquent dans le groupe 1. Les taux d'événements indésirables de catégorie 3 au point d'injection étaient faibles et semblables dans chaque groupe. L'événement indésirable général sollicité le plus fréquent dans tous les groupes était l'irritabilité (46,5 % dans le groupe 1). Les taux d'événements indésirables généraux sollicités de catégorie 3 étaient faibles (0,8 % dans le groupe 1).	Niveau II-1	Passable

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
		l'irritabilité et la perte d'appétit 3 jours après l'immunisation. Tous les événements indésirables non sollicités se produisant 1 mois après l'administration d'une dose de vaccin étaient notés, peu importe leur gravité et l'existence ou non d'un lien causal avec la vaccination.	Groupe 5 (de 23 à 25 mois) : 2 doses de vaccin contre l'HA administrées à 6 mois d'écart			
Stojanov S, Liese JG, Belohradsky BH, Vandermeulen C, Hoppenbrouwers K, Van der Wielen M, Van Damme P, Georges B, Dupuy M, Scemama M, Watson M, Fiquet A, Stek JE, Golm GT, Schödel FP, Kuter BJ; HEXAVAC/VAQTA Study Group.	VAQTA, Merck & Co, 25 unités ELISA par dose IM Vaccins hexavalents administrés selon le calendrier : DCaT VPI Hib HB	Étude ouverte, randomisée et multicentrique Belgique et Allemagne Des douleurs, rougeurs tuméfactions et sensations de chaleur au point d'injection signalées, mais non mesurées; les autres	N = 619 Groupe 1 (séparé) : Vaccin hexavalent à l'âge de 2, 4, 6 et 12 mois, et une dose de vaccin contre l'HA à 7 et 13 mois. Groupe 2 (concomitant) : Vaccin hexavalent à l'âge de 2, 4, 6 et 12 mois, et une dose de vaccin contre l'HA à 6 et 12 mois.	L'incidence des réactions observées au point d'injection du vaccin contre l'HA était généralement similaire entre les deux groupes (8,9 % contre 10,0 % après la première dose et 7,1 % contre 12,5 % après la deuxième dose dans les groupes 1 et 2, respectivement). Après la visite à l'âge de 6 mois, des événements systémiques étaient signalés par 39,9 % des sujets du groupe 1 et 42,7 % des sujets du groupe 2. Après la visite à l'âge de 12 mois, des événements systémiques étaient signalés par 43,0 % des sujets du groupe 1 et 41,7 % des sujets du groupe 2.	Niveau I	Passable

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
Administration of hepatitis A vaccine at 6 and 12 months of age concomitantly with hexavalent (DTaP-IPV-PRP approximately T-HBs) combination vaccine. Vaccine. 23 oct. 2007; 25(43):7549-58. Epub 4 sept. 2007. ⁽¹⁸⁾		réactions au point d'injection signalées lorsqu'elles étaient observées dans les 4 jours suivant l'injection. Des températures rectales prises lors des 4 jours suivant chaque dose de vaccin; les autres événements indésirables non sollicités étaient notés pendant les 14 jours suivant la vaccination. Ont aussi été notés tous les événements indésirables graves ou liés à la vaccination se produisant dans les 15 jours suivant les vaccins et jusqu'à 30 jours après la dernière dose, jusqu'au prochain vaccin, ou jusqu'à la dernière visite		Dans l'ensemble, dans les 14 jours suivant les 3 premières visites de vaccination, la fièvre était signalée par 21,8 % des sujets du groupe 1 et 21,3 % des sujets du groupe 2. Après la visite à l'âge de 12 mois, 34,2 % des sujets du groupe 1 et 30,2 % des sujets du groupe 2 ont signalé une fièvre. Le vaccin contre l'HA a été administré seul uniquement lors des visites à 7 et 13 mois, après lesquelles 22,1 % et 22,9 % des sujets, respectivement, ont signalé une fièvre.		

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
		d'étude.				
Usonis V, Bakasenas V, R. Valentelis, G. Katiliene, D. Vidzeniene, C. Herzog <i>Antibody titers after primary and booster vaccination of infants and young children with a virosomal hepatitis A vaccine (Epaxal).</i> Vaccine, 21 (2003), pp. 4588-4592 ⁽²¹⁾	Epaxal, Berna Biotech Ltd., RIA (dosage radio-immunologique) ≥ 500 unités d'antigènes du virus de l'HA; IM, cuisse (nourrissons) ou deltoïde (enfants)	Étude pilote monocentrique, ouverte et non contrôlée Lituanie Réactions systémiques et locales sollicitées, notamment une douleur/sensibilité, une tuméfaction/enflure, une dureté/induration, une rougeur > 5 mm, une fatigue, une perte d'appétit et une température élevée (tous les sujets), un mal de tête, une nausée, une arthralgie (enfants), des pleurs constants et une irritabilité (nourrissons), notées pendant une période de 4 jours. Les	N = 60 Groupe 1 (nourrissons) : une dose de vaccin hexavalent entre 5 et 10 mois, et une dose de rappel 12 mois plus tard. Groupe 2 (enfants) : une dose de vaccin hexavalent entre 4 et 7 ans, et une dose de rappel 12 mois plus tard.	Chez les enfants et nourrissons, les événements locaux sollicités les plus fréquents : une douleur/sensibilité (jusqu'à 14,7 %) et une tuméfaction/enflure (jusqu'à 7,4 %). Un nourrisson et un enfant ont subi une hausse de leur température corporelle, au-dessus de 38,5 °C, après la première dose, mais pas après la dose de rappel.	Niveau III	Passable

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
		experts cliniques ont consigné les événements indésirables non sollicités qui ont été signalés et observés au départ, puis aux mois 1, 12 et 13.				
Letson GW, Shapiro CN, Kuehn D, Gardea C, Welty TK, Krause DS, <i>et al. Effect of maternal antibody on immunogenicity of hepatitis A vaccine in infants.</i> J Pediatr 2004;144(3):327-32. ⁽¹⁹⁾	HAVRIX ^{MD} , Glaxo SmithKline Biologicals, 360 unités ELISA par dose IM, cuisse Vaccin HB	Étude clinique randomisée, prospective et à simple insu États-Unis Nourrissons amérindiens Séropositivité définie par un titre ≥ 20 mUI/ml	Groupe 1 Nourrissons dont la mère est non porteuse d'anticorps anti-virus de l'HA; vaccin contre l'HA à l'âge de 2, 4 et 6 mois Groupe 2 Nourrissons dont la mère est porteuse d'anticorps anti-virus de l'HA; vaccin contre l'HA à l'âge de 2, 4 et 6 mois Groupe 3 Nourrissons dont la mère est porteuse d'anticorps anti-virus de l'HA; vaccin contre l'HB à l'âge de 2, 4 et 6 mois; vaccin contre l'HA à l'âge de 8 et 10 mois	La fréquence des événements indésirables était extrêmement rare (< 1 %; données non présentées). Il n'y a eu aucun événement indésirable grave lié aux différents vaccins utilisés dans le cadre de l'étude.	Niveau I	Médiocre

Tableau 4 : Sommaire des données probantes sur l'immunogénicité des vaccins inactivés contre l'HA destinés aux adultes

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
D'Acremont V, Herzog C, Genton B. <i>Immunogenicity and safety of a virosomal hepatitis A vaccine (Epaxal®) in the elderly.</i> J Travel Med. 2006;13(2):78-83. ⁽²³⁾	Epaxal, Berna Biotech Ltd. IM, deltoïde	Étude monocentrique, ouverte et non contrôlée Suisse Séropositivité définie par un titre ≥ 20 mUI/ml Statut d'anticorps déterminé 1 semaine avant la première dose, et 1, 6 et 12 mois après cette dose, puis 1 mois après la deuxième dose	N = 90 Groupe 1 Avant la dose de rappel, 59 adultes entre 18 et 45 ans; après la dose de rappel, 53 adultes entre 18 et 45 ans (42 adultes entre 18 et 30 ans, et 11 adultes entre 31 et 45 ans) Groupe 2 : Avant la dose de rappel, 31 adultes de 50 ans et plus; après la dose de rappel, 30 adultes de 50 ans et plus (16 adultes entre 50 et 60 ans, et 14 adultes de 60 ans et plus)	Groupe 1 (% de séropositivité; TMG en mUI/ml [IC à 95 %]) : 1 mois après la première dose : 100 %; 110 (87-140) 12 mois après la première dose : 65 (37-112) 1 mois après la deuxième dose : 2 020 (1 567-2 605) Groupe 2 (% de séropositivité; TMG en mUI/ml [IC à 95 %]) : 1 mois après la première dose : 65 %; 64 (37-112) 12 mois après la première dose : 37 (19-73) 1 mois après la deuxième dose : 1 226 (665-2 259) Lorsqu'une sous-division est effectuée en fonction des groupes d'âge de 31 à 45 ans (n = 11), de 50 à 60 ans (n = 16) et de 60 ans et plus (n = 14), les différences obtenues entre les valeurs de TMG à tout moment et la séroprotection aux mois 6, 12 et 13 ne sont pas significatives entre les sous-groupes. Lorsque le seuil plus bas de 10 mUI/ml était utilisé, tous les sujets entre 50 et 60 ans et 93 % des sujets de plus de 60 ans étaient séroprotégés au mois 1.	Niveau II-1	Médiocre
Briem H, Safary A. <i>Immunogenicity and safety in adults of hepatitis A virus vaccine</i>	Vaccin inactivé contre l'HA, SmithKline Beecham Biologicals; 1 440 unités ELISA	Étude monocentrique, ouverte et non contrôlée	N = 200 Groupe 1 (n = 134) : adultes entre 20 et	Groupe 1 (% de séropositivité; TMG en mUI/ml) : 2 semaines après la première dose : 90 %, 282 1 mois après la première dose : 97 %, 589	Niveau III	Médiocre

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
<i>administered as a single dose with a booster 6 months later. J Med Virol. 1994;44(4):443-5.</i> ⁽²⁵⁾	par dose IM, deltoïde	Islande Séropositivité définie par un titre ≥ 20 mUI/ml Statut d'anticorps déterminé 1 à 2 semaines avant la première dose, puis 2 semaines, 1, 6 et 7 mois après cette dose	39 ans Groupe 2 (n = 66) : adultes entre 40 et 62 ans Vaccins administrés aux mois 0 et 6	6 mois après la première dose : 94 %, 181 1 mois après la deuxième dose : 100 %, 3 629 Groupe 2 (% de séropositivité; TMG en mUI/ml) : 2 semaines après la première dose : 77 %, 262 1 mois après la première dose : 97 %, 357 6 mois après la première dose : 88 %, 206 1 mois après la deuxième dose : 100 %, 2 320 Taux de séropositivité considérablement plus élevés dans le groupe 1 dès le jour 15 ($p < 0,05$)		
Scheifele DW, Bjornson GJ. <i>Evaluation of inactivated hepatitis A vaccine in Canadians 40 years of age or more.</i> CMAJ. 1993 [citée le 18 oct. 2013]; 148(4):551-5. ⁽²⁴⁾	Vaccin inactivé contre l'HA, SmithKline Beecham Biologicals; 720 unités ELISA par dose IM, deltoïde	Étude monocentrique, ouverte et non contrôlée Canada Séropositivité définie par un titre ≥ 20 mUI/ml Statut d'anticorps déterminé 2 sem. avant la première dose, puis 1, 2, 6 et 7 mois après	N = 64 Adultes en santé de 40 à 61 ans Vaccins administrés aux mois 0, 1 et 6	Une séroconversion (titre ≥ 20 mUI/ml) s'est produite pour 89 % des participants de l'étude après la première dose. Tous les participants de l'étude avaient atteint un niveau d'anticorps protecteurs après la deuxième dose et sont demeurés séropositifs au mois 6 (avant la troisième dose).	Niveau III	Passable

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
		cette dose				

Tableau 5 : Sommaire des données probantes sur l'immunogénicité des vaccins inactivés contre l'HA destinés aux personnes atteintes d'une maladie chronique du foie

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ, Lindsay KL, Koff RS, Manns M, <i>et al.</i> <i>Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease.</i> <i>Hepatology.</i> 1998;27(3):881-6. ⁽²⁶⁾	HAVRIX ^{MD} , Glaxo SmithKline Biologicals, 1 440 unités ELISA par dose IM, deltoïde VHB	Étude comparative, prospective et multicentrique (8 centres) États-Unis et Europe Statut d'anticorps déterminé avant la vaccination et après celle-ci, aux mois 1, 2, 6 et 7 Séroconversion définie par un titre ≥ 33 mUI/ml dans le cas des sujets auparavant séronégatifs	N = 392 Groupe 1 (n = 185) : Adultes en santé Groupe 2 (n = 43) : Adultes atteints d'une hépatite B chronique Groupe 3 (n = 99) : Adultes atteints d'une hépatite C chronique Groupe 4 (n = 65) : Adultes atteints d'une maladie chronique du foie non virale Vaccin contre l'HA aux mois 0 et 6 Vaccin contre l'HB	Groupe 1 (% de séropositivité, CMG en mUI/ml [IC à 95 %]) : 1 mois après la première dose : 93 %, 175 (150-206) 2 mois après la première dose : 87,1 %, 100 (87-115) 6 mois après la première dose : 73,3 %, 74 (63-87) 1 mois après la deuxième dose : 98,2 %, 1 315 (1 086-1 593) Groupe 2 (% de séropositivité, CMG en mUI/ml [IC à 95 %]) : 1 mois après la première dose : 83,7 %, 93 (68-127) 2 mois après la première dose : 71,7 %, 69 (49-97) 6 mois après la première dose : 51,1 %, 43 (31-60) 1 mois après la deuxième dose : 97,7 %, 749 (519-1 080) Groupe 3 (% de séropositivité, CMG en mUI/ml [IC à 95 %]) : 1 mois après la première dose : 73,7 %, 77 (60-98)	Niveau II-1	Passable

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
			aux mois 0, 1 et 6	<p>2 mois après la première dose : 56,7 %, 46 (38-58) 6 mois après la première dose : 37,6 %, 32 (26-40) 1 mois après la deuxième dose : 94,3 %, 467 (345-631)</p> <p>Groupe 4 (% de séropositivité, CMG en mUI/ml [IC à 95 %]) : 1 mois après la première dose : 83,1 %, 112 (83-149) 2 mois après la première dose : 72,7 %, 64 (50-81) 6 mois après la première dose : 63,5 %, 44 (36-53) 1 mois après la deuxième dose : 95,2 %, 562 (403-783)</p> <p>Séroconversion statistiquement plus élevée dans le cas des adultes en santé par rapport aux sujets des groupes 3 et 4 après la première dose de vaccin contre l'HA</p> <p>Valeurs de CMG statistiquement plus élevées dans le cas des adultes en santé par rapport aux sujets des groupes 2, 3 et 4 à tout moment</p>		
Dumot JA, Barnes DS, Younossi Z, Gordon SM, Avery RK, Domen RE, <i>et al.</i> , <i>Immunogenicity of hepatitis A vaccine in decompensated liver disease</i> . Am J	HAVRIX ^{MD} , Glaxo SmithKline Biologicals, 1 440 unités ELISA par dose IM, deltoïde	Étude ouverte, prospective et monocentrique États-Unis Statut d'anticorps déterminé après la vaccination,	N = 24; 8 greffés du foie et 14 sujets souffrant d'insuffisance hépatique Vaccin contre l'HA aux mois 0 et 2	<p>Le titre d'anticorps médian au mois 2 était plus bas ($p = 0,01$) chez les greffés du foie, 0,0 mUI/ml (entre 0 et 4,0), que chez les sujets souffrant d'insuffisance hépatique, 33,5 mUI/ml (entre 0 et 528,0)</p> <p>Le taux de séroconversion était plus faible ($p = 0,02$) chez les greffés du foie (0/8) que chez les sujets souffrant d'une insuffisance hépatique (7/14)</p>	Niveau III	Médiocre

DÉTAILS DES ÉTUDES					RÉSUMÉ	
Étude	Vaccin	Modèle d'étude	Participants	Résumé des principales conclusions et des données sur les résultats	Niveau des données probantes	Qualité
Gastroenterol. 1999;94(6):1601-4. ⁽²⁷⁾		aux mois 2 et 4 Séropositivité définie par un titre ≥ 33 mUI/ml				
Ferreira CT, da Silveira TR, Vieira SM, Taniguchi A, Pereira-Lima J. <i>Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in children with chronic liver disease.</i> Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 2003;37(3):258-61. ⁽²⁸⁾	HAVRIX ^{MD} , Glaxo SmithKline Biologicals, 720 unités ELISA par dose IM, deltoïde	Étude de contrôle prospective et ouverte Brésil Statut d'anticorps déterminé après la première vaccination, aux mois 1 et 7 Séropositivité définie par un titre ≥ 15 mUI/ml	N = 89 Groupe 1 (n = 34) : enfants entre 1 et 16 ans atteints d'une maladie chronique du foie (cirrhose) Groupe 2 (n = 55) : enfants en santé entre 1 et 16 ans Vaccin contre l'HA aux mois 0 et 6	Groupe 1 (% de séropositivité, TMG en mUI/ml [IC à 95 %]) : 1 mois après la première dose : 76 %, 107,77 (65,5-177) 1 mois après la deuxième dose : 97 %, 812,4 (479-1 373) Groupe 2 (% de séropositivité, TMG en mUI/ml [IC à 95 %]) : 1 mois après la première dose : 94 %, 160,77 (122,5-219) 1 mois après la deuxième dose : 100 %, 2 344,9 (1 824-3 002)	Niveau II-1	Médiocre

Tableau 6 : Niveau de données probantes selon la conception de la recherche

I	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques comparatifs randomisés
II-1	Données probantes provenant d'essais contrôlés sans randomisation.
II-2	Données probantes provenant d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou groupe de recherche avec des mesures des résultats cliniques de l'efficacité des vaccins.
II-3	Données probantes obtenues à partir de plusieurs séries chronologiques avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires d'expériences non comparatives (comme les résultats de l'introduction des traitements à la pénicilline dans les années 1940) peuvent également être considérés à titre de données probantes.
III	Opinions d'autorités respectées fondées sur des expériences cliniques, études descriptives et rapports de cas ou rapports de comités d'experts.

Tableau 7 : Cote de qualité des preuves (validité interne)

Bonne	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui répond bien à tous les critères relatifs à la conception*.
Passable	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui ne répond pas (ou ne répond pas clairement) à au moins un des critères relatifs à la conception*, mais ne comporte aucune « lacune fatale ».
Médiocre	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui comporte au moins une « lacune fatale » relative à la conception* ou une accumulation de lacunes moins importantes faisant en sorte que les résultats de l'étude sont jugés inadéquats en vue de l'élaboration des recommandations.

* Les critères généraux propres à la méthodologie sont décrits dans l'article de Harris RP, Helfand M, Woolf SH *et al.* « Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process ». *Am J Prev Med* (2001), 20:21-35.

Tableau 8 : Recommandation du CCNI pour l'immunisation – Catégories

A	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes suffisantes pour recommander l'immunisation
B	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes acceptables pour recommander l'immunisation
C	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes contradictoires qui ne permettent pas de faire une recommandation pour ou contre l'immunisation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision
D	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes acceptables pour déconseiller l'immunisation
E	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes suffisantes pour déconseiller l'immunisation
I	Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes insuffisantes (en quantité ou en qualité) pour formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décisions

LISTE DES ABRÉVIATIONS

<i>Abréviation</i>	<i>Terme</i>
BDMH	Base de données sur la morbidité hospitalière
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CMG	Concentration moyenne géométrique d'anticorps
ECMS	Enquête canadienne sur les mesures de la santé
GCI	Guide canadien d'immunisation
GRH	Groupe de travail sur l'hépatite
HA	Hépatite A
HB	Hépatite B
IC	Interval de confiance
ICIS	Institut canadien d'information sur la santé
Ig	Immunoglobuline
IM	Voie intramusculaire
mUI/ml	milli-unité internationale/ml
PNSME	Programme national de surveillance des maladies entériques
REC	Rapport d'étude clinique
SCSESSI	Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation
S-D	Solvant-détergent
TMG	Titres moyens géométriques

REMERCIEMENTS

(Ordre alphabétique)

Membres du CCNI : D^r I. Gemmill (président), D^{re} C. Quach-Thanh (vice-présidente), D^{re} N. Dayneka, D^{re} S. Deeks, D^{re} B. Henry, M^{me} S. Marchant-Short, D^{re} M. Salvadori, D^{re} N. Sicard, D^{re} W. Vaudry, D^r D. Vinh, D^r R. Warrington.

Anciens membres du CCNI : D^{re} D. Kumar, D^r B. Seifert

Représentants de liaison : D^{re} J. Blake (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), D^r J. Brophy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), D^{re} A. Cohn (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis), D^{re} J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), D^r M. Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D^{re} C. Mah (Association canadienne de santé publique), D^{re} D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), D^{re} A. Pham-Huy (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie [AMMI] Canada), M^{me} E. Sartison (Comité canadien sur l'immunisation).

Anciens représentants de liaison : D^{re} A. Mawle (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis).

Représentants d'office : D^{re} (Capc) K. Barnes (Ministère de la Défense nationale et les Forces armées canadiennes), M^{me} G. Charos (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], Agence de la santé publique du Canada [ASPC]), D^{re} G. Coleman (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques [DPBTG], Santé Canada [SC]), D^r J. Gallivan (Direction générale des produits de santé commercialisées [DPSC], SC), M^{me} J. Pennock (CIMRI, ASPC), D^r T. Wong (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits [DGSPNI], SC).

Anciens représentants d'office : D^r J. Brooks (CIMRI, ASPC), D^r (Lcol) P. Eagan (Ministère de la Défense nationale et les Forces armées canadiennes), D^r D. Garcia (DGSPNI, SC), D^{re} B. Law (CIMRI, ASPC), M^{me} M. St-Laurent (CIMRI, ASPC).

La présente déclaration a été préparée par : D^r O. Baclic (CIMRI, ASPC), D^{re} B. Henry (CCNI), et M^{me} V. Morton (Centre des maladies infectieuses d'origine alimentaire, environnementale et zoonotique, ASPC), et approuvée par le CCNI.

Le CCNI tient également à souligner la contribution de : D^{re} M. Gale-Rowe (Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections [CLMTI], ASPC), D^r V. Gilca (Institut national de santé publique du Québec), M^{me} P. Muchaal (Centre des maladies infectieuses d'origine alimentaire, environnementale et zoonotique, ASPC), M^{me} S. Totten (CLMTI, ASPC).

RÉFÉRENCES

1. Hollinger FB TJ. Hepatitis A virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editor. *Field Virology*. 3rd edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott-Raven; 1996. p. 735-782.
2. World Health Organization (WHO). Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. *The immunological basis for immunization series*. module 18: Hepatitis A. February 2011.
3. Duval B, De Serres G, Ochnio J, Scheifele D, Gilca V. Nationwide canadian study of hepatitis a antibody prevalence among children eight to thirteen years old. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Jun;24(6):514-9.
4. Keeffe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? *Am J Gastroenterol*. 1995;90(2):201-5.
5. Keeffe E. Hepatitis A in patients with chronic liver disease - severity of illness and prevention with vaccination. *Journal of Viral Hepatitis*. 2000;7(Suppl. 1):15-17.
6. Wasley A, Miller JT, Finelli L. Surveillance for acute viral hepatitis - united states, 2005. *MMWR - Morbidity & Mortality Weekly Report*. 2007 Mar 16;56(SS03):1-24.
7. Daniels D, Grytdal S, Wasley A. Surveillance for acute viral hepatitis - united states, 2007. *MMWR - Morbidity & Mortality Weekly Report*. 2009 May 22;58(SS03):1-24.
8. Notifiable diseases on-line [homepage on the Internet]. . 2014. Available from: <http://dsol-smed.phac-aspc.gc.ca/dsol-smed/ndis/index-eng.php>.
9. National enteric surveillance program (NESP) [homepage on the Internet]. . 2014. Available from: <https://www.nml-lnm.gc.ca/NESP-PNSME/index-eng.htm>.
10. List of nationally notifiable diseases [homepage on the Internet]. . 2014. Available from: <http://dsol-smed.phac-aspc.gc.ca/dsol-smed/ndis/list-eng.php>.
11. Pham B, Duval B, De Serres G, Gilca V, Tricco AC, Ochnio J, Scheifele DW. Seroprevalence of hepatitis A infection in a low endemicity country: A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2005;5(56):1-11.
12. Scheifele DW, De Serres G, Gilca V, Duval B, Milner R, Ho M, Ochnio JJ. A nationwide survey of past hepatitis A infections among canadian adults. *Vaccines*. 2010 Jul 19;28(32):5174-8.
13. Table 56 prevalence of hepatitis A antibody within the household population, by age and sex, canada, 2007 to 2009 [homepage on the Internet]. . 2012. Available from: <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-623-x/2010001/t060-eng.htm>.
14. Canadian immunization guide. part 4 active vaccines: Hepatitis A vaccine [homepage on the Internet]. . 2012. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-hepa-eng.php>.

15. Bell BP, Negus S, Fiore AE, Plotnik J, Ghotre KB, Williams J, Shapiro CN, McMahon BJ. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in infants and young children. *Pediatr Infect Dis J.* 2007 Feb;26(2):116-22.
16. Sharapov UM, Bulkow LR, Negus SE, Spradling PR, Homan C, Drobeniuc J, Bruce M, Kamili S, Hu DJ, McMahon BJ. Persistence of hepatitis A vaccine induced seropositivity in infants and young children by maternal antibody:10-year follow-up. *Hepatology.* 2012 Aug;56(2):516-22.
17. Lagos R, Munoz A, Dumas R, Pichon S, Zambrano B, Levine M, Vidor E. Immunological priming of one dose of inactivated hepatitis A vaccine given during the first year of life in presence of maternal antibodies. *Vaccine.* 2003 Sep;21(25):3730-33.
18. Stojanov S, Liese JG, Belohradsky BH, Vandermeulen C, Hoppenbrouwers K, Van der Wielen M, Van Damme P, Georges B, Dupuy M, Scemama M, Watson M, Fiquet A, Stek JE, Golm GT, Schödel FP, Kuter BJ, HEXAVAC/VAQTA Study Group. Administration of hepatitis A vaccine at 6 and 12 months of age concomitantly with hexavalent (DTaP-IPV-PRP approximately T-HBs) combination vaccine. *Vaccine.* 2007 Oct 23;25(43):7549-58.
19. Letson GW, Shapiro CN, Kuehn D, Gardea C, Welty TK, Krause DS, Lambert SB, Margolis HS. Effect of maternal antibody on immunogenicity of hepatitis A vaccine in infants. *J Pediatr.* 2004 Mar;144(3):327-32.
20. López EL, Contrini MM, Xifró MC, Cattaneo MA, Zambrano B, Dumas R, Rouyrre N, Weber F. Hepatitis A vaccination of argentinean infants: Comparison of two vaccination schedules. *Vaccine.* 2007 Jan 2;25(1):102-8.
21. Usonis V, Bakasénas V, Valentelis R, Katiliene G, Vidzeniene D, Herzog C. Antibody titres after primary and booster vaccination of infants and young children with a virosomal hepatitis A vaccine (epaxal). *Vaccine.* 2003 Nov 7;21(31):4588-92.
22. Nolan T, Bernstein H, Blatter MM, Bromberg K, Guerra F, Kennedy W, Pichichero M, Senders SD, Trofa A, Collard A, Sullivan DC, Descamps D. Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with diphtheria-tetanus-acellular pertussis and haemophilus influenzae type B vaccines to children less than 2 years of age. *Pediatrics.* 2006 Sept;118(3):e602-9.
23. D'Acremont V, Herzog C, Genton B. Immunogenicity and safety of a virosomal hepatitis A vaccine (epaxal) in the elderly. *J Travel Med.* 2006 Mar-Apr;13(2):78-83.
24. Scheifele DW BG. Evaluation of inactivated hepatitis A vaccine in Canadians 40 years of age or more. *CMAJ.* 1993 Feb 15;148(4):551-5.
25. Briem H SA. Immunogenicity and safety in adults of hepatitis A virus vaccine administered as a single dose with a booster 6 months later. *J Med Virol.* 1994 Dec;44(4):443-5.
26. Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ, Lindsay KL, Koff RS, Manns M, Baumgarten R, Wiese M, Fourneau M, Safary A, Clemens R, Krause DS. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology.* 1998 Mar;27(3):881-6.

27. Dumot JA, Barnes DS, Younossi Z, Gordon SM, Avery RK, Domen RE, Henderson JM, Carey WD. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in decompensated liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1999 Jun;94(6):1601-4.

28. Ferreira CT, da Silveira TR, Vieira SM, Taniguchi A, Pereira-Lima J. Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in children with chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003 Sep;37(3):258-61.