



Professeur D Malvy
Responsable pédagogique
et Directeur du Centre
denis.malvy@u-bordeaux.fr

Professeur JL Koeck
Co-responsable
pédagogique
jlkoeck@gmail.com



Docteur BA Gaüzère
Coordinateur pédagogique
Pays de l'océan indien
bernard.gauzere@chr-reunion.fr

Madame M Estager
Administration et Gestion
des enseignements
murielle.estager@u-bordeaux.fr

Capacité de Médecine Tropicale

Evaluation du renforcement de la recommandation
de vaccination contre le virus de l'hépatite A (VHA)
par un appel téléphonique avant le départ des
voyageurs ayant reçu une prescription de détection
sérologique des anticorps IgG anti-VHA,
Santé Voyages, CHU de Bordeaux

Présenté par

Dr OUATTARA Eric.
Né(e) le 20 Septembre 1976

Directeur

Dr PISTONE Thierry

Rapporteur

Pr MALVY Denis

JURY

Président	Pr Malvy D.
Membre	Dr Pistone T.
	Dr.....
	Dr

Remerciements

Au professeur Malvy,

Au Dr Xavier Anglaret, à l'équipe Mereva à Bordeaux et au Programme PAC-CI à Abidjan,

Au Dr Thierry Pistone,

Au Dr Matthieu Méchain et aux externes du service Santé-Voyage,

Au Dr Marie Catherine Receveur, Dr Alexandre Duvignaud et à toute l'équipe de Santé-Voyage,

A Murielle Estager,

A Delphine Perez-Gabillard et Corinne Chazalon,

A ma famille

Table des matières

1. Introduction	7
1.1. Virus de l'hépatite A	7
1.2. Transmission de l'hépatite A	7
1.3. Prévalence de l'hépatite A dans le monde	7
1.4. Hépatite virale A chez le voyageur	8
1.5. Présentation clinique et prise en charge de l'hépatite A	9
1.6. Prévention de l'hépatite A	10
2. Justification	11
3. Objectif	13
3.1. Objectif principal	13
3.2. Objectif secondaire	13
4. Matériels et méthodes	13
4.1. Type d'étude	13
4.2.1. <i>Service Santé-Voyage et Médecine Tropicale</i>	13
4.2.2. <i>Conseils de prévention de l'Hépatite A chez les voyageurs</i>	13
4.2.3. <i>Population de l'étude</i>	14
4.3. Période de l'étude	14
4.4. Critères d'inclusion	14
4.5. Recueil des données	14
4.6. Critère de jugement principal	14
4.7. Description de l'intervention	15
4.8. Variables explicatives	15
4.9. Analyse statistiques	15
4.9.1. <i>Caractéristiques initiales</i>	15
4.9.2. <i>Séroprévalence de l'hépatite A chez les voyageurs ayant réalisé une sérologie</i>	16
4.9.3. <i>Association entre la vaccination et intervention chez les seronégatifs</i>	16
5. Résultats	17
5.1. Description de la population de l'étude	17
5.2. Description des caractéristiques de la population	19
5.3. Description de la séroprévalence de l'hépatite A	26
5.3.1. <i>Personnes ayant réalisées la sérologie hépatite A</i>	26

5.3.2.	<i>Séroprévalence de l'hépatite A en fonction de l'âge</i>	28
5.3.3.	<i>Séroprévalence de l'hépatite A en fonction des caractéristiques des voyageurs</i>	31
5.4.	Association entre la vaccination et le renforcement des recommandations	33
5.4.1.	<i>Analyse uni-variable</i>	36
5.4.2.	<i>Analyses multi-variables</i>	36
6.	Discussion	39
	Références	43
	Annexes	46

Liste des tableaux et figures

Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des voyageurs ayant une prescription de sérologie hépatite A, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012 (N=824)	20
Tableau 2 : L'âge en classes en fonction des caractéristiques initiales, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012 (N=774)	25
Tableau 3 : Caractéristiques des voyageurs en fonction de la réalisation de la sérologie, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012 (N=824)	27
Tableau 4 : Séroprévalence en fonction des caractéristiques des voyageurs, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012 (N=781).....	32
Tableau 5 : Comparaison des voyageurs inclus et exclus de l'analyse d'association entre la vaccination et le renforcement des recommandations.....	35
Tableau 6 : Association entre la vaccination et le renforcement des recommandations : Analyses uni et multi-variables	37
Tableau 7 : Association entre la vaccination et le renforcement des recommandations : Détails de l'analyse multi-variable	38

Figures

Figure 1: Diagramme de flux des voyageurs de l'étude, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012	18
Figure 2 : Distribution de l'âge, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012 (N=822).....	21
Figure 3 : Distribution de la durée de séjour, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012 (N=780)	22
Figure 4 : Distribution du délai entre la consultation et le départ, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012 (N=774).....	23
Figure 5A : Séroprévalence l'hépatite A en fonction des classes d'âge, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012 (N=779*)	28
Figure 5B : Séroprévalence l'hépatite A en fonction des classes d'âge calendaires, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012 (N=779*)	29
Figure 6 : Distribution du délai entre la consultation et la réalisation de la sérologie, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012 (N=790*)	30
Figure 7 : Distribution du délai entre la consultation et l'appel de renforcement des recommandations dans le groupe de l'intervention, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012 (N=130*)	34

Résumé :

Contexte : L'hépatite virale A est une infection très contagieuse, de transmission féco-orale due à un virus à ARN émis dans les selles des personnes infectées et très résistant dans le milieu naturel. Elle est très fréquente chez les personnes susceptibles de zone de faible endémicité se rendant dans les zones de forte endémicité dans les pays du Sud. Le vaccin contre le virus de l'hépatite A (VHA) est fortement recommandé aux voyageurs internationaux à destination des pays endémiques. Pour éviter une vaccination inutile, les recommandations nationales aux voyageurs recommandent une détection sérologique des anticorps IgG anti-VHA (séroVHA) chez les voyageurs susceptibles d'être immuns tels que ceux nés avant 1945, ou ayant séjourné durablement dans pays du Sud. Notre hypothèse est, qu'en cas de séroVHA négative, un appel téléphonique médical avant le départ du voyageur, est susceptible de réduire le risque de non vaccination contre le VHA (VaccVHA) ; risque souvent expliqué par les contraintes de contacts supplémentaires avec le système de soins.

Objectif : Evaluation du renforcement de la recommandation de vaccination VHA par un appel téléphonique médical avant le départ des voyageurs ayant reçu une prescription de sérologie VHA à Santé Voyages, hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux.

Méthodes : Etude de cohorte prospective chez les voyageurs ayant reçu une prescription de séroVHA entre janvier 2011 et décembre 2012 à Santé Voyages. Les voyageurs ayant une séroVHA négative ont été subdivisés en 2 groupes : 1) groupe « intervention » recevant en plus de la consultation de conseils au voyageur, un appel téléphonique médical de renforcement de la recommandation de vaccVHA avant le départ ; 2) groupe « contrôle » recevant uniquement la consultation de conseils au voyageur. Le critère de jugement était la proportion de voyageurs vaccVHA avant le départ –recueilli par un autre appel téléphonique au retour de voyage dans les 2 groupes.

Résultats : Un total de 824 voyageurs avaient reçu une prescription de séroVHA parmi lesquels 781 (95%) avaient réalisé la séroVHA. Les facteurs statistiquement associés à la non réalisation de la séroVHA étaient : un âge entre 20 et 50 ans et une durée de séjour > 30 jours. La séroprévalence VHA était globalement de 69% variant de 56% chez les moins de 20 ans à 91% chez les plus de 70 ans. Les facteurs significativement associés à une séroprévalence VHA élevée étaient: l'âge de plus de 50 ans, un antécédent de résidence > 12 mois aux Sud et une durée de séjour > 30 jours. L'appel téléphonique médical était significativement associé à une augmentation du nombre de vaccVHA, respectivement de 37% (RR brut=1.37 ; IC95% : 1.15 – 1.63) en analyse univariée et de 30% (RR ajusté=1.30 ; IC95% :1.05-1.60) en analyse multivariée.

Conclusion : L'adhésion à la sérologie VHA était très élevée chez les voyageurs et les prescriptions de sérologie par les médecins de Santé Voyages sont apparues pertinentes au regard des séroprévalence VHA élevées. En cas de sérologie VHA négative, l'appel téléphonique médical avant le départ des voyageurs a renforcé de manière sensible et indépendante la recommandation de vaccination VHA. Des études supplémentaires, notamment médico-économiques, nous paraissent nécessaires pour déterminer les modalités d'efficacité de cette intervention.

1. Introduction

1.1. Virus de l'hépatite A

L'infection par le virus de l'hépatite virale A (VHA) est une inflammation du foie dû à un *Hépatovirus* de la famille des *Picornaviridae*. C'est un petit virus à ARN (27 nm) classiquement décrit sans enveloppe mais de nouvelles études ont mis en évidence des particules virales ayant une enveloppe (1, 2) Le rôle de cette enveloppe dans la pathogénicité de l'infection reste encore à déterminer. Il existe entre 7 et 6 génotypes du virus en fonction des classifications basées sur les des séquences de nucléotides contenant la jonction VP1/PA2 (3). Les génotypes I à III qui peuvent être subdivisées en sous types A et B infectent exclusivement l'Homme (4). Le génotype I et III sont rependus dans le monde entier tandis que le génotype II est principalement retrouvé en Afrique (4). Malgré leur diversité, les variants génétiques du virus gardent une certaine constance du site de neutralisation antigénique utilisé pour les vaccins. La variation génétique virale n'a donc pas d'impact sur l'efficacité vaccinale et un vaccin développé avec une quelconque souche virale pourra être actif sur les toutes les souches (5). L'étude des différents génotypes a plus un intérêt épidémiologique pour identifier les sources et la circulation de virus responsables d'épidémies.

1.2. Transmission de l'hépatite A

La transmission de l'hépatite A est essentiellement féco-orale. L'homme est le seul réservoir du virus qui est très résistant dans le milieu extérieur. Le virus est excrété dans les selles entre 3 à 10 jours avant l'apparition des signes cliniques et en moyenne moins de 3 semaines après (6). Il est résistant à la chaleur et à l'acide et peut persister plusieurs semaines dans les selles, les aliments ou les surfaces contaminées (7). Les principaux modes transmission sont : (i) direct par contact interhumain ; (ii) et indirect par consommation d'eau ou d'aliments souillés. La transmission interhumaine est de loin la plus fréquente avec un risque élevée par contact familiale ou en milieu scolaire. Cette transmission est fortement favorisée par le fait que la transmission se fait à partir d'un très faible inoculât viral. Beaucoup moins communes, des transmissions par voie parentérale de la mère à l'enfant, chez les hémophiles ou toxicomanes ont également été décrites (8).

1.3. Prévalence de l'hépatite A dans le monde

La séroprévalence de l'infection par le VHA varie fortement d'une région à l'autre du monde en fonction des conditions sanitaires et d'hygiène. Différentes classifications permettent de définir 3, 4 ou 5 zones à risque (7, 9, 10). Nous retiendrons une classification en 4 zones à risque :

- Zones de très haute endémicité : Principalement dans les pays à faible niveau sanitaire d'Afrique, d'Asie du Sud et d'Amérique du Sud. La transmission se fait par contact interhumain généralement avant l'âge de 5 ans. Plus de 50% de la population d'âge < 5 ans est séropositive. A 10 ans, 90% de la population est séropositive (7, 10). La conséquence directe étant un faible nombre de personnes susceptibles à l'infection rendant rare les épidémies. De plus, le risque de morbidité et de mortalité est assez faible car la grande majorité des infections qui surviennent avant 15 ans sont asymptomatiques (7, 10)
- Zones de haute endémicité : Dans les pays émergents en Asie et Amérique du Sud avec de meilleures conditions sanitaires. La transmission est interhumaine ou par aliments ou eaux souillés. La séroconversion du VHA est retrouvée chez 50% des personnes âgées de 5 à 14 ans (7, 10). Les épidémies localisées par l'ingestion d'eaux ou aliments souillés sont possibles. La mortalité et morbidité liées à l'infection VHA reste faible.
- Zones d'endémicité intermédiaire : En Europe de l'Est, au Moyen-Orient et dans certains pays d'Asie et Amérique du Sud. Les modes de transmission sont identiques à ceux des zones de forte prévalence mais plus de 50% des personnes âgées de 15 et 34 ans ont une séroconversion hépatite A (7, 10). Les épidémies localisées sont fréquentes et les risques de mortalité et morbidité liées à l'infection VHA sont élevés.
- Les zones de faible endémicité : La transmission survient lors d'épidémie localisée de source commune (Aliments, eau), le patient index étant souvent une personne ayant séjourné dans une zone de forte prévalence (9). Plus de 50% des voyageurs âgés de plus de 35% ont une séroconversion hépatite A (10).

1.4. Hépatite virale A chez le voyageur

L'hépatite virale A est un problème de santé publique dans les zones de faible endémicité qui sont à l'inverse des zones à haut risque d'épidémie à cause de la proportion élevée de personnes susceptibles. Les voyages en zones de forte endémicité constituent le principal facteur de risque de contamination de la VHA dans les pays du Nord comme la France.

L'infection l'hépatite virale A est très fréquente chez le voyageur (11). Le risque de VHA chez le voyageur était estimé à 3/1000 voyageurs par mois de voyage pour les voyageurs séjournant dans de bonne conditions d'hygiène dans les pays à très forte endémicité (12, 13). Ce risque peut atteindre 20 / 1000 voyageurs par mois de voyage pour les voyageurs logeant dans des conditions précaires (12, 13). Dans les zones d'endémicité intermédiaire le risque de transmission varie de 6 à 30 pour 100.000 voyageurs par mois de voyage (12). Les risques plus élevés étaient retrouvés lors de voyage en Afrique de l'Est, au Moyen Orient et en Inde (14). Le risque de transmission est plus élevé chez les voyageurs rendant visite à leur famille ou à des amis et particulièrement ceux âgés de 0 et 14 ans (14). Les infections chez les voyageurs peuvent être à l'origine d'épidémies localisées par la transmissions aux personnes contactes. La hépatite virale A fait l'objet d'une déclaration obligatoire en France déclenchant une investigation et la vaccination des sujets contacts (15).

1.5. Présentation clinique et prise en charge de l'hépatite A

La présentation clinique de l'hépatite A est très variable, allant des formes asymptomatiques, de diverses formes symptomatiques jusqu'aux hépatites fulminantes (7, 16). Les présentations cliniques peuvent être décrites comme suit :

- Formes asymptomatiques : fréquentes chez les enfants de moins de 5 ans. Principale forme retrouvée dans les zones de haute endémicité
- Formes symptomatiques :
 - Subaiguës : Associant des symptômes transitoires à type d'asthénie, fièvre, nausées, vomissements ou diarrhées
 - Aigues : Associant un ictère franc en plus des signes précédemment cités. L'ictère est retrouvé dans 80% des cas chez les adolescents ou adultes (16)
 - Sévères : Tableau d'une hépatite fulminante avec défaillance hépatique sévères associant troubles de la coagulation, de l'hémostase et métaboliques. Le risque de hépatite A fulminantes augmente avec l'âge à l'infection
 - Prolongées : Environ 15% des personnes peuvent présenter suite à l'infection une asthénie pendant 3 mois et plus.
 - Autres symptômes : Certaines personnes peuvent présenter des manifestations extra-hépatiques rentrant dans le cadre d'affection systémiques : arthralgies, vascularite cutanée, cryoglobulinémie, syndrome de Guillain-Barré... (7).

L'hépatite A n'entraîne pas d'atteinte chronique hépatique pouvant évoluer vers un cancer hépatique.

La prise en charge des formes non sévères d'hépatite A est symptomatique par arrêt de médicaments ou autre toxiques hépatiques, une bonne nutrition et le repos. Les hépatites fulminantes nécessitent une prise en charge en réanimation et quelque fois une greffe hépatique.

1.6. Prévention de l'hépatite A

La prévention de l'hépatite A repose sur les mesures hygiéno-diététiques et la vaccination.

Le VHA se transmet principale par contact interhumain ou aliments ou eau souillés. Laver régulièrement les mains, consommer de l'eau potable et manger des aliments bien cuits réduit considérablement la transmission.

La seconde mesure de prévention de l'hépatite A est l'immunisation passive ou active. L'immunisation passive consistant à injecter des immunoglobulines anti VHA a été l'une des premières mesures de prophylaxie pré- et post-exposition contre l'hépatite A (17). Son utilisation a été progressivement remplacée par l'immunisation active qui a une efficacité comparable et l'avantage de couter moins chère et d'être plus facilement administrable (17, 18). L'immunisation passive reste recommandée pour la prophylaxie post-exposition ou en cas d'anergie vaccinale (7).

L'immunisation active utilise des vaccins d'administration sous-cutanée dont l'efficacité est supérieur à 90% (19, 20). La vaccination est fortement recommandée aux voyageurs se rendant dans les zones de forte endémicité. Dans des sous-groupes de personnes à forte probabilité d'immunisation naturelle comme les personnes nées avant 1945 ou ayant séjournées plus d'un an dans les zones de forte endémicité, une détection sérologique des anticorps IgG anti-VHA peut aider à limiter le recours abusif à la vaccination et des réductions de coûts (6, 18, 21, 22).

2. Justification

L'amélioration des conditions sanitaires a permis une baisse considérable de la prévalence et de l'incidence de l'hépatite virale A en Europe. En France, la séroprévalence de l'hépatite A est passée de 30% à 14% entre 1985 et 1997 (9). La conséquence de cette faible prévalence est l'augmentation de la proportion de personnes susceptibles à l'hépatite A, favorisant ainsi le risque d'épidémies localisées (10). L'incidence de l'hépatite A, était estimée à 1,97/100 000 en 2010 à partir des données de déclaration obligatoire en France (23). La grande majorité des cas était en rapport avec un séjour ou un contact avec des personnes ayant séjournées dans des zones de forte prévalence, principalement au Maghreb (23).

Les voyages dans les pays de forte endémicité constituent le principal facteur de risque de contamination de l'hépatite A en France (11). La prévention de l'infection par le virus de l'hépatite A passe par des consultations de conseil aux voyageurs adaptées et la vaccination anti-hépatite A. En plus, des conseils hygiéno-diététiques, l'hépatite à l'avantage de pouvoir être prévenue par des vaccins très immunogènes (19, 20). La vaccination contre l'hépatite A est fortement recommandée chez tous les personnes se rendant dans les pays de forte endémicité. Le coût non négligeable et les résultats d'études cout-efficacité ont conduit en pratique à recommander une vaccination ciblée (6, 18, 21). Pour éviter une vaccination inutile, les recommandations nationales aux voyageurs recommandent une détection sérologique des anticorps IgG anti-VHA chez les voyageurs susceptibles d'être immuns tels que ceux nés avant 1945, ou ayant séjourné durablement en pays du Sud(6, 22). La séroprévalence croit proportionnellement avec l'âge (15). Les prévalences les plus élevées sont retrouvées chez les voyageurs âgés de plus de 30 ans. Une étude dans le centre de la France en 1991 montrait des séroprévalences de 5% chez les moins de 5 ans, 13 % pour les 16-20 ans, 26 % pour les 21-25 ans, 39 % pour les 26-30 ans et supérieure à 50 % au-delà de 30 ans (15). La sérologie à la recherche d'anticorps IgG anti-VHA dans les groupes à risque élevé d'immunisation naturelle permet de guider les recommandations de vaccination.

La réalisation de la sérologie ciblée avant la vaccination a comme principal inconvénient la nécessité d'au moins deux contacts supplémentaires avec le système de soins. Une première visite pour la sérologie et une seconde pour la vaccination en cas de sérologie négative. Le risque de non réalisation de la sérologie et la vaccination est d'autant plus important que les voyageurs non malades perçoivent difficilement le risque et les consultations sont souvent proche de la date de départ (24). Cette stratégie cible dans la grande majorité des cas les personnes âgées de plus de 40 ans ou nés avant 1945 qui ont par ailleurs un risque plus élevé

d'hépatite A sévères (6, 25). Une étude réalisée aux USA sur des données de mortalité de 1989 à 2000 montrait un risque de mortalité de 0.05 pour 1 million de personne-années chez les 2 à 14 ans qui s'élevait à 5.37 chez les voyageurs âgées de plus de 85 ans (25). Cette même étude montrait également un risque de mortalité plus élevé en cas de comorbidité notamment cardio-vasculaires (25). Le nombre de voyageur seniors ayant souvent des affections cardio-vasculaires est en forte augmentation parallèlement avec l'espérance de vie dans les pays du Nord. S'assurer du suivi des recommandations de vaccination dans ce sous-groupe de voyageurs faiblement susceptibles mais à très grand risque de formes sévères d'hépatite A est d'une importance capitale pour l'amélioration de la santé des voyageurs des pays du Nord.

3. Objectif

3.1. Objectif principal

Evaluer du renforcement de la recommandation de vaccination contre le virus de l'hépatite A (VHA) par un appel téléphonique avant le départ des voyageurs ayant reçu une prescription de détection sérologique des anticorps IgG anti-VHA dans le service Santé-Voyage à l'hôpital Saint-André.

3.2. Objectif secondaire

Estimer et décrire la séroprévalence de l'hépatite A chez les voyageurs ayant eu une prescription de détection sérologique des anticorps IgG anti-VHA dans le service Santé-Voyage à l'hôpital Saint-André.

4. Matériels et méthodes

4.1. Type d'étude

Etude de cohorte prospective

4.2. Service et population d'étude

4.2.1. Service Santé-Voyage et Médecine Tropicale

Santé-Voyage et Médecine Tropicale est un service de médecine des voyageurs assurant deux activités principales : (i) La prévention par le conseil au voyageur ; (ii) La prise en charge clinique des pathologies de retour de voyage et médecine des migrants.

Les consultations de conseil aux voyageurs ont lieu au CHU Saint-André à Bordeaux et font intervenir 6 médecins dont 2 PH et 4 vacataires ainsi que 3 personnels administratifs. Le volume de l'activité de consultation est d'en moyenne 400 consultations par mois avec une activité plus importante à la veille des vacances d'été et de fin d'année.

L'activité clinique a lieu au CHU Pellegrin à Bordeaux. Elle combine une activité de consultation externe et des hospitalisations. La capacité d'hospitalisation du service est d'environ 20 lits.

4.2.2. Conseils de prévention de l'Hépatite A chez les voyageurs

Le conseil aux voyageurs comprend :

- Une information sur les mesures hygiéno-diététiques ;
- Proposition de la vaccination anti-hépatite A : Basée sur les recommandations nationales aux voyageurs (6, 22) ;

- La vaccination direct chez les voyageurs nés après 1945 ans sans antécédent d'ictère et n'ayant pas séjournés plus d'un an dans des pays de forte endémicité ;
- Sérologie puis vaccination en cas de résultat négatif chez les voyageurs nés avant 1945 ayant un antécédent d'ictère ou ayant pas séjournés plus d'un an dans des pays de forte endémicité.

4.2.3. Population de l'étude

La population de notre étude était constituée de voyageurs reçus en consultation de conseil avant leur voyage au CHU Saint-André à Bordeaux entre Janvier 2011 et décembre 2012. L'analyse de séroprévalence a porté sur les personnes ayant réalisées la sérologie hépatite A. La recherche d'association entre la vaccination contre hépatite A et l'intervention de renforcement de recommandation a été réalisée chez les personnes ayant une sérologie négative.

4.3. Période de l'étude

Date de début de suivi : Janvier 2011

Date de fin du suivi : Juin 2013

4.4. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion dans notre étude étaient :

- Consulter avant un voyage à Santé-Voyage entre janvier 2011 et décembre 2012
- Avoir une prescription d'examen de sérologie d'hépatite A

4.5. Recueil des données

Les variables sociodémographiques, les caractéristiques du voyage et les antécédents étaient systématiquement recueillis sur support papier lors des consultations. A partir des données sources, les données de notre étude ont été saisies informatiquement dans une base de données spécifique. La saisie était effectuée par les externes sous la supervision de médecins du service. Les résultats de sérologie et des appels téléphoniques étaient également consignés dans la base de données.

4.6. Critère de jugement principal

Proportion de personnes vaccinées après le voyage

4.7. Description de l'intervention

La population de notre étude était subdivisée en 2 groupes :

- Groupe « d'intervention » : Renforcement des recommandations comprenant une première information lors de la consultation et une seconde lors d'un appel téléphonique avant le voyage
- Groupe « contrôle » : Information uniquement lors de la consultation de prévention

4.8. Variables explicatives

- Caractéristiques sociodémographiques :
 - Age,
 - Sexe ;
- Caractéristiques du voyage :
 - Destination
 - Durée du séjour
- Antécédent d'ictère
- Séjour précédent dans un pays du Sud
- Résultats de la sérologie

4.9. Analyse statistiques

4.9.1. Caractéristiques initiales

Le logiciel SAS 9.3 a été utilisé pour les analyses.

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de pourcentage. Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne, écart-type, médiane et intervalle interquartile (IIQ). Certaines variables quantitatives ont été transformées en classes ayant une signification clinique :

- L'âge a été transformé en :
 - Variables à 2 classes : <50 et ≤ 50 ; ou <1945 ou > 1945
 - Variables à 3 classes : <20 ; $20 - 50$; ≤ 50
- La durée du séjour a été transformée en :
 - Variables à 2 classes : <15 et ≤ 15
 - Variables à 3 classes : <15 ; $15 - 30$; ≤ 30
- Le délai entre la consultation et la réalisation de la sérologie a été transformée en :

- Variables à 2 classes : <30 et ≤ 30
- Variables à 3 classes : <15 ; $15 - 30$; ≤ 30
- Le délai entre la consultation et le départ a été transformé en :
 - Variables à 2 classes : <7 et ≤ 7
 - Variables à 3 classes : <15 ; $15 - 30$; ≤ 30

4.9.2. Séroprévalence de l'hépatite A chez les voyageurs ayant réalisé une sérologie

La séroprévalence de l'hépatite A a été décrite en terme de pourcentage du nombre de test positif sur le nombre de voyageurs ayant réalisé la sérologie. La description de la séroprévalence en fonction des caractéristiques initiales a été faite par des tests de comparaison *chi2* ou Fisher exact.

4.9.3. Association entre la vaccination et intervention chez les seronégatifs

Analyse uni-variable

Des modèles de régression Log-binomiaux qui permettent de estimer des risques relatifs à partir de données de prévalence ont été utilisés pour étudier l'association entre la vaccination contre l'hépatite A et chacune des variables explicatives (26). Le renforcement par appel téléphonique des recommandations de vaccination était la variable explicative principale. L'association était mesurée par un risque relatif non ajusté.

Analyse multi-variables

Un modèle de régression Log-binomial a été utilisée pour étudier l'association entre la vaccination contre l'hépatite A et le renforcement des recommandations ajustée sur les autres variables explicatives. Toutes les variables ont été incluses dans le modèle multi-variable. Une procédure pas à pas descendante a été utilisée pour la sélection des variables du modèle final.

5. Résultats

5.1. Description de la population de l'étude

Entre janvier 2011 et décembre 2012, 824 voyageurs reçus en consultation pour conseils voyageurs ont eu une prescription de sérologie. Parmi ces voyageurs, 43 (5%) n'ont pas réalisés la sérologie. Chez les 781 (95%) qui ayant réalisé une sérologie, la séoprévalence de l'hépatite A était très élevée, à 69% (Figure 1).

Au total, 223 voyageurs parmi les 239 voyageurs qui avaient une sérologie négative ont été inclus dans l'analyse portant sur l'association entre la vaccination et le renforcement des recommandations de vaccination. En tout, 16 patients n'ont été exclus de cette analyse.

134 (60%) voyageurs des 223 étaient dans le groupe intervention et 89 (40%) dans le groupe contrôle. Parmi les voyageurs appelés après le voyage, 99 (88%) s'étaient fait vacciner avant le voyage dans le groupe d'intervention versus 54 (64%) dans le groupe contre (Figure 1)

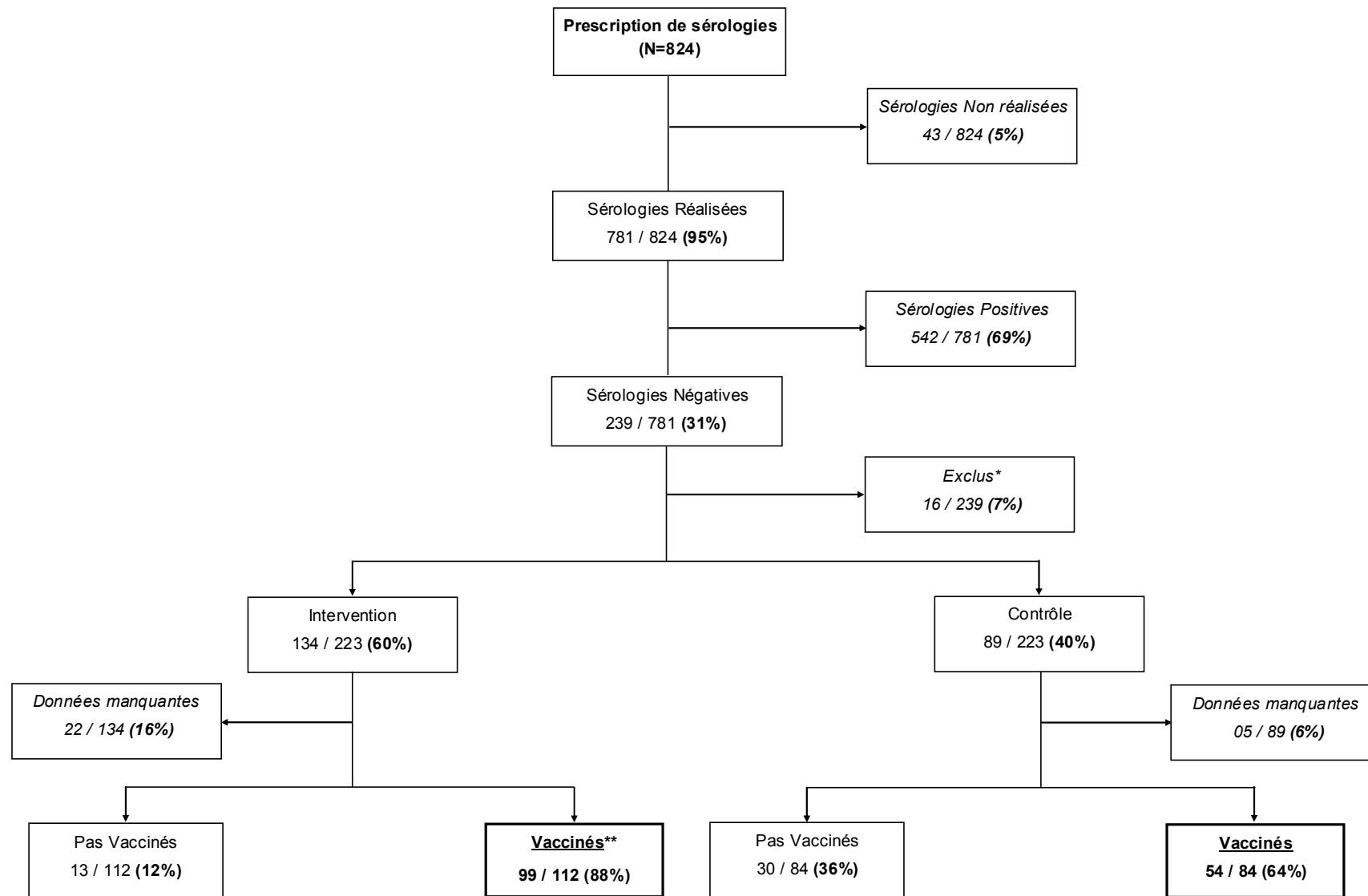


Figure 1: Diagramme de flux des voyageurs de l'étude, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012

*voyageurs pas appelés ; ** 37 voyageurs parmi les 99 étaient déjà vaccinés avant l'appel de renforcement

5.2. Description des caractéristiques de la population

Au total, 57% des voyageurs inclus dans l'étude étaient des femmes. L'âge médian était de 55 ans [Intervalle interquartile (IIQ) :39 - 62] (Figure 2). Environ 99% des voyageurs ayant eu une prescription de sérologie étaient âgés de plus de 20 ans, 37% entre 20-et 50 ans et 67% au-delà de 50 ans (Tableau 1).

Sept pourcent des voyageurs rapportaient avoir eu un antécédent d'ictère, 13% avaient déjà eu au moins une dose de vaccin de l'hépatite A et 27% avaient résidé pendant plus d'un an dans un pays du Sud. La principale destination de voyage était l'Afrique pour 66% des voyageurs pour une durée médiane de séjour de 15 jours [Intervalle interquartile (IIQ) : 12 -28] (Figure 3). Environ, 76% des voyageurs avaient une durée prévue de séjour < 1 mois (Tableau 1).

Le délai entre la consultation et le voyage était en médiane 31 jours [IIQ : 19 -47] et 53% des voyageurs venaient en consultation de prévention plus de 30 jours avant leur voyage (Figure 4, Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques des voyageurs ayant une prescription de sérologie hépatite A, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012 (N=824)

	N	n	(%)
Sexe	823		
homme		384	(47)
femme		439	(53)
Age en années	822		
< 20		11	(1)
20 - 50		302	(37)
≥ 50		509	(62)
Antécédent d'ictère	745		
Non		691	(93)
Oui		54	(7)
Vaccinations VHA précédentes	751		
Pas de vaccination		408	(54)
Une dose de vaccin		66	(9)
Deux doses de vaccin		32	(4)
Ne sais pas		245	(33)
Résider plus de 12 mois au Sud	818		
Non		597	(73)
Oui		221	(27)
Destination	230		
Afrique		152	(66)
Asie du Sud		44	(19)
Amérique du Sud		30	(13)
Autres		4	(2)
Durée du séjour prévue en jours	788		
< 15		313	(40)
15-30		286	(36)
≥ 30		189	(24)
Délai consultation - départ en jours	774		
< 15		103	(13)
15-30		264	(34)
≥ 30		407	(53)

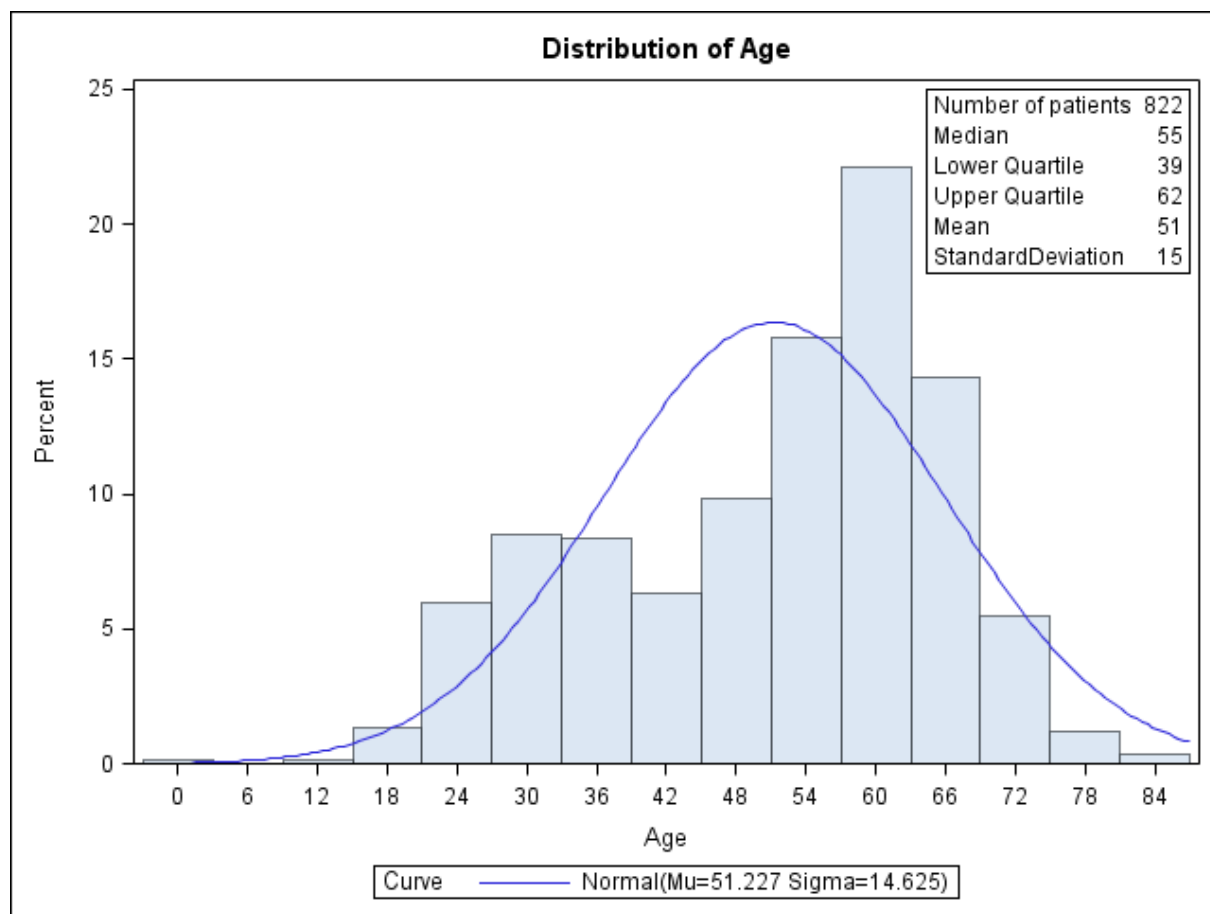


Figure 2 : Distribution de l'âge, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012 (N=822)

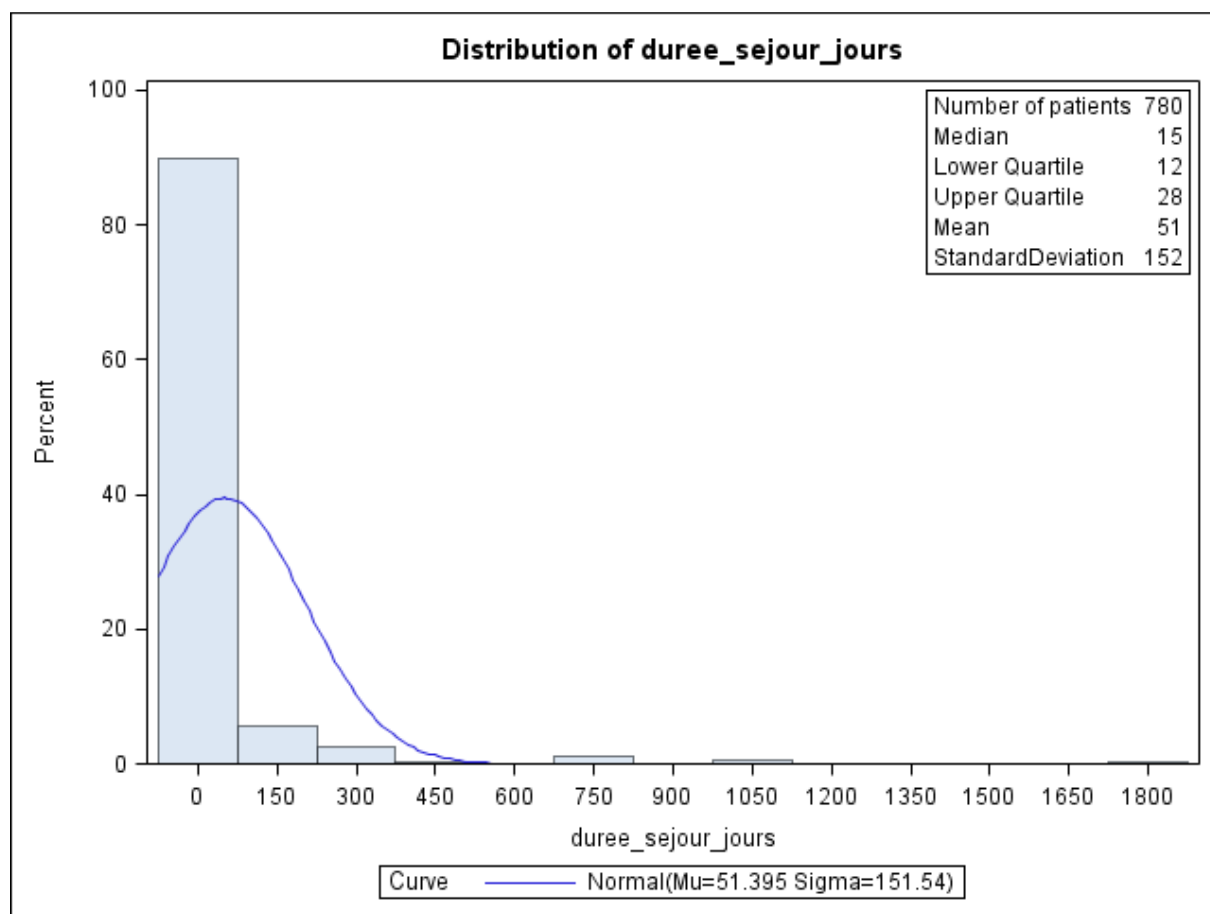


Figure 3 : Distribution de la durée de séjour, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012 (N=780)

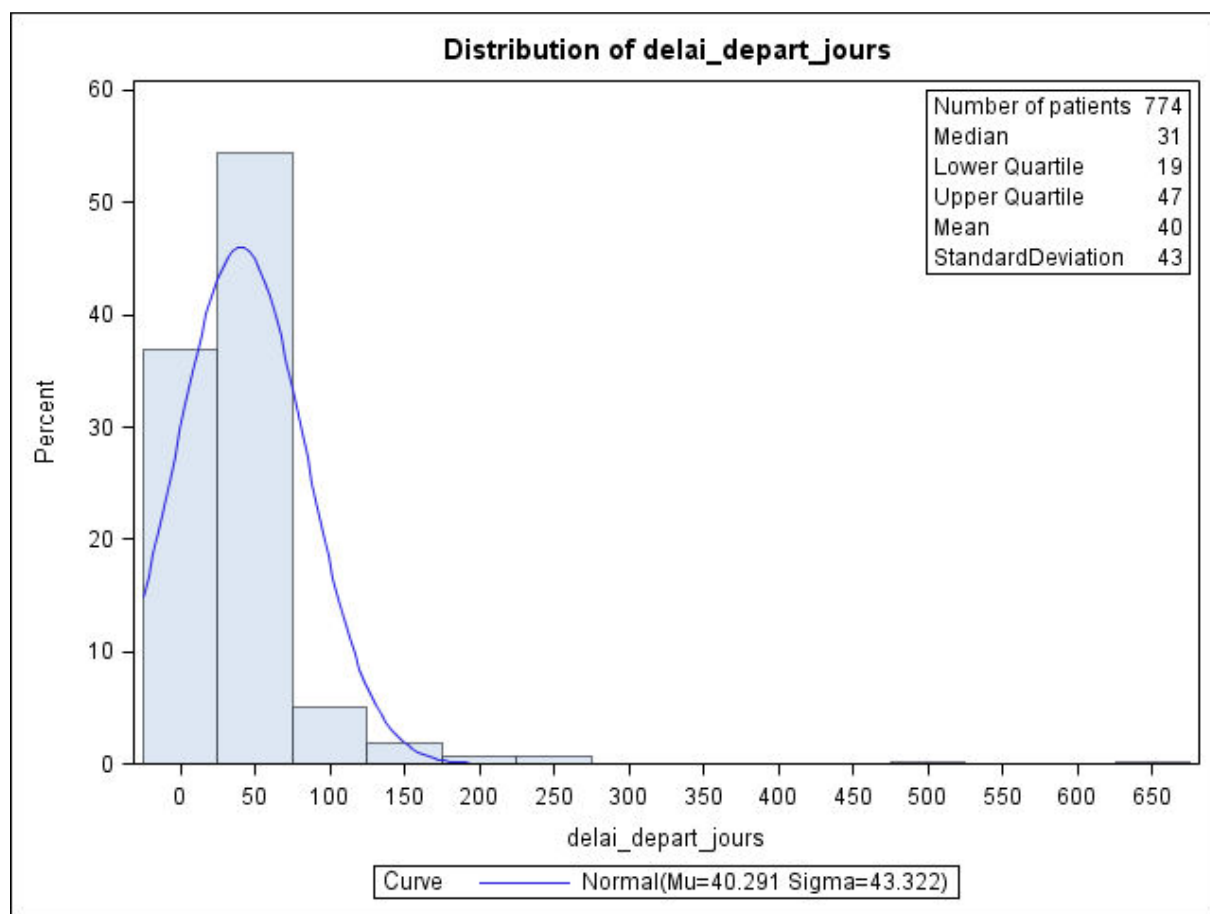


Figure 4 : Distribution du délai entre la consultation et le départ, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012 (N=774)

Description de l'âge en fonction des caractéristiques initiales

Les voyageurs âgés de 20 à 50 ans avaient significativement plus reçu une dose de vaccin contre l'hépatite A comparativement à ceux âgés de plus de 50 ans (37% versus 25%, $p=0.0001$). Ils étaient également plus nombreux avoir vécu plus d'un an dans les pays du Sud (37% versus 21%, $p=0.0001$) et 34% comparativement à 18% des plus de 50 ans, prévoyaient un séjour supérieur à 30 jours (Tableau 2).

Les voyageurs âgés de plus de 50% avaient significativement plus d'antécédents d'ictères et prévoyait une durée de séjour inférieur à 15 jours (Table 2).

Tableau 2 : L'âge en classes en fonction des caractéristiques initiales, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012 (N=774)

	N	Age en classes (Années)			p
		< 20 (n=11)	20 – 50 (n=302)	≥ 50 (n=509)	
Sexe, n (%)	821				0.16
homme		6 (55)	128 (43)	250 (49)	
femme		5 (45)	173 (58)	259 (51)	
Antécédent d'ictère, n (%)	743				0.0014
Non		10 (100)	262 (97)	417 (90)	
Oui		0 (0)	8 (3)	46 (10)	
Vaccinations VHA précédentes, n (%)	750				0.0001
Pas de vaccination		6 (60)	217 (79)	429 (92)	
Une dose de vaccin		4 (40)	37 (14)	25 (5)	
Deux doses de vaccin		0 (0)	19 (7)	13 (3)	
Résider plus de 12 mois au Sud, n (%)	816				0.0001
Non		9 (82)	189 (63)	398 (79)	
Oui		2 (18)	110 (37)	108 (21)	
Destination, n (%)	229				0.65
Afrique		4 (100)	68 (65)	79 (65)	
Asie du Sud		0 (0)	18 (17)	26 (22)	
Amérique du Sud		0 (0)	15 (15)	15 (12)	
Autres		0 (0)	3 (3)	1 (1)	
Durée du séjour prévue en jours, n (%)	786				0.0001
< 15		5 (50)	92 (32)	215 (44)	
15-30		3 (30)	100 (34)	183 (38)	
≥ 30		2 (20)	100 (34)	86 (18)	
Délai consultation - départ en jours, n (%)	772				0.60
< 15		2 (20)	39 (13)	62 (13)	
15-30		1 (10)	101 (35)	161 (34)	
≥ 30		7 (70)	150 (52)	249 (53)	

p : p-value, chisq2 ou Fisher exact

5.3. Description de la séroprévalence de l'hépatite A

5.3.1. Personnes ayant réalisées la sérologie hépatite A

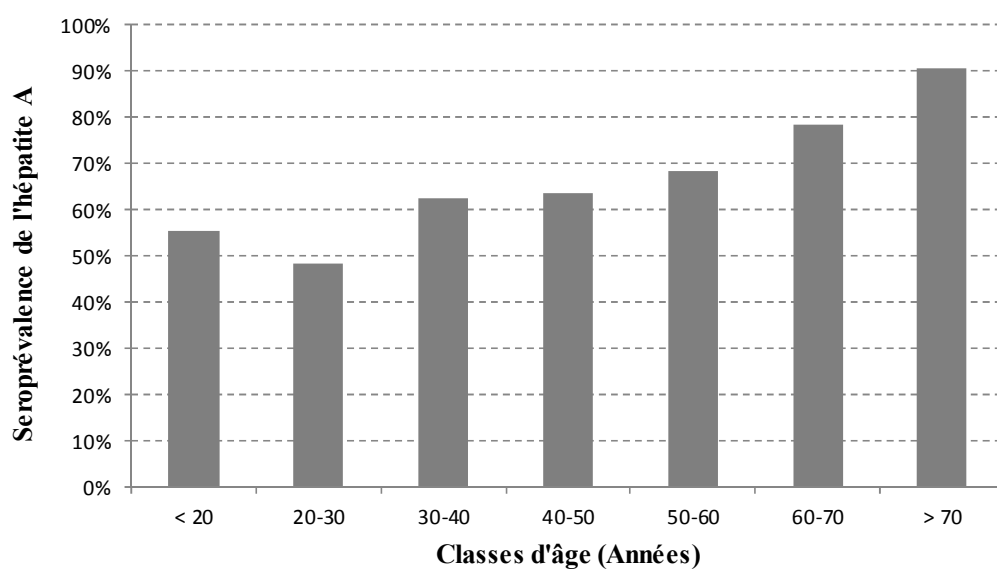
La sérologie a été réalisée chez 781 des voyageurs soit 95% des 824 personnes qui avaient eu une prescription de sérologie. Les voyageurs ayant réalisées la sérologie étaient significativement plus âgés et avaient une durée de séjour prévue inférieure à 15 jours (40%) (Tableau 3). En tout, 65% des voyageurs âgés de plus de 50 avaient réalisé une sérologie et de 16% n'avaient pas réalisé de sérologie ($p < 0.0001$). Au total, 40% des voyageurs ayant réalisé une sérologie avaient une durée de voyage prévue de moins de 15 jours en comparaison à 29% chez ceux n'ayant réalisé de sérologie.

Tableau 3 : Caractéristiques des voyageurs en fonction de la réalisation de la sérologie, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012 (N=824)

	N	Sérologie non réalisée (n=43)	Sérologie réalisée (n=781)	p
Sexe, n (%)	823			0.98
homme		20 (46)	364 (47)	
femme		23 (54)	416 (53)	
Age en années, n (%)	822			<0.0001
< 20		2 (5)	9 (1)	
20 - 50		34 (79)	268 (34)	
≥ 50		7 (16)	502 (65)	
Antécédent d'ictère, n (%)	745			0.35
Non		39 (98)	652 (92)	
Oui		1 (2)	53 (8)	
Vaccinations VHA précédentes, n (%)	751			--
Pas de vaccination		11 (29)	397 (56)	
Une dose de vaccin		23 (61)	43 (6)	
Deux doses de vaccin		4 (11)	28 (4)	
Ne sais pas		0 (0)	245 ()	
Résider plus de 12 mois au Sud, n (%)	818			0.89
Non		31 (72)	566 (73)	
Oui		12 (28)	209 (27)	
Destination, n (%)	230			--
Afrique		0 (0)	152 (66)	
Asie du Sud		0 (0)	44 (19)	
Amérique du Sud		0 (0)	30 (13)	
Autres		0 (0)	4 (2)	
Durée du séjour prévue (jours), n (%)	788			0.009
< 15		12 (29)	301 (40)	
15-30		11 (27)	275 (37)	
≥ 30		18 (44)	171 (23)	
Délai consultation - départ (jours), n (%)	774			0.82
< 15		6 (3)	97 (13)	
15-30		11 (27)	253 (35)	
≥ 30		23 (58)	384 (52)	

p : p-value, chi2 ou Fisher exact

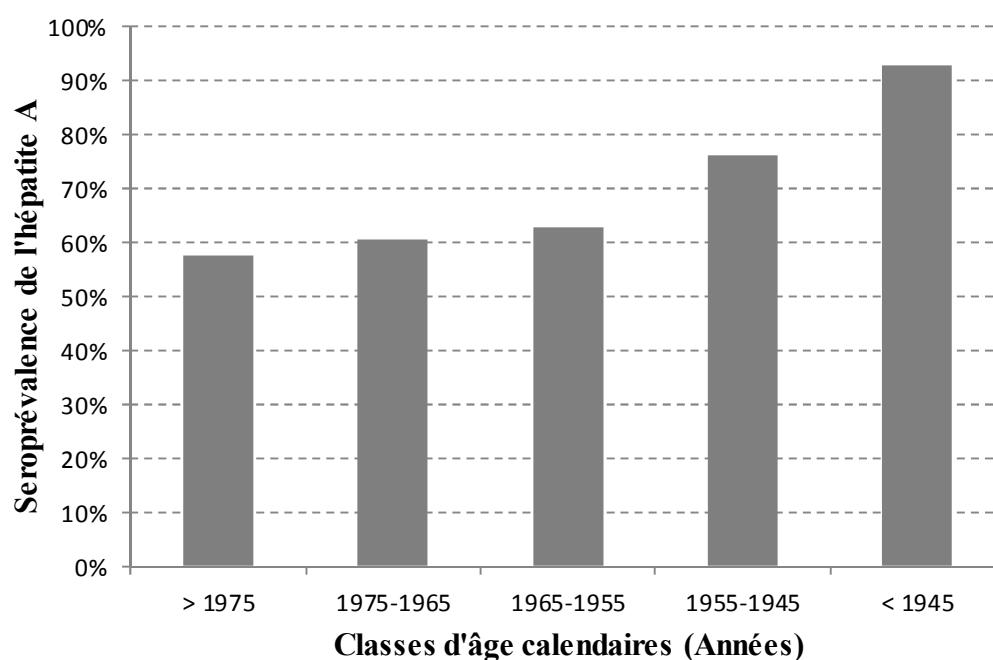
5.3.2. Séroprévalence de l'hépatite A en fonction de l'âge



	< 20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	> 70	Total
n	5	33	67	59	151	187	39	541
N	9	68	107	93	221	238	43	779
(%)	56%	49%	63%	63%	68%	79%	91%	69%

Figure 5A : Séroprévalence l'hépatite A en fonction des classes d'âge, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012 (N=779*)

* 2 dates de naissance non renseignées



	> 1975	1975-1965	1965-1955	1955-1945	< 1945	Total
n	90	51	115	208	77	541
N	156	84	183	273	83	779
(%)	58%	61%	63%	76%	93%	69%

Figure 6B : Séroprévalence l'hépatite A en fonction des classes d'âge calendaires, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012 (N=779*)

* 2 dates de naissance non renseignées

La séroprévalence de l'hépatite A était globalement élevée dans la population de l'étude (69%). La séroprévalence de l'hépatite A étaient de 56% chez les moins de 20 ans. Elle était plus faible, 49% chez les 20 à 30 ans. La Séroprévalence augmentait progressivement avec l'âge pour atteindre 91% chez les personnes âgées de plus de 70 ans (Figure 5A). Les personnes nées avant 1945 avaient une séroprévalence d'hépatite A de 93% (Figure 5B)

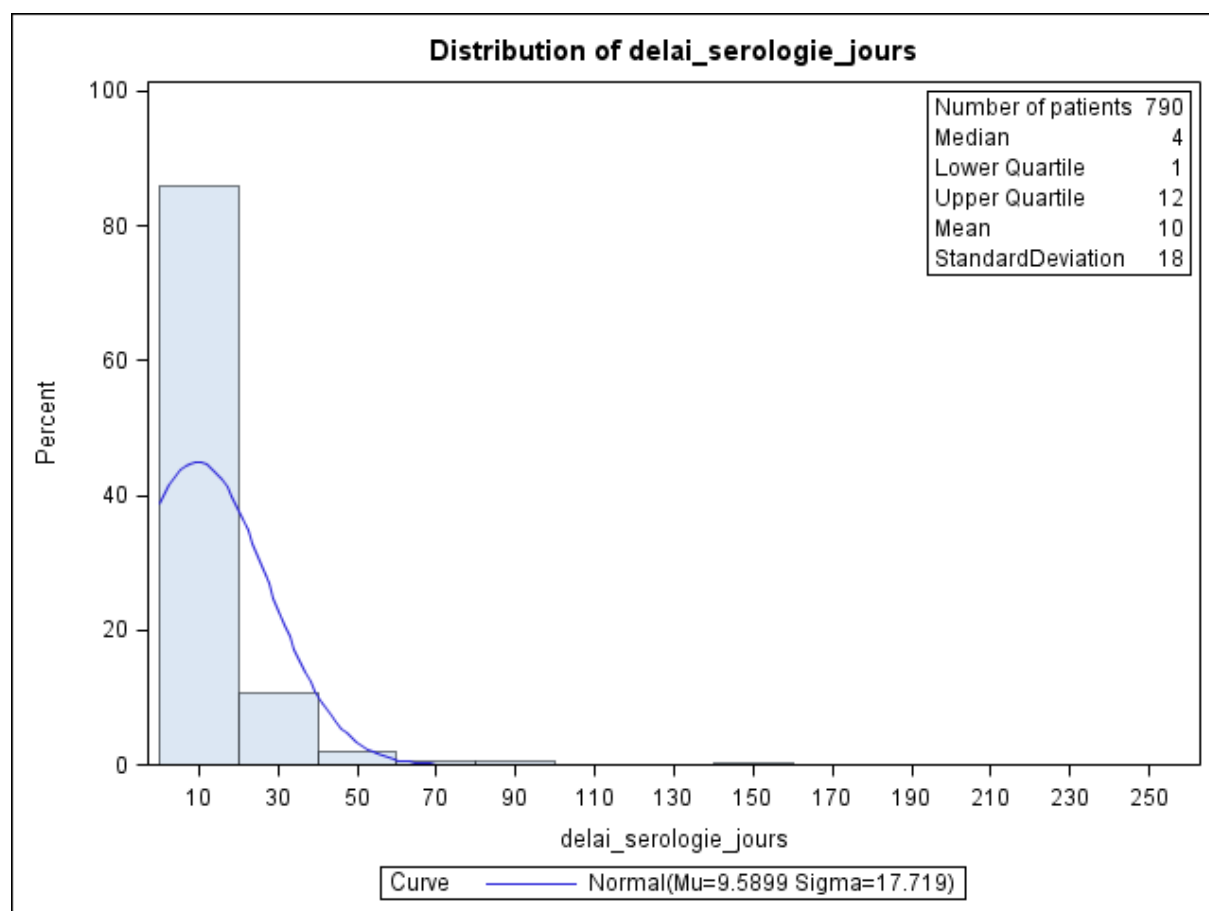


Figure 7 : Distribution du délai entre la consultation et la réalisation de la sérologie, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012 (N=790*)

*9 voyageurs avaient une date de réalisations mais le résultat était manquant

La sérologie était réalisée en médiane 4 jours après la consultation [Intervalle interquartile (IIQ) : 1 -12] (Figure 6). Plus de 80% des sérologies étaient réalisées dans les 15 jours après la consultation (Tableau 3).

5.3.3. *Séroprévalence de l'hépatite A en fonction des caractéristiques des voyageurs*

La séroprévalence de l'hépatite A était significativement plus élevée chez les voyageurs âgés de plus de 50 ans, les voyageurs ayant déclaré une précédente vaccination hépatite A, les voyageurs ayant séjournés plus d'un an dans un pays du Sud et ceux prévoyant une durée de séjour supérieure à 30 jours. Chez les voyageurs de plus 50 ans, 75% avaient une sérologie positives contre 52% négatives ($p=0.0001$). En tout, 24% des voyageurs qui prévoient une durée de séjour >30 jours avaient une sérologie positive comparativement à 19% négatifs ($p=0.021$) (Tableau 4)

Tableau 4 : Séroprévalence en fonction des caractéristiques des voyageurs, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012 (N=781)

	N	Sérologie Négative (n=239)	Sérologie Positive (n=542)	p
Sexe, n (%)	775			0.52
homme		106 (45)	254 (47)	
femme		131 (55)	284 (53)	
Age en années, n (%)	774			0.0001
< 50		113 (48)	163 (30)	
≥ 50		124 (52)	374 (75)	
Antécédent d'ictère, n (%)	701			0.15
Non		228 (98)	420 (90)	
Oui		4 (2)	49 (10)	
Précédente vaccination VHA, n (%)	713			0.0035
Pas de vaccination		217 (94)	425 (88)	
Une dose de vaccin		13 (5)	30 (6)	
Deux doses de vaccin		1 (1)	27 (6)	
Résider plus de 12 mois au Sud, n (%)	818			0.0085
Non		189 (79)	374 (70)	
Oui		49 (21)	158 (30)	
Destination, n (%)	230			0.23
Afrique		152 (66)	0 (0)	
Asie du Sud		43 (19)	1 (100)	
Amérique du Sud		30 (13)	0 (0)	
Autres		4 (2)	0 (0)	
Durée du séjour prévue en jours, n (%)	747			0.021
< 15		112 (47)	189 (37)	
15-30		79 (33)	196 (38)	
≥ 30		45 (19)	126 (24)	
Délai consultation - départ en jours, n (%)	734			0.68
< 15		28 (12)	69 (14)	
15-30		84 (37)	169 (33)	
≥ 30		118(51)	266 (53)	
Délai consultation -sérologie en jours, n (%)	765			0.84
< 15		186 (80)	428 (81)	
15-30		32 (14)	66 (12)	
≥ 30		15 (6)	38 (7)	

p : p-value, chi2 ou Fisher exact

5.4. Association entre la vaccination et le renforcement des recommandations

Les 16 personnes exclus des 239 personnes qui avaient une sérologie hépatite A négative n'étaient pas significativement différent des voyageurs inclus dans notre analyse.

Dans le groupe de l'intervention, l'appel téléphonique de renforcement des recommandations avait lieu en médiane 7 jours [Intervalle interquartile (IIQ) : 5 -11] après la date de réalisation de la sérologie (Figure 6).

Au total, 99 /112 (88%) des voyageurs ayant eu l'intervention étaient vaccinés après le voyage comparativement à 54 / 84 (64%) dans le groupe contrôle (Tableau 5). Parmi les 99 voyageurs vaccinés dans le groupe intervention 37 (37%) étaient déjà vaccinés avant l'appel de renforcement d'intervention (Figure 1, Tableau 5).

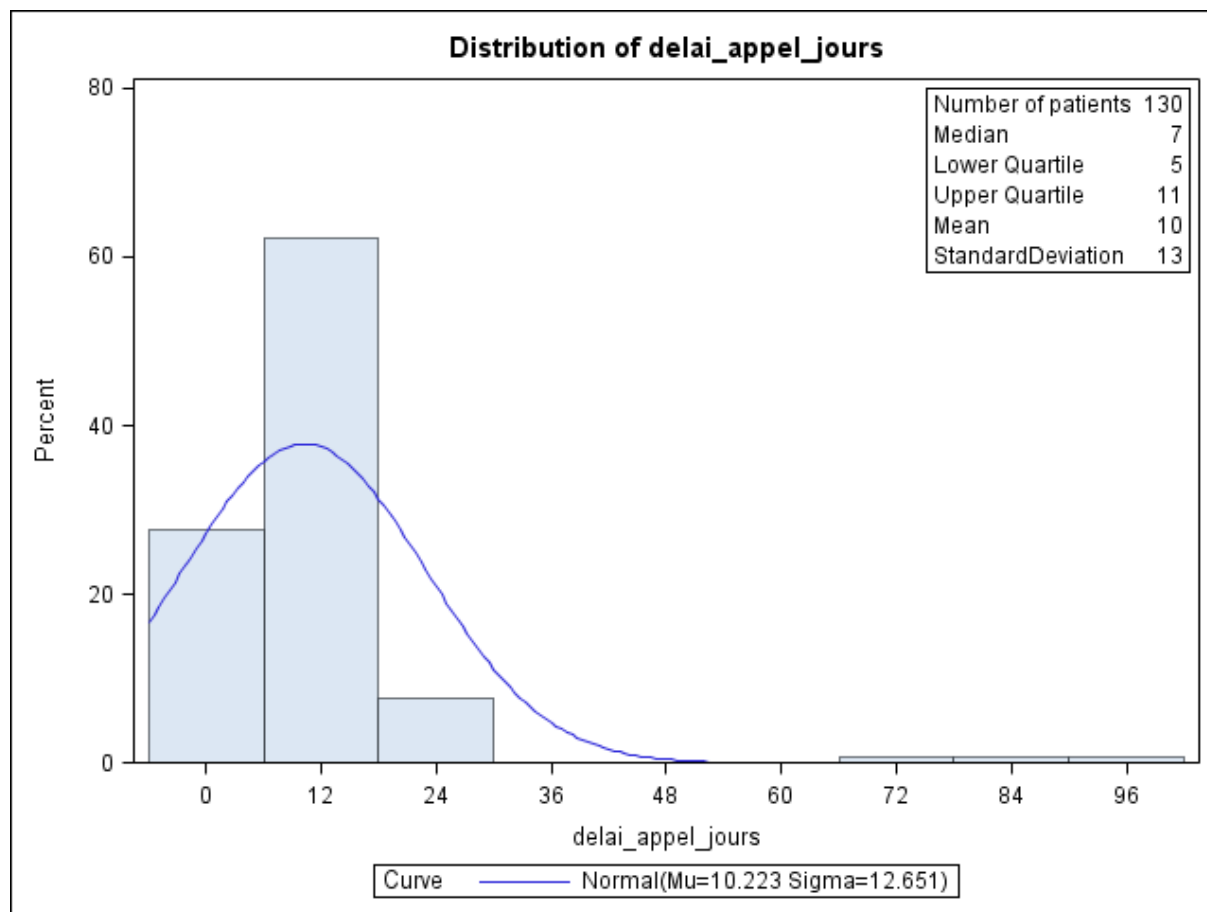


Figure 8 : Distribution du délai entre la consultation et l'appel de renforcement des recommandations dans le groupe de l'intervention, Service Santé-Voyage, CHU Bordeaux, janvier 2011 - décembre 2012 (N=130*)

*04 données de dates manquantes

Tableau 5 : Comparaison des voyageurs inclus et exclus de l'analyse d'association entre la vaccination et le renforcement des recommandations

	N	Exclus (n=16)	Inclus (n=223)	P
Sexe, n (%)	238			1.00
homme		7 (44)	99 (45)	
femme		9 (56)	123 (55)	
Age en années, n (%)	238			0.44
< 50		6 (38)	107 (48)	
≥ 50		10 (62)	115 (52)	
Antécédent d'ictère, n (%)	233			1.00
Non		14 (100)	215 (98)	
Oui		0 (0)	4 (2)	
Précédente vaccination VHA, n (%)	231			0.20
Pas de vaccination		11 (85)	206 (94)	
Une dose de vaccin		2 (15)	11 (5)	
Deux doses de vaccin		0 (0)	1 (1)	
Résider plus de 12 mois au Sud, n (%)	239			0.10
Non		10 (62)	180 (81)	
Oui		6 (38)	43 (19)	
Destination, n (%)	229			0.65
Afrique		9 (60)	143 (67)	
Asie du Sud		3 (20)	40 (19)	
Amérique du Sud		3 (20)	27 (12)	
Autres		0 (0)	4 (2)	
Durée du séjour prévue (jours), n (%)	236			0.33
< 15		4 (29)	108 (49)	
15-30		6 (43)	73 (33)	
≥ 30		4 (28)	41 (18)	
Délai consultation - départ (jours), n (%)	230			0.30
< 15		3 (21)	25 (12)	
15-30		6 (43)	78 (36)	
≥ 30		5 (36)	113 (52)	
Délai consultation - sérologie (jours), n (%)	233			0.77
< 15		13 (87)	173 (80)	
15-30		1 (7)	31 (14)	
≥ 30		1 (7)	14 (6)	

p : p-value, chi2 ou Fisher exact

5.4.1. Analyse uni-variable

En analyse uni-variables, les voyageurs ayant eu un renforcement des recommandations avaient significativement 1,37 fois plus de chance d'être vaccinés que ceux n'ayant pas eu l'intervention (Intervalle de Confiance (IC95%) : 1.15 – 1,63 ; $p < 0,0001$). Les voyageurs ayant eu une sérologie plus de 7 jours après la consultation avaient tendance à moins se faire vacciner avec une *p-value* à la limite de la significativité (RR=0.85 ; IC95% : 0.73 – 1.00, $p=$). Les autres variables n'étaient pas significativement associées à la vaccination (Tableau 6).

5.4.2. Analyses multi-variables

Les voyageurs ayant eu un renforcement des recommandations ont 1,30 fois (IC95% : 1.05 – 1.60, $p=0.012$) plus de chance d'être vaccinés que ceux n'ayant pas l'intervention ajustée sur la destination, le délai entre la consultation et le départ, et le délai entre la consultation et la réalisation de la sérologie. Le renforcement de recommandation conduit à une augmentation de 30% du nombre de vaccinations comparativement au suivi habituel (Tableau 5).

Le risque relatif du renforcement de recommandations est réduit à 1,22 (IC95% : 1.02 – 1.47 ; $p=0.028$) lorsqu'on force la variable âge dans le modèle final 2 (Tableau 7).

Tableau 6 : Association entre la vaccination et le renforcement des recommandations : Analyses uni et multi-variables

	N	n	Analyse uni-variable			Analyse multi-variables		
			RR brut	(IC 95%)	p	RR ajusté	(IC 95%)	p
Groupe					< 0.0001			0.012
Contrôle	84	54	-	-		-	-	
Intervention	112	99	1.37	(1.15 – 1.63)		1.30	(1.05 – 1.60)	
Sexe					0.32			
<i>femme</i>	90	73	-	-		-	-	
<i>homme</i>	105	79	0.92	(0.80 - 1.07)		-	-	
Age en années								
< 50	92	69	-	-	0.33	-	-	
≥ 50	104	84	1.07	(0.92 - 1.25)		-	-	
Résider plus de 12 mois au Sud				(-)				
Non	162	129	-	-	0.26	-	-	
Oui	34	24	0.88	(0.70 - 1.11)		-	-	
Destination Afrique					0.16			0.33
Non	50	60	-	-		-	-	
Oui	129	96	0.89	(0.74 - 1.04)		0.92	(0.78 - 1.08)	
Délai de consultation - départ (jours)					0.094			0.30
< 30	91	66	-	-		-	-	
≥ 30	98	81	1.14	(0.97 – 1.33)		1.09	(0.92 - 1.30)	
Délai de consultation - sérologie (jours)					0.052			0.15
< 7	107	89	-	-		-	-	
≥ 7	84	60	0.85	(0.73 – 1.00)		0.87	(0.72 - 1.05)	

RR : Risque relatif, p : p-value, IC95% : Intervalle de confiance à 95%

Tableau 7 : Association entre la vaccination et le renforcement des recommandations : Détails de l'analyse multi-variable

	Modèle initial (AIC=192.12)			Modèle final 1 (AIC=185.10)			Modèle final 2 (AIC=187.94)		
	RR	(IC 95%)	<i>p</i>	RR	(IC 95%)	<i>p</i>	RR	(IC 95%)	<i>p</i>
Intervention						0.012			0.028
Non	-	-	0.055	-	-		-	-	
Oui	1.22	(0.99 - 1.51)		1.30	(1.05 - 1.60)		1.22	(1.02 - 1.47)	
Sexe			0.96						
<i>femme</i>	-	-		-	-		-	-	
<i>homme</i>	0.99	(0.81 - 1.21)		-	-		-	-	
Age en années			0.73						0.54
< 50	-	-		-	-		-	-	
≥ 50	1.02	(0.87 - 1.20)		-	-		1.04	(0.91 - 1.18)	
Résider plus de 12 mois au Sud			0.51						
Non	-	-		-	-		-	-	
Oui	0.91	(0.70 - 1.18)		-	-		-	-	
Destination Afrique			0.56			0.33			0.41
Non	-	-		-	-		-	-	
Oui	0.95	(0.82 - 1.11)		0.92	(0.78 - 1.08)		0.93	(0.80 - 1.09)	
Délai consultation - départ (jours)			0.56			0.30			0.33
< 30	-	-		-	-		-	-	
≥ 30	1.07	(0.84 - 1.37)		1.09	(0.92 - 1.30)		1.08	(0.92 - 1.27)	
Délai consultation - sérologie (jours)			0.43			0.15			0.22
< 7	-	-		-	-		-	-	
≥ 7	0.92	(0.75 - 1.12)		0.87	(0.72 - 1.05)		0.90	(0.76 - 1.06)	

RR : Risque relatif, p : p-value, IC95% : Intervalle de confiance à 95%

6. Discussion

L'hépatite A est une infection très fréquente chez le voyageur venant de zone de faible endémicité se rendant dans des pays du Sud de forte endémicité. L'hépatite A est potentiel grave chez les personnes âgées de plus de 40 ans qui bien qu'ayant un risque plus faible de contamination ont un risque plus élevé de faire des formes symptomatiques et des hépatites fulminantes mortelles (6, 25). Pour éviter des vaccinations inutiles et coûteuses chez ces personnes âgées de plus de 40 ans et celles ayant une longue exposition à l'hépatite A, une sérologie de screening est recommandée pour guider le choix de la vaccination. L'inconvénient majeur de cette procédure est la nécessité d'une prise de sang et d'au moins deux contacts avec le système de santé, ceci augmentant les risques de non suivi des recommandations chez des voyageurs pas généralement malades. L'objectif de notre travail était d'évaluer l'efficacité d'une intervention de renforcement des recommandations de vaccination chez les patients ayant reçu une prescription de sérologie à Santé-voyage.

L'implémentation du renforcement des recommandations devra s'inclure dans un cadre plus général incluant : (i) l'application adéquate des recommandations de prescription de sérologie hépatite A avec des implications financières, et (ii) l'acceptabilité de la sérologie et de l'intervention par les voyageurs ; (iii) l'acceptation et l'efficacité de l'intervention.

Premièrement, notre étude a montré que la sérologie de dépistage de l'hépatite A était globalement prescrite à des voyageurs de plus de 20 ans et dans la grande majorité chez les plus de 50 ans (14% nés avant 1945). L'âge qui est objectif et moins sujet à des biais d'informations était de loin le principal critère guidant le choix de prescription de la sérologie. Ce résultat est en faveur de bonne application des recommandations par les médecins de Santé-Voyage. L'âge était le principal critère guidant la prescription de la sérologie. Différents seuils d'âge, par exemple un âge > 40 ans ou être nés avant 1945 ont été proposés pour aider à la décision de prescription de la sérologie (6, 15, 27). Les médecins de Santé-voyage sont en adéquation avec les recommandations car ils prescrivent la sérologie chez les plus de 50 ans qui par ailleurs avaient une séroprévalence hépatite A supérieure à 60% dans notre étude. La prévalence de l'hépatite A était de 90% chez les voyageurs de plus de 70 ans. Les études précédentes montraient une prévalence globalement plus faible dans la population française (15, 28). La séroprévalence élevée dans notre étude peut s'expliquer par le fait que la sérologie est prescrite dans une population sélectionnée de voyageurs ayant une forte probabilité d'avoir une hépatite A à cause de leur âge, antécédents médicaux ou habitudes de voyage. La séroprévalence de l'hépatite A semblait plus élevée chez les moins de 20 ans que chez les 20 à 30 ans. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que 40% des voyageurs de moins de 20 ans avaient eu une vaccination incomplète. Ce résultat doit être néanmoins interprété avec prudence à cause des faibles effectifs. La prévalence très élevée chez les plus de 70 ans pose la question de l'intérêt de la sérologie systématique dans cette sous-population. La réponse à cette question doit toutefois tenir compte de la présence de comorbidités et du type de voyage. De plus, l'âge minimum à partir duquel prescrire la sérologie reste à déterminer même si l'on pressent qu'il sera fonction du contexte sanitaire des pays et de la

balance bénéfico-risques. Les études d'aide à la décision ou médico-économiques pourraient aider faire avancer la réflexion sur cette question (18).

Deuxièmement, les personnes incluses dans l'étude suivaient les recommandations de consultations très en amont du voyage. Plus de 50% consultaient plus de 30 jours avant leur voyage. L'acceptabilité de la sérologie était bonne avec seulement 5% d'examen non réalisés. Les personnes âgées de 20 à 50 ans qui avaient le plus souvent séjournées pendant de longues périodes dans les pays du Sud ou prévoient des séjours de plus de 30 jours réalisaient moins souvent la sérologie. Les personnes moins âgées, ou celle ne percevant pas la sévérité de d'une affection ce qui est le cas des voyageurs en consultation de prévention, semble être moins enclin à être observant ou à suivre les recommandations médicales (24). La globale forte acceptabilité dans l'étude pourrait s'expliquer en partie par la forte proportion de voyageurs âgés de plus de 50 ans qui suivaient les recommandations.

Troisièmement, notre étude a montré que le renforcement des recommandations par appel téléphonique avant le voyage entraînait une augmentation entre 20 et 30% du nombre de vaccination chez les voyageurs ayant eu une sérologie de screening de l'hépatite A. L'utilisation d'appel téléphonique a largement été évalué pour l'amélioration, du respect des visites ou de l'observance des traitements dans le cadre de pathologies chroniques comme le VIH (29, 30). Plusieurs d'études ont évalué l'efficacité d'appels téléphoniques ou de SMS pour améliorer l'assiduité aux rendez-vous médicaux (30). Une méta-analyse portant sur 8 études montrait que la proportion de voyageurs respectant leur rendez-vous était de 67.8% chez les voyageurs qui n'avaient aucune intervention, 78.6% chez celles recevant des SMS et 80.3% chez celles ayant un appel téléphonique (30). Cette étude ne montrait pas de différence significative entre l'efficacité des appels téléphoniques et les SMS qui augmentaient de 14% le nombre de rendez-vous respectés (30, 31). Bien que le critère de jugement de la méta-analyse soit différent du nôtre, ses résultats confortent les nôtres qui évaluent en plus de la visite médicale, la réalisation du vaccin. L'âge peut avoir un impact non négligeable sur l'efficacité des interventions avec des sujets jeunes plus réceptifs aux SMS et les plus âgés réceptifs aux appels téléphoniques (30). L'efficacité plus importante dans notre étude pourrait s'expliquer par le fait que la population était majoritairement composée de personnes de plus de 50 ans plus réceptives aux appels téléphoniques. Ceci, est renforcé par le fait que l'efficacité de l'intervention baisse à 22% lorsqu'on force l'âge dans le modèle ajusté.

Notre étude a deux principales limites : le faible nombre de variables et le biais d'information pour les variables déclaratives. Les données sociodémographiques dans notre analyse ne comprenaient que le sexe et l'âge. Certaines données comme la profession ou le niveau scolaire pourraient avoir un impact sur la compréhension ou l'acceptabilité de l'intervention. A noter qu'une variable sur la compréhension de l'intervention a été recueillie et n'avait pas d'impact sur le risque de vaccination. L'interprétation de ce résultat doit être mise en perspective avec la distribution du niveau scolaire dans la population de l'étude. Un biais lié à la sélection de notre population étude pouvant expliquer l'effet de l'intervention n'est pas à écarter. Toutefois, l'utilisation d'un modèle d'estimation avec analyse multi-variables limite ce risque. De plus, le choix d'un modèle log binomial qui permet qui sous-estime l'ampleur de l'association comparativement au modèle logistique nous a semblé conservateur (26). La

seconde limite de l'étude est le risque de biais d'information par exemple pour des variables comme antécédents de jaunisse ou des séjours prolongés en zone de forte endémicité qui pourraient expliquer la forte séroprévalence de l'hépatite A.

7. Conclusion

L'hépatite A est une infection très fréquente chez les voyageurs se rendant dans les pays de forte endémicité. A l'inverse des plus jeunes, une grande proportion des voyageurs âgés de plus de 40 ou 50 ans est généralement immunisée contre l'infection en France. Le risque contamination est donc faible dans cette sous-population qui paradoxalement présente un risque élevée de formes symptomatiques graves voire mortelles. Pour éviter une vaccination inutile, les recommandations nationales aux voyageurs recommandent une détection sérologique des anticorps IgG anti-VHA chez les voyageurs susceptibles d'être immuns tels que ceux nés avant 1945, ou ayant séjourné durablement dans pays du Sud. Cette procédure avec un examen biologique pas anodin nécessite au moins deux visites médicales supplémentaires et pourrait accroître le risque de non réalisation de la vaccination dans cette population de voyageurs non malades.

Notre étude a premièrement montré que les recommandations de prescription de sérologie de l'hépatite A étaient bien appliquées par les médecins de Santé-Voyage. Deuxièmement, la sérologie était bien acceptée et réalisée par 95% les voyageurs qui consultaient pour la grande majorité bien en amont de leur date de départ. Troisièmement, le renforcement des recommandations de vaccination contre l'hépatite A par appel téléphonique chez les voyageurs séronégatifs est une intervention efficace conduisant à une augmentation de 20 à 30% du nombre de vaccinations chez les voyageurs ayant eu une prescription de sérologie.

Le renforcement des recommandations de vaccination est une intervention efficace mais sa mise en place en pratique nécessitera des études supplémentaires par exemple : (i) l'évaluation de l'intérêt de l'utilisation de SMS chez les plus jeunes et des appels téléphoniques chez les plus âgées ; (ii) une combinaison de ces deux interventions dans les deux populations ; (iii) ou le bénéfice et risque de la non vaccination chez les plus de 70 ans en fonction des comorbidités et du type de voyage. Toutes ces questions devront intégrer des aspects économiques en termes de coûts des interventions et d'organisation.

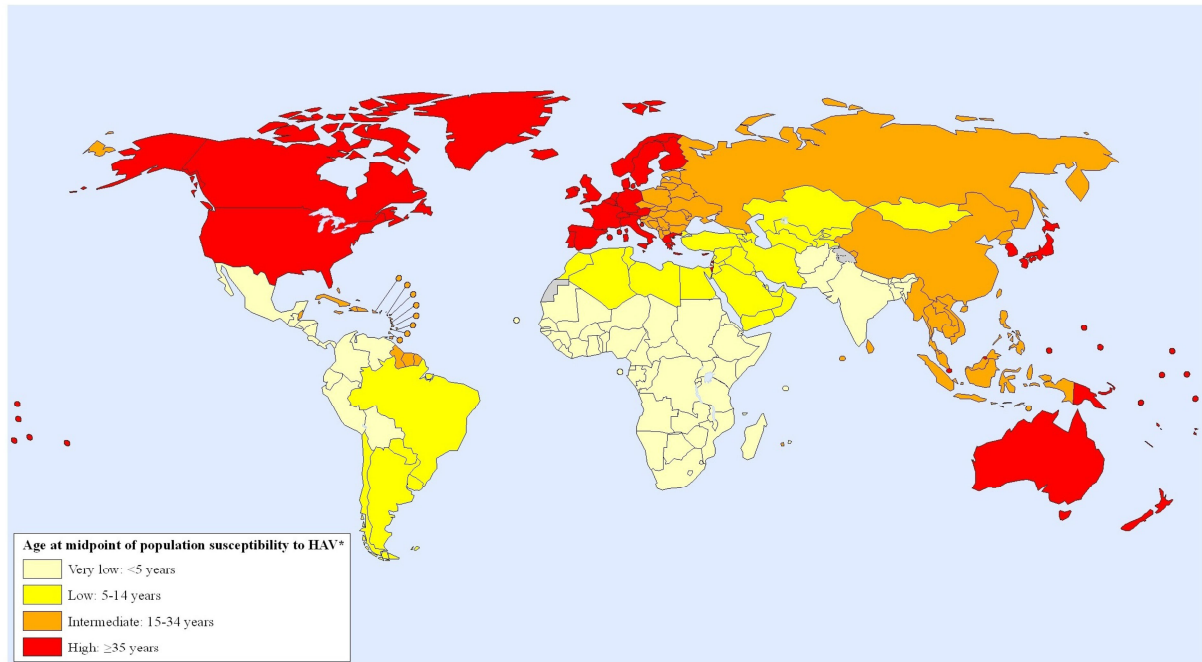
Références

1. Feng Z, Hensley L, McKnight KL, Hu F, Madden V, Ping L, et al. A pathogenic picornavirus acquires an envelope by hijacking cellular membranes. *Nature*. 2013 Apr 18;496(7445):367-71.
2. Feng Z, Lemon SM. Peek-a-boo: membrane hijacking and the pathogenesis of viral hepatitis. *Trends Microbiol*. 2014 Feb;22(2):59-64.
3. Robertson BH, Jansen RW, Khanna B, Totsuka A, Nainan OV, Siegl G, et al. Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. *J Gen Virol*. 1992 Jun;73 (Pt 6):1365-77.
4. Vaughan G, Goncalves Rossi LM, Forbi JC, de Paula VS, Purdy MA, Xia G, et al. Hepatitis A virus: host interactions, molecular epidemiology and evolution. *Infect Genet Evol*. 2014 Jan;21:227-43.
5. Stapleton JT, Lemon SM. Neutralization escape mutants define a dominant immunogenic neutralization site on hepatitis A virus. *J Virol*. 1987 Feb;61(2):491-8.
6. Guide des vaccinations Édition 2012 - Vaccination contre l'hépatite A. . Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations (Accessible: http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_hepatite_A.pdf , consulté 16/11/2015).
7. Aggarwal R, Goel A. Hepatitis A: epidemiology in resource-poor countries. *Curr Opin Infect Dis*. 2015 Oct;28(5):488-96.
8. Lemon SM. The natural history of hepatitis A: the potential for transmission by transfusion of blood or blood products. *Vox Sang*. 1994;67 Suppl 4:19-23; discussion 4-6.
9. Luxemburger C, Dutta AK. Overlapping epidemiologies of hepatitis A and typhoid fever: the needs of the traveler. *J Travel Med*. 2005 Apr;12 Suppl 1:S12-21.
10. Mohd Hanafiah K, Jacobsen KH, Wiersma ST. Challenges to mapping the health risk of hepatitis A virus infection. *Int J Health Geogr*. 2011;10:57.
11. Steffen R. Hepatitis A in travelers: the European experience. *J Infect Dis*. 1995 Mar;171 Suppl 1:S24-8.
12. Wu D, Guo CY. Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers. *J Travel Med*. 2013 Nov-Dec;20(6):394-9.
13. Zuckerman JN, Van Damme P, Van Herck K, Loscher T. Vaccination options for last-minute travellers in need of travel-related prophylaxis against hepatitis A and B and typhoid fever: a practical guide. *Travel Med Infect Dis*. 2003 Nov;1(4):219-26.

14. Askling HH, Rombo L, Andersson Y, Martin S, Ekdahl K. Hepatitis A risk in travelers. *J Travel Med.* 2009 Jul-Aug;16(4):233-8.
15. Fiche 2. Épidémiologie de l'hépatite aiguë A. Institut de veille sanitaire — Guide pour l'investigation, la prévention et l'appui à la gestion des cas d'hépatite aiguë (accessible: http://www.invs.sante.fr/publications/2009/guide_hepatite_a/fiche2.pdf), Consulté 16/11/2015).
16. Koff RS. Preventing hepatitis A infections in travelers to endemic areas. *Am J Trop Med Hyg.* 1995 Dec;53(6):586-90.
17. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, Suleimenova SZ, Vaughan G, Nainan OV, et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med.* 2007 Oct 25;357(17):1685-94.
18. Van Doorslaer E, Tormans G, Van Damme P. Cost-effectiveness analysis of vaccination against hepatitis A in travellers. *J Med Virol.* 1994 Dec;44(4):463-9.
19. Andre FE, D'Hondt E, Delem A, Safary A. Clinical assessment of the safety and efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine: rationale and summary of findings. *Vaccine.* 1992;10 Suppl 1:S160-8.
20. Werzberger A, Mensch B, Kuter B, Brown L, Lewis J, Sitrin R, et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med.* 1992 Aug 13;327(7):453-7.
21. Bryan JP, Nelson M. Testing for antibody to hepatitis A to decrease the cost of hepatitis A prophylaxis with immune globulin or hepatitis A vaccines. *Arch Intern Med.* 1994 Mar 28;154(6):663-8.
22. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2015. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Institut de Veille Sanitaire (InVS). N° 21-22 | 9 juin 2015.
23. Hépatite A. Données épidémiologiques 2010. Mise à jour au 1er juillet 2011. Institut de Veille Sanitaire (InVS) (Accessible: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatites-virales/Hepatite-A/Donnees-epidemiologiques/Hepatite-A.-Donnees-epidemiologiques-2010.-Mise-a-jour-au-1er-juillet-2011>), Consulté 16/11/2015).
24. Catz SL, McClure JB, Jones GN, Brantley PJ. Predictors of outpatient medical appointment attendance among persons with HIV. *AIDS Care.* 1999 Jun;11(3):361-73.
25. Wise ME, Sorvillo F. Hepatitis A--related mortality in California, 1989-2000: analysis of multiple cause-coded death data. *Am J Public Health.* 2005 May;95(5):900-5.

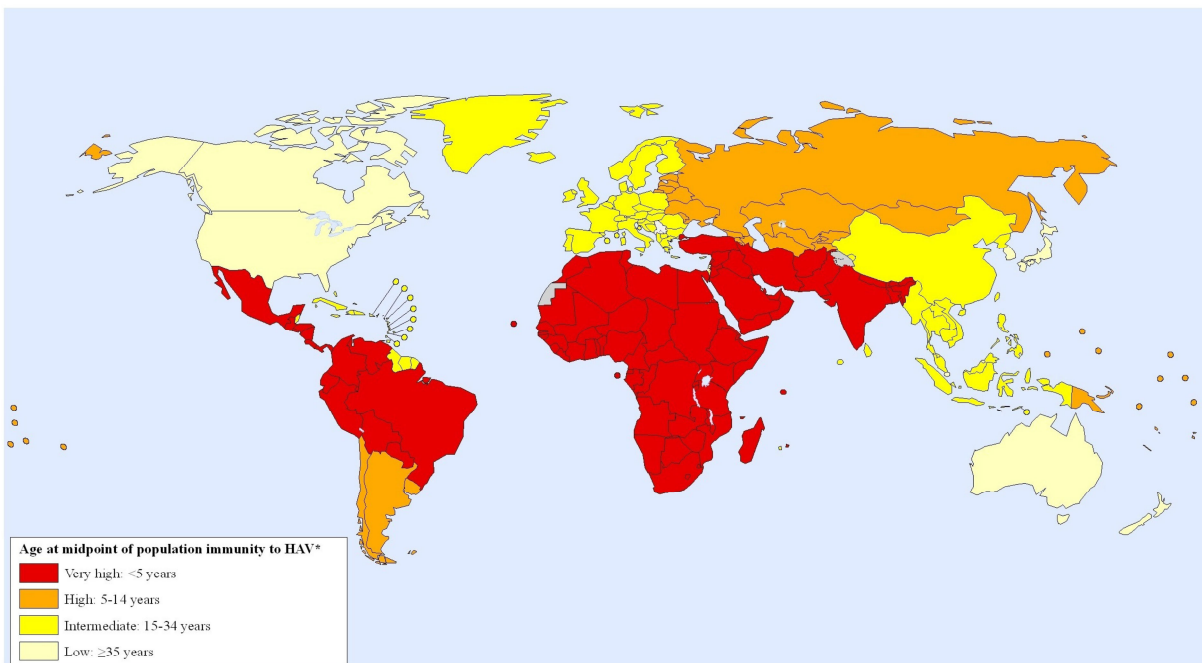
26. Spiegelman D, Hertzmark E. Easy SAS calculations for risk or prevalence ratios and differences. *Am J Epidemiol*. 2005 Aug 1;162(3):199-200.
27. Chlibek R, Cecetkova B, Smetana J, Prymula R, Kohl I. [Seroprevalence of antibodies against hepatitis A virus and hepatitis B virus in nonvaccinated adult population over 40 years of age]. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2006 Aug;55(3):99-104.
28. Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. *Epidemiol Infect*. 2004 Dec;132(6):1005-22.
29. Bigna JJ, Kouanfack C, Noubiap JJ, Plottel CS, Koulla-Shiro S. A randomized blinded controlled trial of mobile phone reminders on the follow-up medical care of HIV-exposed and HIV-infected children in Cameroon: study protocol (MORE CARE). *Trials*. 2013;14:313.
30. Gurol-Urganci I, de Jongh T, Vodopivec-Jamsek V, Atun R, Car J. Mobile phone messaging reminders for attendance at healthcare appointments. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD007458.
31. Liew SM, Tong SF, Lee VK, Ng CJ, Leong KC, Teng CL. Text messaging reminders to reduce non-attendance in chronic disease follow-up: a clinical trial. *Br J Gen Pract*. 2009 Dec;59(569):916-20.

Annexes



*Age at midpoint of population susceptibility to HAV is defined as the age at which half of the population in that age group does not have anti-HAV IgG antibodies, indicating no past exposure to the virus. Age-specific seroprevalence estimates for 2005 for each of 21 world regions were derived from curves fit to pooled data collected between 1995 and 2008, respectively, as reported in Jacobsen, 2010.

Figure : Répartition des voyageurs susceptibles à l'hépatite A dans le monde (Mohd Hanafiah et al. International Journal of Health Geographics 2011)



*Age at midpoint of population immunity to HAV is defined as the age at which at least half of the population in that age group has anti-HAV IgG antibodies indicating past exposure to the virus. Age-specific seroprevalence estimates for 1990 for each of 21 world regions were derived from curves fit to pooled data collected between 1985 and 1994 as reported in Jacobsen, 2010.

Figure : Répartition des voyageurs immunisée contre l'hépatite A dans le monde (Mohd Hanafiah et al. International Journal of Health Geographics 2011)

Annexe 2 : Association entre la vaccination contre l'hépatite A et les caractéristiques des voyageurs : Analyse uni-variable (Age en continue)

	N	n	RR	(IC 95%)	p
Renforcement des recommandations					< 0.0001
Contrôle	84	54	-	-	
Intervention	112	99	1.37	(1.15 - 1.63)	
Sexe					0.32
femme	90	73	-	-	
homme	105	79	0.92	(0.80 - 1.07)	
<u>Age en années (CONT)</u>			<u>1.00</u>	<u>(1.00 - 1.01)</u>	<u>0.032</u>
Age en années 2 classes					
< 50	92	69	-	-	0.33
≥ 50	104	84	1.07	(0.92 - 1.25)	
<u>Age en années 2 classes calendaires</u>					
< 1945	6	6	-	-	-
≥ 1945	190	147	-	-	
Antécédent d'ictère					
Non	191	150	-	-	0.86
Oui	4	3	0.95	(0.54 - 1.69)	
<u>Précédente vaccination VHA</u>					<u>0.034</u>
Non	181	139	-	-	
Oui	11	11	1.25	(0.00 -)	
Résidence plus de 12 mois au Sud				(-)	
Non	162	129	-	-	0.26
Oui	34	24	0.88	(0.70 - 1.11)	
Destination Afrique					0.16
Non	50	60	-	-	
Oui	129	96	0.89	(0.74 - 1.04)	
Durée du séjour prévue (jours)					0.63
< 15	97	77	-	-	
≥ 15	98	75	0.96	(0.83 - 1.12)	
Délai de entre la consultation et le départ (jours)					0.094
< 30	91	66	-	-	
≥ 30	98	81	1.14	(0.97 - 1.33)	
Délai entre la consultation et La réalisation de la sérologie (jours)					0.052
< 7	107	89	-	-	
≥ 7	84	60	0.85	(0.73 - 1.00)	

Annexe 3 : Association entre la vaccination et le renforcement des recommandations : Analyse multi-variables (Détaillée)

	N	n	Analyse univariée			Analyse multivariée		
			RR	(IC 95%)	p	RR	(IC 95%)	p
Intervention					< 0.0001			0.012
Non	84	54	-	-		-	-	
Oui	112	99	1.37	(1.15 - 1.63)		1.30	(1.05 - 1.60)	
Sexe					0.32			
femme	90	73	-	-		-	-	
homme	105	79	0.92	(0.80 - 1.07)		-	-	
Age en années								
< 50	92	69	-	-	0.33	-	-	
≥ 50	104	84	1.07	(0.92 - 1.25)		-	-	
Antécédent d'ictère								
Non	191	150	-	-	0.86	-	-	
Oui	4	3	0.95	(0.54 - 1.69)		-	-	
Résidence plus de 12 mois au Sud				(-)				
Non	162	129	-	-	0.26	-	-	
Oui	34	24	0.88	(0.70 - 1.11)		-	-	
Destination Afrique					0.16			0.33
Non	50	60	-	-		-	-	
Oui	129	96	0.89	(0.74 - 1.04)		0.92	(0.78 - 1.08)	
Durée du séjour prévue (jours)					0.63			
< 15	97	77	-	-		-	-	
≥ 15	98	75	0.96	(0.83 - 1.12)		-	-	
Délai de entre la consultation et le départ (jours)					0.094			0.30

< 30	91	66	-	-		-	-
≥ 30	98	81	1.14	(0.97 – 1.33)		1.09	(0.92 – 1.30)
Délai entre la consultation et La réalisation de la sérologie (jours)					0.052		0.15
< 7	107	89	-	-		-	-
≥ 7	84	60	0.85	(0.73 – 1.00)		0.87	(0.72 – 1.05)

RR : Risque relatif, p : p-value, IC95% : Intervalle de confiance à 95%

Annexe 4 : Association entre la vaccination et le renforcement des recommandations : Analyse multi-variables (Détaillée)

	Modèle initial (AIC=192.12)			Modèle final 1 (AIC=185.10)			Modèle final 2 (AIC=187.94)		
	RR	(IC 95%)	p	RR	(IC 95%)	p	RR	(IC 95%)	p
Intervention						0.012			0.028
Non	-	-	0.055	-	-		-	-	
Oui	1.22	(0.99 - 1.51)		1.30	(1.05 - 1.60)		1.22	(1.02 - 1.47)	
Sexe			0.96						
femme	-	-		-	-		-	-	
homme	0.99	(0.81 - 1.21)		-	-		-	-	
Age en années			0.73						
< 50	-	-		-	-		-	-	
≥ 50	1.02	(0.87 - 1.20)		-	-		1.04	(0.91 - 1.18)	
Antécédent d'ictère			0.92						
Non	-	-		-	-		-	-	
Oui	0.96	(0.42 - 2.17)		-	-		-	-	
Résidence plus de 12 mois au Sud			0.51						
Non	-	-		-	-		-	-	
Oui	0.91	(0.70 - 1.18)		-	-		-	-	
Destination Afrique			0.56			0.33			0.41
Non	-	-		-	-		-	-	
Oui	0.95	(0.82 - 1.11)		0.92	(0.78 - 1.08)		0.93	(0.80 - 1.09)	
Durée du séjour prévue (jours)									
< 15	-	-	0.85	-	-		-	-	
≥ 15	1.02	(0.83 - 1.25)		-	-		-	-	

Délai consultation départ (jours)			0.56			0.30		0.33
< 30	-	-		-	-		-	-
≥ 30	1.07	(0.84 – 1.37)		1.09	(0.92 – 1.30)		1.08	(0.92 – 1.27)
Délai consultation - sérologie (jours)			0.43			0.15		0.22
< 7	-	-		-	-		-	-
≥ 7	0.92	(0.75 – 1.12)		0.87	(0.72 – 1.05)		0.90	(0.76 – 1.06)

RR : Risque relatif, p : p-value, IC95% : Intervalle de confiance à 95%