

Cours International Francophone de Vaccinologie

Diplôme Universitaire de Vaccinologie

2011-2012

**Immunisation du Voyageur contre l'infection par le virus de l'hépatite A
(VHA)**

au centre de vaccinations internationales du CHU de Bordeaux, 2007

Recours à la sérologie VHA, Séroprévalence VHA, Vaccination

Présenté

Par

Duc NGUYEN

Né le 04/10/1980

Directeur de Mémoire : Dr Thierry Pistone

Membres du jury :

Président : Pr Denis Malvy

Membres : Pr Jean-Louis Koeck

Pr Pierre Saliou

Pr René Migliani

Pr Rémy Teyssou

Remerciements

- Au docteur Thierry Pistone pour l'encadrement de ce travail, ses précieux conseils et sa disponibilité.
- Au Professeur Denis Malvy pour m'avoir accueilli dans son service. Je tiens à vous remercier pour votre aide, vos précieux conseils et la confiance que vous m'accordez.
- Au Professeur Jean-Louis Koeck pour avoir initié mes premiers pas vers le domaine de la vaccinologie.
- Aux médecins et au personnel de l'unité santé-voyages de l'hôpital Saint-André.

RESUME

Introduction. L'infection par le Virus de l'Hépatite A (VHA) est pour le voyageur international (VI), le risque infectieux évitable par vaccin le plus fréquent.

L'immunisation contre le VHA est systématiquement recommandée pour tout séjour en Pays du Sud. Dans le centre de vaccinations internationales (CVI) du CHU de Bordeaux, la sérologie VHA IgG Totaux (SeVHA) est prescrite préalablement à la vaccination en cas : d'antécédent de séjour de plus de 6 mois dans les pays du Sud, d'ictère, d'une dose vaccinale ancienne ou chez le voyageur né avant 1955 (les recommandations nationales indiquent la SeVHA si le VI est né avant 1945).

L'objectif principal de cette étude a été de décrire les facteurs associés à la SeVHA(+) chez les voyageurs ayant reçu une prescription de SeVHA. Les objectifs secondaires ont été de décrire les facteurs associés chez le voyageur à : la réalisation de la SeVHA prescrite, la vaccination contre la VHA en cas de SeVHA(-).

Matériel et méthodes. Une étude rétrospective a identifié les caractéristiques des voyageurs ayant consulté en 2007 au CVI du CHU de Bordeaux, avant un séjour en Pays du Sud, devant bénéficié d'une prescription de SeVHA avant vaccination.

Résultats. 32 % (2655/8175) des voyageurs ont été vaccinés lors de la consultation. La SeVHA a été prescrite chez 12 % (1015/8175) des VI parmi lesquels 94 % (948/1015) ont été enquêtés. La SeVHA a été réalisée dans 79 % (748/948) des cas parmi les patients qui ont reçu une prescription de SeVHA. Les résultats de SeVHA ont pu ainsi être recueillis chez 728 voyageurs. La SeVHA(+) globale des VI était de 74 % (537/728). Un voyageur visitant les amis et la famille (VFR) sur cinq ayant reçu une prescription de SeVHA, était non immun. Les facteurs associés au recours à la SeVHA chez le VI étaient un séjour prévu pour plus de 14 jours ou un délai de plus de 21 jours avant le départ. Les voyageurs nés avant 1945 n'étaient pas associés à une séropositivité VHA (OR = 0,91; IC = 0,60-1,39). Parmi les 144 voyageurs séronégatifs, 81 % ont déclaré avoir été vaccinés avant le départ. Le séjour professionnel (OR = 3,50; IC = 1,73-7,08) et les voyageurs nés après 1945 (OR = 4,0; IC = 1,45-11,1) étaient des facteurs associés à la vaccination VHA en cas de SeVHA(-).

Conclusion. Nos résultats plaident pour l'intégration de l'indication de la SeVHA au sein des recommandations nationales au profit des voyageurs nés entre 1945 et 1955, se rendant dans un pays endémique pour l'hépatite A. La SeVHA devrait être idéalement prescrite au moins 3 semaines avant le départ pour optimiser la réalisation effective de la SeVHA et de la vaccination en cas de SeVHA(-) ; en particulier chez les voyageurs séniors et VFR SeVHA(-),

identifiés par la littérature, comme étant à fort risque d'hépatite A et peu enclin à réaliser la vaccination dans ce contexte.

Mots-clés: Sérologie. Séroprévalence. Virus Hépatite A. Immunisation. Voyageurs.

ABSTRACT

Introduction. Hepatitis A virus (HAV) infection is the mostly recognized hazard preventable for the international traveler (IT). Hepatitis A vaccination is recommended for people travelling in low-income Southern countries. Based on the national recommendations, the International Vaccination Center (IVC) of the University Hospital Center (UHC) of Bordeaux, France applied IgG anti-HAV serology (SeVHA), which is required prior to immunization if one of the above conditions is not encountered: a history of living for more than 6 months in Southern countries, medical past history of jaundice, a former single hepatitis A vaccine dose or IT born before 1955 (national guidelines indicate SeVHA testing if IT had been born before 1945).

We aimed to describe the practices of hepatitis A vaccination among IT who received a SeVHA test. The secondary objectives were to estimate IT adhesion to SeVHA testing and hepatitis A vaccination when SeVHA was negative.

Methods. This retrospective study was conducted among IT attending to IVC of the UHC of Bordeaux in 2007, before travelling to high-risk areas endemic and who received a prescription of SeVHA test before vaccination.

Results. 32% (2655/8175) of travelers were primarily vaccinated by hepatitis A vaccine. SeVHA was prescribed in 12% (1015/8175) of travelers, among which 94% (948/1015) were included in the survey. The SeVHA was performed in 79% (748/948) of cases among patients who received a prescription SeVHA. SeVHA results were available for 728 travelers. The overall anti-HAV seroprevalence was 74% (537/728). One fifth of visiting friends and relatives (VFR) travelers who received a SeVHA prescription were not immune. Factors associated with the adhesion to SeVHA testing for IT were a length of stay in a country at risk for more than 14 days or over a period of more than 21 days before departure. Being born before 1945 was not associated with HAV seropositivity (OR = 0.91, CI = 0.60-1.39). Of the 144 seronegative travelers, 81% reported to have been vaccinated before departure. Travelling abroad for professional purposes (OR = 3.50, CI = 1.73-7.08) and being born after 1945 (OR = 4.0, CI = 1.45-11.1) were factors associated with hepatitis A vaccination when SeVHA was negative.

Conclusion. Our results are consistent with the screening recommendations for HAV antibodies for IT born between 1945 and 1955 and traveling to HAV endemic countries. Hence, SeVHA testing should be considered at least 3 weeks before departure.

Keywords : Serology. Seroprevalence. Hepatitis A virus. Immunization. Travelers

Glossaire

BEH : Bulletin épidémiologique hebdomadaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CVI : Centre de vaccinations internationales

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

IgG : Immunoglobuline de type G

SeVHA : Sérologie de l'hépatite A

SeVHA(+) : Sérologie de l'hépatite A positive

SeVHA(-) : Sérologie de l'hépatite A négative

VFR : Visitant les amis et la famille

VHA : Virus de l'hépatite A

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VI : Voyageur International

Table des matières

I.	Introduction.....	9
II.	Matériel et méthodes	11
III.	Résultats	12
IV.	Discussion	14
V.	Conclusion.....	19
VI.	Références bibliographiques	25

Figures et Tableaux

Schéma 1. Description de la population et pratiques	20
Tableau A : Description des 948 voyageurs internationaux ayant reçu une prescription de sérologie VHA au CVI du CHU de Bordeaux, 2007.	21
Tableau B : Facteurs indépendants associés à la réalisation de la sérologie VHA chez les 948 voyageurs ayant reçu une prescription au CVI du CHU de Bordeaux, 2007.....	22
Tableau C : Facteur indépendant associé à la séroprévalence SeVHA(+) chez les 728 voyageurs ayant réalisé la sérologie VHA prescrite au CVI - CHU de Bordeaux, 2007.....	23
Tableau D: Facteurs indépendants associés à la réalisation de la vaccination chez les 144 voyageurs séronégatifs pour le VHA suite à la sérologie prescrite au CVI - CHU de Bordeaux, 2007.....	24

I. Introduction

Le virus de l'hépatite A (VHA) est un virus endémique dans de nombreux pays du sud. Le mode de transmission se fait par voie féco-orale. L'hépatite A est une maladie bénigne et souvent asymptomatique lorsqu'elle est contractée pendant l'enfance, la sévérité des symptômes et le risque de formes fulminantes augmentent avec l'âge notamment pour les tranches d'âge supérieures à 40 ans (Luxemburger and Dutta 2005, Genton *et al.* 2006, Costas *et al.* 2009).

La plupart des études de séroprévalence VHA [SeVHA(+)] concernent les classes d'âge inférieures à 40 ans. La SeVHA(+) est comprise entre 40 % et 55 % en Europe. Dans les pays du sud, la SeVHA(+) est bien plus élevée avec des données épidémiologiques indiquant des prévalences se situant entre 90 et 100 %. Les dernières études montrent que la SeVHA(+) a relativement diminué dans les pays occidentaux (Mutsch *et al.* 2006, Costas *et al.* 2009, Genton *et al.* 2006, Vilibic-Cavlek *et al.* 2011, Heywood *et al.* 2012).

La gravité de la maladie et l'efficacité de la prévention primaire vaccinale constituent de solides arguments permettant de proposer la vaccination anti-VHA aux groupes à risque tel que le voyageur international (VI). Environ 40 % des cas de d'hépatite A sont, en effet, observés pendant ou suite à un voyage en pays du Sud (Askling *et al.* 2009).

Les centres de vaccinations internationales (CVI) recommandent donc systématiquement, l'immunisation contre le VHA pour tout séjour en pays du Sud. Il reste cependant important de cibler les populations à risque pour le VHA afin de leur proposer une vaccination dont les indications sont actuellement limitées en raison du coût. D'autre part, la prescription d'une SeVHA pré-vaccinale limiterait le risque iatrogène même si vacciner un patient antérieurement immunisé n'entraîne pas de conséquence.

En France, le BEH recommande actuellement la SeVHA pré-vaccinale dans les groupes de population à forte prévalence de séropositivité. Elle est indiquée pour les voyageurs nés avant 1945 ou ayant séjourné plus d'un an en zone de forte endémie ou ayant un antécédent d'ictère. Dans les autres cas, les voyageurs peuvent être vaccinés sans sérologie préalable.

En raison du développement des voyages internationaux chez les « séniors » français (nés avant ou après 1945), de l'évolution de la SeVHA(+) dans les pays du Nord et de la forte SeVHA(+) dans les pays du Sud, il convient de vérifier si le seuil historique de 1945 inscrit dans les recommandations françaises pour la prescription d'une SeVHA pré-vaccinale restent toujours d'actualité.

Il n'existe, à notre connaissance, aucune étude de médecine des voyages publiée à ce jour sur ce sujet spécifique.

Au CHU de Bordeaux, la SeVHA est généralement recommandée par les praticiens du CVI préalablement à la vaccination en cas : d'antécédent de séjours cumulés de plus de 6 mois dans les pays du Sud, d'ictère, de dose vaccinale antérieure, de voyageur « sénior » que sa date de naissance précède ou non l'année 1945.

Afin de décrire et évaluer la pertinence de cette pratique médicale, une étude observationnelle des voyageurs consultant au CVI du CHU de Bordeaux a donc été menée.

L'objectif principal de cette étude a été de décrire les facteurs associés à la SeVHA(+) chez les voyageurs ayant reçu une prescription de SeVHA.

Les objectifs secondaires ont été de décrire les facteurs associés chez le voyageur à :

- la réalisation de la SeVHA prescrite
- la vaccination contre la VHA en cas de SeVHA(-).

II. Matériel et méthodes

Nous avons conduit une étude rétrospective sur les voyageurs ayant consulté au CVI du CHU de Bordeaux, avant un séjour en pays du Sud, entre le 01 janvier 2007 et le 31 décembre 2007.

Dans un premier temps, nous avons identifié les caractéristiques des voyageurs ayant bénéficié d'une prescription de SeVHA avant vaccination.

Dans un deuxième temps, une enquête téléphonique avec entretien semi-dirigé a été conduite pour les voyageurs sans résultat de SeVHA disponible au sein du dossier et pour les voyageurs ayant une SeVHA négative [SeVHA(-)].

Les données démographiques, épidémiologiques, cliniques et biologiques étaient collectées rétrospectivement à partir du dossier médical de chaque patient vu en consultation de médecine des voyages.

Ces données concernant le sexe, l'âge, la destination, le délai entre la consultation et le départ, la durée de séjour, le type de séjour, les antécédents de séjours résidentiels en pays du Sud, l'origine des voyageurs en fonction du pays visité et les antécédents de vaccination anti-VHA. Les critères d'exclusion étaient les voyageurs âgés de moins de 15 ans, non joignables par téléphone pour le suivi de l'étude, ceux n'ayant pas bénéficié de vaccination contre le VHA et de prescription de SeVHA.

La SeVHA était considérée comme positive [SeVHA(+)] si le taux d'anticorps totaux anti-VHA (immunoglobulines IgG) était présent par une technique ELISA.

Les analyses statistiques descriptives, univariées et multivariées ont été effectuées avec le logiciel Epi info version 3. La recherche des facteurs associés au recours à la SeVHA et à la vaccination en cas de SeVHA(-) et des facteurs associés à une SeVHA(+), a été réalisée par analyse multivariée et mesurée par l'odds ratio ajusté (OR) et son intervalle de confiance à 95% (IC 95% OR). L'analyse multivariée a été faite avec un modèle de régression logistique par une procédure pas à pas de type descendante. Le modèle initial retenait les variables identifiées dans l'analyse univariée avec un risque $\alpha < 20\%$ ($p < 0,2$). Le modèle final incluait les variables retenues à partir du modèle initial avec un risque α de 5% ($p < 0,05$).

L'adéquation du modèle a été vérifiée par des tests de Hosmer et de Lemeshow.

III. Résultats

Au cours de la période d'étude, 8715 patients ont consulté le centre de vaccinations international du CHU de Bordeaux en 2007. Les pratiques de vaccination du VHA (Schéma 1) indiquent que la vaccination contre le VHA a été administrée chez 32 % (2655/8175) des voyageurs lors de la consultation.

La SeVHA a été prescrite chez 12 % (1015/8175) des VI parmi lesquels 94 % (948/1015) ont été enquêtés. La SeVHA a pu être réalisée chez 85 % (748/883) des voyageurs ayant souvenir d'avoir réalisé ou non la sérologie VHA. La SeVHA a été réalisée dans 79 % (748/948) des cas parmi les patients qui ont reçu une prescription de SeVHA. Les résultats de SeVHA ont pu ainsi être recueillis chez 728 voyageurs.

La SeVHA(+) globale des VI était de 74 % (537/728).

Parmi les 144 voyageurs SeVHA(-) ayant le souvenir de leur attitude face à l'indication vaccinale, la vaccination a été réalisée dans 81 % (116/144) des cas.

Parmi les voyageurs ayant reçu une prescription de SeVHA (Tableau A), on constatait que 41,6 % (394/948) étaient nés entre 1945 et 1955, 39 % (369/948) nés après 1955 et 19,5 % (185/948) nés en avant 1945. Le pourcentage de voyageurs internationaux de sexe masculin était plus fréquemment retrouvé 52,2 % (495/948).

La destination la plus fréquente était l'Afrique Subsaharienne (78,5 %), puis l'Amérique Latine et Centrale (12,5 %) et l'Asie du Sud-est (9 %).

Une durée de séjour supérieure à 14 jours était notée chez 57,1 % des voyageurs. Un délai supérieur à 21 jours entre le départ en pays d'endémie et la consultation était observé chez 47,7 % des voyageurs.

Les conditions de séjour étaient dans le cadre d'un voyage organisé pour 33,2 % des voyageurs et 25,3 % en tourisme individuel.

Pour 15,3 % (80/522) des voyageurs, on constatait qu'ils étaient natifs du pays visité.

Dans le groupe des voyageurs ayant reçu une prescription de SeVHA, 38,5 % (214/556) des voyageurs présentaient un antécédent de séjour résidentiel en pays du Sud.

Par ailleurs, une antériorité de vaccination contre le VHA était retrouvée chez 7,1 % des voyageurs ayant reçu une prescription de SeVHA.

Les facteurs associés à la réalisation de la SeVHA prescrite (Tableau B) chez le voyageur étaient un séjour de plus de 14 jours (OR = 1,58; IC = 1,08-2,3) ou un délai de consultation en CVI de plus de 21 jours avant le départ (OR = 1,65; IC = 1,14-2,38).

Les facteurs associés à une SeVHA(+) (Tableau C) ne montraient pas de différence entre les voyageurs nés avant 1945 et ceux nés entre 1945 et 1955. En revanche, le fait d'être né après 1955 constituait un facteur statistiquement associé à une SeVHA(-) étant donné le facteur « protecteur » de SeVHA(+) exprimé par un OR = 0,54 (IC = 0,32-0,92).

Les facteurs associés à la réalisation de la vaccination contre le VHA en cas de SeVHA(-) suite à la sérologie prescrite au CVI (Tableau D) étaient un séjour professionnel (OR = 3,50; IC = 1,73-7,08) et le fait d'être nés après 1945 (OR = 4,0; IC = 1,45-11,1).

IV. Discussion

Les objectifs de cette étude ont été de décrire les facteurs associés à la SeVHA(+) chez les voyageurs ayant reçu une prescription de SeVHA et les facteurs associés à la réalisation de la SeVHA prescrite puis à la vaccination contre la VHA en cas de SeVHA(-).

Les résultats de notre étude ont montré que les $\frac{3}{4}$ des VI ayant réalisé leur ponction veineuse, avaient une SeVHA(+). Cette étude réalisée sur toute l'année 2007, présente un effectif important de voyageurs qui conforte les résultats d'une autre étude française (Gergely *et al.* 2011). Dans l'étude menée par Gergely *et al.*, la SeVHA (+) était de 82,4 % chez 646 patients migrants, ayant vécu au moins 1 an dans un pays du sud, et suivis en CVI à l'institut Pasteur de Paris entre 2008 et 2010.

L'analyse multivariée de notre étude n'a pas montré en effet de différence statistique de SeVHA(+) entre les voyageurs nés avant 1945 et les voyageurs nés entre 1945 et 1955 sous la condition du biais de l'indication sérologique VHA émise par les praticiens du CVI. Ces résultats sont tout à fait originaux et contrarient les recommandations françaises actuelles selon lesquelles le critère lié à l'âge qui justifie une prescription de SeVHA avant vaccination est le fait d'être né avant 1945. L'étude de Gergely *et al.* a montré que la SeVHA augmentait avec l'âge notamment chez les voyageurs âgés de plus de 45 ans (OR = 24,6; IC = 8,8-69). La stratification des voyageurs selon qu'ils soient nés avant 1945 ou entre 1945 et 1955 n'a pas été prise en compte dans leur étude.

Nos résultats permettent de penser que l'adhésion à la SeVHA est plus fréquente si celle-ci est prescrite avec un délai entre le départ et la consultation supérieure à 21 jours ou si la durée de séjour est supérieure à 14 jours. Ces résultats suggèrent que les praticiens de CVI devraient encourager l'anticipation de la prescription d'une SeVHA chez les voyageurs internationaux quand les délais de rendez-vous en CVI ne permettent pas une consultation en CVI à 3 semaines du départ. Cette anticipation pourrait être prise en charge, par exemple, par le médecin généraliste.

La SeVHA(-) était peu importante et concernait 26 % de notre population. L'annonce téléphonique du statut sérologique au voyageur et l'intérêt de la vaccination contre la VHA est majeure car il a permis la vaccination de 116 voyageurs (81 %) SeVHA(-).

Nos résultats observent que les voyageurs nés avant 1955 ont moins souvent recours à la vaccination VHA en cas de SeVHA(-). Ce qui est tout à fait déplorable si l'on se réfère à l'incidence plus élevée d'hépatite A fulminante chez les personnes âgées. En effet, il apparaît

que si l'incidence de cas d'hépatite A reste modéré pour des séjours de courte durée, les hospitalisations et le risque de complications liées au VHA sont bien plus importantes chez les personnes âgés de plus de 40 ans (Genton *et al.* 2006).

L'étude suédoise d'Askling *et al.* a montré que le risque global d'hépatite A aigue liée à un voyage était de 0.67 pour 100 000 voyageurs (0,72 pour les hommes et 0,62 pour les femmes) avec un risque plus élevé pour les séjours en Afrique de l'Est de 14,1 pour 100 000 voyageurs (Askling *et al.* 2009). Dans cette étude, la couverture vaccinale contre le VHA était significativement plus importante chez les voyageurs à destination de l'Asie du Sud-Est (87 %) que les voyageurs à destination de l'Afrique du Nord (66 %).

Les résultats de notre étude montrent que la prescription de la SeVHA concernait davantage les voyageurs à destination de l'Afrique Subsaharienne (78,5 %) que les voyageurs se rendant en Asie du Sud-Est (9 %). Cette observation peut s'expliquer par le fait que le risque d'hépatite A aigue est plus faible pour un voyageur se rendant en Asie, probablement du fait d'une meilleure couverture vaccinale contre le VHA de ces voyageurs généralement non VFR et d'une SeVHA(+) moins élevée en Asie que sur les autres continents (Askling *et al.* 2009).

Nos résultats observent qu'un cinquième des voyageurs visitant la famille et les amis (VFR) ayant reçu une prescription de SeVHA, était non immun. La littérature révèle le fait que les voyageurs VFR séjournant dans leurs pays d'origine ont moins souvent recours à la vaccination VHA en cas de SeVHA(-). Askling *et al.* a montré que 52 % des cas d'hépatite A aigue étaient contractées en Suède par des voyageurs VFR. Les auteurs ont montré que les voyageurs VFR représentaient entre 70 et 91 % des cas d'hépatite A aigue liée à un voyage selon les continents visités. L'incidence des cas d'hépatite A aigue était la plus importante chez les enfants âgés de 0 à 14 ans (3,1 pour 100 000 voyageurs) dont la majorité (88 %) était des enfants de voyageurs VFR. Askling *et al.* démontrait que les voyageurs VFR, notamment leurs enfants, constituaient un groupe à risque de développer une hépatite A aigue. Ces données montrent une plus faible SeVHA(+) des voyageurs VFR et de leurs enfants. Ces enfants constituent la 2^{ème} génération non native du pays du sud et sont peu exposés au VHA car vivant dans une zone de non endémie pour le VHA. Les enfants des voyageurs VFR sont plus souvent SeVHA(-), ont une durée de séjour plus longue que les voyageurs non VFR et sont donc fortement exposés lors d'un séjour dans leur pays d'origine. Une étude québécoise a également montré que la proportion des cas d'hépatite A était plus important chez les voyageurs VFR (66 %) que les autres voyageurs (50%) (Bui *et al.* 2011).

Généralités épidémiologiques sur la SeVHA(+)

L'épidémiologie de cette infection est liée au développement des conditions socio-économiques et de l'hygiène. À travers le monde, l'hépatite A survient sur un mode sporadique ou épidémique.

Quatre niveaux d'endémicité sont différenciés en fonction de l'incidence de l'infection et de la SeVHA(+) dans la population. On distingue les pays de haute endémicité (pays en voie de développement, enfants de moins de 10 ans les plus touchés donc prédominance des formes asymptomatiques, rares épidémies), d'endémicité moyenne (pays à développement rapide d'Asie du Sud-Est, adolescents/jeunes adultes plus souvent touchés donc formes symptomatiques plus fréquentes, épidémies potentielles), d'endémicité faible (France) et très faible (pays scandinaves). Pour les pays d'endémicité faible et très faible, les adultes à risque sont les voyageurs internationaux, les usagers de drogues et les homosexuels.

Epidémiologie de la SeVHA(+) dans les pays occidentaux et en France en particulier

La SeVHA(+) est comprise entre 40 % et 55 % en Europe (Mutsch *et al.* 2006, Costas *et al.* 2009, Genton *et al.* 2006). Les dernières études montrent que la SeVHA(+) a relativement augmenté dans les pays occidentaux (Jacobsen and Wiersma 2010). Jacobsen observe en 2005 des SeVHA(+) variant de 73 % à 99 % parmi les catégories d'âges comprises entre 45 et 84 ans parmi les pays d'Europe de l'Ouest. En Italie, une étude menée entre 2005 et 2008 estimait la SeVHA(+) globale à 74,6 % (Campagna *et al.* 2012), confirmant les résultats de notre étude. Une étude australienne a comparé l'évolution de la SeVHA(+) dans l'état de Victoria en Australie sur 20 ans successivement en 1988, 1998 et 2008. Les données épidémiologiques de cette étude montrent que la SeVHA(+) était de 34,3 % en 1988, puis de 40 % en 1998 et de 55,1 % en 2008 (Heywood *et al.* 2012). Ces résultats sont en partie liés à une meilleure couverture vaccinale contre le VHA secondaire au développement du tourisme vers des pays endémiques.

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 2000, l'incidence annuelle d'hépatite A en 2000 par département était inférieure à 8 /100 000. En 2006 et 2007, les résultats de l'analyse de la première année de la déclaration obligatoire de l'hépatite A ont permis d'estimer le taux d'incidence des cas notifiés en métropole, à respectivement 2,1 /100 000 et 1,6 /100 000 (Couturier *et al.* 2007).

Epidémiologie de la SeVHA(+) dans les pays du sud

De récentes études semblent indiquer une diminution de la SeVHA(+) dans les pays du sud en milieu urbain (Campagna *et al.* 2012, Franco *et al.* 2012). Les zones rurales demeurent encore des régions exposées au risque de transmission. Cette diminution relative de SeVHA(+) ne se limiterait donc qu'aux zones urbaines et périphériques des grandes villes. Cette évolution pourrait être liée à l'amélioration des conditions de vie et d'hygiène et est bien illustrée, dans notre étude, par le fait qu'un cinquième des voyageurs VFR ayant reçu une prescription de SeVHA, était non immun. Par ailleurs, des données épidémiologiques récentes montrent que cette transition épidémiologique de SeVHA(+) ne concerne pas les populations défavorisées vivant en zone urbaine (Vital *et al.* 2012). En effet, cette catégorie de la population ne bénéficie pas de conditions socio-économiques favorables et les études indiquent des SeVHA(+) élevées.

Il existe relativement peu de données de SeVHA(+) sur le continent Africain, qui demeure une région de haute endémicité pour le VHA (Franco *et al.* 2012). Cependant, les données de l'étude Jacobsen indiquent des SeVHA(+) très élevées avec des valeurs comprises entre 98 et 100 % chez les patients âgés entre 45 et 84 ans. (Jacobsen and Wiersma 2010).

Au total, La recommandation d'immunisation contre le VHA pour le voyageur international nous paraît donc toujours pertinentes, mêmes pour un séjour urbain en pays du sud.

Points forts et limites de l'étude

Plusieurs éléments méthodologiques peuvent être discutés dans notre étude. En effet, nous avons identifié 948 voyageurs ayant reçu une prescription de SeVHA. Dans ce groupe, la SeVHA n'a pu être réalisée que chez 748 voyageurs et les résultats de la SeVHA ont été portés à la connaissance du CVI chez 728 voyageurs. Les différentes causes n'ont pas été recherchées mais de nombreux voyageurs rapportaient ne pas avoir souvenir de la réalisation de la SeVHA ou du résultat de la sérologie. Un biais de mémorisation des patients est donc possible.

Notre étude traite de la SeVHA(+) d'une population de voyageurs sélectionnés par l'indication de sérologie d'un praticien du CVI. Il existe donc un biais de sélection de la population. Cependant, ce biais ne contredit pas la pertinence de l'étude en termes de validation des pratiques puisqu'elle observe les données « en intention de prescrire ».

Notre étude n'a pas abordé la question de l'immunogénicité du vaccin contre le VHA chez les personnes âgées et de l'impact médico-économique de l'efficacité de la stratégie appliquée. Les études de séroprotection du vaccin contre le VHA chez les jeunes adultes et les personnes

âgées de plus de 40 ans montrent que la réponse immune se développe plus lentement chez les sujets âgés, en particulier au-delà de 60 ans, que chez les sujets jeunes. Cependant, une immunogénicité avec de faibles taux d'anticorps peut suffire à prévenir la maladie, notamment pour le VHA qui présente une durée d'incubation longue, permettant un recrutement efficace de la mémoire immune après exposition naturelle (Genton *et al.* 2006).

Coût-efficacité de la vaccination contre le VHA

Notre étude n'a pas abordé la question de l'impact médico-économique de l'efficacité de la stratégie appliquée. La rentabilité d'une sélection sérologique systématique peut être estimée par le calcul du taux de prévalence critique pour lequel le rapport coût/efficacité d'un programme de vaccination sans dépistage pré-vaccinal est plus onéreux que celui d'un programme de vaccination avec dépistage pré-vaccinal (Jacobs *et al.* 2003).

Une évaluation coût-efficacité réalisée chez des voyageurs a démontré un bénéfice de la prescription d'une SeVHA avant vaccination notamment chez les patients nés dans un pays du sud ou nés avant 1945 (Lee and Beyer-Blodget 2000). Cette étude a montré que la stratégie visant à favoriser la SeVHA dans les populations cibles présentait un coût moyen bien inférieur à la vaccination sans SeVHA préalable.

L'intérêt d'évaluer le statut immunitaire des voyageurs selon leur classe d'âge avant vaccination représente donc un enjeu majeur sur le plan de la santé publique.

Il est inutile de vacciner les individus immuns à la suite d'une infection, symptomatique ou non, par le VHA. La détection sérologique des anticorps IgG anti-VHA ciblée sur les populations de voyageurs à fort potentiel d'immunisation précessive, permet d'éviter des injections vaccinales inutiles et coûteuses, mais n'est pas indispensable, la présence d'anticorps ne constituant pas une contre-indication à la vaccination.

Considération diverses

La réalisation de la SeVHA par le voyageur est meilleure si le délai est supérieur à 3 semaines en prenant compte qu'en cas de SeVHA(-), la vaccination devra être faite. Même si le délai de 2 semaines avant le départ est dépassé, les données scientifiques montrent un intérêt à vacciner jusqu'à la dernière minute (Connor 2005).

V. Conclusion

L'absence de différence statistique de SeVHA(+) entre les voyageurs nés avant 1945 et les voyageurs nés entre 1945 et 1955 plaident donc pour l'extension de l'indication de la SeVHA au profit des voyageurs nés entre 1945 et 1955, se rendant dans un pays endémique pour l'hépatite A.

La SeVHA devrait être idéalement prescrite au moins 3 semaines avant le départ pour optimiser la réalisation effective de la SeVHA et de la vaccination en cas de SeVHA(-) ; en particulier chez les voyageurs seniors et VFR, identifiés par la littérature, comme étant à fort risque d'hépatite A et peu enclin à réaliser la vaccination dans ce contexte.

Schéma 1. Description de la population et pratiques

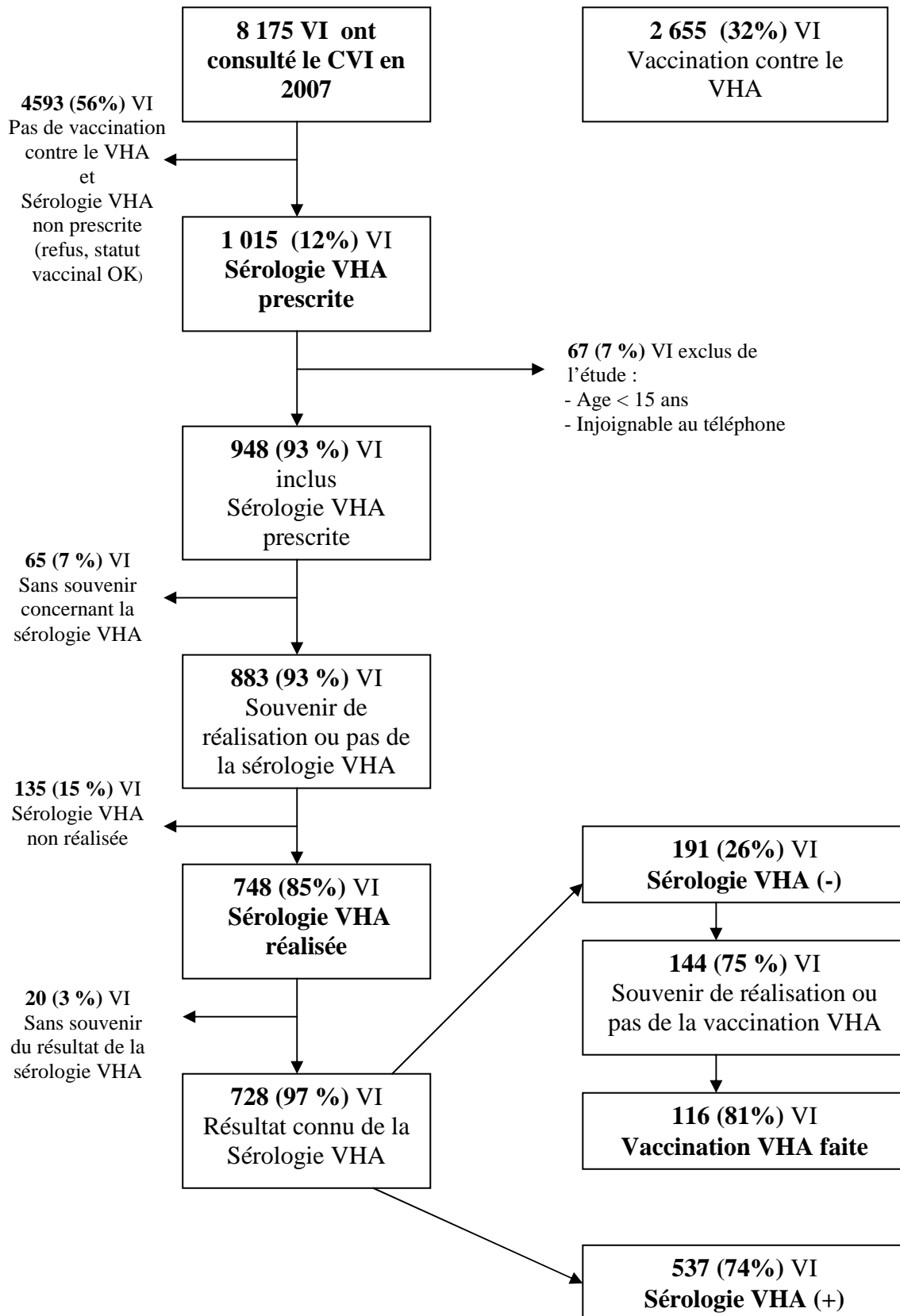


Tableau A : Description des 948 voyageurs internationaux ayant reçu une prescription de sérologie VHA au CVI du CHU de Bordeaux, 2007.

Analyse descriptive	Proportion	Nombre*
Age : Naissance avant 1945	19,5 %	185/ 948
Naissance de 1945 à 1955	41,6 %	394/ 948
Naissance après 1955	39,0 %	369/ 948
Sexe : Homme	52,2 %	495/ 948
Destination : Afrique subsaharienne	78,5 %	712 /907
Amérique latine et Amérique centrale	12,5 %	113 /907
Asie du Sud-est	9,0 %	82 /907
Délai entre départ et consultation > 21 jours	47,7 %	451/ 946
Durée de séjour > 14 jours	57,1 %	540/ 946
Séjour : Coopération, travail	10,5 %	96/ 917
Séjour pays d'origine	10,4 %	95/ 917
Voyage organisé	33,2 %	304/ 917
Tourisme individuel	25,3 %	232/ 917
Visite proche ou ami	17,6 %	161/ 917
Voyage humanitaire	3,2 %	29/ 917
Antécédents de séjour(s) résidentiel(s) en pays du Sud (>6 mois)	38,5 %	214/ 556
Natif du pays visité	15,3 %	80/ 522
Antécédent de vaccination hépatite A	7,1 %	46/ 652

*les valeurs différentes de dénominateur sont en rapport avec la prise en compte des données non disponibles.

Tableau B : Facteurs indépendants associés à la réalisation de la sérologie VHA chez les 948 voyageurs ayant reçu une prescription au CVI du CHU de Bordeaux, 2007.

Régression logistique	OR	IC 95% OR	<i>p</i>
Délai entre départ et consultation > 21 jours	1,58	[1,08 - 2,30]	0,02
Durée de séjour > 14 jours	1,65	[1,14 - 2,38]	0,01

Tableau C : Facteur indépendant associé à la séroprévalence SeVHA(+) chez les 728 voyageurs ayant réalisé la sérologie VHA prescrite au CVI - CHU de Bordeaux, 2007.

Régression logistique	OR	IC 95% OR	<i>p</i>
Age (Né de 1945 à 1955) / (Né avant 1945)	0,91	[0,60 - 1,39]	0,66
Age (Né après 1955) / (Né avant 1945)	0,54	[0,32 - 0,92]	0,02

Tableau D: Facteurs indépendants associés à la réalisation de la vaccination chez les 144 voyageurs séronégatifs pour le VHA suite à la sérologie prescrite au CVI - CHU de Bordeaux, 2007.

Régression logistique	OR	IC 95%OR	<i>p</i>
Age (Né de 1945 à 1955) / (Né avant 1945)	1,16	[0,68 - 1,96]	0,58
Age (Né après 1955) / (Né avant 1945)	3,50	[1,73 - 7,08]	< 0,01
Séjour (Travail) / (Pays d'origine)	4,00	[1,45 - 11,1]	< 0,01
Séjour (Travail) / (Voyage organisé)	1,54	[0,77 - 1,54]	0,23
Séjour (Travail) / (Tourisme individuel)	1,64	[0,79 - 3,33]	0,19
Séjour (Travail) / (Visite proche ou ami)	1,92	[0,85 - 4,35]	0,11
Séjour (Travail) / (Voyage humanitaire)	1,28	[0,42 - 4,00]	0,66

VI. Références bibliographiques

1. Luxemburger C, Dutta AK. Overlapping epidemiologies of hepatitis A and typhoid fever: the needs of the traveler. *J Travel Med.* 2005; 12: S12-21.
2. Genton B, D'Acromont V, Furrer HJ, Hatz C, Louis Loutan. Hepatitis A vaccines and the elderly. *Travel Med Infect Dis.* 2006; 4:303-12.
3. Costas L, Vilella A, Trilla A, Serrano B, Vera I, Roldán M, Sancho MP, Bayas JM, Gascón J, Costa J. Vaccination strategies against hepatitis A in travelers older than 40 years: an economic evaluation. *J Travel Med.* 2009; 16: 344-8.
4. Mutsch M, Spicher VM, Gut C, Steffen R. Hepatitis A virus infections in travelers, 1988-2004. *Clin Infect Dis.* 2006; 42: 490-7.
5. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine.* 2010; 28: 6653-7.
6. Heywood AE, Newall AT, Gao Z, Wood JG, Breschkin A, Nicholson S, Gidding HF, Dwyer DE, Gilbert GL, Macintyre CR. Changes in seroprevalence to hepatitis A in Victoria, Australia: A comparison of three time points. *Vaccine.* 2012; 30: 6020-6.
7. Askling HH, Rombo L, Andersson Y, Martin S, Ekdahl K. Hepatitis A risk in travelers. *J Travel Med.* 2009; 16: 233-8. Erratum in: *J Travel Med.* 2009; 16: 412.
8. Gergely AE, Bechet S, de Fanti AS, Le Guern AS, Goujon C, Pelicot M, Benabdelmoumen G, Consigny PH. Hepatitis A seroprevalence in a population of immigrants at a French vaccination center. *J Travel Med.* 2011; 18: 126-9.
9. Bui YG, Trépanier S, Milord F, Blackburn M, Provost S, Gagnon S. Cases of malaria, hepatitis A, and typhoid fever among VFRs, Quebec (Canada). *J Travel Med.* 2011; 18: 373-8.
10. Campagna M, Siddu A, Meloni A, Basciu C, Ferrai L, Pettinau A, Cardia C, Masia G, Coppola RC. Changing pattern of hepatitis a virus epidemiology in an area of high endemicity. *Hepat Mon.* 2012; 12: 382-5.
11. Couturier E, Letort M-J, Roque A-M, Dussaix E, Delarocque-Astagneau E. Hépatite aigüe A en France en 2006. Première année de la surveillance par la déclaration obligatoire. *Bull Epidemiol Hebd.* 2007 ; 28-30 : 253-6.
12. Franco E, Meleleo C, Serino L, Sorbara D, Zaratti L. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol.* 2012; 4: 68-73.

13. Vitral CL, Ospina FL, Artimos S, Melgaço JG, Cruz OG, de Paula VS, Luz SB, Freire M, Gaspar LP, Amado LA, Engstrom EM, Fortes CD, Souza TC, Dias MN, Gaspar AM, Souto FJ. Declining prevalence of hepatitis A virus antibodies among children from low socioeconomic groups reinforces the need for the implementation of hepatitis A vaccination in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012; 107: 652-8.
14. Jacobs RJ, Saab S, Meyerhoff AS, Koff RS. An economic assessment of pre-vaccination screening for hepatitis A and B. *Public Health Rep*. 2003; 118: 550-8.
15. Lee KK, Beyer-Blodget J. *West J Med* 2000; 173: 325-329.
16. Connor BA. Hepatitis A vaccine in the last-minute traveler. *Am J Med*. 2005; 118: 58S-62S.