



Recommandations pour la prévention de l'hépatite A en Suisse

Janvier 2007

Office fédéral de la santé publique,

Groupe suisse d'experts pour les hépatites virales (SEVHep),

Groupe suisse de travail pour les conseils médicaux aux voyageurs,

Commission fédérale pour les vaccinations (CFV)

L'essentiel en bref

L'incidence des cas d'hépatite A déclarés en Suisse a fortement diminué au cours des 15 dernières années (passant de 10/100 000 à 2/100 000). L'incidence est plus élevée pour les hommes que pour les femmes (ratio 1,8). Les groupes d'âges les plus touchés varient selon les années et la nationalité (entre 20 et 40 ans pour les Suisses, entre 5 et 19 ans pour les non-Suisses). Un voyage à l'étranger est le facteur de risque le plus fréquent (60–80% des cas où un facteur de risque est connu).

Le vaccin contre l'hépatite A est un vaccin viral inactivé, sûr, bien toléré, immunogène chez plus de 95% des vaccinés et efficace à plus de 95%, avec une durée de protection estimée à plus de 25 ans après 2 doses administrées à au moins 6 mois d'intervalle.

Le vaccin est indiqué en prévention primaire dès l'âge d'un an pour:

- les voyageurs à destination de pays de moyenne et haute endémicité,
- les enfants originaires de pays de moyenne et haute endémicité qui vivent en Suisse et retournent dans leur pays pour des séjours temporaires,
- les usagers de drogues injectables,
- les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes,
- les personnes en contact professionnel étroit avec des consommateurs de drogues,
- les personnes en contact professionnel étroit avec des personnes en provenance de pays de haute endémicité,
- les travailleurs des canalisations et des stations d'épuration,

- le personnel de laboratoire travaillant avec du virus de l'hépatite A,
- les patients avec maladie hépatique chronique

Etant donné que les indications à la vaccination contre l'hépatite A recourent souvent celles de l'hépatite B (voir «Directives et recommandations n° 2»), il convient de considérer la vaccination combinée chaque fois que l'indication à vacciner contre l'une ou l'autre est posée.

Enfin, le vaccin contre l'hépatite A peut être administré en prévention secondaire dans les 7 jours après l'exposition.

Les vaccins contre l'hépatite A ne sont pas remboursés par l'assurance obligatoire des soins en cas de maladie. La procédure de demande de prise en charge pour les groupes à risque est en cours.

Mots-clés:

Contre-indications, effets indésirables, efficacité, épidémiologie, groupes à risque, immunisation passive, indications à la vaccination, prévention primaire, prévention secondaire, recommandations générales, recommandations de vaccination, vaccination, vaccins combinés

Editeur

© Office fédéral de la santé publique (OFSP)

Version actuelle disponible sur l'Internet

www.bag.admin.ch/infinfo

Pour de plus amples informations

Office fédéral de la santé publique
Unité de direction Santé publique
Division Maladies transmissibles
3003 Berne
Téléphone 031 323 87 06
epi@bag.admin.ch

Auteurs

Office fédéral de la santé publique

Unité de direction Santé publique, Division Maladies transmissibles

Groupe suisse d'experts pour les hépatites virales (SEVHep)

Membres: D. Belli, H. Binz, J. Burckhardt, G. Cathomas, A. Cerny, J.-F. Dufour, P. Erb, W. Fierz, M. Flepp, P. Francioli, M. Frey-Wettstein, E. Giostra, J.-J. Gonvers, M. Gorgievski, A. Hadengue, R. Hämmig, M. Heim, B. Helbling, C. Herzog, H. Joller, D. Lavanchy, G. Lévy, R. Malinverni, A. Mantegani, V. Masserey, L. Matter, D. Meili, C. Meyenberger, B. Meyer-Wyss, D. Moradpour, B. Müllhaupt, F. Negro, G. Pantaleo, L. Perrin, J.-C. Piffaretti, J. Reichen, M. Rickenbach, L. Rubbia-Brandt, C.-A. Siegrist, R. Steffen, P. Vernazza, A. Zimmermann, R. Zimmermann

Groupe suisse de travail pour les conseils médicaux aux voyageurs

Membres: C. Hatz, B. Beck, J. Blum, C. Bourquin, F. Brenneke, M. Funk, H. Furrer, B. Genton, B. Holzer, L. Loutan, P.-A. Ræber, W. Rudin, P. Schlagenhauf, R. Steffen, U. Stössel

Commission fédérale pour les vaccinations (CFV)

Membres: U. Ackermann, C. Aebi, R. Anderau, G. Bachmann, H. Binz, D. Desgrandchamps, M. Gallacchi, U. Heiningger, A. Marty-Nussbaumer, L. Matter, K. Mühlemann, J. Roffler, C.-A. Siegrist, R. Steffen, B. Vaudaux, secrétariat: Office fédéral de la santé publique, section Vaccinations.

Suggestion de citation

Office fédéral de la santé publique, Groupe suisse d'experts pour les hépatites virales, Groupe suisse de travail pour les conseils médicaux aux voyageurs, Commission fédérale pour les vaccinations, Recommandations pour la prévention de l'hépatite A en Suisse, Directives et recommandations N° 9 (précédemment Supplément IX), Berne, Office fédéral de la santé publique, 2007

Cette publication paraît aussi en allemand.

Numéro de publication

BAG OeG 11.06 1500 a 1000 f 20EXT0609/20EXT06010

Imprimé sur du papier blanchi sans chlore

Sommaire

L'essentiel en bref	1
Impressum	2
La maladie	4
Epidémiologie de l'hépatite A	4
Le virus et sa transmission	4
Epidémiologie dans le monde	4
Epidémiologie dans les pays industrialisés et en Suisse	4
Figure 1: Incidence de l'hépatite A (cas déclarés) par sexe et année de déclaration	5
Figure 2: Cas d'hépatite A déclarés en Suisse par sexe et âge (1988–2004)	5
Figure 3: Nombre de cas déclarés d'hépatite A en Suisse par année et par facteur de risque	6
Figure 4: Incidence des cas d'hépatite A déclarés en Suisse par groupe d'âge et par année	7
Figure 5: Nombre de cas d'hépatite A déclarés en Suisse par groupe d'âge, nationalité suisse	8
Figure 6: Nombre de cas d'hépatite A déclarés en Suisse par groupe d'âge, nationalité autre que suisse	9
Groupes potentiellement à risque	7
A. Risque accru d'exposition	7
B. Risque accru de conséquences défavorables	10
Prévention de l'hépatite A	10
A. Règles d'hygiène	10
B. Vaccination	10
C. Immunisation passive	12
Références	13

La maladie

L'hépatite A est une maladie aiguë, associant fièvre, malaise, ictère, anorexie et nausées. La période d'incubation dure 15 à 50 jours (en moyenne 4 semaines) [1]. Chez les enfants de moins de 6 ans, l'infection n'est symptomatique que dans 30% des cas, et souvent sans ictère. Chez les enfants plus âgés et les adultes, l'infection est généralement symptomatique et la maladie dure typiquement plusieurs semaines (jusqu'à 6 mois), avec un ictère dans 70% des cas. La guérison spontanée est la règle. Une hépatite fulminante est rare (< 0,1%), et concerne plus fréquemment des personnes avec une maladie hépatique sous-jacente. L'infection n'est jamais chronique et ne laisse pas de séquelles. Il n'existe pas de traitement spécifique. Une hospitalisation intervient dans 11 à 22% des cas [2]. La létalité est de 0,1 à 2% et dépend de l'âge (la plus faible entre 5 et 29 ans; 0,3% avant 5 ans; 1,75% après 50 ans) [2,3]. Le fardeau de la maladie inclut l'incapacité de travail, qui est en moyenne de 27 jours [4].

Les immunoglobulines M (IgM) spécifiques sont détectables dès 5 à 10 jours avant le début des symptômes et peuvent persister jusqu'à 6 mois. Les immunoglobulines G (IgG) apparaissent tôt (peu après les IgM), restent détectables et confèrent une protection à vie. Le génome du virus est détectable dans le sang et les selles pendant la phase aiguë, par les méthodes d'amplification de l'acide nucléique, et le séquençage peut être utilisé pour investiguer les liens épidémiologiques entre les isolats (technique non disponible en routine).

Epidémiologie de l'hépatite A

Le virus et sa transmission

Le virus de l'hépatite A (VHA) est un virus à ARN (acide ribonucléique) monocaténaire non enveloppé appartenant au groupe des picornavirus, isolé pour la première fois en 1979. Les êtres humains sont les seuls hôtes naturels, et l'état de porteur n'existe pas. La transmission est féco-orale, par ingestion d'aliments ou de boissons contaminés, ou par contact interper-

sonnel. L'excrétion de virus dans les selles est maximale pendant 1 à 2 semaines avant le début des symptômes, période pendant laquelle le risque de transmission est le plus élevé. Le risque diminue ensuite, et est minimal environ une semaine après le début de l'ictère. Du virus peut être détecté dans les selles pendant de plus longues périodes (mois), notamment chez les nouveau-nés, les jeunes enfants et les immunosupprimés. Pendant la phase prodromale de l'infection, du virus libre apparaît dans la circulation sanguine, et cette virémie persiste pendant la durée de l'élévation des enzymes hépatiques; l'infection peut donc être transmise par le sang (transfusions, usage de drogues intraveineuses...). La transmission par transfusion de sang ou de produit sanguin est rare car la durée de virémie asymptomatique est relativement brève et il n'y a pas de porteur chronique. Le virus a été expérimentalement détecté dans la salive, mais aucune transmissibilité par la salive n'a pu être mise en évidence.

Selon les conditions, le virus peut être stable dans l'environnement pendant des mois. Pour l'inactiver, il faut chauffer la nourriture à > 85 °C pendant 4 minutes, ou désinfecter les surfaces avec de l'hypochlorite de sodium (eau de javel) diluée à 1:100.

Epidémiologie dans le monde

Du point de vue de l'épidémiologie de l'hépatite A, on peut classer les pays dans les catégories suivantes:

1. Pays à haute endémicité, où pratiquement toute la population est exposée dès la petite enfance; les infections y sont le plus souvent asymptomatiques et donc le taux d'incidence déclaré est bas et les épidémies rares; le taux de séroprévalence y avoisine 100% chez les enfants de 8 à 10 ans. Il s'agit des pays où les conditions d'hygiène sont défavorables.
2. Pays à endémicité moyenne ou intermédiaire, où les conditions d'hygiène étant en voie d'amélioration, la population échappe à l'infection dans la petite enfance; les infections surviennent alors chez les enfants plus grands et les jeunes adultes, conduisant à un taux d'infections symptomatiques plus élevé, et donc à une incidence déclarée plus haute.

3. Pays à faible endémicité, où le taux d'infection est bas et où des épidémies à source commune (aliments contaminés) surviennent. Les infections touchent surtout des adultes et particulièrement des sujets appartenant à des groupes à risque, comme les voyageurs. Il s'agit des pays industrialisés, où les conditions d'hygiène sont bonnes. La séroprévalence y est généralement inférieure à 20% chez les personnes de moins de 50 ans.

Epidémiologie dans les pays industrialisés et en Suisse

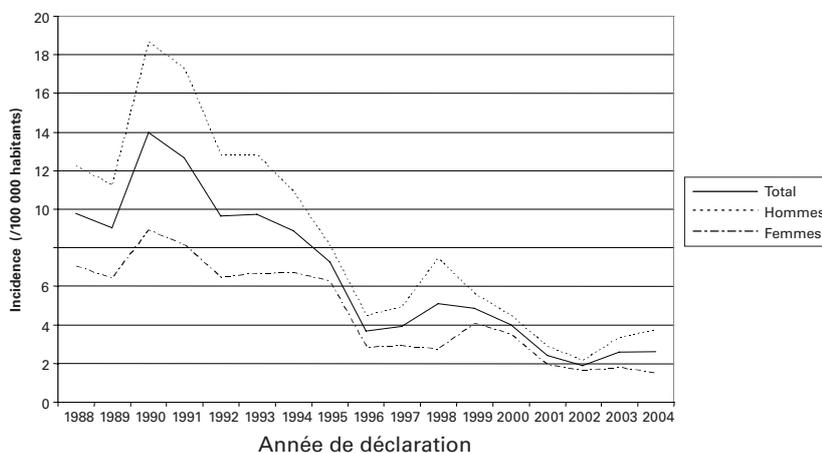
Les cas d'hépatite A peuvent survenir sous forme **d'épidémies**, avec transmission de personne à personne par contact étroit, intrafamilial ou en collectivités, telles les garderies d'enfants et les crèches, ou être liés à une source alimentaire commune (fruits de mer, fruits congelés...). Des épidémies ont été rapportées parmi les usagers de drogues injectables ou les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes. Les transmissions nosocomiales sont inhabituelles, mais des poussées de cas, causées par transmission de patients à personnel soignant, ont été rapportées. Les cas déclarés sont le plus souvent **sporadiques**, assez fréquemment après un **voyage** dans un pays de haute endémie. Dans près de la moitié des cas cependant aucune source d'infection ne peut être identifiée; une transmission interpersonnelle à partir de personnes infectées asymptomatiques, particulièrement de jeunes enfants, compte certainement pour une part dans ces cas de source indéterminée. En **Suisse**, l'hépatite A est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1984. Les laboratoires sont tenus de déclarer les résultats positifs d'IgM anti-hépatite A au médecin cantonal du canton où séjourne le patient, ainsi qu'à l'OFSP. A la demande du médecin cantonal, le médecin qui a prescrit l'analyse est alors tenu de compléter un formulaire de déclaration complémentaire.

En plus de renseignements démographiques (date de naissance, sexe, nationalité et origine), ce formulaire fournit des informations sur le lieu et le mode d'exposition au virus.

Au total, entre 1988 et 2004, 7751 cas ont été déclarés (moyenne 491 cas/année, minimum 138 en 2002, maxi-

Figure 1

Incidence de l'hépatite A (cas déclarés) par sexe et année de déclaration



num 942 en 1990), ce qui correspond à une incidence annuelle moyenne de 7/100 000 (1,9 à 14/100 000). **L'incidence globale** a fortement diminué de 1988 à 2002, passant de 10/100 000 à 1,9/100 000 (réduction de 80%), avec 2 pics d'augmentation d'incidence en 1990 (14/100 000) et 1998 (5/100 000) et une légère tendance à la hausse depuis 2003 (2,6/100 000 en 2004) (fig. 1). La déclaration complémentaire du médecin est disponible pour 85% des cas déclarés.

L'incidence annuelle moyenne de l'hépatite A est plus élevée pour les hommes que pour les femmes (8,4/100 000 contre 4,7/100 000 entre 1988 et 2004). L'écart d'incidence entre les **sexes** varie en fonction de l'âge (plus marqué pour les adultes entre 20 et 34 ans, figure 2) et des années (plus marqué dans les années 1990 à 1993, 1998 et 2004, figure 1). L'écart d'incidence entre hommes et femmes adultes reflète l'atteinte plus marquée de groupes à risque où les hommes prédominent: usagers de drogues intraveineuses entre 1990 et 1993 (voir figure 3), hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes en 1998 et 2004 (l'homosexualité était mentionnée pour 7,2% et 3,6% des cas d'hépatite A déclarés en 1998 et 2004, respectivement, contre 1,2% en moyenne les années précédentes et suivantes).

Les déclarations d'hépatites A sont présentées dans la figure 3 en nombre absolu par année, et par **facteur de risque**. Pour 35% des cas le facteur

de risque est inconnu ou n'est pas disponible; cette proportion tend à augmenter et atteint près de 47% en 2004. L'usage de drogues injectables a été un facteur de risque important dans les années 1990 à 1994: 20 à 35% des cas d'hépatite A. Depuis, ce sont les voyages à l'étranger qui prédominent: 30 à 50% des cas (60 à 80% des cas où un facteur de risque est connu).

Depuis 1999, lorsque l'exposition est en Suisse (28% des cas), le mode de transmission le plus fréquemment cité est le contact avec une personne in-

fectée (36%), mais il est le plus souvent indéterminé (46%). Lorsque l'exposition est à l'étranger (38% des cas), le mode de transmission le plus cité est la consommation d'aliments ou boissons contaminés (37%), mais il est le plus souvent indéterminé (52%).

Lorsque l'exposition est hors de Suisse, le **pays d'exposition** est mentionné dans 97% des cas; sur 155 pays cités, 11 pays comptent pour 52% des cas où le pays étranger est mentionné. Les 5 premiers sont, dans l'ordre, l'(ex-)Yougoslavie, la Turquie, l'Italie, l'Espagne et la France. Cela reflète tant les populations étrangères fortement représentées en Suisse que, probablement, les pays de destination les plus fréquents et le degré d'endémicité dans ces pays.

La **nationalité** est mentionnée pour 85% des cas avec déclaration complémentaire, les Suisses représentant 79% des cas. Sur les 91 nationalités mentionnées, 3 nationalités totalisent 54% des cas de nationalité étrangère: yougoslave (ou des pays d'ex-Yougoslavie), italienne et turque. Ces 3 nationalités comptent pour 44% de la population étrangère vivant en Suisse. L'incidence annuelle moyenne de l'hépatite A en Suisse pour ces 3 nationalités entre 1988 et 2002 est de 15/100 000 pour les Turcs, 10/100 000 pour les (ex-)Yougoslaves, 4/100 000 pour les Italiens, alors qu'elle est de 6/100 000 pour les Suisses.

Figure 2

Cas d'hépatite A déclarés en Suisse par sexe et âge (1988-2004)

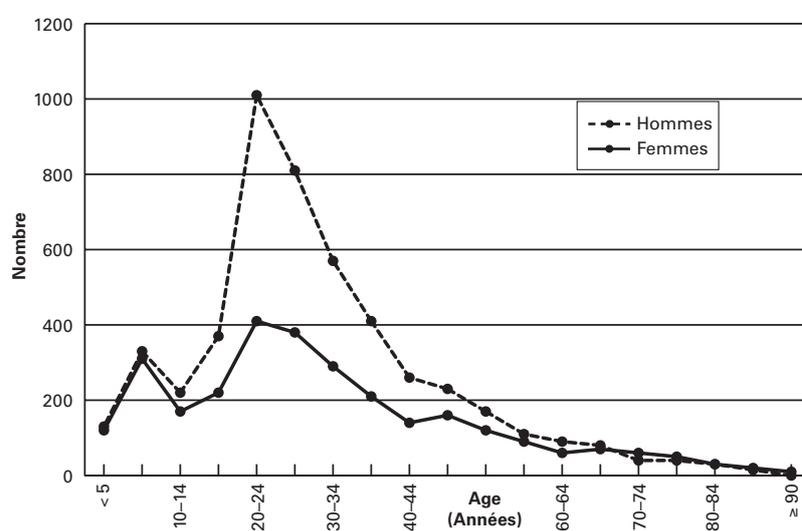
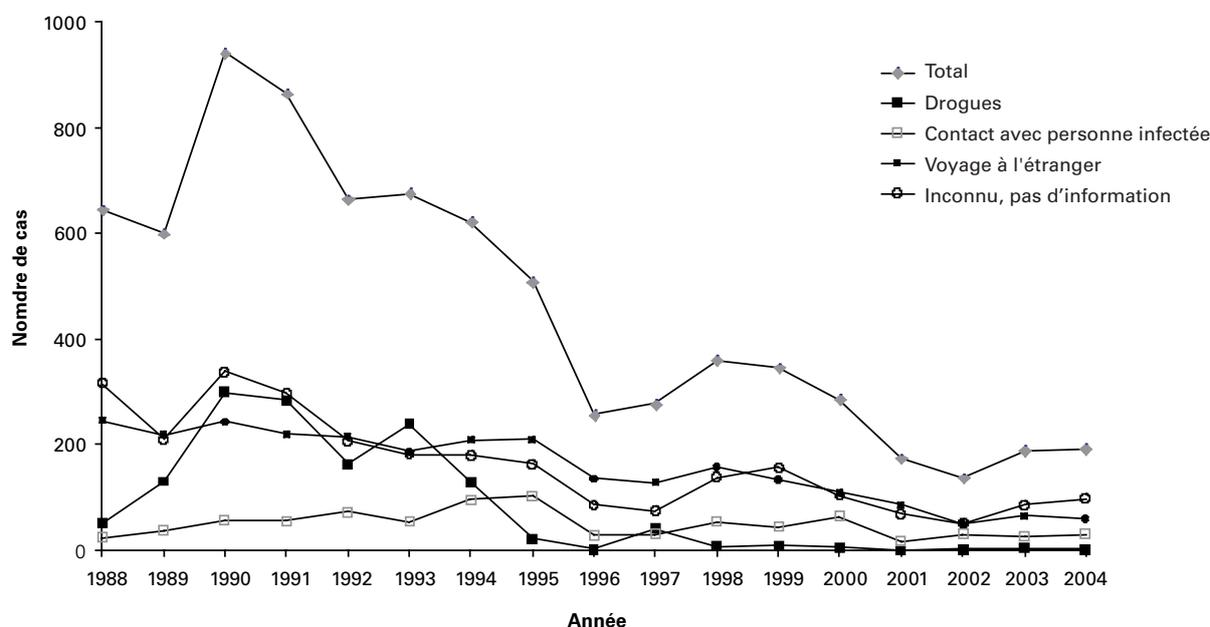


Figure 3
Nombre de cas déclarés d'hépatite A en Suisse par année et par facteur de risque



Pour les 2 pays d'exposition les plus fréquents, la nationalité correspond au pays d'exposition: 72% des cas exposés en (ex-)Yougoslavie concernent des (ex-)Yougoslaves; 61% des cas exposés en Turquie concernent des Turcs. Par contre, la majorité des cas exposés en Italie sont Suisses (54%), les Italiens ne comptant que pour 24%.

Pour les 4178 cas de nationalité suisse, le pays d'exposition est inconnu dans la plupart des cas (59%), il est hors de Suisse pour 36%: les pays d'exposition à l'étranger les plus fréquemment cités sont l'Espagne et la France, suivis de l'Italie et du Maroc; viennent ensuite l'Inde, le Brésil et le Mexique.

Quant à l'incidence par **groupe d'âge** (figure 2 et 4), elle a été la plus forte pour les jeunes adultes de 20 à 30 ans jusqu'en 1994; par la suite, 2 pics d'incidence ont été observés chez les enfants de 5 à 10 ans, en 1994 à 1995, ainsi qu'en 1999 à 2000. En analysant les cas déclarés par groupe d'âge selon la nationalité, on constate que ces pics d'incidence chez les enfants concernent uniquement des enfants de nationalité autre que suisse (figure 5 et 6).

Parmi les cas exposés en (ex-)Yougoslavie, 65% ont moins de 10 ans (en majorité des (ex-)Yougoslaves), 87% ont

moins de 20 ans. Parmi les cas exposés en Turquie, 43% ont moins de 10 ans (en majorité des Turcs); 65% ont moins de 20 ans. Par contre, parmi les cas exposés en Italie, 75% ont plus de 20 ans. Parmi les Suisses exposés à l'étranger, seulement 11,5% ont moins de 20 ans, mais cette proportion tend à augmenter (minimum 4% en 1988, maximum 26,5% en 1999).

Les Suisses de moins de 20 ans sont le plus souvent déclarés comme ayant été exposés en Suisse (45% contre 33% à l'étranger, depuis 1999). Alors que les étrangers de moins de 20 ans sont le plus souvent déclarés comme ayant été exposés à l'étranger (59% contre 13% en Suisse, depuis 1999).

Le **taux d'hospitalisation** atteint 21% des cas d'hépatite A déclarés en Suisse (35 à 60 cas hospitalisés par année entre 1998 et 2002). Selon les données de l'Office fédéral de la Statistique (1998–2002), 40 à 80 hospitalisations par année sont dues à une hépatite A (diagnostic principal). La divergence entre ces chiffres s'explique probablement par un taux de déclaration d'environ 80%.

Un seul **cas de décès** du à l'hépatite A, a été déclaré via le système de déclaration obligatoire, en 1999: il s'agit

d'un homme de 38 ans, toxicomane, avec cirrhose sur hépatite C, non vacciné contre l'hépatite A. Selon les données de l'Office fédéral de la Statistique (1995 à 2001), 1 à 3 décès par année sont liés à une hépatite A. Une étude plus détaillée des cas de décès attribués à l'hépatite A entre 1987 et 1993, d'après les déclarations de décès, a permis d'estimer à 0,3% le taux global de létalité [5]. Cette étude a également mis en évidence que les personnes décédées d'une hépatite A aiguë avaient souvent une cirrhose sous-jacente (40%).

Des **épidémies** sont rarement mises en évidence en Suisse: en 2000, 3 épidémies ont été observées (3,5 et 27 cas, respectivement), toutes 3 avec un cas index exposé à l'étranger [6]. Des épisodes de cas groupés impliquant généralement 3 cas sont occasionnellement signalés (par exemple dans une famille suite à l'adoption d'un enfant asymptomatique dans un pays d'endémie en 2004; ou attribué à une rupture de conduite d'eaux usées d'un restaurant de montagne en 2005).

Nous ne disposons pas de données récentes de **prévalence** d'anticorps spécifiques de l'hépatite A (marqueur d'exposition au virus) dans la population

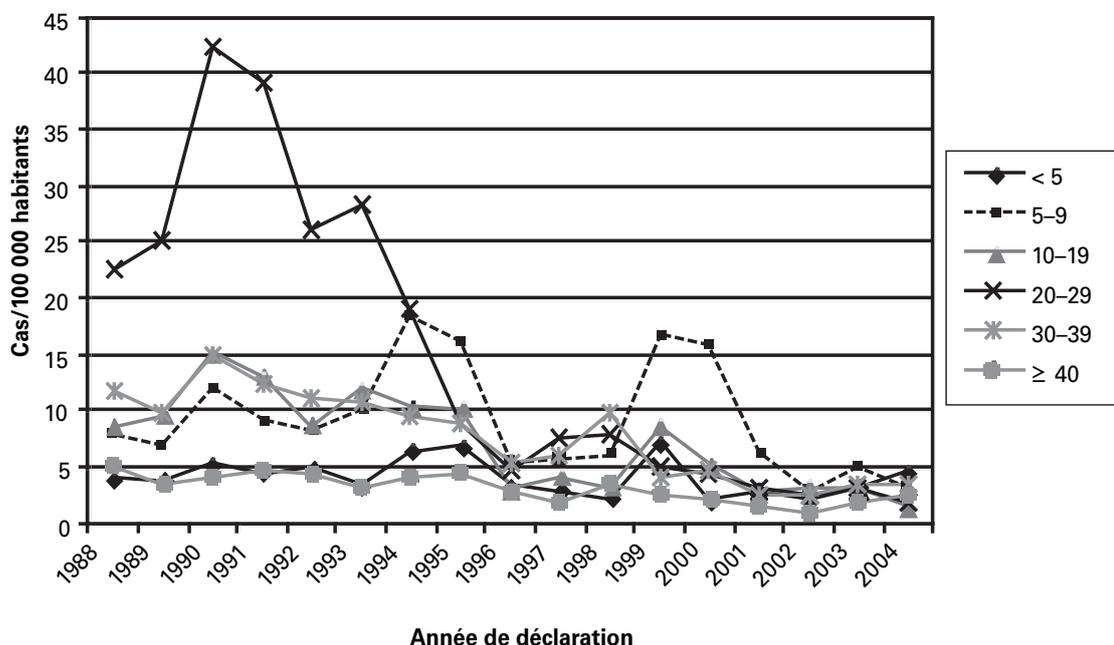
générale vivant en Suisse: une étude chez des futurs voyageurs consultant un centre de vaccination à Zurich en 1990 indiquait déjà une prévalence inférieure à 20% chez les moins de 50 ans,

caractéristique des pays industrialisés, où le niveau d'endémie est faible et donc le taux de personnes susceptibles élevé; la prévalence était de plus de 49% chez les personnes nées avant

1940 [7]. La prévalence dans des groupes à risque tels les consommateurs de drogues injectables est nettement plus élevée (52% dans une étude à Zurich en 2000).

Figure 4

Incidence des cas d'hépatite A déclarés en Suisse par groupe d'âge et par année



Groupes potentiellement à risque

A. Risque accru d'exposition

1. Voyageurs

Pour les personnes vivant dans les zones de faible endémie pour l'hépatite A, les voyages en zone de forte endémie s'accompagnent d'un risque non négligeable d'exposition au virus. Les études portant sur l'incidence et la prévalence de l'infection chez les voyageurs datent généralement des années 1973 à 1993 [7]. L'incidence pour les voyageurs non immuns (y compris ceux séjournant dans des hôtels de luxe) a

été estimée à environ 3 cas pour 1000 voyageurs par mois de séjour dans les pays en développement [8]. Même si celle-ci diminue du fait de l'amélioration des conditions générales d'hygiène [9], le risque demeure, comme l'a rappelé en 2004 une épidémie qui a touché plus de 350 voyageurs au retour d'un séjour dans un hôtel d'une zone touristique en Egypte, en relation avec la consommation de jus d'orange [10]. L'hépatite A est l'une des maladies évitables par la vaccination les plus fréquentes chez les voyageurs, après l'influenza [11, 12]. Dans les pays d'endémie, il est impossible de se prémunir complètement contre le risque d'ingérer des boissons ou des aliments contaminés, ou d'être exposés à des objets (serviettes, vais-

selle...) ou surfaces (sanitaires, mains, etc.) souillés.

Malgré de nombreuses recommandations à l'intention des voyageurs, le taux de vaccination contre l'hépatite A reste faible chez ceux-ci (< 50%) [13-15], la perception du risque étant très variable et celui-ci parfois sous-estimé. Ainsi, par exemple, les personnes originaires de pays à forte endémie établis depuis plusieurs années dans un pays de faible endémie ne perçoivent pas des vacances dans leurs pays d'origine comme un voyage en zone à risque comme un voyage en zone à risque pour leurs enfants lorsque ceux-ci n'y ont pas vécu leur enfance. Les offres de voyage à prix avantageux banalisent les déplacements, et le risque d'exposition à des infections n'y est pas perçu

comme significatif, en particulier dans des régions peu éloignées comme l'Europe de l'Est ou l'Afrique du Nord.

Une hépatite A au retour de voyage peut être à l'origine d'épidémies dans les pays à faible endémicité [6]. Le cas index peut d'ailleurs passer inaperçu s'il s'agit par exemple d'un jeune enfant asymptomatique. De telles épidémies restent cependant limitées en nombre de personnes affectées, du fait des conditions habituelles d'hygiène et des précautions supplémentaires prises dans ces circonstances.

2. Usagers de drogues intraveineuses

Parmi les usagers de drogues intraveineuses, des épidémies ont régulièrement été décrites. Les facteurs favorisants y sont multiples: conditions socio-économiques, conditions d'hygiène, promiscuité sexuelle, échange de seringues, contamination des ustensiles utilisés pour préparer la drogue, contamination de la drogue elle-même [16]. La séroprévalence pour l'hépatite A est plus élevée chez les usagers de drogue que dans la population générale [17, 18] (52% dans une étude à Zurich en 2000).

3. Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes

Des épidémies ont été décrites. Des comportements à risque (favorisant la transmission féco-orale) ont été identifiés: la fréquentation de lieux de rencontre sexuelle, des partenaires multiples, des partenaires anonymes, des pratiques oro-anales et digito-anales [19]. Les études de séroprévalence chez les homosexuels masculins donnent des résultats divergents selon le pays et le type d'étude [20,21]. En Suisse, en 1998, un taux relativement élevé d'homosexuels masculins a été relevé parmi les cas déclarés d'hépatite A aiguë (7,2% des cas, contre 1,2% en moyenne les années précédentes et suivantes). Une étude chez des homosexuels masculins à Zurich en 1998 a montré une prévalence d'anticorps contre l'hépatite A (dans la salive) de 14% (28% chez ceux qui étaient également VIH-positifs) [22]. Ce n'est pas l'homosexualité masculine en soi qui détermine le risque d'hépatite A, mais des comportements sexuels à risque, qui seraient plus fréquents chez les homosexuels que chez les hétérosexuels.

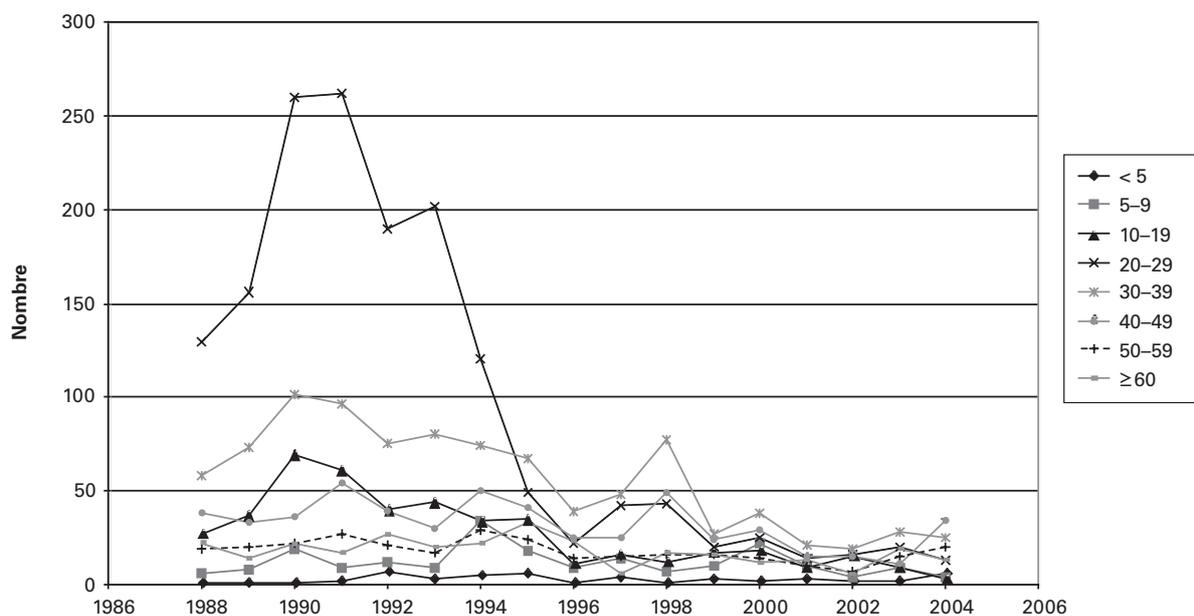
4. Expositions professionnelles

Travailleurs des stations d'épuration et des canalisations

Le travail en relation avec les égouts comporte un risque d'exposition au virus de l'hépatite A par contact direct avec des matières potentiellement contaminées ou via leur aérosolisation. Des épidémies ont en effet été décrites parmi le personnel de stations d'épuration ou travaillant en relation avec les égouts [23]. Plusieurs études de prévalence corroborent ce risque, même limité [24, 25]. Le risque existe essentiellement en cas d'épidémie dans la communauté, particulièrement dans les régions de faible endémie, où la proportion d'adultes susceptibles est élevée. Il s'agit d'un risque individuel lié à la profession, même lorsque les précautions d'hygiène sont respectées. Ces personnes ne semblent pas constituer un risque pour la communauté, aucune épidémie dont ils auraient été la source n'ayant été décrite. En Suisse, la caisse nationale d'assurance en cas d'accidents (SUVA) recommande la vaccination pour ces travailleurs.

Figure 5

Nombre de cas d'hépatite A déclarés en Suisse par groupe d'âge, nationalité suisse



Personnel de santé

Le personnel de santé est en effet susceptible d'être exposé à des malades contagieux pour l'hépatite A. Les études d'épidémies dans ce contexte ont mis en évidence comme facteurs de risque un lavage insuffisant des mains et le fait de consommer des aliments ou des boissons dans les unités d'hospitalisation [26]. Quelques études de prévalence ont mis en évidence des taux de positivité pour les anticorps anti-VHA similaires chez le personnel de santé et dans la population générale, et pas de différence entre le personnel des cliniques pédiatriques et des autres secteurs [27, 28]. Le respect des précautions standard dans le secteur sanitaire est efficace contre la transmission de l'hépatite A au personnel de santé, qui ne devrait ainsi pas être considéré comme un groupe à risque.

Personnel des crèches

Des épidémies d'hépatite A ont été décrites dans des crèches. La transmission y a lieu par contact interpersonnel, mais aussi par l'intermédiaire de jouets ou surfaces contaminées [29]. Le risque pour le personnel est associé à l'observance insuffisante des règles d'hygiène, mais peut aussi

être lié au fait que l'infection est souvent asymptomatique chez les jeunes enfants, qui représentent ainsi une source silencieuse de contagion, et que le respect des règles d'hygiène peut être difficile en présence de nombreux jeunes enfants qui n'ont pas encore acquis la propreté. Les études de séroprévalence pour l'hépatite A parmi le personnel de crèches sont peu nombreuses et leurs résultats contrastés [29–31]. Le risque dépend de plusieurs paramètres (épidémiologie parmi les enfants fréquentant la crèche, suroccupation, surcharge de travail, conditions d'hygiène...). Le personnel de crèche ne peut donc pas être considéré en soi comme un groupe à risque, mais la vaccination préventive peut se justifier et est en tout cas recommandée lorsqu'un cas est diagnostiqué dans la crèche ou la garderie.

Personnel de la branche alimentaire

Ces personnes sont théoriquement à risque d'être exposées par la manipulation d'aliments contaminés (denrées alimentaires crues de provenances diverses, particulièrement fruits de mer), et d'être la source d'infection des consommateurs en contaminant des aliments lors de leur préparation.

Des épidémies ont en effet été décrites où un travailleur de la branche alimentaire a été la source [6, 32], et une étude (non contrôlée pour d'autres facteurs de risque) a mis en évidence une séroprévalence plus élevée chez des employés de cuisine [33]. Le respect des précautions élémentaires d'hygiène est cependant protecteur, et ces personnes ne sont pas à considérer globalement comme un groupe à risque en Suisse.

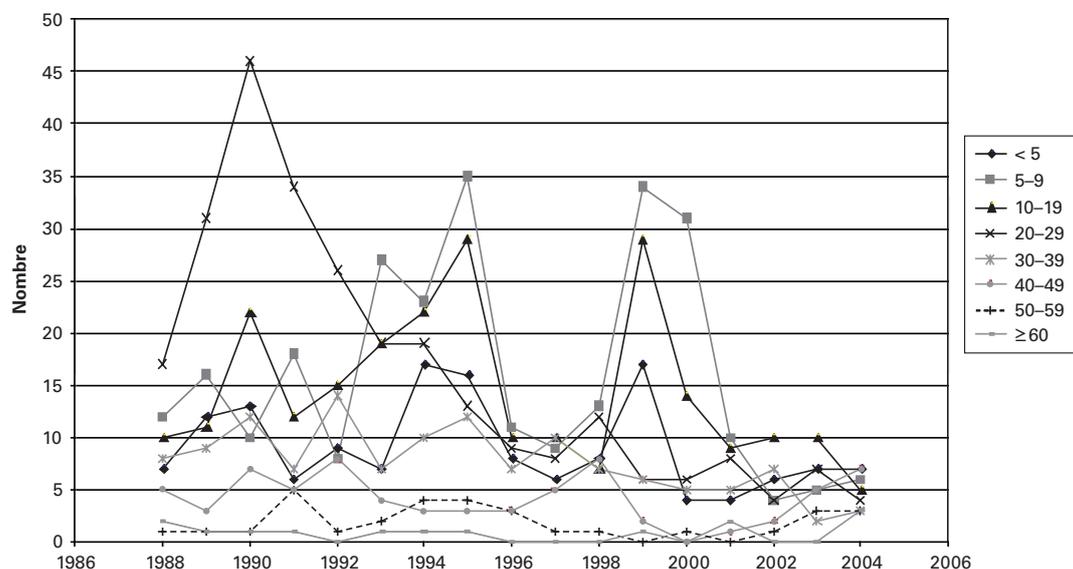
5. Autres*Personnes vivant en institutions pour handicapés*

Le risque de transmission d'hépatite A dans ce contexte est lié à la difficulté d'y respecter les précautions élémentaires d'hygiène. Des épidémies ont été décrites et des études ont montré une séroprévalence plus élevée chez les personnes institutionnalisées [34].

Hémophiles/ transfusés chroniques

La transmission de l'hépatite A par transfusion est rare étant donné la courte durée de la virémie. De rares épidémies ont été décrites où le cas index était un enfant infecté par transfusion [35]. Les personnes nécessitant des transfusions fréquentes ne font pas partie des groupes à risque

Figure 6

Nombre de cas d'hépatite A déclarés en Suisse par groupe d'âge, nationalité autre que suisse

pour l'hépatite A. Les produits sanguins inactivés sont sûrs actuellement également du point de vue du virus de l'hépatite A.

Militaires

Le risque d'épidémies d'hépatite A chez les militaires, fait essentiellement l'objet de publications anciennes et a été associé au «surpeuplement» et aux conditions d'hygiène insuffisantes [36]. Actuellement, le risque est surtout lié aux séjours à l'étranger. Mais la vie en communauté et la promiscuité peuvent favoriser la transmission, lorsqu'un cas survient. Une contamination de l'eau ou des aliments peut être à l'origine d'infections collectives à partir d'une source commune. En cela les militaires ne sont pas différents de la population générale. La vie militaire n'est donc pas considérée en soi comme un facteur de risque.

Prisonniers

La prison peut être un environnement favorisant la transmission d'hépatite A, mais ce sont surtout les conditions d'hygiène et les caractéristiques des détenus (origines socio-économiques,

usage de drogues, promiscuité sexuelle, etc.) qui déterminent le risque [37].

B. Risque accru de conséquences défavorables

1. Maladie hépatique chronique

En cas d'hépatopathie chronique quelle qu'en soit la cause, il est préférable d'éviter toute atteinte hépatique supplémentaire. Un risque plus élevé de maladie sévère lors d'hépatite A en cas d'hépatite chronique sous-jacente a été identifié par plusieurs études [38 à 41]. Les résultats sont quelque peu divergents (0 à 100%), notamment en raison d'un nombre relativement petit de patients étudiés, mais dans l'ensemble, une létalité plus élevée par hépatite fulminante est observée lors d'hépatite A en cas de maladie hépatique chronique sous-jacente. Cette létalité serait plus élevée lorsque la maladie hépatique sous-jacente est due à l'hépatite C que lorsqu'elle est due à l'hépatite B. L'infection aiguë est plus sévère lorsque le patient est plus âgé et lorsqu'il y a des signes histologiques d'hépatite chronique ou de cirrhose.

2. Immunodéficience

Il n'y a pas d'indication que l'hépatite A soit plus sévère chez les patients immunodéficients, que l'immunodéficience soit primaire, ou due au VIH, à une transplantation ou à une chimiothérapie anticancéreuse [42]. Cependant la durée d'excrétion du virus de l'hépatite A dans les selles et la durée de présence du virus dans le sang (virémie), peuvent être prolongées, ce qui peut accroître le potentiel de transmission à l'entourage [43, 44]. La durée de perturbation des tests hépatiques peut être prolongée également [44]. De plus, les anticorps anti-VHA peuvent rester indétectables malgré une infection persistante, ce qui peut retarder le diagnostic [45]. Il ne semble pas non plus que l'hépatite A aggrave la maladie sous-jacente: la virémie VIH et le taux de lymphocytes CD4 ne sont pas affectés [43]. Mais le traitement de la maladie de base peut être compliqué au cours d'une hépatite A en raison de perturbations de la fonction hépatique (affectant le métabolisme des médicaments, notamment antirétroviraux) et de symptômes tels que nausées et vomissements (affectant la prise des médicaments).

Prévention de l'hépatite A

A. Règles d'hygiène

Le respect des règles élémentaires d'hygiène est le principal moyen de prévention de la transmission de l'hépatite A (comme l'indique d'ailleurs la modification d'endémicité de cette maladie dans les régions industrialisées parallèlement à l'amélioration des conditions d'hygiène en général). Il s'agit des mesures suivantes: lavage des mains, particulièrement après utilisation des toilettes, avant la préparation d'aliments et avant de manger, usage non partagé de linge à usage intime (serviettes de toilette, literie...), lavage à l'eau chaude du linge et des ustensiles de cuisine, séparation des aliments crus potentiellement contaminés et des aliments cuits, bon état d'entretien des canalisations d'eau usées... Les fruits de mer et coquillages (moules, huîtres, et autres) provenant de zones contaminées devraient être consommés cuits (4 minutes à 85 à 90°C).

B. Vaccination

1. Caractéristiques et mode d'administration des vaccins

Un vaccin est disponible depuis 1992, à base de virus cultivé sur cellules humaines diploïdes, purifié, inactivé par formaldéhyde, adsorbé sur hydroxyde d'aluminium ou lié à des liposomes. L'administration se fait par voie intramusculaire. Une dose suffit à induire une immunité protectrice après environ 2 à 3 semaines [46]. Une seconde dose, au moins 6 à 12 mois après la première, est indiquée pour une protection de longue durée. Au-delà de 3 ans après une seule dose, la protection risque d'être insuffisante, mais il n'est jamais nécessaire de répéter 2 doses, quel que soit le temps écoulé depuis la 1^{ère} dose [47, 48]. La durée de protection après 2 doses est estimée à plus de 25 ans, probablement à vie [49, 50].

Le vaccin ne peut être administré que dès l'âge d'un an. En effet, avant cet âge, la dose et le schéma vaccinal optimaux, pour surmonter l'interférence

avec les anticorps transmis passivement par la mère, n'ont pas été déterminés.

Effectuer une sérologie avant la vaccination, pour déterminer si une immunité spécifique est déjà présente, n'est généralement pas nécessaire, mais peut être rentable, par exemple pour des personnes ayant passé leur enfance ou un séjour prolongé en zone de forte endémie, ayant une anamnèse compatible avec un antécédent d'hépatite A, ou âgées de plus de 50 ans.

Il n'y a pas de risque supplémentaire à vacciner une personne qui serait déjà immune.

Une sérologie après vaccination n'est pas indiquée étant donné le taux élevé de séroconversion après vaccination (95–98% après 1 dose, >99% après 2 doses). De plus, la sensibilité des sérologies standard pour la détection d'anticorps anti-hépatite A peut être trop faible pour détecter des taux d'anticorps bas mais cependant protecteurs.

2. Efficacité et tolérance

Le vaccin est sûr, bien toléré et immunogène chez 99% des vaccinés après 2 doses. L'efficacité du vaccin inactivé pour la prévention des manifestations cliniques de l'hépatite A est de 95% à 100% [51]. Les cas d'hépatite A après vaccination sont généralement atténués [51]. L'immunogénicité peut être réduite chez les personnes âgées [52, 53].

Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont les réactions au site d'injection (douleur 30 à 40%, rougeur ou tuméfaction 4 à 6%), jugées sérieuses dans moins de 0,5% des cas et des réactions systémiques non spécifiques (maux de tête, malaise, fièvre, nausées, vomissements, anorexie), de résolution spontanée et de courte durée (moins de 24 heures à 3 jours). Des manifestations neurologiques (encéphalite, syndrome de Guillain-Barré, névrite optique) ou inflammatoires (pancréatite, vasculite) ont rarement été rapportées en relation temporelle avec une vaccination contre l'hépatite A [54–56]; une association causale n'a pas pu être démontrée.

La sécurité et l'immunogénicité ont également été testées dans des groupes à risque: 1. les patients avec maladie chronique du foie, qui ont des taux de réponse similaires aux contrôles sains, bien qu'avec des titres d'anticorps (moyenne géométrique) inférieurs, et une réponse meilleure lorsque la maladie hépatique est moins avancée [57, 58]; 2. les usagers de drogues intraveineuses; 3. les immunosupprimés, qui peuvent avoir un taux de séroconversion et des titres d'anticorps plus bas en réponse au vaccin, et une meilleure réponse lorsque le taux de lymphocytes CD4 est plus élevé [59]. La vaccination contre l'hépatite A n'aggrave pas le cours de la maladie en cas d'hépatopathie chronique ou d'infection VIH.

Bien qu'il n'existe pas de données sur l'innocuité pendant la grossesse et l'allaitement, s'agissant d'un vaccin inactivé, il ne devrait pas y avoir de conséquence pour le fœtus. On considère donc qu'il peut et doit être administré pendant la grossesse lorsqu'il existe un risque d'exposition [60]. L'allaitement n'est pas une contre-indication.

La vaccination post-expositionnelle est efficace. Administré dans les 7 jours après l'exposition (ou le dévelop-

pement des symptômes chez le cas index), le vaccin peut prévenir la maladie ou en atténuer les symptômes [61, 62]. L'efficacité, selon une seule étude, serait de l'ordre de 79% (contre l'infection quelles qu'en soient les manifestations) [62].

3. Produits disponibles en Suisse

Havrix® (GlaxoSmithKline): Havrix 1440 (unités ELISA d'antigène) pour adultes dès 19 ans; Havrix-junior 720 pour enfants de 1 an à 18 ans révolus. Virus de l'hépatite A inactivé (souche HM 175), purifié par ultrafiltration et chromatographie.

Epaxal® (Berna-Biotech): 1 dose (0,5 ml) contient au moins 24 UI d'antigène du virus de l'hépatite A (souche RG-SB) lié à des IRIV (Immunopotentiating Reconstituted Influenza Virosomes); des molécules d'hémagglutinine de la surface du virus Influenza (5 µg/dose) sont appliquées sur la double membrane de liposomes lécithino-phospholipidiques.

Twinrix® (GlaxoSmithKline): vaccin combiné contre les hépatites A et B; 720 unités d'antigène du virus de l'hépatite A + 20 µg d'antigène HBs (antigène de surface du virus de l'hépatite B). Schéma en 2 doses pour enfants de 1 an à 15 ans (à 6–12 mois d'intervalle); schéma en 3 doses pour adultes dès 16 ans (0, 1, 6 mois).

Actuellement non disponible en Suisse: **Vaqta®** (Sanofi Pasteur MSD): Vaqta (50 unités d'antigène dans 1 ml) pour adultes (dès 18 ans), Vaqta K pro infantibus (25 unités d'antigène dans 0,5 ml) pour enfants de 1 à 17 ans.

4. Indications

a. Prévention primaire

Le vaccin contre l'hépatite A est indiqué en prévention primaire pour les groupes de population suivants (dès l'âge d'un an):

- **Voyageurs:** les voyageurs à destination de pays de moyenne et haute endémicité (liste régulièrement mise à jour sur le site de l'Organisation mondiale de la santé www.who.int/ith et sur celui de Safetravel www.safetravel.ch). En cas d'adoption d'un enfant dans un pays de moyenne ou haute endémicité, tous les membres de la famille devraient être vaccinés (pas seulement ceux qui se rendent dans le pays en

question): en effet, comme l'indiquent un petit nombre de déclarations, un enfant adopté peut être en période d'infection aiguë asymptomatique à son arrivée en Suisse.

Etant donné le temps d'incubation relativement long de l'hépatite A, une protection peut être obtenue même si le vaccin est administré juste avant le départ [63]. En cas d'utilisation du vaccin combiné Twinrix®, à partir de l'âge de 16 ans, 2 doses au moins doivent avoir été administrées avant le départ pour assurer une protection contre l'hépatite A, en raison du dosage réduit en antigène HA (un schéma accéléré est possible: 0, 7, 21 jours, avec une 4^e dose à 12 mois) [64].

- **Enfants originaires de pays de moyenne et haute endémicité** qui vivent en Suisse et qui retournent dans leur pays pour des séjours temporaires.
- **Consommateurs de drogues injectables**
- **Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes** (en dehors d'une relation stable)
- **Personnes** en contact professionnel étroit avec des consommateurs de drogues injectables (y compris personnel des prisons)
- **Personnes** en contact professionnel étroit avec des personnes en provenance de pays de moyenne et haute endémicité (requérants d'asile, réfugiés)
- **Travailleurs des canalisations et stations d'épuration**
- **Personnel de laboratoire** travaillant avec du virus de l'hépatite A ou avec des primates infectés par le virus de l'hépatite A ou manipulant des selles
- **Patients avec maladie hépatique chronique:** hépatite B, C ou autres hépatopathies chroniques, notamment candidats à transplantation hépatique.

b. Prévention secondaire

- **Après contact** étroit avec une personne présentant une hépatite A aiguë ou après exposition à une source potentielle du virus (par exemple à des aliments préparés par une personne présentant une hépatite A ou l'ayant développée dans les 2 semaines qui ont suivi), dans les 7 jours après l'exposition (ou le développement des symptômes chez le cas index).

- **Personnel et pensionnaires** d'institutions où un cas est survenu (crèches, institutions pour personnes handicapées, homes pour personnes âgées, casernes...), ainsi que leurs familles, le cas échéant [65].
- **En cas d'épidémie**, la vaccination de l'entourage des cas peut permettre d'interrompre ou d'abrégé l'épidémie [66–67].

c. Vaccin combiné contre les hépatites A et B

Le vaccin combiné contre les hépatites A et B est indiqué dans les cas où la protection contre les 2 types d'hépatite est souhaitée, par exemple:

- patients avec maladie hépatique chronique;
- consommateurs de drogues injectables;
- hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes;
- professions à risque;
- voyage en zone d'endémie pour un séjour de plus d'un mois en contact proche avec la population locale;
- personnes pour lesquelles le vaccin contre l'hépatite B est ou sera indiqué et qui prévoient un voyage en zone d'endémie pour l'hépatite A (adolescents, enfants, notamment originaires de zones d'endémie...).

Etant donné que les indications à la vaccination contre l'hépatite A recourent souvent celles de l'hépatite B (voir «Directives et recommandations n° 2»), il convient de considérer la vac-

ination combinée chaque fois que l'indication à vacciner contre l'une ou l'autre des hépatites est posée, essentiellement pour les groupes à risque, mais aussi pour la population générale (adolescents notamment), au vu de la fréquence des voyages dans les pays de haute endémicité.

Les vaccins contre l'hépatite A et le vaccin combiné contre les hépatites A et B ne sont pas remboursés par l'assurance obligatoire des soins en cas de maladie. La procédure de demande de prise en charge pour les groupes à risque est en cours.

5. Contre-indications

L'hypersensibilité connue au vaccin ou à l'un de ses composants, ou une réaction d'hypersensibilité sévère lors d'une administration antérieure, sont les seules contre-indications.

C. Immunisation passive

L'administration d'immunoglobulines spécifiques contre l'hépatite A peut également prévenir la maladie [68], mais celles-ci n'ont actuellement pratiquement plus d'indication. En prévention primaire, l'efficacité (68 à 75%) est clairement inférieure à celle du vaccin et la durée de protection est limitée (environ 4 mois, jusqu'à 12 mois avec une dose élevée [68]).

Les immunoglobulines spécifiques contre l'hépatite A actuellement disponibles en Suisse sont le Beriglobin® (Aventis-Behring SA) [69]. L'administra-

tion se fait par voie intramusculaire. La dose unique est de 0,02 ml par kg de poids corporel (0,06 ml/kg pour une protection prolongée).

Les immunoglobulines standard actuellement disponibles en Suisse (pour administration intraveineuse uniquement), préparées à partir de plasma poolé provenant de nombreux donneurs non sélectionnés pour leur taux d'immunoglobulines spécifiques, ont un taux d'anticorps variable, généralement inconnu et probablement faible contre le virus de l'hépatite A, ne permettant pas d'en recommander l'utilisation pour la prévention de cette infection.

L'indication des immunoglobulines spécifiques **en prophylaxie primaire** se limite maintenant aux situations où une protection est nécessaire et que le vaccin est contre-indiqué, ou que son efficacité est compromise, par exemple:

- hypersensibilité au vaccin,
- immunosuppression (non réponse au vaccin documentée),
- nourrisson de moins d'un an.

En **prophylaxie post-exposition**, dans les 14 jours après l'exposition, l'efficacité serait de l'ordre de 85% [70]. Cette indication aux immunoglobulines spécifiques se limite maintenant également aux situations où le vaccin est contre-indiqué ou son efficacité compromise (voir ci-dessus), ou lorsque le délai après l'exposition est compris entre 7 et 14 jours [69, 70].

Références

- Siegl G im Namen der SEVHEP. Hepatitis A-Virus-Infektion – Übersicht. Praxis 2003; 92:1659-73.
- Bell BP, Shapiro CN, Alter MJ, et al. The diverse patterns of hepatitis A epidemiology in the United States – implications for vaccination strategies. J Infect Dis 1998; 178: 1579-84.
- Forbes A, Williams R. Increasing age – an important adverse prognostic factor in hepatitis A virus infection. J R Coll Physicians Lond. 1988; 22: 237-9.
- Berge JJ, Drennan DP, Jacobs RJ, et al. The cost of hepatitis A infections in American adolescents and adults in 1997. Hepatology 2000; 31: 469-73.
- Office fédéral de la santé publique. Quelle est la létalité de l'hépatite A en Suisse ? Bulletin OFSP 1997; no 38: 4-5.
- Office fédéral de la santé publique. Epidémie d'hépatite A à Soleure. Souvenirs de voyage indésirables. Bulletin OFSP 2002; no 7: 112-5.
- Studer S, Joller-Jemela HI, Steffen R et al. Prevalence of hepatitis A antibodies in Swiss travelers. Eur J Epidemiol 1993; 9(1): 50-4.
- Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U et al. Health problems after travel to developing countries. J Infect Dis 1987; 156: 84-91.
- Mutsch M, Masserey Spicher V, Gut C and Steffen R. Hepatitis A Infections in Travelers, 1988 to 2004. Clin Infect Dis 2006; 42: 490-7.
- Frank C, Walter J, Muehlen M, et al. Large outbreak of hepatitis A in tourists staying at a hotel in Hurghada, Egypt, 2004 – orange juice implicated. Eurosurveill Wkly 2005; 10(6).
- Mutsch M, Tavernini M, Marx A, et al. Influenza virus infection in travelers to tropical and subtropical countries. Clin Infect Dis 2005; 40:1282-1287.
- Hall AJ. Hepatitis in travelers: epidemiology and prevention. Br Med Bull 1993; 49(2): 382-93.
- Steffen R, Kane A, Shapiro CN, et al. Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers. J Amer Med Assoc 1994; 272(11): 885-9.
- Steffen R. Hepatitis A in travelers: the European experience. JID 1995; 171(Suppl 1): S24-8.
- Van Herck K, Van Damme P, Castelli F et al. Knowledge, attitudes and practices in travel-related infectious diseases: the European airport survey. J Travel Med 2004; 11: 3-8.
- O'Donovan D et al. An outbreak of hepatitis A amongst injecting drug users. Epidemiol Infect 2001; 127: 469-73.
- Röhrig S, Grob PJ. Infektionen mit den Hepatitisviren HAV, HBV und HCV sowie mit dem Aidsvirus HIV bei Drogenabhängigen der Gassenszene Zürichs – eine Prävalenzstudie. Schweiz. Med. Wschr 1990; 120: 621-9.
- Lucht F, Berthelot P, Job P et al. Séroprévalence de l'hépatite virale A en France métropolitaine et chez les homosexuels et les toxicomanes intraveineux. La Presse Medicale 1996; 25:1141-3.
- Henning KJ, Bell E, Braun J, et al. A community-wide outbreak of hepatitis A: risk factors for infection among homosexual and bisexual men. Am J Med 1995; 29: 132-6.
- Nandawani R, Caswell S, Boag F et al. Hepatitis A seroprevalence in homosexual and heterosexual men. Genitourin Med 1994; 70: 325-8.
- Katz MH, Hsu L, Wong E, et al. Seroprevalence of and risk factors for hepatitis A among young homosexual and bisexual men JID 1997; 175: 1225-9.
- Office fédéral de la santé publique. Prévalence du VIH et comportements de protection et à risque auto-reportés chez les hommes homosexuels à Zurich en 1998. Bulletin OFSP 1999; no 49: 916-9.
- De Serres G, Laliberté D. Hepatitis A among workers from a waste water treatment plant during a small community outbreak. Occup Environ Med 1997; 54: 60-2.
- Cadilhac P, Roudot-Thoraval F. Seroprevalence of hepatitis A virus infection among sewage workers in the Parisian area, France. Eur J Epidemiol 1996; 12: 237-40.
- Brugha R, Heptonstall J, Farrington P, et al. Risk of hepatitis A infection in sewage workers. Occup Environ Med 1998; 55: 567-9.
- Doebbeling BN, Li N, Wenzel RP. An outbreak of hepatitis A among health care workers: risk factors for transmission. Am J Public Health 1993; 83:1679-84
- Vranckx R, Jacques P, Moens G. Prevalence of hepatitis A antibodies in a large sample of Belgian health care workers. Infection 1999; 27(4-5): 256-8.
- Pool CJM, Shakespeare AT. Immunity to hepatitis A in paediatric and nursery nurses. Occup Med 1996; 46(5): 361-3.
- Hurwitz ES, Deseda CC, Shapiro CN et al. Hepatitis infections in day care settings. Pediatrics 1994; 6: 1023-4.
- Jacques P, Moens G, Van Damme P, et al. Increased risk for hepatitis A among female day nursery workers in Belgium. Occup Med 1994; 44: 259-61.
- Jackson LA, Stuart WLK, Solomon SL, et al. Risk of infection with hepatitis A, B or C, cytomegalovirus, varicella or measles among child care providers. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 584-9.
- Massoudi MS, Bell BP, Paredes V et al. An outbreak of hepatitis A associated with an infected foodhandler. Public Health Rep 1999; 114:157-64.
- Koster D, Hofmann F, Berthold H, et al. Hepatitis A immunity in food-handling occupations. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9: 304-5.
- Laurichesse H, Henquell C, Gourdon F et al. Hepatitis A and B in persons with learning disabilities living in institutions: the need for vaccination. Infection 1998; 26: 133-4.
- Lee KK, Vargo LR, Le CT, et al. Transfusion-acquired hepatitis A outbreak from fresh frozen plasma in a neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 122-3.
- Hesla PE. Hepatitis A in Norwegian troops. Vaccine 1992;10(Suppl 1): S80-1.
- Levy IG, Gemill I, Ellis EC. Hepatitis A among men in a Canadian correctional facility. Can Commun Dis Rep 1993; 19: 17-21.
- Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. NEJM 1998; 338: 286-90.
- Mele A, Tosti ME, Stroffolini T. Hepatitis associated with hepatitis A superinfection in patients with chronic hepatitis C. NEJM 1998; 338: 1771.
- Helbling B, Renner EL, Kammerlander MR. Acute hepatitis A in patients with chronic hepatitis C. Ann Intern Med 1999; 131: 314.
- Pramoolsinsap C, Poovorawan Y, Hirsch P, et al. Acute hepatitis-A super-infection in HBV-carriers, or chronic liver disease related to HBV or HCV. Ann Trop Med Parasitol 1999; 93: 745-51.
- Fonquernie L, Meynard L, Charrois A, et al. Occurrence of acute hepatitis A in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 2001; 32: 297-9.
- Ida S, Tachikawa N, Nakajima A, et al. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on acute hepatitis A virus infection. Clin Infect Dis 2002; 34: 379-85.
- Costa-Mattioli M, Allavena C, Poirier AS, et al. Prolonged hepatitis A infection in an HIV-1 seropositive patient. J Med Virol 2002; 68: 7-11.

45. Burkholder BT, Coronado VG, Brown J, et al. Nosocomial transmission of hepatitis A in a pediatric hospital traced to an anti-hepatitis A virus-negative patient with immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 261-6.
46. Van Damme P, Mathel C, Thoelen S, et al. Single dose inactivated hepatitis A vaccine: rationale and clinical assessment of the safety and immunogenicity. *J Med Virol* 1994; 44: 435-41.
47. Landry P, Tremblay S, Darioli R and Genton B. Inactivated hepatitis A vaccine booster given \geq 24 months after the primary dose. *Vaccine* 2000; 19: 399-402.
48. Williams JL, Bruden DA, Cagle HH, et al. Hepatitis A vaccine: immunogenicity following administration of a delayed immunization schedule in infants, children and adults. *Vaccine* 2003; 21: 3208-11.
49. Van Herck K, Van Damme P, Lievens M and Stoffel M. Hepatitis A vaccine: indirect evidence of immune memory 12 years after the primary course. *J Med Virol* 2004; 72: 194-6.
50. Van Damme P, Banatvala J, Fay O, et al. Hepatitis A booster vaccination: is there a need? *Lancet* 2003; 362: 1065-71.
51. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994; 271: 1328-34.
52. Leder K, Weller PF, Wilson ME. Travel vaccines and elderly persons: review of vaccines available in the United States. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1553-66.
53. Genton B, d'Acremont V, Furrer HJ et al. Hepatitis A vaccines and the elderly. *Travel Med Infect Dis* 2006; 4: 303-12.
54. Blumenthal D, Prais D, Bron-Harlev E and Amir J. Possible association of Guillain-Barré syndrome and hepatitis A vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 586-8
55. Hughes PJ, Saadeh IK, Cox JP and Illis LS. Probable post-hepatitis A vaccination encephalopathy. *Lancet* 1993; 342: 302.
56. Bani-Sadr F, Gueit I and Humbert G. Vasculitis related to hepatitis A vaccination. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 596.
57. Lee SD, Chan CY, Yu MI, et al. Safety and immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *J Med Virol* 1997; 52: 215-8.
58. Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA and Fallon MB. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology* 2001; 34: 28-31.
59. Kemper CA, Haubrich R, Frank I et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in human immunodeficiency virus-infected patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2003; 187: 1327-31.
60. Duff B, Duff P. Hepatitis A vaccine: ready for prime time. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 468-71.
61. D'Hondt E, Purcell RH, Emerson SU, et al. Efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine in pre- and postexposure conditions in marmosets. *J Infect Dis* 1995; 171 (Suppl 1): S40-3.
62. Sagliocca L, Amoroso P, Stroffolini T et al. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1136-9.
63. Connor BA. Hepatitis A vaccine in last-minute traveler. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 10A: 58S-62S.
64. Nothdurft HD, Zuckerman J, Stoffel M, et al. Accelerated vaccination schedules provide protection against hepatitis A and B in last-minute travelers. *J Travel Med* 2004; 11: 260-2.
65. Bonanni P, Colombai R, Franchi G, et al. Experience of hepatitis A vaccination during an outbreak in a nursery school of Tuscany, Italy. *Epidemiol Infect* 1998; 121: 377-80.
66. Thorburn KM, Bohorques R, Stepak P, et al. Immunization strategies to control a community-wide hepatitis A epidemic. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 461-7.
67. Marks PJ, Fey RE, Parry JV, et al. Use of hygiene advice and active immunisation to control an outbreak of hepatitis A. *Commun Dis Public Health* 2001; 4: 158-62.
68. Lerman Y, Shohat T, Ashkenazi S, et al. Efficacy of different doses of immune serum globulin in the prevention of hepatitis A: a three-year prospective study. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 411-4.
69. Office fédéral de la santé publique. Immunisation passive post-expositionnelle. Supplément V (État: septembre 2004). Classeur – OFSP. «Maladies infectieuses: diagnostic et prévention»
70. Taliani G, Gaeta GB. Hepatitis A: post-exposure prophylaxis. *Vaccine* 2003; 21: 2234-7.