



**HAL**  
open science

# Intérêt de la sérologie préalable à la vaccination contre l'hépatite A chez le voyageur international dont on ne connaît pas le profil sérologique, en consultation de médecine générale

Frédéric Renault

► **To cite this version:**

Frédéric Renault. Intérêt de la sérologie préalable à la vaccination contre l'hépatite A chez le voyageur international dont on ne connaît pas le profil sérologique, en consultation de médecine générale. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00707636

**HAL Id: dumas-00707636**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00707636>**

Submitted on 13 Jun 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2012

RENAULT Frédéric  
Né le 28/06/1982 à Drancy

INTERET DE LA SEROLOGIE PREALABLE A LA VACCINATION CONTRE  
L'HEPATITE A CHEZ LE VOYAGEUR INTERNATIONAL DONT ON NE  
CONNAIT PAS LE PROFIL SEROLOGIQUE, EN CONSULTATION DE  
MEDECINE GENERALE.

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT

Directeur de la thèse : Dr Jean WOLGA

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE\*

Le 30 Mai 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Pr PELLOUX Hervé, PUPH

Membres du jury :

Pr LEROY Vincent, PUPH  
Dr LARRAT Sylvie, MCU-PH  
Dr BRION Jean-Paul, PH  
Dr WOLGA Jean

\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

A Nastja, ma merveilleuse épouse qui m'a soutenu et poussé en avant tout le long de la thèse, et à mes deux trésors Maxine et Anton, vous êtes le bonheur de ma vie, je vous aime.

A mes parents pour avoir abîmé leurs yeux et chauffé leurs méninges sur les longues heures de corrections stylistiques et orthographiques.

Je remercie chaleureusement le président et les membres du jury :

Le Pr Hervé Pelloux pour avoir accepté de présider ce travail.

Le Pr Vincent Leroy et le Dr Sylvie Larrat pour leur gentillesse et leur enthousiasme et pour m'avoir permis de baisser mon niveau de stress avant la soutenance.

Le Dr Jean-Paul Brion pour le temps qu'il a bien voulu m'accorder.

Remerciements particuliers au Dr Jean Igor Wolga pour l'idée et la direction de cette thèse, sa gentillesse dans ses conseils et dans la vie, ainsi que pour ses patientes relectures.

Je remercie également mes différentes maîtres de stage pour m'avoir transmis la passion de leur métier, leurs conseils pratiques et une partie de leur savoir. Je veux exprimer en particulier toute ma gratitude à celles qui m'ont aidé, compris et soutenu dans les tourments de la vie, à savoir : le Dr Isabelle Borel, chef de service de médecine digestive du CHR de Voiron, les Drs Anne-Marie Yem Tarantini, Agnès Grasset, Florence Fuentes-Ducluzeaux, Sandrine Briot-Valette, Agnès Fagot et Sabine Paliard-Franco, médecins généralistes.

Pensées particulières pour le Dr Catherine Garattoni pour la confiance qu'elle m'a accordé en me donnant mon premier remplacement après la fin de mes études.

Enfin, je dédicace cette thèse à mon père, qui m'a transmis le virus de la médecine dès mon plus jeune âge, infection dont nous ne guérirons heureusement jamais.

## **RESUME :**

La France est un pays d'endémicité faible pour le virus de l'hépatite A. Sa population est alors plus exposée au risque d'infection lors d'un voyage dans un pays de forte endémicité, ce qui implique un risque de santé personnelle (mortalité globale de 1%) et un risque de santé publique (contamination des proches au retour du voyage). En 2009, le Haut Conseil de Santé Publique recommande de vacciner le voyageur contre l'hépatite A avant un séjour à risque de contagion si son statut sérologique est inconnu (1). En se référant aux quelques données épidémiologiques nationales disponibles, antérieures à 2000, le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire préconise la sérologie prévacinale chez les personnes répondant à un des critères suivants : antécédents d'ictère, naissance avant 1945, séjour de plus d'un an dans un pays de forte endémicité (2). Le vaccin peut être fait d'emblée chez les autres patients, étant considéré qu'il n'y a aucun risque à vacciner un patient déjà immunisé (41). En reprenant la littérature, et dans l'attente des résultats de l'enquête séro-épidémiologique lancée en 2009 (1), je préconise d'étendre la sérologie prévacinale aux personnes nées avant 1970, à celles ayant des antécédents de séjour en milieu carcéral, aux personnes qui sont nées dans une famille où au moins l'un des parents est originaire d'un pays de forte endémicité ou lorsqu'il y a des antécédents familiaux de maladie orpheline neuromusculaire ou neuro dégénérative ; et aussi à la population homosexuelle masculine ainsi qu'aux professionnels au contact des eaux usagées. Le coût global pour l'assurance maladie serait positif. Les patients n'achèteraient pas un vaccin inutile, ne s'exposeraient pas au risque potentiel lié à l'adjuvant hydroxyde d'aluminium présent en grande quantité dans les vaccins (31). Enfin, une étude de terrain sur la pratique des médecins généralistes, qui demanderait à être réalisée à plus grande échelle, incite à une meilleure diffusion des recommandations de l'utilité de la sérologie prévacinale auprès de ces professionnels de santé.

### **Mots clés :**

Hépatite A, séroprévalence, sérodiagnostic, données épidémiologiques, démographie française, démographie médicale, recommandations, vaccins, myofasciite à macrophages, adjuvants, hépatopathies, intérêt économique, intérêt de la sérologie, santé publique, INVS, AFSSAPS, Journal Officiel, HAS

### **Logiciel de calculs et de graphiques :**

Excel for Mac. 2011 de Microsoft\*

# **PLAN**

<b>Liste des abréviations utilisées</b>	p.5
<b>Introduction</b>	p.6
<b><u>Première partie :</u></b>	P.7
Etude de terrain sur la pratique de l'application des recommandations par les médecins généralistes et les centres de vaccinations internationales.	
A) <u>Pratique des médecins généralistes</u>	P.7
1) Méthode	p.7
2) Résultats	P.7
B) <u>Pratiques des centres de vaccinations internationales</u>	p.9
C) <u>Synthèse</u>	p.10
<b><u>Deuxième partie :</u></b>	p.11
A) <u>L'hépatite A</u>	p.11
1) Caractéristiques du virus	p.11
2) Processus infectieux	p.11
3) Expression clinique	p.12
4) Diagnostic	p.12
5) Épidémiologie	p.14
a. Epidémiologie en France métropolitaine	p.16
b. Epidémiologie du voyageur international	p.24
c. Epidémiologie du patient immigré	p.25
B) <u>Etude des vaccins de l'hépatite A</u>	p.26
1) Nom et composition	p.26
2) Efficacité	p.26
3) Effets indésirables, mise en cause des hydroxydes d'aluminium	p.27
C) <u>Etude des sérodiagnostics de l'hépatite A</u>	p.31
<b><u>Troisième partie :</u></b>	p.33
<b><u>Discussion</u></b>	p.33
<b><u>Conclusion</u></b>	p.37
<b><u>Annexes</u></b>	p.39
<b><u>Bibliographie par ordre d'indexation</u></b>	p.51
<b><u>Bibliographie par type de documents</u></b>	p.54

## **Liste des abréviations utilisées :**

Ac : anticorps

ADN ou DNA : Acide Désoxyribo Nucléique

AFEF : Association Française pour l'Etude du Foie

Ag : Antigène

ARN : Acide Ribo-Nucléique

BEH : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire

CCLIN : Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales

CVI : Centre de Vaccinations Internationales

DOM-TOM : Départements d'Outre-Mer, Territoires d'Outre-Mer

EI : Effet Indésirable

ELISA : Enzyme-linked Immunosorbent Assay

FSE : Feuille de Soins Electronique

FDA : Food and Drug Administration

GWS : Syndrome de la Guerre du Golfe

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

HVA : Hépatite Virale A

IC : Intervalle de Confiance

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

NALP3 : NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3

RIA : Radio-Immuno-Assay

RR : Risque Relatif

VHA : Virus de l'Hépatite A

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

# Introduction

Si l'on se réfère aux recommandations du HCSP de janvier 2009<sup>(1)</sup>, fondées sur l'avis du BEH de 2008, il est recommandé de vacciner « l'adulte non immunisé et l'enfant de plus de 1 an voyageant en zone d'endémie ». Il faut donc a priori connaître systématiquement la sérologie du patient pour le VHA, ce qui implique en France métropolitaine de faire une prise de sang chez la majorité des patients avant de faire le vaccin, leur statut immunitaire étant la plupart du temps inconnu.

Depuis, les mises à jour du BEH <sup>(2)</sup> recommandent de faire la sérologie dans les groupes de population à forte prévalence de séropositivité, c'est-à-dire chez les personnes nées avant 1945, chez les patients ayant un antécédent de jaunisse, chez les grands voyageurs et chez les patients ayant résidé plus d'un an dans un pays de forte endémicité, les autres patients pouvant être vaccinés sans sérologie préalable.

Nous passons donc d'un principe de précaution généralisé à une attitude plus pratique, acceptant le risque de vacciner un patient déjà immunisé.

Ce travail de thèse a pour but de montrer comment les médecins généralistes appliquent ces recommandations par rapport aux centres de médecine du voyage et, après un rappel physiopathologique et épidémiologique de l'hépatite A et l'étude de ses vaccins et de son sérodiagnostic, de nous apporter une proposition de dépistage dans notre pratique médicale.

# **Partie I**

## **Etude des pratiques en médecine générale et en centre de vaccinations internationales**

### **A) Pratique des médecins généralistes**

Nous n'avons pas de données effectives sur la pratique des recommandations des médecins de ville quant à la sérologie préalable au vaccin contre le VHA avant un départ en pays de moyenne ou forte endémicité. Il faut toutefois rappeler qu'une recommandation est par définition une aide à la pratique médicale sans être un protocole à respecter en tout point.

#### **1) méthode**

Afin d'étudier qualitativement la pratique des médecins généralistes sur le terrain, et pour limiter au mieux les biais inhérents à cette méthodologie (3), il a fallu procéder en deux temps :

- Dans un premier temps, ont été effectués des entretiens récursifs afin d'obtenir une saturation de données sur la question de thèse, qui a été atteinte après 16 entretiens réalisés entre octobre 2011 et février 2012 au hasard des EPU et colloques médicaux.
- Dans un second temps, a été élaboré un questionnaire (Annexe I) à partir des données recueillies, qui m'a servi à réaliser un sondage par téléphone entre le 17 et le 22 mars 2012 auprès de cent médecins généralistes en France métropolitaine.

Les médecins généralistes sondés ont été aléatoirement sélectionnés par la méthode suivante :

- Détermination aléatoire du département.
- Puis détermination aléatoire du médecin sur la liste fournie par le site internet [www.pages jaunes.fr](http://www.pages jaunes.fr)

136 médecins ont été contactés. 100 d'entre eux ont répondu au questionnaire.

L'échantillon est assez représentatif de la population médicale si on le compare aux données de la CARMF en 2010 (4), soit respectivement 72% d'hommes dans mon échantillon contre 68,89% pour la CARMF et 44% des sondés ayant un âge moyen de 49,06 ans (écart moyen de 4,8 ans – une médiane à 52 ans) dans mon échantillon contre un âge moyen de 51,8 ans pour la CARMF (Annexe II).

#### **2) Résultats (Annexe II) :**

Tout d'abord 100% IC95%(97,69 – 100) des médecins généralistes proposent le vaccin. 55% IC95%(45,25 – 64,56) d'entre eux ne font jamais ou presque jamais la sérologie pré vaccinale.

15% IC95%(8,68 – 22,67) font presque toujours la sérologie.

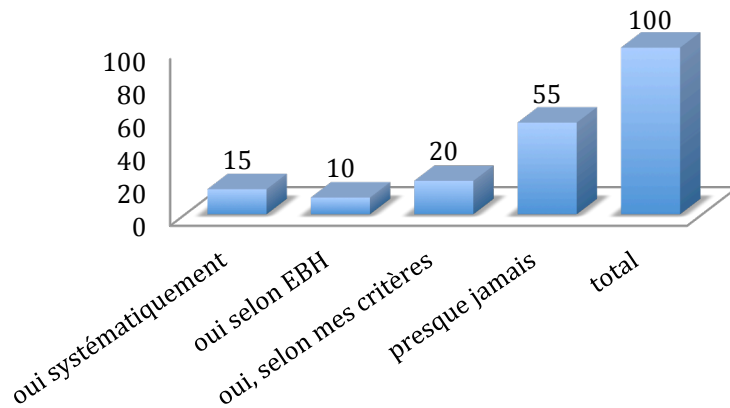
10% IC95%(4,85 – 16,69) suivent les recommandations du BEH.

Les 20% IC95%(12,77 – 28,38) restants ont recours à la sérologie au cas par cas selon les données apportées par la consultation.



**Tableau I**

**Proposez- vous la sérologie préalable à la vaccination ?**

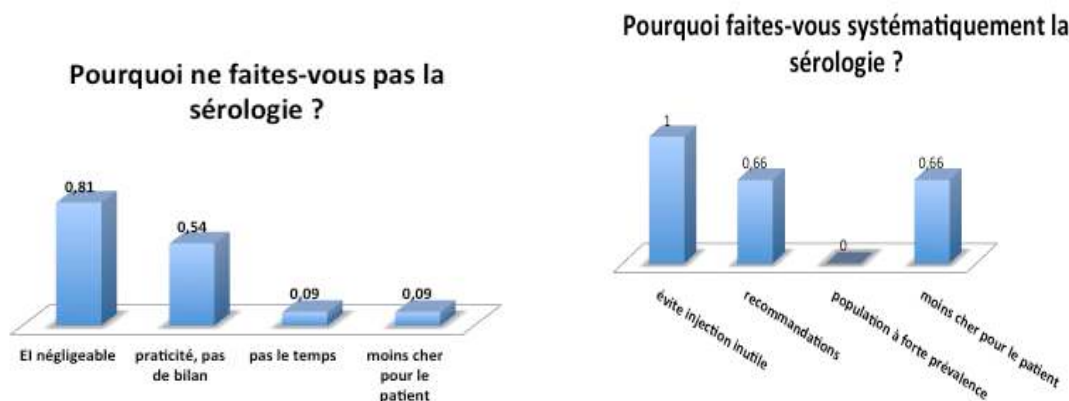


L'étude des raisons des pratiques thérapeutiques « extrêmes » (tableaux IIa et IIb), à savoir soit presque toujours et soit presque jamais la sérologie préalable, montre deux conceptions radicalement opposées du vaccin :

- dans le premier cas, 100% des médecins considèrent le vaccin comme un médicament potentiellement à risque d'effets indésirables conséquents et donc pensent qu'il ne doit pas être fait pour rien.
- dans le second cas, 81% des praticiens considèrent le vaccin comme un médicament avec des EI négligeables ne justifiant pas une prise de sang pour le patient en cas de statut sérologique inconnu.

Ces raisons ne sont pas les seules invoquées, la question étant à réponses multiples, c'est la somme des raisons qui oriente pour chaque praticien sa conduite.

**Tableaux IIa et IIb**



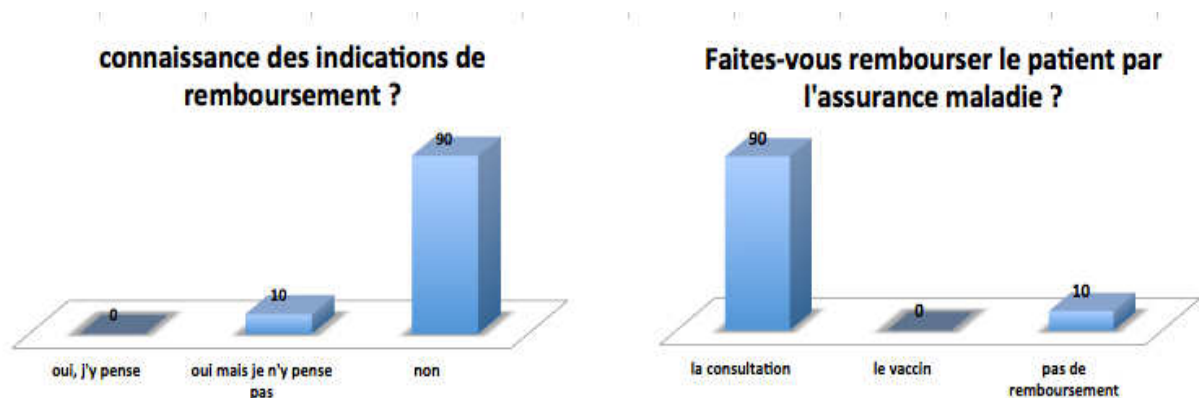
Nous voyons que le coût pour le patient du vaccin et de la sérologie entre en jeu dans la décision thérapeutique, avec une tendance à penser que le coût est moindre si on réalise une sérologie préalable.

Théoriquement, l'assurance maladie ne rembourse pas les consultations effectuées dans un cadre de loisirs ou professionnel, notamment la vaccination avant un départ en pays tropical et les éventuelles chimioprophylaxies (antipaludéennes essentiellement).

En pratique, 90% IC95%(83,31 - 95,15) des médecins font une feuille de soins, arguant qu'une consultation ne se limite pas à une vaccination et qu'elle donne toujours lieu à une surveillance médicale.

Le vaccin est remboursé dans plusieurs indications (5) (annexe III) et les voyages peuvent donner lieu à un rattrapage. Cependant trop peu de généralistes sont au courant d'un tel décret et encore moins pensent à demander le remboursement du vaccin.

### Tableaux IIIa et IIIb



## **B) Pratique des centres de vaccinations internationales**

La pratique des médecins travaillant dans les CVI est bien différente d'après les données recueillies par analyse des écrits sur un forum de discussion de spécialistes liés à la médecine des voyages (6), après avoir posé la question de leur pratique quant à la sérologie pré vaccinale (Annexe IV).

Il en ressort 17 réponses en 48h, émanant de 14 centres et de 3 médecins spécialisés en médecine tropicale.

Les données se saturent à la fin et les 3 derniers avis sont redondants. Elles montrent que sauf un médecin, la majorité des praticiens se réfèrent aux recommandations du BEH, excepté le fait que tous (sauf 2 centres) ont avancé l'année de naissance à partir de laquelle faire la sérologie. Pour le BEH, il faut faire la sérologie pour les patients nés avant 1945 (soit âgés de 67 ans en 2012) alors que les acteurs des centres de vaccination le font chez les patients à partir de 50 ans (et même à partir de 45 ans pour deux centres), soit chez les patients nés avant 1962.

### **C) Synthèse :**

A la lumière de cette étude sur la pratique médicale chez les différents praticiens de la France métropolitaine, nous réalisons que les recommandations du BEH sont plus utilisées par les spécialistes et beaucoup moins par les généralistes libéraux et que ces recommandations sont remises en cause, avec des ajustements de critères propres à chaque centre ou à chaque médecin. Faut-il donc faire ou non la sérologie prévacinale, et dans quel cadre ?

Cela nous amène à rechercher de nouveaux critères pour la sérologie prévacinale pour l'hépatite A chez le voyageur pour notre pratique en France métropolitaine en 2012.

Pour étayer la réflexion, il nous faut d'abord reprendre l'épidémiologie de l'hépatite A, puis reprendre l'épidémiologie du vaccin et enfin évaluer les sérodiagnostics.

Cela nous permettra de valider l'utilité de la sérologie prévacinale et de proposer de nouveaux critères pour faire cette sérologie.

## **Partie II**

### **A) L'hépatite A**

C'est une maladie virale à déclaration obligatoire en France depuis 2005 (7).

#### **1) Caractéristiques du virus**

Le VHA a été découvert en 1973 par Feinstone et son équipe.

C'est un virus non enveloppé de la famille des Picornaviridae de genre Hépatovirus, mesurant 27 à 32nm dont la capsidie icosaédrique comporte 32 capsomères issus de l'assemblage de 4 protéines de structure (VP1 à VP4). C'est un virus à ARN simple brin de polarité positive de 7,5Kbases dont on connaît un sérotype et 6 génotypes dont 3 sont humains (IA et IB, majoritaires en France métropolitaine, IIA et IIB exceptionnels en France métropolitaine, IIIA et IIIB importés de Madagascar depuis 2004). Il se réplique dans le cytoplasme de la cellule infectée, l'ARN viral se comportant comme un ARN d'emblée fonctionnel et donnant une polyprotéine, qui s'autoclave pour former une ARN polymérase ARN dépendante et les protéines structurelles. (1, 8, 9)

Très résistant, ce virus reste infectieux de plusieurs jours à plusieurs mois dans le milieu extérieur au niveau des sols et des sédiments marins, de l'eau douce et de l'eau de mer ; il est stable à la chaleur (1 heure à 60°C, ce qui rend compte en particulier de la persistance du VHA dans les fruits de mer insuffisamment cuits) et il est stable au froid (plusieurs années à 4°C) ; il est stable au pH acide (3 heures à pH 3) ; il résiste aux détergents - solvants des lipides (éther, chloroforme), alcool à 70°C - et aux concentrations de chlore présentes dans les eaux de piscine ou l'eau de boisson (0,1 à 0,2 ppm). Il n'est pas détruit dans le cycle d'épuration biologique des eaux usées, leur désinfection au chlore ou à l'ozone n'étant pratiquée qu'en amont des zones de baignade ou des parcs conchylicoles (8). C'est pourquoi on le retrouve dans les eaux usées, d'irrigation ou de baignade, et les fruits de mer.

Il est détruit par le chlore (eau de Javel\*, Dakin Cooper \*, etc.) en 3mn (concentration de chlore à 5mg/L)

#### **2) Processus infectieux (8-12) :**

Après ingestion d'aliments contaminés, le virus se réplique dans le pharynx puis est absorbé par l'estomac et le grêle et se loge dans les hépatocytes, où il se réplique activement. Il est alors sécrété dans la bile puis excrété dans les selles, ce qui entraîne la souillure de l'environnement permettant une réabsorption. Ce cycle entéro-hépatique explique l'excrétion prolongée du virus par le patient.

### **3) Expression clinique :**

L'incubation est de 30 jours en moyenne (de 15 à 50 jours), la maladie, aiguë, ne donnant jamais lieu à des formes chroniques, mais il peut y avoir des formes prolongées de 6 mois à 1 an (11, 12).

La plupart du temps, l'infection par le VHA est symptomatique.

Quand elle est symptomatique, on retrouve associés ou non : un ictère, des urines foncées et des selles décolorées, une fièvre, une asthénie, une anorexie, des nausées.

Sur le plan biologique, on retrouve une cytolysé hépatique caractérisée par l'augmentation des transaminases. Les atteintes extrahépatiques sont exceptionnelles (cryoglobulinémie asymptomatique, thrombopénie essentielle, manifestations neurologiques)

Quand la maladie est sévère, elle nécessite une hospitalisation. En France métropolitaine, les chiffres fournis en 2008 par l'INVS et retenus par la HAS en 2009 (11) font état d'une hospitalisation dans 35% des cas (moins de 30% avant 16 ans, plus de 40% après 16 ans). Depuis le 26 Avril 2012, l'INVS a publié tous les cas notifiés d'hospitalisations de 2006 à 2011 en France, DOM-TOM inclus. Il en ressort une hospitalisation en moyenne dans 42,16% des cas (annexe V)

En 1994, le coût total d'une hospitalisation, en tenant compte des arrêts de travail, a été estimé à 12 000 euros (12), mais il est légitime, tenant compte de l'inflation qui est de 30,2% de 1994 à 2011 (13), de situer ce coût à 15 624 euros en 2012.

La gravité de la maladie est l'hépatite fulminante, caractérisée par une cytolysé hépatique majeure, un effondrement du facteur V, un coma. Celle-ci touche environ 1% des patients ictériques, mais le taux varie et augmente avec l'âge, les hépatopathies associées et la toxicomanie (de moins de 0,001 chez l'enfant de moins de 6 ans à plus de 2,8% chez l'hépatopathe). L'hépatite fulminante est mortelle dans 50% des cas et nécessite une greffe hépatique en urgence.

La mortalité des cas symptomatiques de l'hépatite A est de l'ordre de 0,2 à 0,4% (8-11). L'hépatite A est grave chez l'adulte, avec une mortalité globale de 2% après 40 ans (8). Le HCSP dans son rapport de 2009 recense 249 décès imputables à l'hépatite A entre 2000 et 2006, tous chez l'adulte de plus de 45 ans (1).

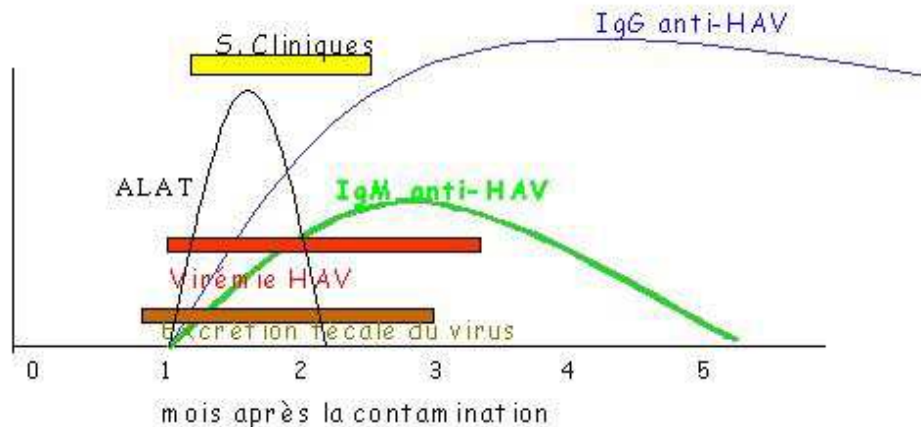
### **4) Diagnostic :**

Le diagnostic est biologique et repose principalement sur la sérologie (8).

C'est un diagnostic indirect, basé sur la recherche d'anticorps chez le patient :

- IgG anti-VHA (intérêt épidémiologique, recherche d'une infection ancienne)
- IgM anti-VHA (infection récente, peuvent persister 1 an)

## Cinétique des marqueurs cliniques et biologiques au cours d'une hépatite A



d'après le CNR hépatite A

De nos jours le dépistage par la méthode ELISA est le plus courant. Les Ig peuvent être recherchées dans le sérum du patient (IgG et IgM) ou directement dans la salive dans les 2 premiers mois suivant la primo-infection pour les IgM, en test diagnostic rapide (spécificité de 100%, sensibilité variable entre 80 et 100%) (14)

Les tests par RIA sont en corrélation à 98% avec ceux par ELISA (14).

Des techniques diagnostiques directes sont utilisées moins couramment et réservées au milieu hospitalier ou pour la recherche (8,14), soit par :

- Recherche des antigènes viraux dans les selles par :
  - Immuno-microscopie électronique (extraits de selles concentrés purifiés) ne se fait pratiquement plus.
  - RIA phase solide (sensibilité :  $10^5 - 10^6$  particules physiques).
  - Tests ELISA (sensibilité :  $10^5 - 10^6$  particules physiques).
- Recherche du génome dans les selles et le sérum par :
  - Hybridation moléculaire par sondes cDNA (sensibilité :  $10^4$  particules physiques).
  - Dot blot (sondes ARN simple brin) (sensibilité :  $10^3$  particules physiques).
  - RT-PCR (sensibilité non connue).
- Recherche du génome dans le foie par immunofixation ou immunoperoxydase.

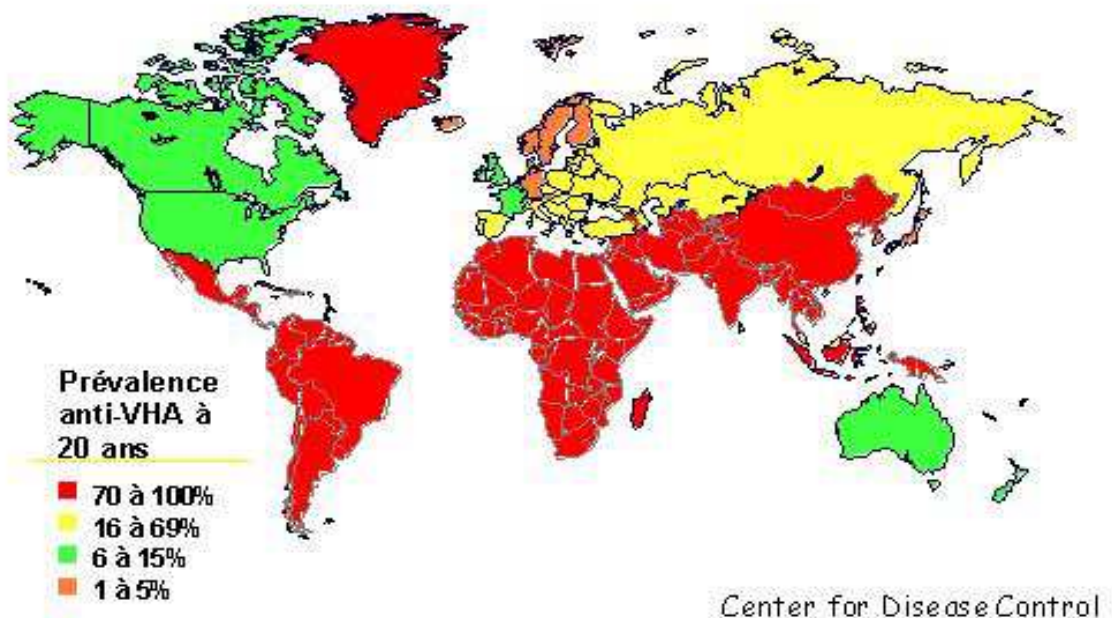
## 5) Epidémiologie

Le virus de l'hépatite A est un virus ubiquitaire dans le monde, avec une prévalence variant selon les pays, suivant la règle que plus un pays est industrialisé, moins sa séroprévalence est importante (15).

On distingue 4 niveaux d'endémicité basés sur le pourcentage de séropositivité des jeunes de 20 ans : haut > 70% ; intermédiaire entre 16 et 69% ; bas ou modéré entre 6 et 15% ; très bas < 5%

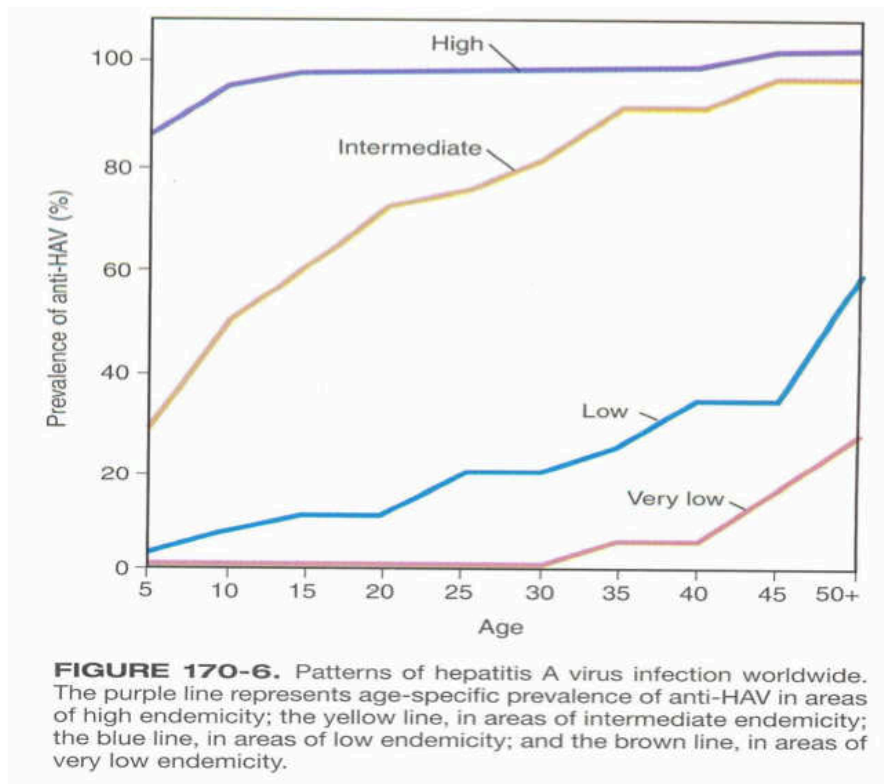
La France est un pays de basse endémicité.

### Distribution géographique de l'Hépatite A



En 2006, une équipe américaine a recherché la prévalence des anticorps en fonction du niveau d'endémicité :

**Tableau IV**



In, Mandell, Douglas, Bennett, 2006

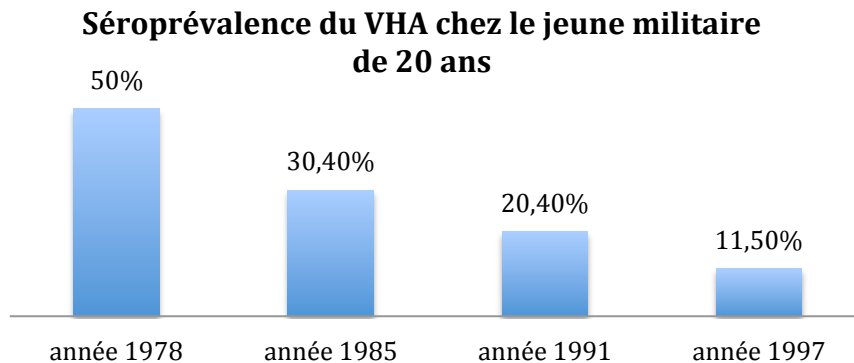
Ce graphe nous permet d'estimer à plus de 45% de séropositivité les adultes de plus de 45 ans en France, ce qui concorde avec les études métropolitaines (cf. ci-dessous).



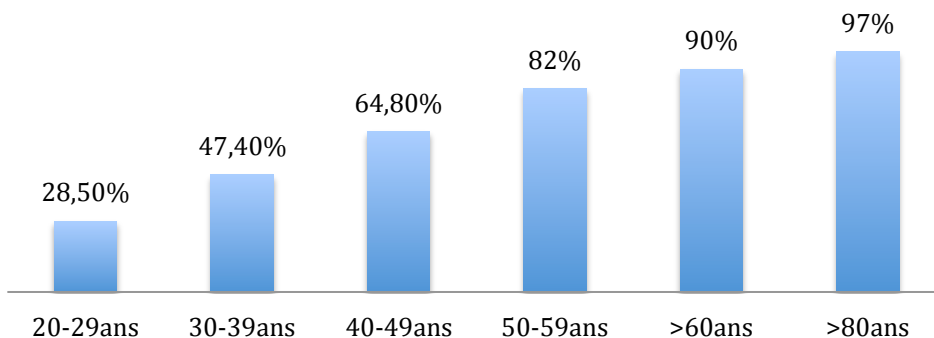
### a) Epidémiologie en France métropolitaine

Il est à noter qu'en France le recueil épidémiologique systématique des nouveaux cas d'HVA est cependant très récent, obligatoire seulement depuis 2005. Et une enquête épidémiologique de séroprévalence est actuellement en cours (1).

En absence d'étude nationale de séroprévalence, les données épidémiologiques reposent principalement sur l'étude de Joussemet et Al. (16) qui a comparé entre 1978 et 1997 sur des périodes différentes le nombre de séropositifs au VHA parmi les appelés du contingent et qui a montré une séroprévalence passant de 50% à 11,5%.



Une autre étude de séroprévalence reprenant 15 329 malades hospitalisés au CHU de Limoges sur la période de 1994 à 2002 et publiée par le Pr F.Denis en 2003 retrouve par tranche d'âge les prévalences suivantes (17) :



Les auteurs ont comparé ces résultats avec une étude précédente réalisée en 1985 dans le même établissement et ont montré une diminution très importante de la séroprévalence pour la tranche des 20-29 ans, qui passe de 92% de séropositivité en 1985 à 28,5% sur la période 1994-2002.

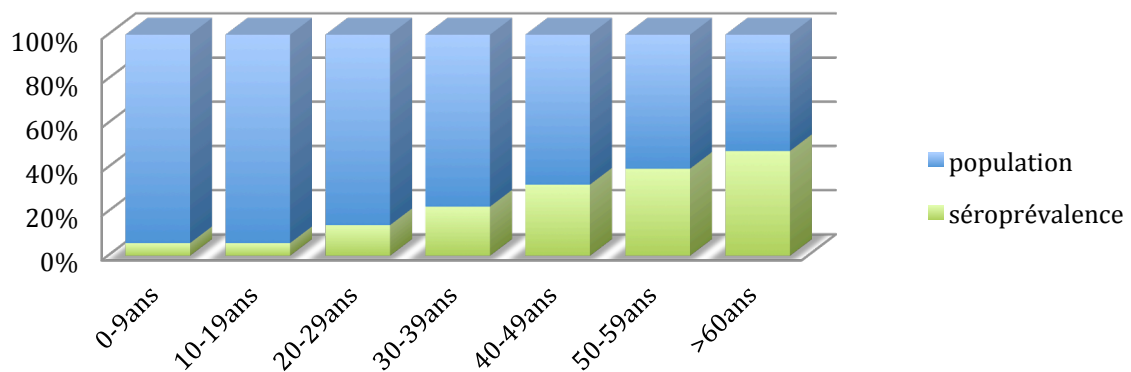
Ces données sont concordantes, malgré les biais dus aux caractéristiques des malades hospitalisés, avec les autres données françaises métropolitaines de l'époque, toutes issues d'études locorégionales.

La diminution de la séroprévalence chez le jeune expose à une infection tardive et donc plus sévère.

Dans le cadre d'une étude européenne (ESEN) avec un échantillon de laboratoires en 1998-1999, la séroprévalence anti-VHA était de 14 % chez les 16-20 ans, de 23 % chez les 21-25 ans, de 31 % chez les 26-30 ans, de 49 % de 31-35 ans, de 48 % chez les 36-40 ans et supérieure à 65 % pour les plus de 40 ans (18).

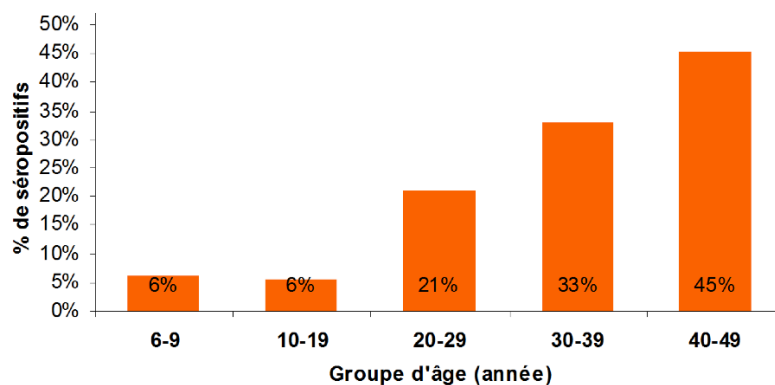
Si on extrapole les données de l'étude du CHU de Limoges en faisant vieillir sa population de 10 ans pour estimer la séroprévalence en 2011, on obtient le graphique suivant (données Annexe IV) :

## Estimation de la séroprévalence de l'hépatite A par rapport à la population française en 2011



Une étude française de séroprévalence est en cours depuis 2009. Les résultats partiels de cette étude ont été publiés (tableau V) (19) et corroborent l'estimation de séroprévalence que j'ai faite en décalant l'axe des âges de 10 ans par rapport à l'étude du Pr Denis. Il faut noter que le nombre de patients inclus dans cette étude de séroprévalence est pondéré de telle sorte que 5300 patients sont estimés représenter 35 559 048 personnes. De même, il y a un biais de sélection du fait que les patients sont inclus seulement lorsqu'ils se rendent dans un laboratoire d'analyses médicales (mais le protocole d'inclusion n'est pas encore publiquement disponible).

**Tableau V :**  
**Pourcentage de séropositivité de l'hépatite A par tranche d'âge en France métropolitaine**

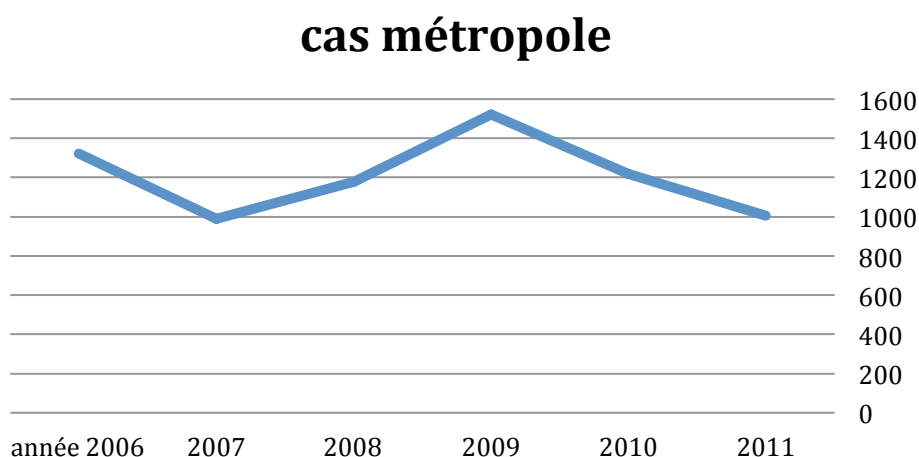


A. Lepoutre et al., département de médecine infectieuse, INVS.

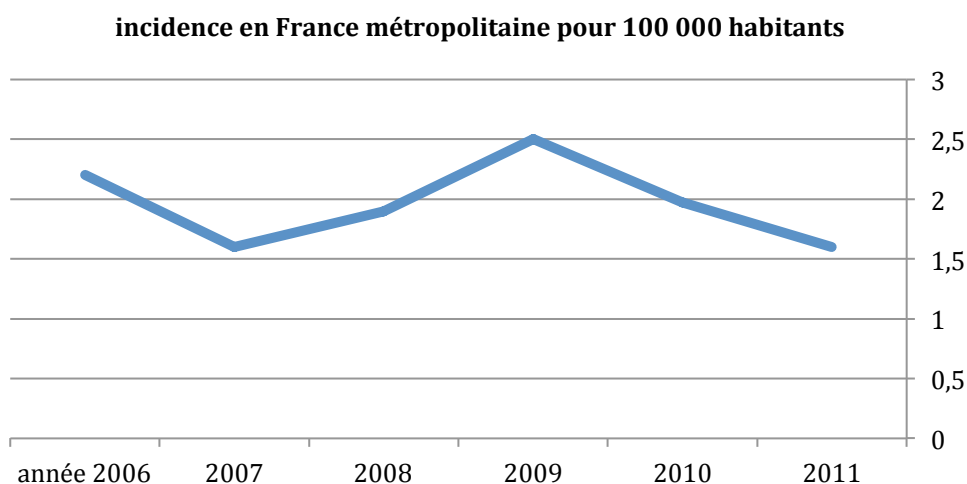
Depuis 2006, l'INVS (20) recueille les déclarations obligatoires d'infection pour l'hépatite A, ce qui permet à ce jour d'analyser plusieurs types de données dont trois vont nous intéresser ici :

Premières données : incidence de la maladie et hospitalisations :

Le nombre de cas déclarés depuis 2006 est globalement stable avec une moyenne de 1206 nouveaux cas par an :



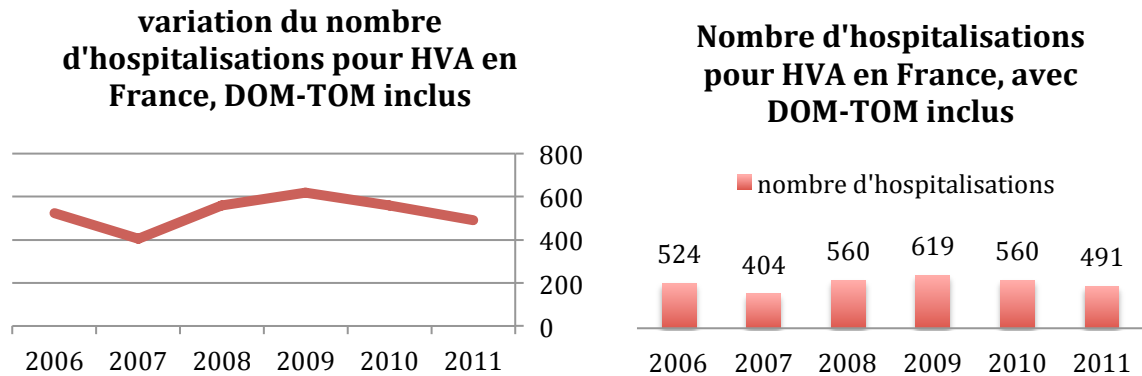
L'incidence en France métropolitaine est en moyenne de 1,96 cas/100 000 habitants, variant de 1,6/100 000 en 2007 et 2011 à 2,5/100 000 en 2009 :



L'INVS a recensé le nombre d'hospitalisations déclarées pour des infections à VHA en France, incluant les départements d'Outre-Mer, avec un détail par tranche d'âge. Depuis 2006, il y a en moyenne une hospitalisation dans 42,16% des cas d'infection, soit en moyenne 526 hospitalisations par an, avec là aussi un pic chez l'adulte jeune et les personnes de plus de 45 ans (tableaux VIa et VIb ; annexe V). Ce chiffre est plus élevé que les chiffres internationaux avancés par le centre national de référence des hépatites, mais les spécialistes s'accordent à dire que le nombre réel d'HVA est plus élevé que le

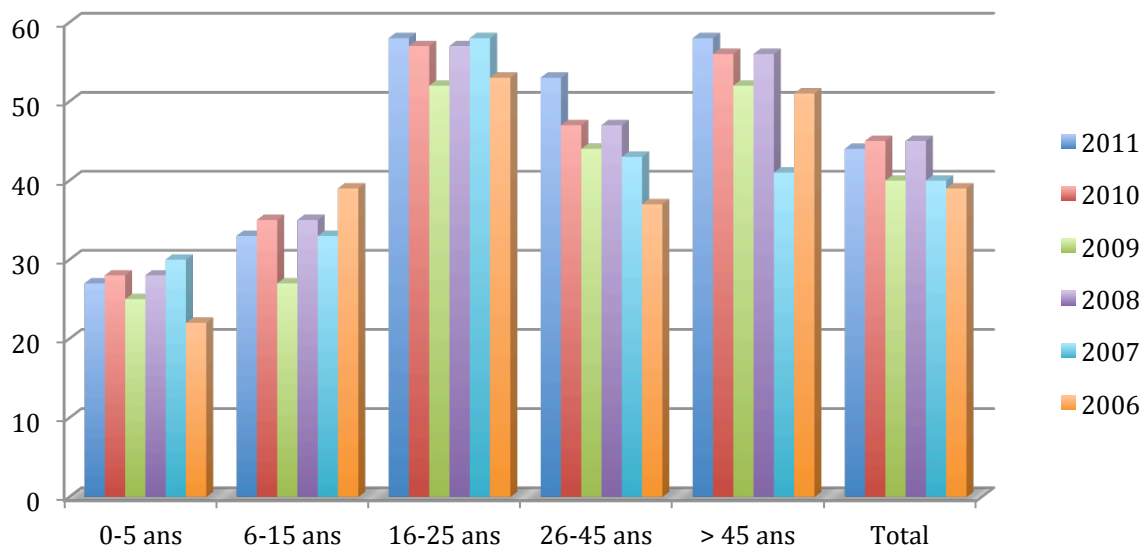
nombre de cas déclarés, ce qui peut expliquer que l'on trouve plus d'hospitalisations lorsqu'on réalise un recensement précis.

**Tableau VIa**



**Tableau VIb**

**Nombre d'hospitalisations en pourcentage des cas d'HVA par tranches d'âge en France, DOM-TOM inclus, de 2006 à 2011.**



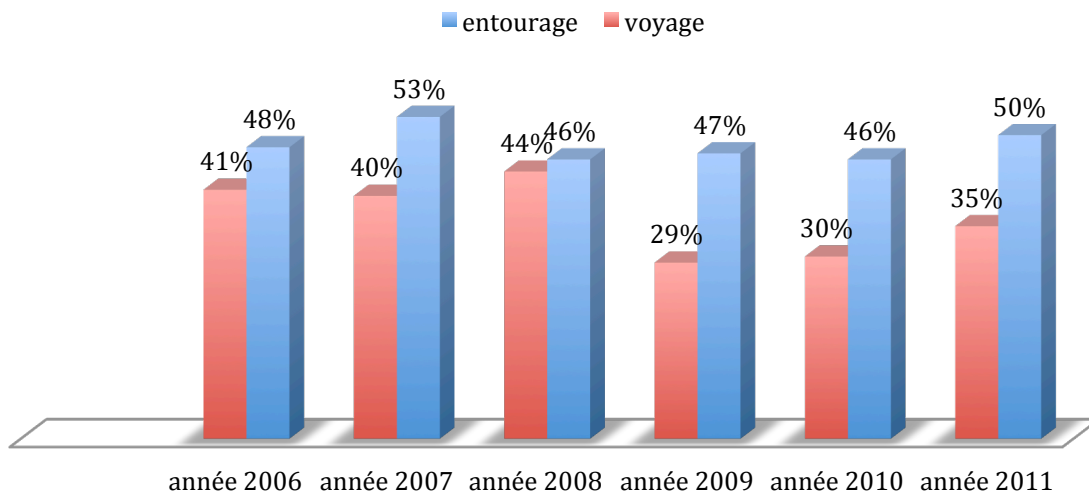
Enfin, la cartographie départementale de l'incidence d'HVA (Annexe VI) montre que chaque année des nouvelles zones d'endémie apparaissent tandis que les anciennes ne sont plus touchées, même dans des départements peu peuplés. Cela permet d'affirmer que pour une prévention efficace, l'ensemble du territoire métropolitain est concerné et que la problématique de la vaccination concerne tous les médecins

## Deuxième donnée : le mode de contamination :

On observe que les deux principales causes de risque d'infection sont les sujets contacts dans l'entourage (ce qui explique les endémies locorégionales chaque année en France) et les voyages en zones d'endémicité élevée (pays du Maghreb dans 48% des cas liés aux voyages en moyenne) (tableaux VIIa et VIIb). Après ces deux causes principales de contamination vient la consommation de fruits de mer ou d'aliments souillés.

**Tableau VIIa**

### **Causes de contamination retrouvées 2 à 6 semaines avant une HVA**

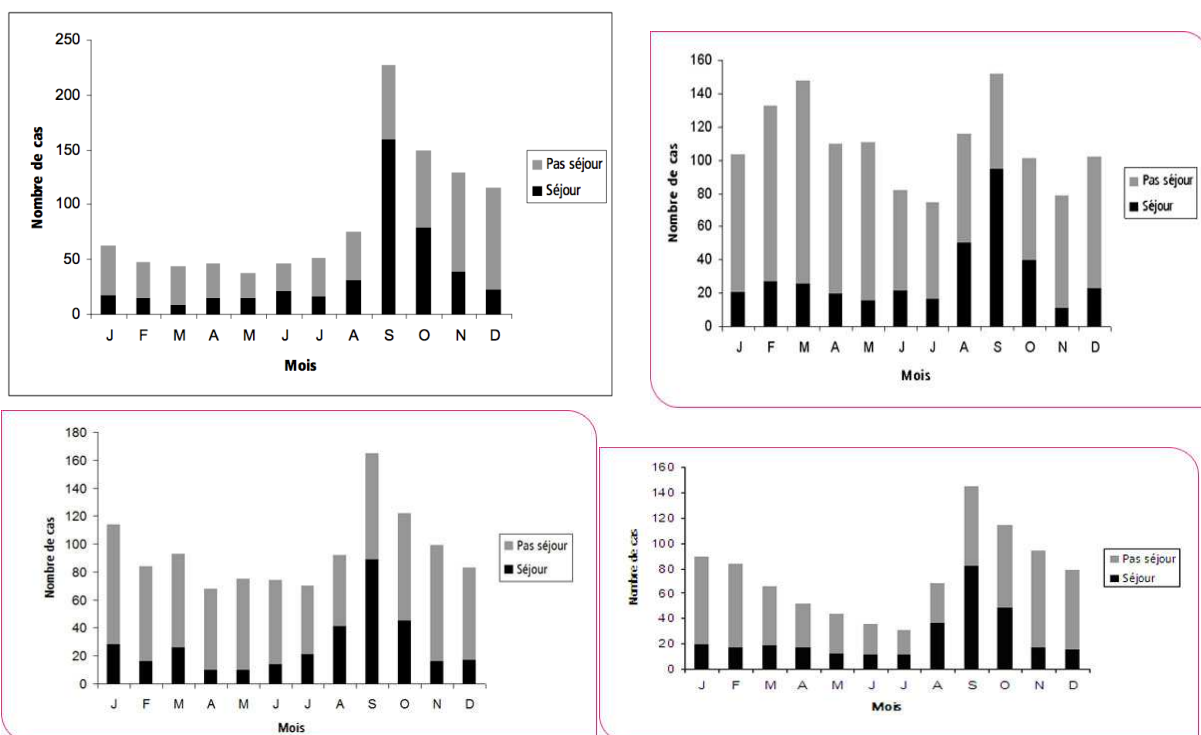


source INVS

Il est légitime de penser que la tendance à la baisse de la part des voyages hors métropole en 2009, 2010 et 2011 est liée aux événements du « printemps arabe ».

Les données épidémiologiques publiées par l'INVS <sup>(20)</sup> tous les ans depuis 2006 montrent bien le rôle joué par les voyages en pays de forte endémicité et la consommation de fruits de mer mal cuits. En effet, il y a une augmentation des cas d'HVA à la fin et dans les suites de vacances d'été ainsi que dans les mois de consommation d'huîtres, le décalage s'expliquant par le délai d'incubation de l'HVA (tableaux VII).

## Tableaux VIIb

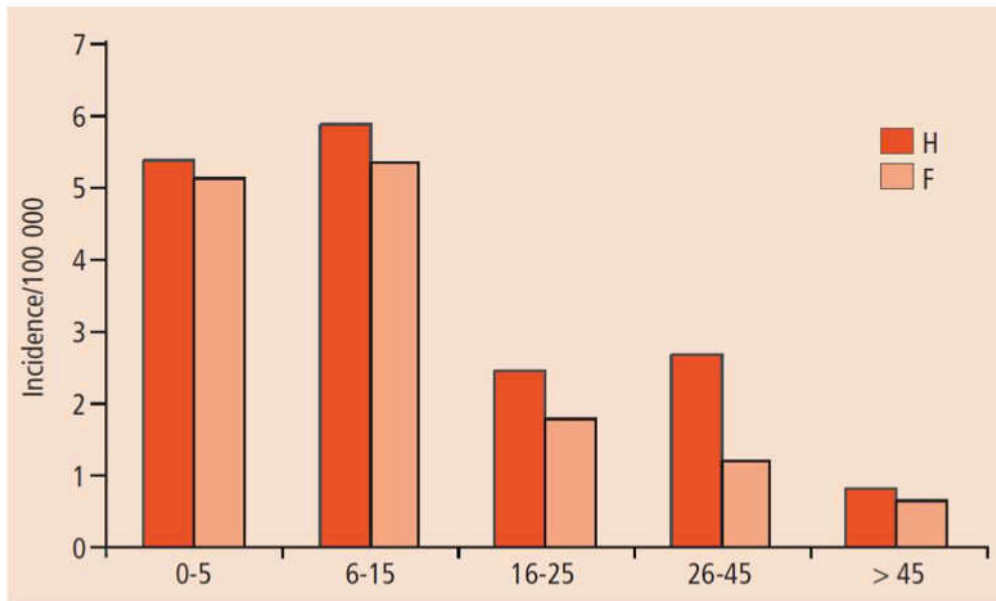


Distribution du nombre des cas notifiés d'HVA par mois de diagnostic et par notion de séjour hors France métropolitaine, en 2008, 2009, 2010 et 2011 ; graphes de l'INVS

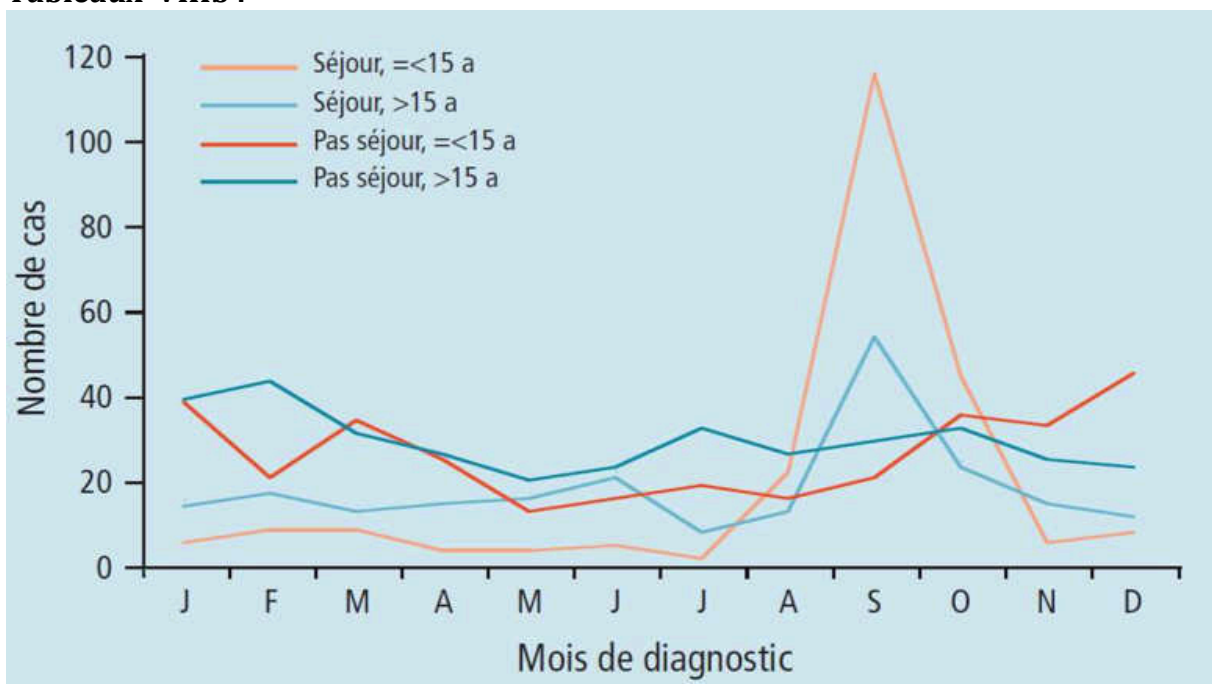
Troisième donnée : la population à risque :

Il se dégage une tendance à une plus grande proportion d'hommes et d'enfants de moins de 15 ans chez les patients infectés (tableaux VIIIa et VIIIb), et ce tous les ans depuis 2006, ce qui rejoint les résultats analysés en sous-groupes par l'équipe du Pr Denis (17) (avec une séroprévalence chez 68,3% des hommes contre 63,1% des femmes,  $p < 0,0001$ , et des infections chez 25% des enfants de moins de 10 ans).

Tableau VIIIa



Tableaux VIIIb :



Elisabeth Couturier (e.couturier@invs.sante.fr)<sup>1</sup>, Marie-José Letort<sup>1</sup>, Anne-Marie Roque<sup>2</sup>, Elisabeth Dussaix<sup>2</sup>, Elisabeth Delarocque-Astagneau<sup>1</sup> BEH No 29-30, 17 juillet 2007

L'INVS a établi que dans un peu moins de la moitié des cas notifiés au retour d'un voyage, l'HVA est contractée dans un pays du Maghreb. Les épidémies sont principalement dues aux enfants nés en France de parents étrangers originaires de pays à haute ou intermédiaire endémicité, et qui contractent la maladie au cours d'un voyage dans leur famille ou à l'occasion de la visite d'un membre de leur famille en France (1, 2). Ils contaminent ensuite l'entourage non immunisé. Pour l'enfant, les données épidémiologiques montrent que la maladie n'est pas grave, voire qu'elle est asymptomatique, le risque de complications (cytolyse hépatique, ictère, asthénie majeure, hépatite fulminante...) étant pour les adultes non immunisés qu'il va contaminer. Ces enfants ont difficilement accès à la vaccination du fait du coût du vaccin, de l'insuffisance de la perception de ce risque d'infection par le VHA par la famille, voire par les médecins, qui pensent que l'enfant est déjà immunisé, ou tout simplement du fait de l'absence de consultation médicale avant un voyage dans le pays d'origine des parents. Pourtant il a été montré au Danemark que la vaccination de ces enfants diminuait les épidémies locales (21).

Parmi les professions exposées, les sujets à risque (1) chez qui le vaccin est recommandé depuis sa création sont : les personnels s'occupant du traitement des eaux usées, les personnels impliqués dans la préparation des aliments et de la restauration collective, les militaires et les personnels des crèches et établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapée.

Toujours dans la logique d'exposition accrue au risque oro-fécal, sont aussi exposés les résidents d'internat et les résidents en milieu carcéral (1, 12).

Les études montrent depuis longtemps le risque de co-infection par le VHA chez les patients porteurs d'une hépatopathie chronique, notamment B et C, ainsi que chez les patients porteurs du VIH avec historiquement un risque d'exposition accru au VHA reconnu dans la population homosexuelle (1,22). Chez les insuffisants hépatiques, le risque de mortalité est plus élevé (12).

Enfin, les épidémies locales en 2006 et 2011 sont dues à l'arrivée de migrants, confinés dans des zones insalubres, avec une transmission transversale d'abord aux travailleurs sociaux puis de proche en proche dans le département. En 2011, les quatre départements ayant les taux d'incidence d'HVA les plus élevés ont été confrontés à des épidémies déclarées dans les sites d'accueil des gens du voyage. La population migrante est citée comme une population à risque et les spécialistes s'accordent à dire que dans une politique de prévention des épidémies d'HVA, cette population est à considérer avec attention (1, 2, 19, 20, 23).

Le HCSP recommande ainsi depuis 2009 la vaccination chez toutes ces catégories de personnes et demande même le remboursement du vaccin. A ce jour le remboursement est réservé aux patients atteints d'hépatopathie chronique active et de mucoviscidose.



## b) Epidémiologie du voyageur international

Pour une stratégie de dépistage, il est intéressant de connaître l'incidence de la maladie par jour de voyage en pays de forte endémicité pour l'HVA. Ce risque a été évalué en 1980 par Steffen et al (24) pour le voyageur suisse adulte. Par mois de voyage, il est estimé à 300 cas/100000 voyageurs. En 2004, les mêmes auteurs notent une diminution de cette incidence d'un facteur 10 à 50 selon les régions du globe visitée, estimée entre 6 à 28 cas/100000 voyageurs par mois chez le voyageur non immunisé, et à 3 cas/100000 voyageurs par mois en prenant en compte l'ensemble de la population suisse voyageuse (25). Une incidence similaire, estimée de 5,6 à 14,1 cas/100000 voyageurs par mois sur la période 2000-2005, est retrouvée par l'étude suédoise de Askling et al. (26) parue en 2009. Chez le voyageur non immunisé, cette séroprévalence est respectivement de 12 et 18 cas/100000 voyageurs par mois en Afrique du Nord et au Moyen Orient. Dans cette étude, il est une nouvelle fois montré que les populations les plus touchées sont les enfants de moins de 14 ans et les personnes qui rendent visite à de la famille, ce qui justifie bien une prévention active chez ces catégories de personnes (enfants, migrants retournant au pays).

Dans le *Journal of Travel Medicine*, Steffen R. publie régulièrement une échelle logarithmique des différentes incidences des maladies infectieuses par mois de voyage (27). La plus récente, en 2008, estime à 3/10000 voyageurs par mois l'incidence de l'HVA pour le voyageur d'un pays de faible endémicité pour le VHA. C'est donc 10 fois plus que dans son étude de 2004, qui se limitait à la population suisse.

En France, la thèse de 1995 soutenue à Grenoble par le Dr Olive (28) montre rétrospectivement que, en 1994, sur 790 patients français, le risque relatif d'infection au VHA était pour les voyages inférieurs à 3 semaines de 1,36 (IC = 1,05-1,78) contre 0,89 (IC = 0,59-1,33) pour les voyages supérieurs à 3 semaines, soit une baisse paradoxale du risque relatif avec l'allongement du séjour. Dans le cadre de voyages répétitifs (courts séjours pour raisons professionnelles par exemple), le risque relatif augmente à 1,48 (1,24 -1,78). Le risque infectieux était là encore plus important chez les moins de 40 ans (RR = 1,19 ; IC = 1,04-1,36) que chez les plus de 40 ans (RR = à 0,37 ; IC = 0,14 – 1,01), bien que ces dernières données ne soient pas comparables car, du fait que leurs intervalles de confiance ne sont pas réunis, elles ne peuvent pas être ajustées par la méthode de stratification de Mantel Haenszel. L'interprétation donnée pour chaque strate était que les moins de 40 ans avaient une séroprévalence au VHA moins élevée et prenaient des risques sanitaires lors de leur séjour ; et que la diminution paradoxale du risque relatif chez les plus de 40 ans était due à la faible puissance statistique des données.

Bien plus récemment, en 2011, l'équipe danoise de Nielsen (29) a essayé de faire le lien entre la durée du séjour et le risque d'infection par le VHA. Si le nombre de cas d'hépatite A augmente bien avec la durée du séjour, l'étude montre là aussi que paradoxalement il y a un infléchissement de l'incidence avec le temps statistiquement significatif ( $p < 0,0001$ ) et que la durée de séjour n'est pas un facteur de risque significatif d'infection pour le VHA. Les auteurs ont aussi estimé à 1800 le nombre de vaccins nécessaires pour éviter un cas d'HVA chez le jeune de 18 ans. Cette étude est limitée par le peu de personnes concernées (42 patients sur 89 voyageurs éligibles entre 2000 et 2010 du fait du choix d'une population très ciblée : adultes de 18 à 79 ans nés au Danemark et sans lien familial avec un pays de forte endémicité ni séjour en tel pays). Il serait cependant très intéressant de réaliser cette étude à une plus grande échelle afin de savoir si réellement la durée d'un séjour antérieur n'est pas significative pour estimer

le risque de séropositivité chez un patient ayant déjà voyagé sans avoir été préalablement vacciné, surtout pour les courtes périodes de 15 jours à 1 mois représentant une majorité des voyages.

### c) Epidémiologie du patient immigré

Nous ne pouvons avoir des données en France du fait de l'interdiction de réaliser des études selon l'appartenance ethnique. Si l'incidence de la séroprévalence chez les français de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération d'immigrés peut être considérée comme celle décrite dans les paragraphes précédents, on doit se poser la question de la séroprévalence chez le nouvel arrivant d'un pays de forte endémicité.

Une méta-analyse parue en 2010 et réalisée par K H. Jacobsen, S T. Wiersma <sup>(15)</sup> reprenant 637 articles sur la séroprévalence de l'HVA à travers le monde entre 1990 et 2005 nous permet d'avoir une idée de la séroprévalence de nos patients immigrés par tranches d'âge et par régions du globe définie par le GBD (Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study, institution qui recense toutes les bases de données des maladies infectieuses dans le monde depuis 1990, initialement créée par la banque mondiale afin d'évaluer les risques sanitaires). Les résultats (Annexe VII) montrent que nos estimations de prévalence de l'hépatite A sont cohérentes avec la prévalence en Europe de l'Ouest, et qu'il y a une séroprévalence de 100% dans les régions suivantes : en Asie du sud à partir de 15 ans, en Asie centrale à partir de 45 ans, en Asie de l'Est à partir de 55 ans, en Asie du Sud-Est à partir de 55 ans ; Océanie à partir de 35 ans ; dans les Andes à partir de 25 ans, en Amérique latine centrale à partir de 45 ans, en Amérique tropicale et en Amérique du Sud à partir de 35 ans ; en Afrique du Nord et dans le Golfe Persique à partir de 35 ans, dès 5 ans pour l'Afrique sub-saharienne de l'est et dès 10 ans pour l'Afrique sub-saharienne centrale, et enfin à partir de 55 ans pour l'Afrique sub-saharienne de l'Ouest et l'Afrique du Sud. Les résultats de cette étude, sur laquelle se base la cartographie de l'endémicité des pays pour l'hépatite A, sont à nuancer. En effet, il y a des biais liés au regroupement de pays en 21 régions ce qui fait dire aux auteurs que l'on surestime la prévalence dans les pays de forte endémicité (ex : l'Inde) et qu'on la sous-estime dans les pays de faible endémicité (ex : la Birmanie). Et il faut ajouter que pour les pays de très haute endémicité (ceux d'Afrique), le nombre d'études est inversement proportionnel à l'indigence sanitaire de ces pays, avec parfois des données obtenues à partir d'une seule étude par pays et dont les plus récentes datent de 1994.

## **B) La vaccination préventive**

Les premiers vaccins contre l'hépatite A ont été commercialisés en 1992.  
Dans le cadre d'un voyage, la sécurité sociale ne prend pas en charge la vaccination.

### **1) Noms et composition :**

La vaccination préventive est recommandée (11) par la HAS.

En France 7 vaccins sont commercialisés sous plusieurs noms de spécialités (1,30). Deux sont monovalents, HAVRIX 1440U adulte et 720U enfant, commercialisés par les laboratoires GlaxoSmithKline, et AVAXIM 160U vaccin adulte et 80U pédiatrique, commercialisés par Sanofi Pasteur MSD. Deux sont bivalents respectivement avec l'hépatite B et la typhoïde, TWINRIX adulte et pédiatrique des laboratoires GlaxoSmithKline et TYAVAX à partir de 16 ans du laboratoire Sanofi Pasteur MSD.

Tous sont agréés à l'usage des collectivités, non remboursables aux assurés sociaux pour les voyages.

Ce sont des vaccins inactivés, à base de virus cultivés sur cellules humaines diploïdes MRC-5, purifiés, inactivés par formaldéhyde et adsorbés sur hydroxyde d'aluminium.

Les excipients sont (30) : le formaldéhyde, le phénoxyéthanol, le milieu 199 Hanks (acides aminés, sels minéraux, acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium pour ajustement du PH et eau pour préparation injectable), le polysorbate 80 et les hydroxydes d'aluminium. La seule contre-indication est l'hypersensibilité connue suite à une première injection ou à l'un des excipients.

Le seul excipient pouvant être à effet notoire est l'aluminium (0,3mg pour AVAXIM et 0,5mg pour HAVRIX 1440U) (31,32).

Les modalités d'administration sont similaires chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an, à savoir une première injection intramusculaire suivie d'un rappel 6 à 12 mois après. Il n'a pas été montré l'utilité de refaire le schéma vaccinal en entier si le rappel n'a pas été fait, il faut juste le compléter (11, 30).

Leur coût reste élevé, et peuvent constituer un frein à la vaccination quand ils ne sont pas remboursés : 39 euros pour HAVRIX et 40 euros pour AVAXIM (contre 24,66 euros pour la forme adulte et 16,35 euros pour la forme pédiatrique remboursés à 65% dans les indications du JO).

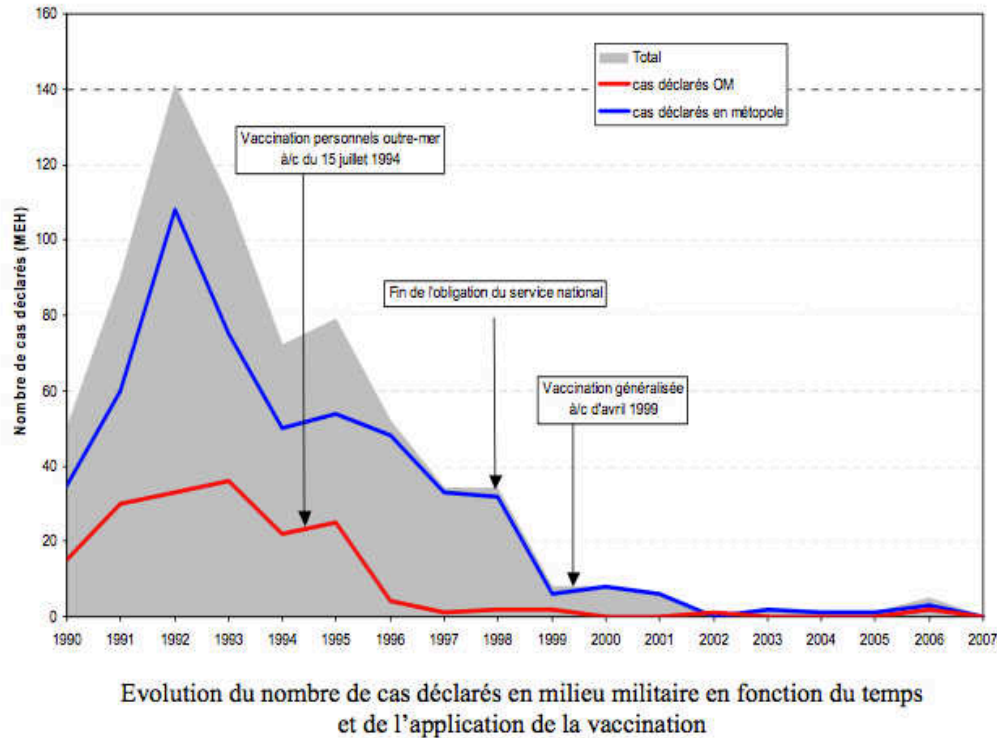
### **2) Efficacité**

Ces vaccins sont très immunogènes, avec une séroconversion IgM de l'ordre de 100% à la troisième semaine après la première injection. Pour une séroconversion durable, un rappel est nécessaire, avec dans ce cas une séroconversion IgG, durable plus de 10 ans, de l'ordre de 99% chez le patient sain (1,11). Le vaccin est moins immunogène chez l'hépatopathique chronique non cirrhotique (95%), les immunodéprimés (88%), les sujets âgés (65%), les cirrhotiques (50%) et chez les patients ayant reçu une transplantation d'organe (26 %) (23,30).

L'efficacité a pu directement être étudiée en Suisse et dans les pays Anglo-Saxons où le calendrier vaccinal recommande la vaccination systématique de leurs ressortissants.

En France elle a été prouvée à travers une étude nationale portant sur les appelés du contingent (1). (Tableau VIII)

Tableau VIII



### 3) Effets indésirables, mise en cause de l'hydroxyde d'aluminium

En 1999, 65 millions de doses avaient été distribuées dans le monde et il n'y a à ce jour aucun effet indésirable grave officiellement répertorié (23).

Les effets indésirables sont (11, 23, 33) des réactions au site d'injection (douleur 30 à 40%, rougeur ou tuméfaction 4 à 6%), jugées sérieuses dans moins de 0,5% des cas, et des réactions systémiques non spécifiques (maux de tête, malaise, fièvre, nausées, vomissements, anorexie), de résolution spontanée et de courte durée (moins de 24 heures chez l'enfant à 3 jours chez l'adulte).

D'autres effets plus graves ont été rapportés via des *cases reports* en relation temporelle avec une vaccination sans que l'on ait pu démontrer une association causale (33) :

- neurologiques (encéphalite, syndrome de Guillain-Barré, névrite optique)
- inflammatoires (pancréatite, vascularite)

L'hydroxyde d'aluminium est l'adjuvant actif qui a pour but de stimuler le système immunitaire en induisant une réaction lymphocytaire de type Th2, mobilisant les cellules de la moelle osseuse, afin d'aboutir à la production d'IgG et de lymphocytes mémoires. Son mécanisme, très complexe, est de mieux en mieux compris par les scientifiques même s'il reste des zones d'ombre, notamment sur sa biodisponibilité (34).

Suite à une injection de sels d'aluminium, des molécules sont libérées, comme l'acide urique, et phagocytées par les cellules résidentes provoquant une déstabilisation des lysosomes. Ceci entraîne la production de cathepsine B, qui peut directement ou indirectement activer le système de l'inflammasome intracellulaire Nalp3 et la caspase-1. Dans ce processus, l'aluminium stimule la production et la sécrétion de cytokines comme l'IL-1 $\beta$ , l'IL-18 et l'IL-33, et le Nalp3 induit préférentiellement une réaction Th2 ainsi qu'une production d'IL4 et d'IgE (Annexe VIII). Ainsi un petit nombre d'antigènes suffit pour activer une réponse immunitaire importante et durable.

L'impact de l'hydroxyde d'aluminium sur la santé est actuellement l'occasion de multiples publications mais n'a pas encore fait l'objet d'étude épidémiologique sérieuse à grande échelle, malgré la demande de certains professionnels de santé, d'associations de patients et d'associations de consommateurs. Cependant les pouvoirs publics commencent à s'y intéresser et le groupe d'étude parlementaire sur la vaccination après un an d'audition en 2011 a demandé un moratoire sur les adjuvants aluminiques. En effet, les doses contenues dans les vaccins sont importantes et dépassent les seuils de recommandation basés sur le principe de précaution, fixés par la FDA à 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de masse corporelle depuis 2004 suite à des études prouvant son effet perturbateur sur le système nerveux central (31).

**Estimations du taux d'aluminium corporel total ( $\mu\text{g}/\text{kg}$  de masse corporelle/jour) par session de vaccination dans divers pays développés.**

	Naissance	1 mois	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	6 mois
Royaume-Uni	73.5	62.5	245	184	193	0	0
Etats-Unis	73.5	0	245	0	171.1	0	161.2
Canada	73.5	0	220	0	193	0	111.8
Australie	73.5	0	220	0	193	0	144.7

Seuil de sûreté pour l'aluminium de sources parentérales, établi par la FDA : 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de masse corporelle/jour.  
L. Tomljenovic\*, 1, et C.A Shaw2 : les adjuvants aluminiques dans les vaccins : sont-ils sans danger ? / *Current Medicinal Chemistry*, 2011, 18, 2630-2637

Les auteurs de cette étude montrent que pour une dose équivalente d'hydroxyde d'aluminium en masse corporelle pour un vaccin ENGERIX\* chez le nourrisson, un adulte de 70 kg devrait avoir 34 fois ce vaccin...

Cette stimulation préférentielle du système immunitaire Th2 par rapport au système Th1 (système de défense entéro-respiratoire) associée à la surcharge d'hydroxyde d'aluminium est suspectée de jouer un rôle dans de nombreuses maladies : immuno-allergiques (augmentation des IgE, augmentation de l'incidence de l'asthme), neurodégénératives (maladie d'Alzheimer), auto-immunes (sclérose en plaque...), néoplasiques...(31).

Chez l'adulte, le débat tourne autour de deux entités nosologiques récentes : le syndrome de la guerre du Golfe et la myofasciite à macrophages découverte en France et décrite par le Pr Romain Gherardi (Henri Mondor, Paris) en 1996 et étudiée avec de nombreuses publications par son équipe et le Pr Patrick Cherin de l'hôpital St-Antoine (35- 40).

La myofasciite à macrophage a été reconnue et remboursée en ALD et en maladie professionnelle (militaire, infirmière) jusqu'en 2004. A partir de 2004, la CNAM n'a pas estimé que le lien de cause à effet était suffisamment probant pour ouvrir de tels droits. Mais cette décision a été cassée juridiquement suite aux plaintes déposées par les

associations de patients. La maladie est encore actuellement remboursée à 100%. Le débat portait sur le lien nosologique entre des agrégats de macrophages chargés de cristaux d'aluminium et les symptômes neurologiques ainsi que sur la rareté de la maladie au vu du nombre de vaccins réalisés. Le guide de la vaccination 2012 mentionne la myofasciite à macrophages, mais considère cette persistance de l'hydroxyde d'aluminium comme un « tatouage vaccinal » sans relation avec une maladie inflammatoire ou systémique diffuse (41). Ce débat est cependant réouvert depuis 2010 par la découverte par le Pr Gherardi d'une prédisposition génétique (sujets porteurs du gène HLA- DRB1\*01) qui entraîne une surexpression de protéines chimiokinétiques, lesquelles, associées à une surcharge d'hydroxyde d'aluminium (par vaccin), concentrent cet aluminium dans les neurones moteurs et les noyaux gris centraux.

La myofasciite à macrophages est une maladie orpheline estimée à 1200 cas en France. On obtient le diagnostic histologique en réalisant une ponction musculaire du muscle deltoïde, qui met en évidence la présence de macrophages riches en cristaux d'hydroxyde d'aluminium. Cette maladie est caractérisée cliniquement par une asthénie, des myalgies de la face et des ceintures scapulaires, puis par des troubles neurosensitifs, neuromusculaires et neurodégénératifs. Elle est associée dans 30% des cas à une maladie auto-immune.

Des auteurs israéliens ont proposé de définir un syndrome nosologique global associant le syndrome de la guerre du Golfe, la myofasciite à macrophages, la siliconose (due aux implants de silicone) et les réactions post-vaccinales, qu'ils mettent en rapport avec les adjuvants et qu'ils appellent ASIA « Autoimmune (Autoinflammatory) Syndrome Induced by Adjuvants» (42).

**Prévalence des manifestations cliniques : MMF, maladie liée au silicone, GWS et réactions post-vaccinales**

Symptômes	MMF	Silicone	GWS	Post vaccination
	N = 250	N = 100	N = 4600	N = 30 000
Myalgie/myopathie/faiblesse musculaire	+++	+++	+	+
Arthralgie/arthritis	+++	+++	++	+
Fatigue chronique /troubles du sommeil	+++	+++	+++	+
Handicaps neurologiques/cognitifs	+	++	++	+
Fièvre	+	NS	NS	+
Gastrointestinal	+	NS	+	+
Respiratoire	NS	NS	+	+
Peau		+	+	+
Diagnostic de maladie auto-immune reconnue	+	+	NS	+/-
	33% de SEP			
Anticorps	NS	+	+	NS
Augmentation de la v.s.	++	NS	NS	+
Références	8,21	22	11,23	24

La prévalence de signes et symptômes a été définie comme (+) s'ils étaient signalés chez <30% des sujets, (++) entre 30-60% et (+++) s'ils étaient présents chez >60% des sujets. SEP – sclérose en plaques ; NS – non signalé.

## C) La sérologie :

En France, plusieurs millions de prises de sang sont réalisées chaque année sans effet indésirable majeur <sup>(43)</sup>.

Le coût de la sérologie est en 2012 de 24,54 euros dans les laboratoires du groupe Oriade en Isère, dont 14,74 euros remboursés par la Sécurité Sociale.

Les effets indésirables les plus courants sont la douleur et les hématomes en cas de mauvaise compression au point de ponction. Les effets indésirables les plus gênants sont les malaises vagues chez les personnes ne supportant pas la vue du sang ou émotives à l'idée de prélèvement de sang <sup>(43)</sup>.

La sérologie de l'hépatite A est basée essentiellement sur la technique ELISA.

Son principe est la liaison covalente entre un anticorps et une enzyme, qui va dégrader un substrat incolore en un substrat coloré. On pourra alors mesurer la densité optique de la réaction, et, grâce à des abaques, on pourra attribuer une valeur quantitative à un résultat qualitatif.

Les techniques RIA, qui sont à 98% en corrélation avec celles d'ELISA, sont basées sur la compétition entre les anticorps présents dans le sérum du patient et les anticorps marqués (radioactifs) apportés dans le test. On mesure alors une diminution de becquerels proportionnelle au taux d'anticorps circulants du patient testé. Là encore des abaques prédéfinis permettront de donner un résultat quantitatif.

Les seuils de positivité sont exprimés en Unités Internationales d'anticorps par litre (UI/L) et sont à la discrétion du fabricant. Cependant on tend vers une normalisation des tests, et il est communément admis qu'un patient est immunisé contre le VHA à partir d'un seuil de 20 UI/L <sup>(44)</sup>.

En 2004, il a été fait environ 105 000 prescriptions de dépistage des anticorps totaux dirigés contre le VHA, ce qui correspond à une évolution positive de 18% par rapport à 2001 (88 983 prescriptions)<sup>(44)</sup>.

Il existe actuellement 9 dispositifs médicaux de diagnostic in vitro pour la détection et le dosage des anticorps totaux anti-VHA sur le marché français, un dixième étant soumis à évaluation. En 2007, l'AFSSAPS a rendu un rapport <sup>(44)</sup> sur ces dispositifs de diagnostic in vitro de l'HVA suite à plusieurs notifications de sérologies faussement positives dont une ayant conduit à ne pas vacciner un militaire qui est mort d'hépatite A aiguë en 2001 <sup>(44)</sup>.

Après analyse, sur les 12 dispositifs (Annexe IX) existants sur le marché français, un dispositif ne servait pas au sérodiagnostic de routine et n'a pas été prise en compte, un dispositif a été mis en alerte au vu de beaucoup trop de résultats faux positifs, un dispositif a été mis en arrêt de commercialisation par son concepteur malgré des tests conformes.

Il en ressort que la spécificité et la sensibilité des 9 dispositifs restant à disposition sont excellentes, en moyenne respectivement de 99,16% et de 99,92%.

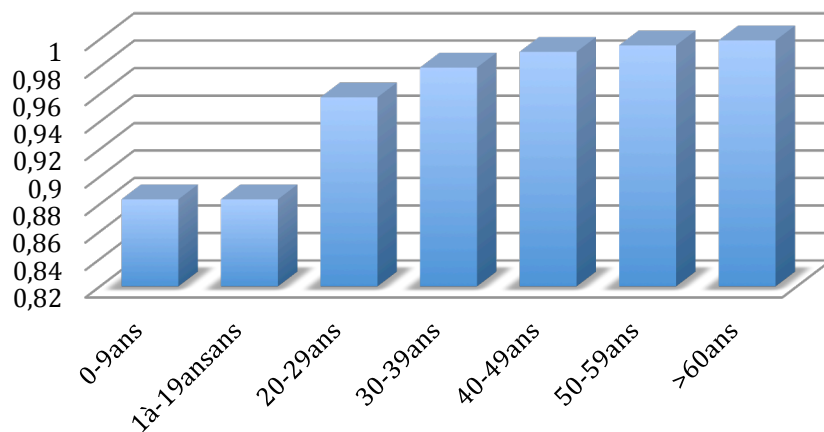
L'intérêt en médecine de dépistage est la valeur prédictive positive du test, à savoir la probabilité qu'un patient soit vraiment positif sachant que le résultat de son test est positif.

Cela est calculable par la formule statistique de Bayes, tout en nécessitant les données de séroprévalence de l'HVA, de spécificité et de sensibilité des tests (détails des calculs Annexe X)



Cela nous donne par tranche d'âge :

### valeur prédictive positive en %



On en conclut que les tests sont très fiables (ce qui semble normal et rassurant pour des tests de masse).

## **Troisième partie**

### **Discussion :**

Afin de savoir s'il faut réaliser une sérologie prévacinale, il faut se poser la question de sa faisabilité en pratique quotidienne. C'est ce qu'a recherché le CVI de la Clinique du Tonkin à Villeurbanne en 2010, avec une étude rétrospective sur 17 246 patients en 3 ans, en se basant sur les recommandations du BEH <sup>(45)</sup> (Annexe XI).

Il ressort de cette étude qu'en 3 ans seuls 3,3% (574/17 246) de la population sont concernés par la sérologie ; que la compliance des patients à cette stratégie était faible : bien que 92,2% aient accepté la prescription de la sérologie, seulement 41,6% l'ont réalisée, sachant que celle-ci n'était pas remboursée ; que 70,1% des patients auraient été vaccinés pour rien, sans sérologie préalable (soit 371 vaccins inutiles) ; qu'il est estimé au maximum à 29,9% la proportion des patients séronégatifs qui ont été perdus de vue et qui ont été considérés comme ayant pris un risque pendant leur voyage.

Les auteurs pensent que la compliance serait plus élevée chez le médecin généraliste car comme la sérologie serait remboursée, il y aurait moins de risques de départ sans vaccination préalable. Ceci est probable car on constate que près de 92% des patients concernés par les recommandations acceptent la sérologie et que c'est seulement ensuite que les patients ne la font pas. On peut imaginer qu'avec leur médecin de ville, choisi entre autre pour des raisons de proximité et d'affinité personnelle, le nombre des sérologies effectuées serait plus important. Effectivement, les médecins généralistes de notre enquête qui faisaient systématiquement la sérologie prévacinale signalaient spontanément qu'ils n'avaient aucune difficulté à la faire accepter par leur patientèle.

Il est malheureusement très difficile de réaliser une étude de faisabilité en pratique de ville car le nombre de médecins généralistes nécessaires pour avoir suffisamment de patients à inclure devrait être très important et le suivi sur plusieurs années, ces deux conditions étant difficiles à obtenir.

Ensuite, il faut aborder la question du coût de la prévention pour le voyageur. Elle peut être prohibitive, ce que regrette la HAS <sup>(11)</sup>, et peut donc être un frein pour l'accès aux soins de certains patients.

Car, pour nos patients, le budget médical d'un voyage devient vite important :

Il faut faire deux injections contre l'HVA, soit un coût de 78 ou 80 euros.

Il faut très souvent faire la vaccination contre la fièvre typhoïde (TYPHIM Vi\* ou TYPHERIX\*) à 29 euros.

Il faut rajouter les insecticides, les répulsifs, la trousse de secours - autour de 80 euros - et si besoin les antipaludéens, 20 à 50 euros par boîte, au minimum deux boîtes par séjour.

La dépense totale minimale se monte donc à 260 euros (ou 283 euros si le médecin est rigoureux et ne fait pas rembourser la consultation).

Une économie de 80 euros n'est pas négligeable pour le patient, d'autant plus si la sérologie est remboursée.

Se pose alors la légitimité du remboursement de cette sérologie.

Pour cela, les auteurs de l'étude du CVI de la Clinique du Tonkin <sup>(45)</sup> recommandent une nouvelle analyse coût/efficacité de la stratégie d'une sérologie prévaccinale.

D'après nos données épidémiologiques on peut estimer que, dans le cadre de cette étude, 3 patients ont fait une infection au VHA dont 1 a été hospitalisé, soit un coût de 15624 euros pour l'assurance maladie. Si la sérologie avait été remboursée et que les 529 patients qui avaient accepté de pratiquer cette sérologie l'avaient faite, cela aurait coûté exactement 7797,46 euros à l'assurance maladie. Cette étude montre donc l'intérêt financier pour la sécurité sociale de la sérologie prévaccinale et l'intérêt financier pour les patients puisque 71% n'ont pas eu à faire le vaccin.

De même on peut estimer pour l'année 2010 que le coût total des hospitalisations pour l'HVA représente 8.749.440 euros ! Ce qui permettrait de faire 593 585 sérologies (ou de rembourser 522 666 doses de vaccin au tarif sécu).

Mais ce chiffre de 593 585 sérologies est en fait aussi très au-dessus du nombre réel de sérologies effectuées en France, car même si l'on considère comme constante l'augmentation des prescriptions de sérologie (18,1% entre 2001 et 2004) <sup>(44)</sup>, on peut estimer à 142 373 le nombre de sérologies prescrites en 2011.

Donc rembourser la sérologie serait très rentable et aurait un double intérêt :

- moindre coût pour l'assurance maladie du fait de la diminution des infections et des hospitalisations dues à l'HVA.
- bénéfique pour les patients car pour 71% d'entre eux cela éviterait un vaccin inutile.

Il n'est pas exclu que le nombre de sérologies puisse être plus important si celles-ci étaient systématiquement prescrites d'après les recommandations, mais ce serait de l'ordre de quelques centaines probablement, car les sérologies sont essentiellement prescrites en dehors du cadre des voyages.

Enfin, il faut se demander pour quels patients il est valable de faire la sérologie.

D'un point de vue financier, il faut rechercher le taux de prévalence critique <sup>(41)</sup>, seuil à partir duquel la stratégie de vaccination sans sérologie préalable revient plus chère que celle avec sérologie préalable. Deux études ont montré que, dans les indications de remboursement du vaccin, ce taux est atteint à partir de 45% de séroprévalence pour le VHA <sup>(46,47)</sup>. Le bénéfice financier est moins vrai pour un patient, qui sur une sérologie ne bénéficie pas des lois statistiques de l'espérance mathématique mais est seulement sujet à la loi du tout ou rien. Pour un patient, le bénéfice apparaît s'il appartient à un groupe dont la séroprévalence est supérieure à 50%.

Nous avons aussi vu que la valeur prédictive positive des tests sérologiques est importante à prendre en compte, et je pense nécessaire et acceptable une valeur prédictive positive de 98% (ce qui aurait entraîné 2% de patients faux positifs dans la population du CVI du Tonkin en 3 ans contre 29,9% d'équivalents faux positifs dans l'étude – car perdus de vue et considérés comme séronégatifs par les auteurs). Cette pertinence de 98% apparaît d'après nos calculs dans la population française à partir de 40 ans. Or nos données épidémiologiques prédisent une séroprévalence de plus de 45% à partir de 40-45 ans pour l'hépatite A.

Donc chez le voyageur métropolitain de plus de 40-45 ans, il devient utile de réaliser une sérologie prévaccinale.

Chez les voyageurs appartenant aux groupes de population dont la HAS recommande la vaccination, des études de séroprévalence retrouvent une séroprévalence de plus de 45% chez les patients VIH+ (22), chez les patients homosexuels (48), et les professionnels en contact avec les eaux usées (49) ; quant aux patients ayant séjourné en milieu carcéral, même si on ne dispose d'aucune étude de séroprévalence chez ces derniers, on peut vraisemblablement l'estimer plus importante que dans la population générale, car les études de séroprévalence sur les hépatites B et C ainsi que sur le VIH montrent toutes une augmentation significative de la prévalence de ces maladies chez les prisonniers (50). Il me semble logique que la séroprévalence de l'hépatite A n'échappe pas à cette règle. Il faudrait cependant mener une telle étude de séroprévalence afin d'améliorer la prise en charge des règles d'hygiène dans les prisons françaises.

Même si ces études de séroprévalences nous aident à justifier notre démarche prévaccinale, il faut reconnaître qu'elles sont limitées du fait du petit nombre de patients inclus, et de leur caractère souvent monocentrique, ne permettant pas ainsi une vision globale représentative de la France métropolitaine. C'est le cas des professionnels en contact avec les eaux usées (49) qui, même s'ils ont un risque relatif plus élevé de faire une hépatite A, ont une séroprévalence peu augmentée par rapport à la population globale.

Cependant, le principe même des études descriptives pour les données de séroprévalence limite leur utilisation sur le long terme. Car si la photographie à un instant « t » de la population qu'elle nous donne est très utile, il faut en refaire régulièrement pour remettre à jour nos informations et réévaluer nos stratégies décisionnelles.

Inversement, il ne sert à rien d'effectuer une sérologie et un vaccin chez les patients dont on est certain qu'ils sont immunisés. C'est le cas de tous les africains d'Afrique subsaharienne Centrale et de l'Est, dès le moment qu'ils sont arrivés en France après leurs 10 ans, ainsi que de tous les Asiatiques d'Asie du Sud s'ils ont immigré après leurs 15 ans. En pratique, avec le tableau fourni par Jacobsen et Wiersma (annexe VII), il suffit d'interroger le patient immigré de première génération sur son âge d'arrivée en France pour savoir s'il faut ou non réaliser la sérologie devant une séroprévalence supérieure à 50% ou d'emblée ne pas faire le vaccin si la séroprévalence est de 100%. Mais en cabinet de ville, il n'est pas facile d'avoir à disposition cet outil que constitue le tableau de Jacobsen et Wiersma, celui-ci n'étant pas distribué par les autorités de santé aux médecins généralistes et il est impossible de l'apprendre par cœur. A mon sens, l'information pertinente à retenir est de ne pas vacciner, et surtout sans sérologie préalable, les Africains d'Afrique subsaharienne Centrale et de l'Est et les Asiatiques d'Asie du Sud. Il ne faudra cependant pas oublier de vacciner leurs enfants nés en France métropolitaine.

Enfin, éviter une vaccination permettra de ne pas injecter au patient une dose importante d'hydroxyde d'aluminium dont on pourrait s'apercevoir dans les prochaines années qu'il est néfaste pour la santé. L'idéal serait que l'industrie pharmaceutique revienne aux adjuvants connus sans effet sur la santé (comme les phosphates de calcium utilisés par le laboratoire Pasteur avant le rachat de sa branche production de vaccins). Mais cela supposerait un surcoût lié à la nécessité d'augmenter le nombre d'antigènes par dose, voir la nécessité d'augmenter le nombre de vaccins à réaliser pour avoir une immunité durable similaire. Le paradoxe vient du fait que malgré leur statut d'adjuvant,

donc bien qu'ils soient reconnus comme biologiquement actifs, les adjuvants aluminiques ne font pas l'objet d'étude contrôlée versus placebo. En effet, quand on veut contrôler les effets indésirables des vaccins, le placebo a la même composition que le vaccin excepté l'antigène (34).

Si pour le moment le débat fait rage entre les différentes parties quant à la dangerosité des hydroxydes d'aluminium, il se peut que bientôt ce débat soit tranché en France, notamment depuis que le groupe d'étude parlementaire sur la vaccination présidé par Olivier Jardé et Edwige Antier a demandé en mars 2012 un moratoire sur les adjuvants aluminiques (32). Il nous faudra donc prochainement soit revoir nos stratégies vaccinales (ou plutôt les stratégies de fabrication des vaccins) soit ne plus tenir compte de ce potentiel effet indésirable grave. En attendant, le principe de précaution, inscrit dans la constitution française, veut que si dans l'entourage familial immédiat d'un patient il y a une maladie auto-immune ou neurodégénérative de cause incertaine, une sérologie prévacculaire est indispensable et la réalisation du vaccin à discuter au cas par cas. Peut-être dans un futur proche nous sera-t-il possible en routine de déterminer les patients à risque d'effet indésirable grave à l'aide de la performance des automates permettant le séquençage du génome humain (51), faisant de la médecine génomique une révolution médicale et des séquençages des outils diagnostiques efficaces, un peu comme les techniques enzymatiques (ELISA, PCR...) ont révolutionné une partie de la médecine à leur époque et se sont imposées dans la pratique quotidienne.

THESE SOUTENUE PAR : Renault Frédéric

TITRE :

INTERET DE LA SEROLOGIE PREALABLE A LA VACCINATION CONTRE L'HEPATITE A CHEZ LE VOYAGEUR INTERNATIONAL DONT ON NE CONNAIT PAS LE PROFIL SEROLOGIQUE, EN CONSULTATION DE MEDECINE GENERALE.

## **Conclusion**

En France métropolitaine, majoritairement et à tort, la sérologie prévacinale n'est pas faite en médecine de ville. Une sensibilisation accrue des médecins et de la population aux risques liés à l'hépatite A et à l'intérêt des sérologies de dépistage me paraît importante à mettre en œuvre.

La sérologie prévacinale et la vaccination sont inutiles chez l'immigré de première génération d'Afrique sub-saharienne Centrale et de l'Est arrivé en France après ses 10 ans d'âge, ainsi que chez l'immigré d'Asie du Sud sauf s'il vient de l'Inde.

La sérologie prévacinale est utile chez certains patients avant leur voyage en pays d'endémicité forte ou intermédiaire, tant sur le plan de l'économie budgétaire que de l'économie vaccinale. Je propose de réaliser la sérologie en préalable à un voyage en pays d'endémie pour le VHA chez tous les patients répondant aux critères de recommandations suivants :

- nés avant 1970.
- antécédent d'ictère.
- antécédent de séjour supérieur à 6 mois ou antécédent de courts séjours multiples en pays de forte endémicité.
- naissance dans une famille où au moins l'un des parents est originaire d'un pays de forte endémicité.
- antécédent de séjour en milieu carcéral.
- population homosexuelle masculine.
- patients atteints de SIDA, d'hépatopathies chroniques et de mucoviscidose chez lesquels la sérologie n'a pas été faite
- antécédent familial de maladie orpheline neuromusculaire ou neurodégénérative.

Dans tous les cas où le patient ne répond pas à ces critères de recommandations, ou lorsqu'il paraît difficile de faire la sérologie prévacinale (manque de temps, non adhésion du patient à une telle stratégie), je recommande de faire systématiquement le vaccin, celui-ci ayant un excellent rapport bénéfice/risque, à l'exception des patients ayant au premier degré un antécédent de maladie neurodégénérative chez qui je ferais systématiquement la sérologie préalable.

Je garde bien évidemment à l'esprit que les propositions faites dans ce travail de thèse ont une valeur relative et temporaire. La législation médicale -pourra-t-on avoir un jour des données épidémiologiques ethniques en France?-, la technique -avec l'avènement probable des nouveaux automates de la médecine génomique, qui devraient permettre notamment le dépistage des patients à risque d'effet indésirable grave à un médicament- ne cessent d'évoluer. Je n'oublierai pas de régulièrement me poser la question du bien fondé de mes pratiques médicales quotidiennes.

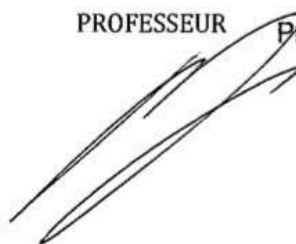
VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
Grenoble, le 07.05.2012

LE DOYEN

  
J.P. ROMANET  


LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR P. H. PELLOUX



# ANNEXES



# Annexe I

## Questionnaire de thèse adressé aux médecins généralistes

Cher confrère,

Je fais actuellement une thèse de médecine générale sur l'intérêt de la sérologie préalable à la vaccination contre l'hépatite A avant un voyage en pays à forte endémie d'hépatite A.

Dans le cadre de cette thèse, j'aimerais pouvoir rendre compte de votre pratique.

Le questionnaire, très court, est bien sûr anonyme.

### **1) Proposez-vous la sérologie en préalable à la vaccination :**

- Oui, systématiquement ou presque toujours
- Oui, selon les recommandations du bulletin épidémiologique hebdomadaire (personnes nées avant 1945 ou ayant vécu dans une zone de forte endémie ou ayant un antécédent de jaunisse)
- Oui parfois d'après mon expérience pratique (précisez vos critères) :
- Non, jamais ou presque

### **2) Si non, pourquoi ? (plusieurs réponses possibles) :**

- Vaccin sans effet indésirable majeur et faible séroprévalence en France métropolitaine
- Praticité pour le patient qui n'a pas à faire une prise de sang
- Manque de temps, les patients ne veulent pas la faire
- Bénéfice financier pour le patient

### **3) Si oui presque toujours, pourquoi ? (plusieurs réponses possibles) :**

- Un vaccin est un médicament, il y a des effets indésirables possibles et ne sert pas si le patient est immunisé
- Bénéfice financier pour le patient
- Travail avec une population à forte séroprévalence (centre de santé dans des cités, toxicomanie...)
- Recommandation de la HAS

### **4) Dans votre pratique, trouvez-vous que ce vaccin entraîne :**

- Souvent des douleurs
- Parfois des malaises
- Je n'ai pas de problème pour faire ce vaccin en général

### **5) En pratique, comment agissez-vous quant au non remboursement d'un tel vaccin :**

- Je ne fais pas de FSE
- Je fais une FSE

### **6) Saviez vous que le vaccin était recommandé et remboursé depuis le 15 novembre 2011 chez les patients atteints de mucoviscidose et les patients atteints d'hépatopathies chroniques actives (notamment dues au virus de l'hépatite B et C) ?**

- Oui, et les voyages me permettent de rattraper mes patients, qui sont remboursés
- Oui, mais je ne pense pas à le faire rembourser avant un voyage
- Non

## Annexe II

### Résultats de l'enquête téléphonique sous forme de tableaux :

proposez-vous la vaccination ? IC 95%	oui 100 97,69 - 100	non 0 0 - 2,31			total 100
sérologie préalable ? IC 95%	oui systématiquement 15 8,68 - 22,67	oui selon EBH 10 4,85 - 16,69	oui, selon mes critères 20 12,77 - 28,38	presque jamais 55 45,25 - 64,56	total 100
pourquoi non ? en % de 55	El négligeable 45 0,81	praticité, pas de bilan 30 0,54	pas le temps 5 0,09	moins cher pour le patient 5 0,09	
pourquoi presque toujours en % de 15	évite injection inutile 15 1	recommandations 10 0,66	population à forte prévalence 0 0	moins cher pour le patient 10 0,66	
El du vaccin ? IC 95%	souvent 0 0 - 2,31	parfois 0 0 - 2,31	jamais 100 97,69 - 100		total 100
remboursement ? IC 95%	la consultation 90 83,31 - 95,15	le vaccin 0 0 - 2,31	pas de remboursement 10 4,85 - 16,69		total 100
connaissance remboursement ? IC 95%	oui, j'y pense 0 0 - 2,31	oui mais je n'y pense pas 10 4,85 - 16,69	non 90 83,31 - 95,15		total 100

	homme	femme	total
données CARMF	46964	21237	68201
%	0,689	0,311	1
données sondage	72	28	100

tranche d'âge	<30	30-35	35-40	40-45	45-50	50-55	55-60	>60	total
nombre de sondés	0	7	8	12	20	24	22	7	100
âge moyen CARMF 51,8ans									

Moyenne d'âge pondérée de l'étude : 49,06 ans, écart moyen de 4,7 ans, médiane 50-55 ans

### Question posée aux membres du forum de la société de médecine des voyages en Janvier 2012.

Bonjour,

Mon remplaçant fait sa thèse sur le vaccin contre l'hépatite A avec une discussion sur l'intérêt éventuel de faire la sérologie (recherche d'anticorps totaux anti-vha) avant la vaccination, afin d'éviter les vaccinations inutiles chez des personnes déjà naturellement immunisées.

J'aimerais savoir qui d'entre vous pratique la sérologie pré vaccinale et pour quelle catégorie de population.

Merci pour vos réponses.

Dr Jean Wolga

# Annexe III

JORF n°0045 du 22 février 2012 page 3000  
texte n° 24

## ARRETE

**Arrêté du 15 février 2012 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux**

NOR: ETSS1203683A

Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé et la ministre du budget, des comptes publics et de la réforme de l'Etat, porte-parole du Gouvernement, Vu le code de la santé publique ; Vu le code de la sécurité sociale ; Vu les avis de la Commission de la transparence, Arrêtent :

### Article 1

La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux est modifiée conformément aux dispositions qui figurent en annexe.

### Article 2

Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié ainsi que son annexe au Journal officiel de la République française.

II. — Sont inscrites sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux les spécialités suivantes.

Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont, pour les spécialités visées ci-dessous, celles qui figurent à l'autorisation de mise sur le marché à la date de publication du présent arrêté dans les populations suivantes :

- patients atteints de mucoviscidose (la prévention des hépatites est essentielle chez ces patients à risque de complications hépatiques) ;
- patients atteints d'hépatopathies chroniques actives notamment dues au virus de l'hépatite B et C.

CODE CIP	PRÉSENTATION
34009 341 665 2 5	AVAXIM 160 U, vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé), suspension injectable, 0,5 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires SANOFI PASTEUR MSD SNC)
34009 370 820 2 0	AVAXIM 160 U, vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé), suspension injectable, 0,5 ml en seringue préremplie, munie d'un protège embout avec deux aiguilles séparées (B/1) (laboratoires SANOFI PASTEUR MSD SNC)
34009 356 772 4 2	AVAXIM 80 U PEDIATRIQUE, vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé), suspension injectable, 0,5 ml en seringue préremplie avec aiguille (B/1) (laboratoires SANOFI PASTEUR MSD SNC)
34009 356 777 6 1	AVAXIM 80 U PEDIATRIQUE, vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé), suspension injectable, 0,5 ml en seringue préremplie sans aiguille (B/1) (laboratoires SANOFI PASTEUR MSD SNC)

## Annexe IV

**Données démographiques et calculs des séroprévalences estimées.  
Cela permet de calculer la valeur prédictive positive de la sérologie en intégrant  
les données de l'annexe VIII**

tranche d'âge	0-9ans	10-19ans	20-29ans	30-39ans	40-49ans	50-59ans	>60ans
Population INSEE janvier 2011	6996644	7663962	7873241	8079384	8758295	2558828	15034209
prévalence estimée de l'HVA	6%	6%	16%	28,50%	47,40%	64,80%	90%
population estimée séropositive HVA	419798	459837	1259718	2302624	4151431	1658120	13530788
Valeur prédictive positive des tests sérodiagnostics	88,3%	88,3%	95,8%	97,9%	99,1%	99,5%	99,9%

## Annexe V

**Nombre d'hospitalisations pour HVA par tranche d'âge, exprimé en pourcentage du nombre de cas notifiés en France, DOM-TOM inclus.**

année	0-5 ans	6-15 ans	16-25 ans	26-45 ans	> 45 ans	Total
2011	27	33	58	53	58	44
2010	28	35	57	47	56	45
2009	25	27	52	44	52	40
2008	28	35	57	47	56	45
2007	30	33	58	43	41	40
2006	22	39	53	37	51	39

**Nombre absolus de cas notifiés et d'hospitalisations d'HVA en France, DOM-TOM inclus**

Année	2011	2010	2009	2008	2007	2006	moyenne
nombre d'hospitalisations	491	560	619	560	404	524	526,33
nombre de cas d'HVA	1114	1244	1547	1244	1010	1343	1250,33

**Nombre de cas notifiés en France métropolitaine, incidence et les deux principales causes de contaminations**

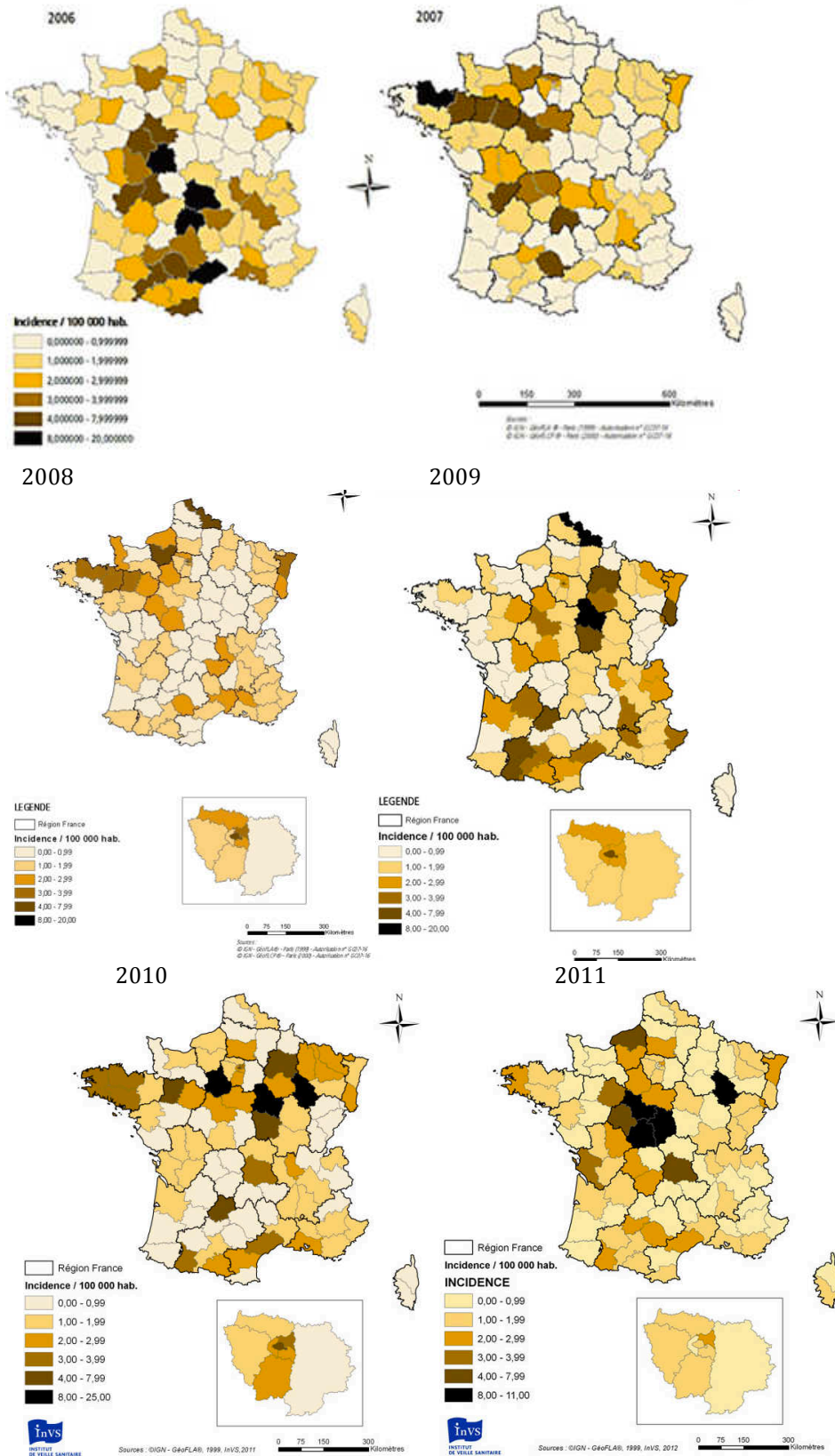
Années	2011	2010	2009	2008	2007	année 2006	moyenne
Cas métropole	1007	1219	1520	1179	988	1324	1206,16
incidence pour 100 000 habitants	1,6	1,97	2,5	1,9	1,6	2,2	1,96
entourage	50%	46%	47%	46%	53%	48%	
voyage	35%	30%	29%	44%	40%	41%	

Toutes les données sont issues des chiffres fournis par l'INVS, mise à jour du 26/04/2012, et consultables à partir du lien suivant :

<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatite-A/Donnees-epidemiologiques>

# Annexe VI

## Distribution des taux d'incidence des cas notifiés d'hépatite aiguë A par département métropolitain de résidence, France, de 2006 à 2011.





## Annexe VII

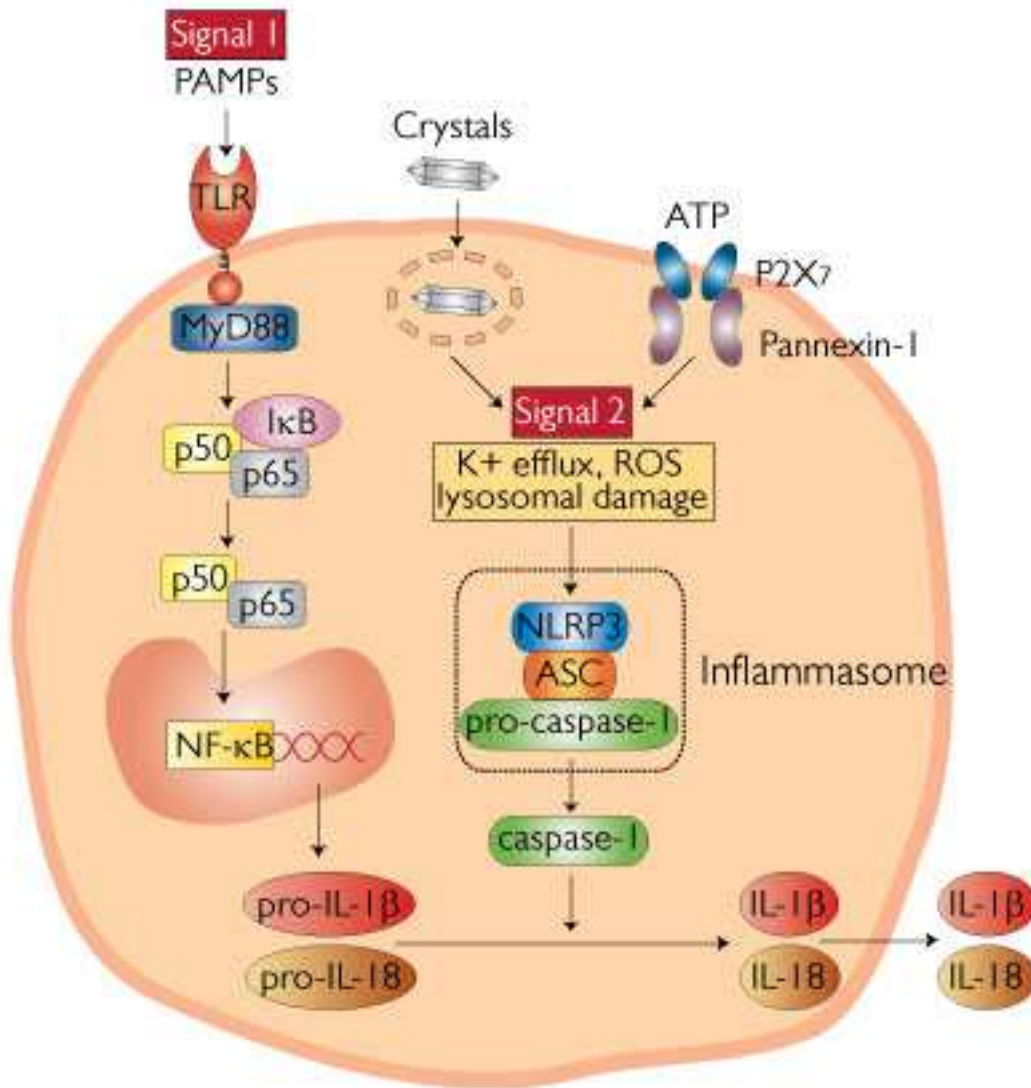
**Table 2**  
Estimates of anti-HAV seroprevalence by age group and world region, 1990 and 2005.

Region	Year	1-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85+
1 High-income Asia Pacific	1990	4	9	14	18	23	32	46	61	78	98	100	100
	2005	6	12	19	25	32	42	56	70	84	99	100	100
2 Central Asia	1990	35	46	57	68	76	87	98	100	100	100	100	100
	2005	47	56	65	73	80	88	98	100	100	100	100	100
3 East Asia	1990	0	3	13	23	35	53	70	88	100	100	100	100
	2005	17	31	44	53	65	77	88	95	100	100	100	100
4 South Asia	1990	73	87	95	98	99	100	100	100	100	100	100	100
	2005	93	98	99	100	100	100	100	100	100	100	100	100
5 Southeast Asia	1990	0	5	17	28	38	56	73	88	96	100	100	100
	2005	20	35	35	56	67	79	88	96	100	100	100	100
6 Australasia	1990	2	7	11	15	18	22	31	41	52	63	75	88
	2005	2	7	13	19	24	32	41	52	63	75	88	100
7 Caribbean	1990	2	19	40	52	60	70	80	91	97	99	100	100
	2005	2	19	40	57	72	82	91	97	99	100	100	100
8 Central Europe	1990	14	20	28	35	43	52	61	72	80	86	90	94
	2005	35	43	47	52	58	64	72	80	86	90	94	99
9 Eastern Europe	1990	27	31	36	42	47	57	69	83	97	100	100	100
	2005	35	43	51	57	65	74	83	93	99	100	100	100
10 Western Europe	1990	0	3	13	21	30	42	56	70	82	92	99	100
	2005	1	7	18	28	37	50	63	73	83	92	99	100
11 Andean Latin America	1990	48	58	69	80	90	96	100	100	100	100	100	100
	2005	84	90	94	96	98	100	100	100	100	100	100	100
12 Central Latin America	1990	45	56	66	74	82	90	96	98	100	100	100	100
	2005	56	69	82	90	96	97	98	100	100	100	100	100
13 Southern Latin America	1990	29	48	59	68	78	89	96	100	100	100	100	100
	2005	29	64	81	89	96	98	100	100	100	100	100	100
14 Tropical Latin America	1990	33	46	60	72	81	92	100	100	100	100	100	100
	2005	65	71	76	82	86	91	100	100	100	100	100	100
15 North Africa/Middle East	1990	29	45	59	72	82	92	97	100	100	100	100	100
	2005	68	75	81	87	92	98	100	100	100	100	100	100
16 High-income North America	1990	0	0	2	4	7	11	20	29	37	47	56	68
	2005	0	0	5	11	16	22	29	37	47	56	68	79
17 Oceania	1990	9	33	56	74	88	98	100	100	100	100	100	100
	2005	41	54	66	78	88	98	100	100	100	100	100	100
18 Central sub-Saharan Africa	1990	98	99	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	2005	98	99	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
19 East sub-Saharan Africa	1990	90	95	98	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	2005	98	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
20 South sub-Saharan Africa	1990	83	92	94	95	96	97	98	99	100	100	100	100
	2005	83	92	94	95	96	97	98	99	100	100	100	100
21 West sub-Saharan Africa	1990	72	90	94	95	96	97	98	99	100	100	100	100
	2005	72	90	94	95	96	97	98	99	100	100	100	100

Kathryn H. Jacobsen, Steven T. Wiersma : Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005 ; Vaccine 28 (2010) 6653-6657

# Annexe VIII

## Voies du NLRP3



[www.invivogen.com/review-nlrp3-inflammasome](http://www.invivogen.com/review-nlrp3-inflammasome)



## Annexe IX

**Comparaison entre les performances annoncées dans les notices d'utilisation et les performances obtenues durant le contrôle du marché**

Réactif	SPECIFICITE		SENSIBILITE	
	Observée	Annoncée	Observée	Annoncée
ARCHITECT HAVAB-IgG (ABBOTT)	197/199 99% [96,0-99,8%]	960/968 99,17% [98,38-99,64]	48/48 100% [92,6-100%]	>98%
AxSYM HAVAB 2.0 (ABBOTT)	199/199 100% [98,1-100%]	380/384 98,96% [97,35-99,72%]	48/48 100% [92,6-100%]	383/384 99,74% [98,56-99,99%]
ADVIA CENTAUR Anti-HAV Total (BAYER)	198/199 99,50% [96,8-100%]	569/574 99,13% [97,98-99,72%]	48/48 100% [92,6-100%]	269/269 100% [98,64-100%]
Access HAV Ab (BECKMAN COULTER)	199/199 100% [98,1-100%]	885/887 99,80%	48/48 100% [92,6-100%]	433/433 100%
VIDAS anti-HAV Total (BIOMERIEUX)	199/199 100% [98,1-100%]	625/625 100% [99,2-100%]	48/48 100% [92,6-100%]	510/510 100% [99,4-100%]
Enzygnost Anti-HAV (DADE BEHRING)	195/199 98% [94,6-99,4%]	578/586 98,60% [98,3-100%]	48/48 100% [92,6-100%]	99-100%
ETI-AB-HAVK PLUS (DIASORIN)	199/199 100% [98,1-100%]	676/688 98,26% [96,98-99,09]	48/48 100% [92,6-100%]	680/681 99,85% [99,19-100%]
Liaison anti-HAV (DIASORIN)	48 faux positifs, 78 douteux	486/487 99,79% [98,53-99,95%]	48/48 100% [92,6-100%]	297/300 99% [97,1-99,8%]
VITROS Anti-HAV Total (ORTHO)	199/199 100% [98,1-100%]	99,65%	48/48 100% [92,6-100%]	1127/133 99,65% [99,09-99,9%]
ELECSYS Anti-HAV (ROCHE)	196/198 99,00% [96,0-99,8%]	1286/1301 98,85% [98,11-99,35%]	48/48 100% [92,6-100%]	100%
Cobas Core Anti-HAV EIA II (ROCHE)	198/199 99,50% [96,8-100%]	554/554 100% [99,33-100%]	40/48 81,60% [70,4-91,3%]	100% [98,7-100%]

AFFSAPS : Rapport du contrôle de marche des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro pour la détection et le dosage des anticorps totaux anti-vha- septembre 2007 -

# Annexe X

## Statistiques biomédicales

**Sensibilité** : probabilité de tests positifs par rapport au nombre de tests positifs attendus

**Spécificité** : probabilité de tests négatifs par rapport au nombre de tests négatifs attendus.

### Statistique générale :

$$P(B|A) = \frac{P(A \cap B)}{P(A)} \quad A \cap B \text{ est la probabilité conjointe de A et B}$$
$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)} \quad A | B \text{ est la probabilité conditionnelle de A donné B}$$

### Formule de probabilité totale :

$$P(A) = P(A \cap B) + P(A \cap \bar{B})$$
$$= P(A|B)P(B) + P(A|\bar{B})P(\bar{B})$$

### Formule de Baye

$$P(M|T) = \frac{P(T|M)P(M)}{P(T)} = \frac{P(T|M)P(M)}{P(T|M)P(M) + P(T|\bar{M})P(\bar{M})}$$

avec :

$P(M|T)$  : Probabilité que le patient soit malade donné le résultat positif du test

$P(M)$  : prévalence de la maladie

$P(\bar{\omega})$  : probabilité de non  $\omega$  soit  $1-P(\omega)$

$P(T|M)$  : sensibilité (probabilité de test positif donné le nombre de malades)

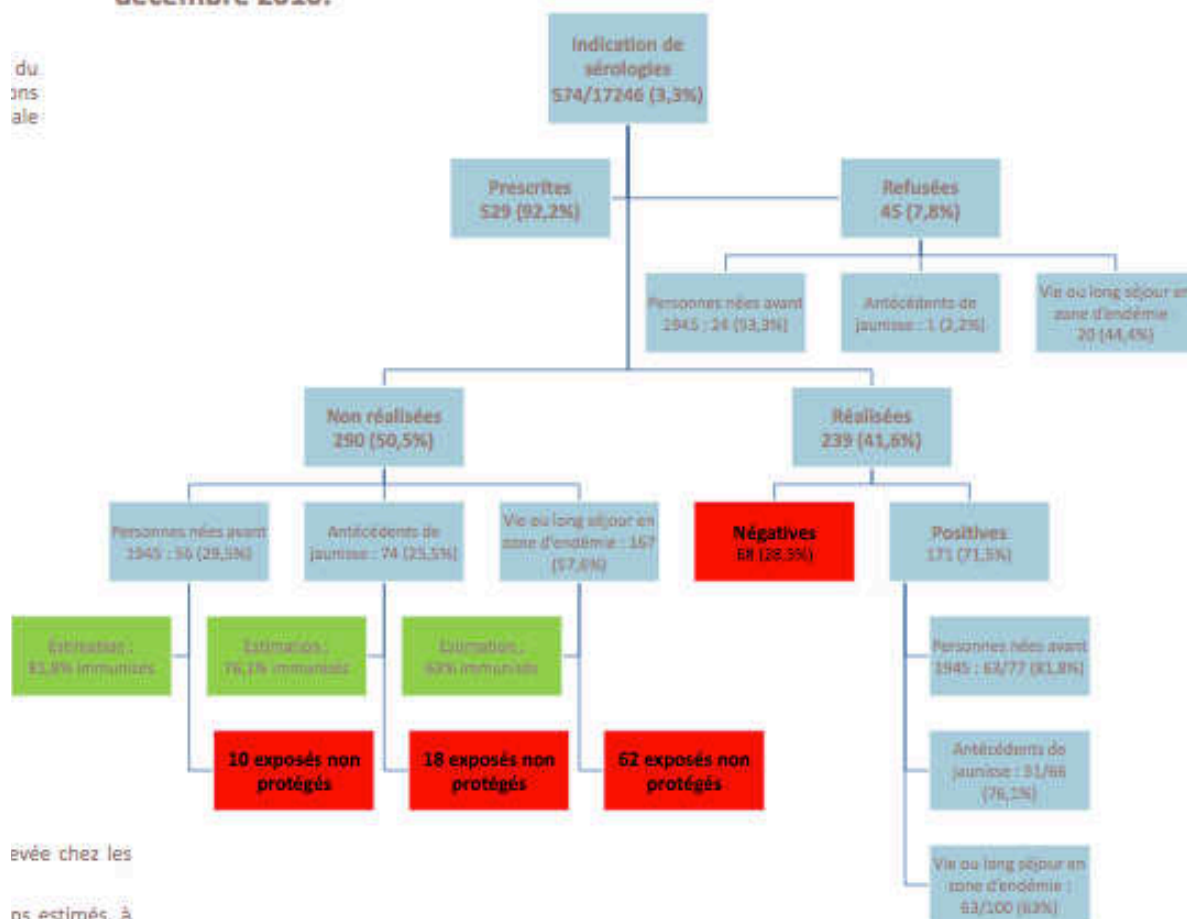
$P(\bar{T}|\bar{M})$  : spécificité (probabilité de test négatif donné le nombre de personnes saines)

La formule revient à :

$$\text{valeur prédictive positive} = \frac{\text{Sensibilité} \times \text{prévalence}}{\text{Sensibilité} \times \text{Séroprévalence} + (1 - \text{Spécificité}) \times (1 - \text{prévalence})}$$

# Annexe XI

FIGURE : INDICATIONS DE SÉROLOGIE HÉPATITE A PRÉ VACCINALE CHEZ LE VOYAGEURS SELON LES RECOMMANDATIONS SANITAIRES DU VOYAGEUR CHEZ LES 17246 CONSULTANTS AVANT VOYAGE EN CENTRE DE VACCINATIONS INTERNATIONALES entre le 01 janvier 2008 et le 31 décembre 2010.



évée chez les

ns estimés, à

d'après Dr B. Issartel, CVI du Tonkin, 2010

## **Bibliographie par ordre d'indexation**

- 1) Rapport du groupe de travail du Comité technique des vaccinations : *Actualités sur la vaccination contre l'hépatite A*. HSCP. Présentation au Comité Technique de Vaccination du 8 Janvier 2009
- 2) Recommandations du Calendrier Vaccinal 2011. *BEH n°10-11/2011 du 22 mars 2011*.
- 3) Jean-Pierre Olivier de Sardan : <http://enquete.revues.org/document263.html>
- 4) <http://www.carmf.fr/doc/Publications/infocarmf/58-2010/stat1.htm>
- 5) J.O. du 15/02/2012, ministère du travail, de l'emploi et de la santé ; Arrêté du 15 février 2012 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux ; JORF n°0045, 22 février 2012, texte n° 24 : p. 3000, NOR: ETSS1203683A
- 6) [membre-smv@medecine-voyages.fr](mailto:membre-smv@medecine-voyages.fr)
- 7) Décret n°2005-162 du 17 février 2005 modifiant la liste des maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire
- 8) Pr Anne Marie Roque-Afonso. Centre National de Référence des hépatites virales A et E, CHU Paul Brousse, Villejuif. « [www.cnrvha-vhe.org](http://www.cnrvha-vhe.org) »
- 9) Pr Pascal Chavannet, chef de service du département d'infectiologie du CHU de Dijon. Conférence sur l'hépatite A, congrès du CCLIN de Dijon 2009. « [www.cclin-est.fr](http://www.cclin-est.fr) »
- 10) Pr Ronald Colimon, chef de service de virologie du CHU de Rennes, Virus de l'hépatite A, 2002. « <http://facmed.univ-rennes1.fr/resped//s/viro/hva/hva.html> »
- 11) HAS du 13 février 2009, *avis relatif aux recommandations de vaccination préventive ciblée contre l'hépatite A*.
- 12) Le Livre Blanc de l'Hépatite-Gastroentérologie, SNFGE, 2001, Chapitre II - 2.2.0.1 *Epidémiologie des hépatites virales*.
- 13) calculateur du site « [www.France-inflation.com](http://www.France-inflation.com) »
- 14) Lavigne J.P., Jeandrot A., Sotto A. - Les tests rapides de diagnostic des infections virales et parasitaires. *Spectra Biologie, Avril 2006, n° 151, p.33-41*.
- 15) Jacobsen K.H., Wiersma S.T. - Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005 ; *Vaccine 28* , 2010, 6653-6657
- 16) Joussemet M., Depaquit J., Nicand E., Mac Nab C., Meynard J.B., Teyssou R., Fabre G., Buisson Y. - Effondrement de la séroprévalence de l'hépatite virale A chez les jeunes français. *Gastroentérol Clin. Biol.*, 1999 ; 23 : 447-52.
- 17) Denis F., Delpeyroux C., Debrock C., Rogez S., Alain S. - Seroprevalence of hepatitis A in hospitalized patients in Limoges University Hospital. *Gastroenterol Clin Biol.*, 2003; 27:727-31
- 18) Couturier E, Delarocque-Astagneau E, Duponchel JL, Dussaix E, Hoen B et al. - *Guide pour l'investigation, la prévention et l'appui à la gestion des cas d'hépatite aiguë A*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2009. p. 3
- 19) Lepoutre A., Antona D., Fonteneau L., Baudon C., Halftermeyer Zhou F., Le Strat Y., Levy Bruhl D. - Enquête nationale de séroprévalence des maladies infectieuses 2009-2010, 1ers résultats ; 12èmes Journées Nationales d'Infectiologie (JNI) 8-10/06/2011, [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB\\_10211](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_10211)
- 20) <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-A/Donnees-epidemiologiques>.
- 21) Nielsen U.S., Larsen C.S., Howitz M., Petersen E. - Hepatitis A among Danish travellers 1980e2007. *Journal of Infect*, 2009 ; 58(1):47e52.
- 22) Rey D., Frick-Michot E., Partisani M., Hess-Kempf G., Cheneau C., Priester M., Bernard-Henry C., De Mautort E., Wendling M.J., Meyer P., Lang J.M. - Séroprévalence de

l'hépatite A chez des patients infectés par le VIH. *Médecine et Maladies Infectieuses*, Volume 35, Issues 7–8, July–August 2005, pp. 402–406.

23) Pr J-P. Bronowicki, chef de service d'hépatogastroentérologie du CHU de Nancy, *vaccin contre l'hépatite A*, congrès de l'AFEF, 2009, article disponible sur « <http://www.afef.asso.fr/Data/upload/files/FMC/LAC1079.pdf> »

24) Steffen R., Rickenbach M., Wilhelm U., Helminger A., Scha. Health M. – Problems after travel to developing countries. *Journal of Infect Diseases*, 1987; 156(1):84e91.

25) Steffen R., Mutsch M., Spicher V.M., Gut C. - Hepatitis A virus infections in travelers, 1988-2004. ; *Clin Infect Dis*. 2006 Feb 15; 42(4):490-7.

26) Askling HH., Rombo L., Andersson Y., Martin S., Ekdahl K. - Hepatitis A risk in travelers. *Journal of Travel Medicine*, 2009; 16(4):233e8.

27) Steffen R., Amitirigala I., Mutsch M. - Health Risks Among Travelers—Need for Regular Updates. *Journal of Travel Medicine*, vol.15, Issue 3, Mai 2008, pp. 145–146. d doi: 10.1111/j.1708-8305.2008.00198.x

28) Olive F., Pr Micoud R, De Gaudemaris R., Seigneurin J.M., Mallaret M.R. - Statut immunitaire du voyageur adulte avant le départ (hépatite A, hépatite B, rougeole, tétanos, poliomyélite antérieure aiguë): à la lumière d'une enquête séro-épidémiologique multicentrique, Thèse de médecine du 24 janvier 1995 CHU Grenoble, N° national de thèse 1995GRE15007, <http://www.sudoc.fr/041650492>

29) Nielsen U.S., Thomsen R.W., Cowan S., Larsen C.S., Petersen E. - Predictors of travel-related hepatitis A and B among native adult Danes: A nationwide case-control study. *Journal of Infection*, 2012 ; 64, 399e408

30) Vidal® 2012, p17, 228, 2359, 2392, 2400

31) Tomljenovic L., Shaw C.A. - Les adjuvants aluminiques dans les vaccins : sont-ils sans danger ? *Current Medicinal Chemistry*, 2011, 18, 2630-2637.

32) Vaccins obligatoires, moratoire sur l'alumine, les députés veulent des mesures fortes. *Le Quotidien du médecin du jeudi 15 Mars 2012*, n°9099. p.13

33) *Recommandations pour la prévention de l'hépatite A en Suisse, Janvier 2007*, Office fédéral de la santé publique, Groupe suisse d'experts pour les hépatites virales, Groupe suisse de travail pour les conseils médicaux aux voyageurs, Commission fédérale pour les vaccinations.

34) Exley C., Siesjo P., Eriksson H. - L'immunobiologie des adjuvants aluminiques : comment fonctionnent-ils réellement ? *Trends in Immunology*. 2010. Vol.31 No.3

35) Patricia Baslé, présidente d'ASSO E3M1. De l'aluminium au cœur des muscles, myofasciite à macrophages. *Nexus* n°47 – novembre-décembre 2006, p. 32 – 38.

36) [myofasciiteamacrophages.net](http://myofasciiteamacrophages.net)

37) Association d'Entraide aux Malades de Myofasciite à Macrophages : [myofasciite.fr](http://myofasciite.fr)

38) Authier F.J., Cherin P., Creange A., Bonnotte B., Ferrer X., Abdelmoumni A., Ranoux D., Pelletier J., Figarella- Branger D., Granel B., Maisonobe T., Coquet M., Degos J.D., Gherardi R.K. - Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain*. 2001, 124(Pt 5), 974-983.

39) Gherardi R.K., Coquet M., Cherin P., Authier F.J., Laforet P., Belec L., Figarella-Branger D., Mussini J.M., Pellissier J.F., Fardeau M. - Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Française contre les Myopathies (AFM). *Lancet*. 1998, 352(9125), 347-352.

40) Gherardi R.K., Coquet M., Cherin P., Belec L., Moretto P., Dreyfus P.A., Pellissier J.F., Chariot P., Authier F.J. - Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain*. 2001, 124(Pt 9), 1821-1831.

- 41) Direction générale de la Santé, Comité technique des vaccinations. *Guide des vaccinations*. Édition 2012. Saint-Denis : Inpes, coll. Varia, 2012 : p. 488
- 42) Shoenfeld Y; Agmon-Levin N. - 'ASIA' - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Journal of Autoimmunity*, 2010, doi:10.1016/j.jaut.2010.07.003
- 43) La vaccination contre l'hépatite A en France - Information présentée par Yves BUISSON au nom du Sous-groupe Vaccinations de la Commission VI-A (Maladies infectieuses et parasitaires) - *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2006, 190, no 4 et 5, 1069-1076
- 44) AFFSAPS : *Rapport du contrôle de marche des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro pour la détection et le dosage des anticorps totaux anti-vha*, septembre 2007.
- 45) Issartel B., Sterlin I., Minette T. - Intérêt et réalité de la sérologie hépatite A pré-vaccinale préconisée chez le voyageur. Centre de vaccinations internationales et de médecine des Voyages du Tonkin, Villeurbanne, France, 2010, poster S-04 lors des journées nationales d'infectiologie de Toulouse du 8 au 10 juin 2011
- 46) Rufat P., Dumouchel P., Cadranel J.F. - Séroprévalence de l'infection par le virus de l'hépatite A et évaluation du coût direct de différentes stratégies vaccinales contre le virus de l'hépatite A chez les malades atteints d'hépatite chronique C en France. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 2002, vol.26, n°3, p.256-260, ISSN 0399-C 8320 CODEN GCBIDC
- 47) Landry P, Darioli R. - Intérêt de la sérologie préalable à la vaccination anti-hépatite A chez les voyageurs. *Schweiz Med Wochenschr*, 1998, Apr 11; 128(15):581-5.
- 48) Delarocque-Astagneau E., Valenciano M., Dariosecq J.M., Rousselle C., Bouvet E., Laporte A. - Une épidémie d'hépatite A chez des homosexuels masculins à Paris en 2000. *BEH n° 44/2001*
- 49) Schlosser O., Roudot-Thorval F. - viral hepatitis A and exposure to sewage: a confirmed occupational risk. *Journal of Water Science*, vol. 8, n° 2, 1995, p. 277-187 ; *Gastroenterol Clin Biol*. 1995 Oct; 19(10):844-5.
- 50) Enquête de la DRASS et du ministère de la santé publique 2007 : VIH, IST, Hépatites en milieu carcéral en Île de France : état des lieux et propositions, directeur de la publication Michel Peltier, 2007. Accessible sur le site suivant :  
« [ile-de-france.sante.gouv.fr/img/pdf/Etat\\_des\\_lieux\\_carceral\\_definitifseptembre2007\\_-\\_Version\\_compressee\\_.pdf](http://ile-de-france.sante.gouv.fr/img/pdf/Etat_des_lieux_carceral_definitifseptembre2007_-_Version_compressee_.pdf) »
- 51) Rauscher E. - Pourquoi la génétique entre dans une nouvelle ère ? *Science et vie*, N° 1135 d'avril 2012, p 20-21.

## **Bibliographie par type de document**

### **Ouvrages et publications :**

- 1) Rapport du groupe de travail du Comité technique des vaccinations : *Actualités sur la vaccination contre l'hépatite A*. HSCP. Présentation au Comité Technique de Vaccination du 8 Janvier 2009
- 2) Recommandations du Calendrier Vaccinal 2011. *BEH n°10-11/2011 du 22 mars 2011*.
- 12) Le Livre Blanc de l'Hépatite-Gastroentérologie, SNFGE, 2001, Chapitre II - 2.2.0.1 *Epidémiologie des hépatites virales*.
- 14) Lavigne J.P., Jeandrot A., Sotto A. - Les tests rapides de diagnostic des infections virales et parasitaires. *Spectra Biologie, Avril 2006, n° 151, p.33-41*.
- 15) Jacobsen K.H., Wiersma S.T. - Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005 ; *Vaccine 28, 2010, 6653-6657*
- 16) Joussemet M., Depaquit J., Nicand E., Mac Nab C., Meynard J.B., Teyssou R., Fabre G., Buisson Y. - Effondrement de la séroprévalence de l'hépatite virale A chez les jeunes français. *Gastroentérol Clin. Biol., 1999 ; 23 : 447-52*.
- 17) Denis F., Delpeyroux C., Debrock C., Rogez S., Alain S. - Seroprevalence of hepatitis A in hospitalized patients in Limoges University Hospital. *Gastroenterol Clin Biol., 2003; 27:727-31*
- 18) Couturier E, Delarocque-Astagneau E, Duponchel JL, Dussaix E, Hoen B et al. - *Guide pour l'investigation, la prévention et l'appui à la gestion des cas d'hépatite aiguë A*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2009. p. 3
- 19) Lepoutre A., Antona D., Fonteneau L., Baudon C., Halftermeyer Zhou F., Le Strat Y., Levy Bruhl D. - Enquête nationale de séroprévalence des maladies infectieuses 2009-2010, 1ers résultats ; 12èmes Journées Nationales d'Infectiologie (JNI) 8-10/06/2011, [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB\\_10211](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_10211)
- 21) Nielsen U.S., Larsen C.S., Howitz M., Petersen E. - Hepatitis A among Danish travellers 1980e2007. *Journal of Infect, 2009 ; 58(1):47e52*.
- 22) Rey D., Frick-Michot E., Partisani M., Hess-Kempf G., Cheneau C., Priester M., Bernard-Henry C., De Mautort E., Wendling M.J., Meyer P., Lang J.M. - Séroprévalence de l'hépatite A chez des patients infectés par le VIH. *Médecine et Maladies Infectieuses, Volume 35, Issues 7-8, July-August 2005, pp. 402-406*.
- 24) Steffen R., Rickenbach M., Wilhelm U., Helminger A., Scha. Health M. - Problems after travel to developing countries. *Journal of Infect Diseases, 1987;156(1):84e91*.
- 25) Mutsch M, Spicher VM, Gut C, Steffen R. - Hepatitis A virus infections in travelers, 1988-2004. ; *Clin Infect Dis. 2006 Feb 15; 42(4):490-7*.
- 26) Askling HH., Rombo L., Andersson Y., Martin S., Ekdahl K. - Hepatitis A risk in travelers. *Journal of Travel Medicine, 2009; 16(4):233e8*.
- 27) Steffen R., Amitirigala I., Mutsch M. - Health Risks Among Travelers—Need for Regular Updates. *Journal of Travel Medicine, vol.15, Issue 3, Mai 2008, pp. 145-146. doi: 10.1111/j.1708-8305.2008.00198.x*
- 28) Olive F., Pr Micoud R, De Gaudemaris R., Seigneurin J.M., Mallaret M.R. - Statut immunitaire du voyageur adulte avant le départ (hépatite A, hépatite B, rougeole, tétanos, poliomyélite antérieure aiguë) : à la lumière d'une enquête séro-épidémiologique multicentrique, Thèse de médecine du 24 janvier 1995 CHU Grenoble, N° national de thèse 1995GRE15007, <http://www.sudoc.fr/041650492>



- 29) Nielsen U.S., Thomsen R.W., Cowan S., Larsen C.S., Petersen E. - Predictors of travel-related hepatitis A and B among native adult Danes: A nationwide case-control study. *Journal of Infection*, 2012 ; 64, 399e408
- 30) Vidal@2012, p17, 228, 2359, 2392, 2400
- 31) Tomljenovic L., Shaw C.A. - Les adjuvants aluminiques dans les vaccins : sont-ils sans danger ?. *Current Medicinal Chemistry*, 2011, 18, 2630-2637.
- 32) Vaccins obligatoires, moratoire sur l'alumine, les députés veulent des mesures fortes. *Le Quotidien du médecin du jeudi 15 Mars 2012*, n°9099. p.13
- 33) *Recommandations pour la prévention de l'hépatite A en Suisse, Janvier 2007*, Office fédéral de la santé publique, Groupe suisse d'experts pour les hépatites virales, Groupe suisse de travail pour les conseils médicaux aux voyageurs, Commission fédérale pour les vaccinations.
- 34) Exley C., Siesjo P., Eriksson H. - L'immunobiologie des adjuvants aluminiques : comment fonctionnent-ils réellement ? *Trends in Immunology*. 2010. Vol.31 No.3
- 35) Patricia Baslé, présidente d'ASSO E3M1. De l'aluminium au cœur des muscles, myofasciite à macrophages. *Nexus* n°47 – novembre-décembre 2006, p. 32 – 38.
- 38) Authier F.J., Cherin P., Creange A., Bonnotte B., Ferrer X., Abdelmoumni A., Ranoux D., Pelletier J., Figarella- Branger D., Granel B., Maisonobe T., Coquet M., Degos J.D., Gherardi R.K. - Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain*. 2001, 124(Pt 5), 974-983.
- 39) Gherardi R.K., Coquet M., Cherin P., Authier F.J., Laforet P., Belec L., Figarella-Branger D., Mussini J.M., Pellissier J.F., Fardeau M. - Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Française contre les Myopathies (AFM). *Lancet*. 1998, 352(9125), 347-352.
- 40) Gherardi R.K., Coquet M., Cherin P., Belec L., Moretto P., Dreyfus P.A., Pellissier J.F., Chariot P., Authier F.J. - Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain*. 2001, 124(Pt 9), 1821-1831.
- 41) Direction générale de la Santé, Comité technique des vaccinations. *Guide des vaccinations*. Édition 2012. Saint-Denis : Inpes, coll. Varia, 2012 : 488 p.
- 42) Shoenfeld Y; Agmon-Levin N. - 'ASIA' - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Journal of Autoimmunity*, 2010, doi:10.1016.j.jaut.2010.07.003
- 43) La vaccination contre l'hépatite A en France - Information présentée par Yves BUISSON au nom du Sous-groupe Vaccinations de la Commission VI-A (Maladies infectieuses et parasitaires) - *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2006, 190, no 4 et 5, 1069-1076
- 44) AFFSAPS : *Rapport du contrôle de marche des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro pour la détection et le dosage des anticorps totaux anti-vha*, septembre 2007.
- 45) Issartel B., Sterlin I., Minette T. - Intérêt et réalité de la sérologie hépatite A pré-vaccinale préconisée chez le voyageur. Centre de vaccinations internationales et de médecine des Voyages du Tonkin, Villeurbanne, France, 2010, poster S-04 lors des journées nationales d'infectiologie de Toulouse du 8 au 10 juin 2011
- 46) Rufat P., Dumouchel P., Cadranel J.F. - Séroprévalence de l'infection par le virus de l'hépatite A et évaluation du coût direct de différentes stratégies vaccinales contre le virus de l'hépatite A chez les malades atteints d'hépatite chronique C en France. *Gastroentérologie clinique et biologique*, ISSN 0399-C 8320 CODEN GCBIDC, 2002, vol.26, n°3, p.256-260
- 47) Landry P, Darioli R. - Intérêt de la sérologie préalable à la vaccination anti-hépatite A chez les voyageurs. *Schweiz Med Wochenschr*, 1998, Apr 11;128(15):581-5.



- 48) Delarocque-Astagneau E., Valenciano M., Dariosecq J.M., Rousselle C., Bouvet E., Laporte A. - Une épidémie d'hépatite A chez des homosexuels masculins à Paris en 2000. *BEH* n° 44/2001
- 49) Schlosser O., Roudot-Thorval F. - viral hepatitis A and exposure to sewage: a confirmed occupational risk. *Journal of Water Science*, vol. 8, n° 2, 1995, p. 277-187 ; *Gastroenterol Clin Biol*. 1995 Oct;19(10):844-5.
- 50) Enquête de la DRASS et du ministère de la santé publique 2007 : VIH, IST, Hépatites en milieu carcéral en Île de France : état des lieux et propositions, directeur de la publication Michel Peltier, 2007. Accessible sur le site suivant : [ile-de-france.sante.gouv.fr/img/pdf/Etat\\_des\\_lieux\\_carceral\\_definitifseptembre2007\\_-\\_Version\\_compressée\\_.pdf](http://ile-de-france.sante.gouv.fr/img/pdf/Etat_des_lieux_carceral_definitifseptembre2007_-_Version_compressée_.pdf)
- 51) Rauscher E. - Pourquoi la génétique entre dans une nouvelle ère ? *Science et vie*, N° 1135 d'avril 2012, p 20-21.
- Lue et non citée) Goehringer F., Fessard C., Barbe C., Tabary T., Strady C. -Étude de séroprévalence et des facteurs de risque d'hépatite A parmi le personnel hospitalier de 1999 à 2009. Thèse d'exercice de médecine spécialisée, CHU Reims 2011, N° national de thèse 2011REIMM044, <http://www.sudoc.fr/155688170>.

### **Textes officiels :**

- 5) J.O du 15/11/2012, ministère du travail, de l'emploi et de la santé ; Arrêté du 15 février 2012 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux ; JORF n°0045, 22 février 2012, texte n° 24 : p. 3000, NOR: ETSS1203683A
- 7) Décret n°2005-162 du 17 février 2005 modifiant la liste des maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire
- 11) HAS du 13 février 2009, *avis relatif aux recommandations de vaccination préventive ciblée contre l'hépatite A*.

### **Sites internet consultés :**

#### **Sites officiels :**

- 4) <http://www.carmf.fr/doc/Publications/infocarmf/58-2010/stat1.htm>
- 20) <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatites-virales/Hepatite-A/Donnees-epidemiologiques>

#### **Sites des sociétés savantes de médecine**

- 8) Pr Anne Marie Roque-Afonso. Centre National de Référence des hépatites virales A et E, CHU Paul Brousse, Villejuif. « [www.cnrvha-vhe.org](http://www.cnrvha-vhe.org) »
- 9) Pr Pascal Chavannet, chef de service du département d'infectiologie du CHU de Dijon. Conférence sur l'hépatite A, congrès du CCLIN de Dijon, 2009 « [www.clin-est.fr](http://www.clin-est.fr) »
- 23) Pr J-P. Bronowicki, chef de service d'hépatogastroentérologie du CHU de Nancy, *vaccin contre l'hépatite A*, congrès de l'AFEF, 2009, article disponible sur « <http://www.afef.asso.fr/Data/upload/files/FMC/LAC1079.pdf> »

#### **Autres sites :**

- 3) Jean-Pierre Olivier de Sardan : <http://enquete.revues.org/document263.html>
- 6) [membre-smv@medecine-voyages.fr](mailto:membre-smv@medecine-voyages.fr)
- 10) Pr Ronald Colimon, chef de service de virologie du CHU de Rennes, *Virus de l'hépatite A*, 2002. « <http://facmed.univ-rennes1.fr/resped//s/viro/hva/hva.html> »
- 13) calculateur du site « [www.France-inflation.com](http://www.France-inflation.com) »
- 36) [myofasciiteamacrophages.net](http://myofasciiteamacrophages.net)
- 37) Association d'Entraide aux Malades de Myofasciite à Macrophages : [myofasciite.fr](http://myofasciite.fr)