

13

Prévention chez les voyageurs et expatriés en zones d'endémie

Les voyageurs et expatriés en milieu tropical et subtropical sont exposés à un risque élevé d'infection par les virus des hépatites A (VHA), B (VHB) et éventuellement E (VHE). Il s'agit là d'un problème de santé publique majeur étant donné la fréquence des voyages : chaque année, 14 millions d'européens (Steffen, 1995) et 24 millions d'américains (Koff, 1995) se rendraient dans les pays en développement.

La prévention de l'hépatite A en milieu tropical passe par la lutte contre le péril fécal. Compte tenu du coût du vaccin et de la bénignité habituelle de l'infection par le VHA en zone d'endémicité, une vaccination de masse n'est pas envisageable (Kane, 1992).

L'importance relative des différents modes de transmission du VHB est mal connue dans les zones d'hyperendémicité. Même si la transmission mère-enfant du VHB ne représente qu'une fraction faible du total des infections, son pronostic implique que la vaccination contre le VHB soit, dans les zones d'endémicité forte et moyenne, administrée dès les premières semaines (Maynard, 1990) : l'évolution de l'infection par le VHB vers la chronicité est en effet d'autant plus fréquente que l'infection survient plus précocement - 70 à 90 % avant 1 an et 6 à 10 % après 7 ans - (Maynard, 1990). La transmission mère-enfant joue un rôle important dans la « production », au sein d'une population donnée, des porteurs chroniques du VHB qui constituent le réservoir de virus et ont un risque élevé de développer une hépatopathie chronique et un carcinome hépatocellulaire. En fait, compte tenu de son coût, la vaccination contre le VHB est peu pratiquée dans les zones intertropicales dont la plupart des pays sont en voie de développement. Dans ces zones, les mesures de prévention des transmissions sexuelle et percutanée (hygiène des soins, prévention du risque lié aux transfusions ou aux pratiques sanglantes rituelles ou thérapeutiques traditionnelles) demeurent d'autant plus importantes à promouvoir qu'elles sont identiques aux mesures de prévention de l'infection par le VIH.

Risques pour les voyageurs et les expatriés

Pour l'essentiel, les travaux concernant les hépatites virales chez les voyageurs et les expatriés ont été réalisés dans les années 80. Il faut donc, pour transposer ces résultats en 1997, tenir compte de l'évolution de la situation épidémiologique de l'hépatite A dans les pays industrialisés, en France notamment où la proportion de sujets immuns dans la population générale a diminué de façon importante (Dubois et coll., 1992 ; Buisson et coll., 1996b). Il faut également tenir compte des moyens de prévention disponibles : les premiers vaccins contre le VHB ont été commercialisés dans les années 1980 mais le vaccin contre le VHA ne l'a été qu'en 1992. Auparavant, les immunoglobulines standard constituaient la seule immunoprophylaxie anti-VHA disponible, avec les contraintes qu'elle comportait (nécessité, pour les séjours prolongés, de répéter les injections tous les six mois) (Iwarson et coll., 1978).

Le concept d'« hépatite du voyageur » recouvre, dans la littérature médicale, des réalités très hétérogènes. Il s'agit de sujets ayant effectué un séjour bref (voyage touristique) ou prolongé (coopération civile ou militaire...), avec des niveaux d'exposition au risque très variables compte tenu des conditions de séjour. Par ailleurs, l'approche épidémiologique a été réalisée, dans certains travaux, à partir du symptôme « ictère », méconnaissant alors les formes asymptomatiques que seules les études séro-épidémiologiques permettent de prendre en compte.

Une grande partie des enquêtes provenaient des pays anglo-saxons ou scandinaves pour lesquels le problème est d'autant plus important que le niveau d'endémicité local de l'hépatite A était, et demeure, particulièrement faible, majorant ainsi les risques de contracter une hépatite A (Frosner et coll., 1979). En fait, la situation épidémiologique française a très rapidement évolué au cours de ces dernières décades comme en témoigne, notamment, le taux de prévalence des anticorps anti-VHA dans les nouvelles recrues de l'armée : ce taux, de l'ordre de 50 % en 1978, est maintenant de l'ordre de 15 % (Buisson et coll., 1996b). Cette baisse de la prévalence des anticorps anti-VHA a également été constatée dans la population générale française en confrontant les résultats d'études relativement anciennes (Allemand et coll., 1979) à ceux de travaux plus récents (Dubois et coll., 1992). La population à risque d'hépatite A est donc beaucoup plus importante au sein, notamment, de groupes tels que les voyageurs.

L'évaluation de la fréquence, en Europe, des hépatites aiguës liées aux voyages a donné lieu à une série d'études portant sur des sujets hospitalisés ou consultant dans des services de médecine spécialisés au retour d'un séjour en milieu tropical ou subtropical. Les études concernant les hépatites aiguës vues en milieu hospitalier (Steffen et coll., 1977 ; Muller et coll., 1978 ; Mathielsen et coll., 1979 ; Skinhoj et coll., 1981 ; Weiland et coll., 1981 ; Christenson, 1985) ont permis d'évaluer le rôle des voyages parmi les autres étiologies sans que soient précisées, dans la plupart des travaux, la durée des séjours et leurs

conditions. Selon les séries, les « hépatites du voyageur » représentaient de 12 à 36 % du total des hépatites. Parmi ces hépatites du voyageur, le rôle du VHA était prédominant et le VHB était impliqué dans 12 à 41 % des cas, selon les séries. Une étude française récente réalisée à partir d'un échantillon national de médecins généralistes et concernant les hépatites A aiguës a montré que la contamination pouvait être reliée à un voyage en zone de haute endémicité dans 20 % des cas (Buisson et coll., 1996a). Dans une autre étude récente réalisée à partir du réseau-sentinelles INSERM-RNSP-DGS, 30 % des hépatites A aiguës étaient survenues après un retour de voyage (dans un pays européen près d'une fois sur deux) (Flahault et coll., 1996).

Plusieurs études portant sur des consultants des services de médecine tropicale ont été réalisées en Allemagne et en Suisse (Holzer et coll., 1980 ; Schuz et Meyer-Glauner, 1976 ; Frosner et coll., 1976). Elles ont permis de dénombrer de 85 à 330 sujets atteints d'hépatite aiguë pour 10 000 consultants. Les populations étudiées sont très hétérogènes d'une étude à l'autre, ce qui pourrait expliquer la dispersion importante des résultats. Ces chiffres étaient 10 à 20 fois supérieurs à ceux qui étaient observés dans les populations générales suisses et allemandes, si l'on se base sur les déclarations en principe obligatoires des hépatites. Frosner et coll. (1981) et Holzer et coll. (1980) ont montré qu'environ 15 % des voyageurs consultant en milieu spécialisé étaient porteurs de l'antigène HBs ou d'anticorps anti-HBs alors que, dans les mêmes tranches d'âge des populations correspondantes, ce taux était de l'ordre de 5 %. Par ailleurs, Holzer et coll. (1980) ont retrouvé, en Suisse, un taux de prévalence des anticorps anti-VHA de 41,5 % parmi les voyageurs consultants qu'ils avaient étudiés, contre 20 % dans la population suisse de même âge.

Dans une étude récente concernant des voyageurs européens séjournant dans les pays en développement (PED), le taux d'incidence de l'hépatite A clinique a été évalué à 3‰ et par mois de séjour. Lorsque le séjour se fait dans des conditions d'hygiène précaires, ce taux pourrait atteindre 20‰ par mois (Steffen, 1995).

Quelques auteurs ont tenté de quantifier le risque d'hépatite en fonction de la destination et des activités touristiques ou professionnelles du voyageur. Les études consacrées aux seuls touristes sont relativement rares et il s'agit, là encore, de publications scandinaves (Iwarson et coll., 1978 ; Skinoj et coll., 1981). Le taux d'attaque des hépatites virales, toutes étiologies confondues, a été estimé à 3,7/100 000 chez les voyageurs s'embarquant à l'aéroport de Copenhague vers les pays tropicaux et subtropicaux, dont il est présumé que la quasi totalité sont des touristes ou des hommes d'affaires. Ces travaux orientent vers des zones (Afrique subsaharienne et Asie du Sud-Est) où le risque de contracter une hépatite est particulièrement élevé. De plus, ils ont permis de souligner que le risque est plus élevé pour les personnes voyageant collectivement, probablement parce que ces dernières fréquentent des hôtels relativement confortables et des restaurants dans lesquels l'hygiène est meilleure. Par

contre, les personnes voyageant individuellement partagent plus volontiers la vie des populations visitées et sont souvent plus jeunes, avec un risque de contamination sexuelle par le VHB plus élevé et une probabilité moindre d'être naturellement immunisées contre le VHA alors qu'elles sont exposées à un risque d'infection plus élevé.

Plusieurs études ont porté non plus sur des voyageurs mais sur des sujets séjournant en pays tropical (coopérants techniques, notamment). Dans le travail de Schuz et coll. (1976), le risque d'infection était plus élevé pour les travailleurs sociaux par comparaison avec les enseignants et les prêtres. Dans l'étude de Woodfield (1976) concernant des Européens ayant séjourné en Nouvelle-Guinée, la prévalence de l'antigène HBs et l'incidence des hépatites aiguës étaient plus élevées chez les médecins que chez les non-médecins, différence qui pourrait être liée au risque d'infection lors des soins. Des études rétrospectives plus anciennes et exclusivement cliniques ont porté sur des missionnaires américains sans faire la part des hépatites A et B (Woodson et Cahill, 1972 ; Mildred et Kendrick, 1974 ; Frame, 1968). L'une d'entre elles, datant de 1968, a concerné une population de 178 missionnaires séjournant en Ethiopie et au Soudan (Frame, 1968) : le taux d'incidence annuel des hépatites aiguës y était de 5,5 %.

D'autres enquêtes ont été menées chez des militaires américains en garnison en Extrême-Orient. L'incidence de l'hépatite B y était élevée. Ainsi, dans l'étude clinique et sérologique de Scott et coll. (1981), réalisée en Thaïlande, le taux d'attaque clinique de l'hépatite B était de 12,3/1 000 hommes/année contre 3,1/1 000 pour l'hépatite A. Dans cette étude, aucun cas d'hépatite non A non B n'avait été identifié et toutes les infections par le VHA avaient été symptomatiques. Par contre, environ 25 % des infections par le virus de l'hépatite B avaient été inapparentes. Cette forte incidence de l'infection par VHB avait également été retrouvée dans une garnison américaine en Corée (Brewer et coll., 1980). Dans ces deux études, le fait d'avoir eu des contacts étroits avec la population locale pourrait expliquer cette fréquence élevée d'infection par le VHB, comme en témoigne l'analyse multifactorielle réalisée par Scott et coll. (1981). Le risque sexuel et la toxicomanie jouaient un rôle important. Une revue récente a montré le risque d'hépatite A clinique très élevé encouru par les armées françaises en campagne, notamment en Algérie (1956-1959) et au Tchad (1970-1971) (Buisson et coll., 1996b).

En ce qui concerne les coopérants civils, la série la plus importante a concerné 349 Volontaires du Progrès allemands, d'une moyenne d'âge de 28 ans, ayant séjourné en zone tropicale, pendant plus de deux ans pour 83 % d'entre eux (Marklein et coll., 1980). La prévalence des marqueurs sériques du VHA et du VHB était supérieure dans la population de ces volontaires au retour, par comparaison avec des allemands du même âge n'ayant pas séjourné en zone tropicale et appartenant aux mêmes catégories socio-professionnelles. Dix-sept des 349 volontaires (4,9 %) avaient développé un ictère en cours de séjour.

Le risque d'infection par les virus des hépatites A et B a également été évalué chez 233 coopérants qui avaient séjourné au début des années 1980, pendant 18 à 35 mois, en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale, en contact étroit avec les populations, sans recevoir de prophylaxie contre les hépatites (Larouzé et coll., 1987). Chaque sujet avait subi un prélèvement sanguin lors du départ en Afrique et lors du retour en France. Le taux de séroconversion pour le VHA était de 48,1 % et de 10,5 % pour le VHB. Un volontaire sur cinq avait développé un ictère en cours de séjour. Près de 80 % des ictères étaient associés à une séroconversion pour le VHA, 14 % à une séroconversion pour le VHB et 4 % à une séroconversion pour ces deux virus. Un travail antérieur avait montré, dans ce groupe, la fréquence élevée des maladies sexuellement transmissibles et il est probable que, dans ce contexte, la transmission du VHB ait été essentiellement sexuelle à une époque où le problème du SIDA était encore méconnu et où la prévention des MST était parfois considérée avec désinvolture par les sujets les plus exposés au risque.

Dans cette étude, deux des 50 sujets ayant développé un ictère présentaient un profil sérologique compatible avec une hépatite non A non B alors que cette étiologie était retrouvée dans environ 20 % des hépatites « des voyageurs » étudiées par Muller et coll. (1978) et Weiland et coll. (1981). Par contre, les hépatites non A non B n'étaient pratiquement pas représentées dans la série de Mathielsen et coll. (1979). Parmi les hépatites non A non B observées en Europe, les voyages représentaient de 0 à 50 % des étiologies présumées (Holzer et coll., 1980) mais la confrontation de ces données est difficile compte tenu de l'hétérogénéité des populations étudiées par chacun des auteurs.

Des études récentes ont montré que l'incidence de l'hépatite E est très faible en France et que cette infection s'y manifeste sur un mode sporadique. Les contaminations lors d'un voyage en zone d'endémicité semblent responsables de la majorité des cas (Coursaget et coll., 1996). Des observations concernant des militaires français en campagne au Tchad ont montré que, du moins pour certains groupes et dans des circonstances particulières, le risque d'hépatite E pourrait n'être pas négligeable (Coursaget et coll., 1993).

Une étude récente (Smalligan et coll., 1995) concernant des missionnaires nord américains ayant séjourné en moyenne 7 ans, pour la plupart en Afrique subsaharienne, a montré un risque d'infection par le VHC et le VHE faible et confirmé le risque élevé d'infection par le VHA et le VHB.

La synthèse des données de la littérature, difficile du fait de leur hétérogénéité, semble démontrer que le risque d'infection par le VHA est lié à la durée de séjour, à l'âge du sujet, au niveau d'endémicité dans le pays d'origine et au mode de vie du voyageur. Pour l'hépatite B, en plus de la durée de séjour et des niveaux d'endémicité, le risque est lié à la profession (profession de santé) et aux comportements (comportements sexuels, toxicomanie notamment). Les risques d'infection par les virus des hépatites C et E semblent faibles.

En plus des risques pour eux-mêmes, les voyageurs et les sujets séjournant en zone d'endémicité sont susceptibles, à leur retour, de contaminer leur entourage, ce qui constitue une incitation supplémentaire à la prévention qui, si elle devenait plus systématique, aurait un impact certain sur l'épidémiologie de ces infections en Europe et, notamment, en France.

Prévention

La prévention des hépatites virales (essentiellement hépatites A et B) chez les voyageurs et les expatriés séjournant en zone tropicale ou subtropicale (et de façon plus générale, dans les Pays en Développement) constitue un problème majeur du fait de leur incidence et de l'importance croissante des voyages vers ces régions.

Avant la commercialisation des vaccins contre le VHB, la prévention de cette infection chez ces sujets reposait sur la seule prévention des risques sexuel (usage de préservatif notamment) et percutané (hygiène lors des soins et de l'usage de drogue par voie intraveineuse).

Quant au VHA, la protection reposait sur des mesures d'hygiène générale, en particulier alimentaire, dont l'efficacité ne peut qu'être relative et sur l'administration, tous les 6 mois en cas de séjour prolongé, d'immunoglobulines standard avec les problèmes logistiques et de coût que cela pouvait poser à des organismes tels que les organisations non gouvernementales (ONG), dont les membres sont souvent répartis sur un vaste territoire.

Le développement des vaccins contre le VHB et, plus récemment, le VHA a bien évidemment constitué un progrès majeur. Il est maintenant admis qu'il faut vacciner contre le VHA (CDC, 1995 ; Kane, 1992 ; Koff, 1995 ; WHO, 1995) et le VHB (Steffen, 1993) les voyageurs et expatriés se rendant dans les régions tropicales ou subtropicales (Calendrier vaccinal, 1995 ; Actualisation des recommandations sanitaires pour les voyageurs, 1996). Tout voyage ou séjour dans les régions dans lesquelles le VHA ou le VHB sont endémiques expose à un risque d'infection variable selon le mode de vie, l'activité et la durée du séjour mais jamais nul. Cette recommandation vaccinale figure dans le calendrier vaccinal français 1995 émanant du comité technique des vaccinations (Direction Générale de la Santé). Dans « l'actualisation des recommandations sanitaires pour les voyageurs » émanant de la DGS, la vaccination contre l'hépatite B est « actuellement largement recommandée aux voyageurs, particulièrement si séjours fréquents et prolongés ». La vaccination contre l'hépatite A l'est en cas de « séjour dans des conditions d'hygiène précaire ou (de) séjours longs ».

Cette vaccination ne dispense évidemment pas des mesures de prévention classiques, qui concernent non seulement le VHA et le VHB mais également toutes les infections transmises de façon similaires, y compris les virus des

hépatites E et C ainsi que le VIH. Par ailleurs, en ce qui concerne le VHB, une très faible proportion des sujets correctement vaccinés ne développe pas de protection. Pour des raisons de coût et compte tenu du petit nombre de ces « non répondeurs », il n'est pas possible de faire systématiquement une recherche post-vaccinale d'anticorps anti-HBs pour les identifier et tenter de les protéger par une vaccination « renforcée ».

L'infection par le VHB étant relativement peu fréquente en France métropolitaine, le dépistage d'anti-HBc afin d'identifier les sujets antérieurement infectés par le VHB qui n'ont pas à être vaccinés n'apporterait aucun bénéfice financier. La question pourrait se poser pour la vaccination de voyageurs originaires de zones d'endémicité VHB moyenne.

Comme cela avait été fait pour l'immunoprophylaxie passive (Larouzé et coll., 1984), plusieurs auteurs (Tormans et coll., 1992 ; Bienzle et coll., 1993 ; Van Doorslaer et coll., 1994 ; Gray et Rodier, 1994 ; Steffen et Gyurech, 1994 ; Bryan et Nelson, 1994 ; Zuckerman et Powell, 1994 ; Bader, 1996) ont discuté des modalités du dépistage pré vaccinal des anticorps anti-VHA dont la présence témoigne d'une immunité liée à une infection préalable et dispense donc de vacciner. Pour évaluer la pertinence de ce dépistage dans une population donnée, il faut tenir compte de la prévalence des anticorps anti-VHA en fonction de l'âge, du coût du dépistage sérologique et du coût de la vaccination. En ce qui concerne la population métropolitaine, un calcul simple permet d'évaluer à 30 ans l'âge au delà duquel ce dépistage est, actuellement, financièrement « rentable ». Ce dépistage semble également pertinent pour les sujets ayant un antécédent d'ictère ou ayant fait un séjour prolongé en zone d'endémicité. Toutefois, le fait de vacciner contre le VHA ou le VHB des sujets présentant des marqueurs d'infection par ces agents (notamment l'antigène HBs) ne leur fait courir aucun risque.

Le problème se pose des voyageurs ou expatriés qui consultent pour vaccination peu avant leur départ en zone d'endémicité. En ce qui concerne l'hépatite A, le vaccin, dont les injections doivent être pratiquées à J 0 puis entre J 180 et J 360, confère une protection vers le 14^{ème} jour après la première injection. Bien évidemment, la seconde injection doit être administrée même si le sujet est déjà rentré de zone d'endémie et n'envisage pas, dans l'immédiat, de repartir, ceci pour qu'il bénéficie d'une protection prolongée. La question se pose de savoir si des immunoglobulines standard doivent être administrées conjointement à la première injection de vaccin (mais dans un autre site) lorsque le voyageur part en zone d'endémie moins de 14 jours après cette première injection (Steffen et coll., 1994). D'une part, la protection pourrait se développer avant le 14^{ème} jour, délai d'apparition des anticorps induits par la vaccination. D'autre part, l'administration conjointe d'immunoglobulines atténue la réponse immune à ce vaccin (Green et coll., 1993). Enfin, en France comme dans toute l'Europe occidentale, le titre en anticorps anti-VHA dans les immunoglobulines standard va en diminuant en fonction du temps, évolution liée à la baisse du taux de prévalence de ces anticorps dans la

population générale (Dubois et coll., 1992 ; Buisson et coll., 1996b), et donc dans la population des donneurs de sang. Pour ces raisons, l'administration d'immunoglobulines semble très discutable.

Ce problème de délai avant le départ se pose de manière plus prononcée pour le vaccin contre le VHB. Le schéma idéal comporte des injections à J 0, J 30 et J 180, avec une protection excellente et prolongée dans les suites immédiates de la 3^{ème} injection. Pour des raisons de délai, on peut utiliser l'ancien schéma comportant des injections à J 0, J 30 et J 60, induisant une protection dès la fin du 2^{ème} mois. Dans les cas où une protection contre le VHB apparaît très importante compte tenu du risque élevé auquel le voyageur sera exposé, mais où le délai avant le départ est incompatible avec les schémas habituels, on peut pratiquer des injections à J 0, J 15 et J 30, avec apparition d'une protection dès la fin du 1^{er} mois, protection dont la qualité et la persistance à long terme sont toutefois plus aléatoires.

En pratique, un rappel doit être fait tous les 5 ans pour le vaccin contre le VHB. Sur la base d'une modélisation de la cinétique des anticorps, un délai de 10 ans semble adéquat pour le vaccin contre le VHA qui, d'ailleurs, pourrait induire une protection beaucoup plus prolongée.

Ces vaccins sont compatibles avec les vaccinations obligatoires (fièvre jaune pour certaines régions) ou indispensables (DTpolio) pour séjourner en milieu tropical ou subtropical. En l'absence d'associations vaccinales dûment testées, les vaccins ne doivent pas être mélangés dans une même seringue. Des vaccins combinés (notamment contre le VHA et le VHB) sont en cours de développement et les premières études d'efficacité ont donné d'excellents résultats.

A notre connaissance, aucune évaluation du coût des hépatites liées aux voyages n'a été faite en France. Mais les données réunies dans cette revue de la littérature montrent l'ampleur du problème. Le rapport coût/efficacité de la vaccination contre le VHA des voyageurs européens en zones tropicale et subtropicale est très positif, comme cela a été démontré dans une étude européenne récente (Tormans et coll., 1992). La pertinence de cette prévention et de la vaccination de ces voyageurs contre le VHB ne semble pas discutable, d'autant que cette dernière coïncide avec une démarche de vaccination de larges strates de la population française.

Un débat doit être ouvert pour savoir qui doit prendre en charge ces vaccinations. La question ne semble pas se poser pour les sujets partant en mission ou s'expatriant pour des raisons professionnelles : leur vaccination doit être prise en charge par leur employeur au sens large du terme (autorités militaires, Ministère de la Coopération, entreprise privée, ONG...) ou par leur assurance-maladie (par exemple, MGEN pour les enseignants...). D'ailleurs, considérant que leur responsabilité est engagée, certains de ces organismes effectuent un dépistage des marqueurs des hépatites avant le départ et au retour de la zone d'endémicité, ce qui implique évidemment l'accord des « voyageurs » concernés et le respect de la confidentialité. Pour les personnes voyageant à titre individuel, la question est de savoir si elles doivent assumer le coût de ces

vaccinations. D'un point de vue strictement financier, ces vaccinations permettent de prévenir des infections qui coûteraient à l'assurance-maladie, et la rentabilité de ces prophylaxies doit être soulignée. D'un autre côté, les caisses d'assurance-maladie doivent-elles supporter des coûts liés à des voyages d'agrément ? Ces coûts ne devraient-ils pas être assumés, fut-ce par le biais d'une assurance privée, par les touristes eux-mêmes au risque de diminuer la « couverture vaccinale » de ce groupe à haut risque, les individus devant payer pour se protéger ? Les modes de financement du dépistage pré-vaccinal éventuel d'anti-VHA doivent être discutés selon les mêmes principes.

BIBLIOGRAPHIE

Actualisation des recommandations sanitaires pour les voyageurs. *BEH* 1996, **23** : 101-105

Allemand H, Vuitton D, Wackenheim P et coll. Epidémiologie de l'hépatite A : étude sérologique dans une population française. *Nouv Presse Med* 1979, **43** : 3535-3538

Bader TF. Hepatitis A vaccine. *Am J Gastroenterol* 1996, **91** : 217-222

Bienzele U, Bock HL, Meister W, Clemens R, Kruppenbacher JP. Anti-HAV seroprevalence in German travellers and hepatitis A vaccination in immune subjects. *Lancet* 1993, **341** : 1028

Brewer TG, Oetgen WJ, Dunn MA, Johnson LF. Hepatitis B in United States soldiers in Korea. *South Med J* 1980, **73** : 1568-1569

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, **154** : 663-668

Buisson Y, Joussemet M, Schill H, Martet G. Epidémiologie et prophylaxie de l'hépatite A. *Med Trop* 1994, **54** : 9S-13S

Buisson Y, Larouzé B, Rey M et coll. Enquête nationale sur l'hépatite A en médecine générale. 16^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 1996a (abstract)

Buisson Y, Roué R, Molinié C, Laverdant C. Hepatitis A virus infections in the French Army : epidemiology and prophylaxis. In : Enterically-transmitted hepatitis viruses. Buisson Y, Coursaget P, Kane M eds, La Simare, Tours, 1996b, 78-84

Calendrier vaccinal 1995. *BEH* 1995, **2** : 5-6

CDC. Licensure of inactivated hepatitis A vaccine and recommendations for use among international travelers. *MMWR* 1995, **44** : 559-560

Christenson B. Epidemiology aspects of acute viral hepatitis A in Swedish travellers to endemic areas. *Scand J Infect Dis* 1985, **17** : 5-10

Coursaget P, Krawczynski K, Buisson Y et coll. Hepatitis E and hepatitis C virus infections among French soldiers with non-A non-B hepatitis. *J Med Virol* 1993, **39** : 163-166

Coursaget P, Buisson Y, Enogat N et coll. Hepatitis E virus infections in France and Africa. In : Enterically-transmitted hepatitis viruses. Buisson Y, Coursaget P, Kane M Eds. La Simare, Tours, 1996, 201-212

Delaporte E, Dazza MC, Larouze B. Epidémiologie du virus de l'hépatite C. *Med Mal Infect* 1995, **25** : 1084-1088

Dubois F, Thevenas C, Caces E et coll. Séroépidémiologie de l'hépatite A dans six départements du Centre-Ouest de la France en 1991. *Gastroenterol Clin Biol* 1992, **16** : 674-680

Flahault A, Chauvin P, Massari V et coll. Epidémiologie des maladies transmissibles en médecine libérale : bilan du réseau Sentinelles en 1995. *BEH* 1996, **33** : 143-145

Frame D. Hepatitis among missionaries in Ethiopia and Sudan. *JAMA* 1968, **203** : 818-826

Frosner GG, Schmid W, Schuz R et coll. Häufigkeit von anti-HBs bei Tropenrückkehrern. *Zentralbl Bakt Hyg I Abt Orig* 1976, **A235** : 289-294

Frosner GG, Papaevangelou G, Butler R et coll. Antibody against hepatitis A in seven European countries. *Am J Epidemiol* 1979, **110** : 63-69

Frosner GG, Roggendorf M, Frosner HR et coll. Epidemiology of hepatitis A and B infection in Western European countries and in Germans traveling abroad. In : Viral Hepatitis, Vyas Eds. Franklin Inst Press, Philadelphie, 1981, 157-167

Gray GC, Rodier GR. Prevacination screening for citizens of the United States living abroad who are at risk for hepatitis A. *Clin Infect Dis* 1994, **19** : 225-226

Green MS, Cohen D, Lerman Y et coll. Depression of the immune response to an inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with immune globulin. *J Infect Dis* 1993, **168** : 740-743

Hardie R. Vaccination against hepatitis A for travellers. All relevant costs and consequences should be measured. *Br Med J* 1995, **310** : 61-62

Hadler SC. Global impact of hepatitis A infection : changing pattern. In : Viral Hepatitis and Liver Disease. Hollinger F, Lemon S, Margolis H Eds. Williams and Wilkins, Baltimore 1991, 14-20

Holzer B, Weiss N, Sturchler D, Wall M. Die Häufigkeit von Hepatitis Virus infektionen und Erkrankungen bei Tropenrückkehrern. *Schweiz Med Wochenschr* 1980, **110** : 1514-1521

Iwarson S, Frosner G, Norkrans G. Tourist hepatitis, antibodies to hepatitis A virus and immune serum globulin prophylaxis. *Infection* 1978, **6** : 257-258

- Kane MA. Perspectives on the control of hepatitis A by vaccinations. *Vaccine* 1992, 10 : S93-96
- Koff RS. Preventing hepatitis A infections in travelers to endemic areas. *Am J Trop Med Hyg* 1995, 53 : 586-590
- Larouzé B, Gaudebout B, Foulon G et coll. Screening for hepatitis A antibodies before prescribing standard immunoglobulin for Europeans staying in tropical areas. *Lancet* 1984, 1 : 449-450
- Larouzé B, Gaudebout C, Mercier E et coll. Infections with hepatitis A and B viruses in French volunteers working in tropical Africa. *Am J Epidemiol* 1987, 126 : 31-37
- Marklein G, Wolff MH, Baumgarten H, Joo S. Sero-epidemiologic investigations of hepatitis in the tropics : a study on volunteers of the German Volunteer Service. *Tropenmed Parasit* 1980, 31 : 334-338
- Mathielsen LR, Skinhoj P, Hardt F et coll. Epidemiology and clinical characteristics of acute hepatitis types A, B, and non A non B. *Scand J Gastroenterol* 1979, 14 : 849-856
- Maynard J. Hepatitis B, global importance and need for control. *Vaccine* 1990, 8 : S18-S20
- Mildred A, Kendrick P. Viral hepatitis in American missionaries abroad. *J Infect Dis* 1974, 129 : 227-229
- Muller R, Willers H, Frosner GG et coll. The seroepidemiological pattern of acute viral hepatitis. An epidemiological study on viral hepatitis in the Hanover region. *Infection* 1978, 6 : 65-70
- Purcell RH, Tsarev SA. Seroepidemiology of hepatitis E. In : Enterically-transmitted hepatitis viruses. Buisson Y, Coursaget P, Kane M Eds, La Simare, Tours, 1996, 153-166
- Schuz R, Meyer-Glauner W. Häufigkeit der Virus Hepatitis bei Tropenreisenden. *Munch Med Wochenschr* 1976, 118 : 1093-1096
- Scott R, Schneider RJ, Snitbhan R, Karmocki JJ. Factors relating to transmission of viral hepatitis in a United States military population stationed in Thailand. *Am J Epidemiol* 1981, 113 : 520-528
- Skinhoj P, Gluud C, Ramsøe K. Traveller's hepatitis. Origin and characteristics of cases in Copenhagen 1976-1978. *Scand J Infect Dis* 1981, 13 : 1-4
- Smalligan R, Lange WR, Frame JD et coll. The risk of viral hepatitis A, B, C, and E among North American Missionaries. *Am J Trop Med Hyg* 1995, 53 : 233-236
- Steffen R, Regli P, Grob PJ. Wie gross ist das Risiko einer Reishpatitis ? Retrospektive Studie in der Region Zürich 1971-1976. *Schweiz Med Wochenschr* 1977, 107 : 1300-1307

- Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U, Helminger A, Schar M. Health problems after travel to developing countries. *J Infect Dis* 1987, **156** : 84-91
- Steffen R. Hepatitis A and hepatitis B : risks compared with other vaccine preventable diseases and immunization recommendations. *Vaccine* 1993, **11** : 518-520
- Steffen R, Gyurech D. Advances in hepatitis A prevention in travellers. *J Med Virol* 1994, **44** : 460-462
- Steffen R, Kane MA, Shapiro CN, Billo N, Schoellhorn KJ, Van-Damme P. Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers. *JAMA* 1994, **272** : 885-889
- Steffen R. Hepatitis A in travelers : the European experience. *J Infect Dis* 1995, **171** : S24-28
- Tormans G, Van-Damme P, Van-Doorslaer E. Cost-effectiveness analysis of hepatitis A prevention in travellers. *Vaccine* 1992, **10** : S88-S92
- Van-Doorslaer E, Tormans G, Van-Damme P. Cost-effectiveness analysis of vaccination against hepatitis A in travellers. *J Med Virol* 1994, **44** : 463-469
- Weiland O, Berg R, Flehming B et coll. Acute viral hepatitis, types A, B and non A non B. A prospective study of the epidemiological, laboratory and prognostic aspects in 280 consecutive cases. *Scand J Infect Dis* 1981, **13** : 247-255
- WHO. Public health control of hepatitis A. Memorandum from a WHO meeting. *Bull WHO* 1995, **73** : 15-20
- Wolfe MS. Hepatitis A and the American traveler. *J Infect Dis* 1995, **171** : S29-32
- Woodfield DG. Hepatitis B infections in expatriate doctors in Papua New Guinea. *Med J Aust* 1976, **2** : 595-599
- Woodson RD, Cahill KM. Viral Hepatitis abroad : incidence in catholic missionaries. *JAMA* 1972, **219** : 1191-1193
- Zuckerman J, Powell L. Hepatitis A antibodies in attenders of London travel clinics : cost-benefits of screening prior to hepatitis A immunisation. *J Med Virol* 1994, **44** : 393-394