

## HEPATITES B, C ET E EN NOUVELLE-CALÉDONIE ETUDE SERO-EPIDEMIOLOGIQUE CHEZ LES APPELES DU CONTINGENT

O. BAUDUCEAU, A. BERLIOZ, Y. BUISSON

**RESUME** • Une étude a été conduite en Nouvelle-Calédonie chez les jeunes recrues du Service National afin d'étudier l'épidémiologie des hépatites virales B, C et E. Il s'agit d'une étude rétrospective ayant intéressé l'ensemble des jeunes gens de sexe masculin, des mois d'octobre 1998 à juin 1999, soit 351 individus. Des éléments anamnestiques ont été recueillis lors de la visite médicale d'incorporation. La recherche de marqueurs sérologiques viraux et un bilan hépatique ont été systématiquement réalisés. La prévalence de l'hépatite B qui a été observée est de 6,6 p. 100 de porteurs chroniques de l'antigène HBs. Le pourcentage global de sujets vaccinés était faible (17,9 p. 100). La prévalence des sujets, au moins porteurs de l'anticorps anti-HBc, était plus élevée dans les populations mélanésiennes et wallisiennes, respectivement 59,5 p. 100 et 49,2 p. 100, qui sont les moins bien vaccinées. Cette prévalence était également plus élevée dans la province du Nord et des Iles, avec respectivement 48,7 p. 100 et 75 p. 100. La mention d'antécédents familiaux à l'interrogatoire d'hépatite virale B était associée à un risque significatif d'infection. Aucun cas d'hépatite C n'a été dépisté. Six porteurs d'anticorps anti-VHE ont été détectés dont trois n'ont jamais quitté le territoire. La recherche d'ARN virale a toujours été négative. Cette enquête confirme la forte prévalence de l'hépatite virale B en Nouvelle-Calédonie et la nécessité d'une politique vaccinale élargie. Si l'hépatite C semble encore épargner le territoire, cette étude suggère que la circulation du virus de l'hépatite E ne peut être exclue.

**MOTS-CLES** • Hépatites - Nouvelle-Calédonie - Vaccination - Epidémiologie.

**HEPATITIS B, C AND E IN NEW CALEDONIA, EPIDEMIOLOGICAL FINDINGS OF SEROLOGICAL STUDY IN ARMY CONSCRIPTS**

**ABSTRACT** • A seroepidemiological study in army conscripts was carried out to collect data on hepatitis B, C, and E in New Caledonia. All young men recruited between October 1998 and June 1999 (n=351) were retrospectively included in study. Anamnestic data was obtained during the induction physical examination. Blood tests to detect viral markers and assessment of liver function were performed in all cases. The incidence of hepatitis B was 6.6 p. 100 of chronic carriers of HB antigens. The overall number of vaccinated subjects was low, i.e., 17.9 p. 100. The incidence of carriers presenting at least anti-HBc antibodies was higher in persons of Melanesian and Wallisian extraction, i.e. 59.5 p. 100 and 49.2 p. 100 respectively. This is logical since vaccination rates in these ethnic groups were lower. The incidence was also higher in the northern province and islands, i.e., 48.7 p. 100 and 75 p. 100. Mention of a family history of hepatitis B was a significant predictor of infection. No case of hepatitis C was found. Six carriers of anti-HVE were identified including three who had never left New Caledonia. Detection tests for viral RNA were negative in all cases. This study confirms the high incidence of hepatitis B in New Caledonia and the need for mass vaccination. Findings also suggest that the area may still be free of hepatitis C but the presence of hepatitis E cannot be ruled out.

**KEY WORDS** • Hepatitis - New Caledonia - Vaccination - Epidemiology.

Med. Trop. • 2000 • 60 • 167-170

Problème de santé publique majeur dans les pays industrialisés comme dans les pays en voie de développement, les hépatites virales sont les infections humaines à virus les plus répandues dans le monde. Si plus de 2 milliards d'individus étaient infectés par le virus de l'hépatite B en

1998 (1), la distribution géographique de cette endémie n'est pas homogène (2), les régions de forte prévalence étant essentiellement représentées par l'Afrique tropicale, l'Asie du sud-est et la Chine. Le virus de l'hépatite C (VHC) est cosmopolite et circule surtout au Japon, en Europe de l'est ainsi qu'en Afrique. On évalue à au moins 100 millions le nombre de porteurs dans le monde. Le virus de l'hépatite E (VHE), à transmission oro-fécale, est très répandu dans les pays en développement du sous-continent indien, du sud-est asiatique, d'Afrique et d'Amérique latine (3, 4).

Les départements et territoires d'Outre Mer français présentent des situations épidémiologiques intermédiaires ou transitionnelles entre les pays en développement et la France

• Travail de la Direction Intégrées du Service de Santé (O.B., Docteur en Médecine), de l'Institut Pasteur (A.B., Docteur en Médecine, Directeur Adjoint du Laboratoire de Biologie), Nouméa, Nouvelle-Calédonie, du Laboratoire de Biologie Clinique (Y.B., Professeur, Chef de Service) de l'Hôpital d'Instruction des Armées du Val-de-Grace, Paris, France.

• Correspondance : O. BAUDUCEAU, 16 rue Jean-Baptiste Clément, 77420 Champs sur Marne, France.

• Article reçu le 28/01/2000, définitivement accepté le 07/07/2000.

métropolitaine en ce qui concerne les hépatites virales. C'est le cas de la Nouvelle-Calédonie où les enquêtes précédentes ont démontré une circulation importante du virus de l'hépatite A (VHA) et du VHB (5, 6). Nous nous sommes efforcés de décrire l'épidémiologie actuelle des hépatites virales en Nouvelle-Calédonie par une étude intéressant les jeunes recrues du Service National. Il s'agit d'ailleurs de la dernière opportunité d'étudier une population d'appelés du contingent sur le Territoire en raison de la professionnalisation de l'Armée française.

Le territoire de Nouvelle-Calédonie est situé dans le sud-ouest de l'océan Pacifique. Selon un recensement effectué en 1996, la population calédonienne légale atteint 196 836 habitants. La composition ethnique de cette population est très diversifiée : 44,1 p. 100 des Calédoniens sont mélanésiens et 34,1 p. 100 d'entre eux sont d'origine européenne. Les Wallisiens représentent 9 p. 100 de la population. La société mélanésienne qui tend à évoluer vers un mode de vie « occidental », reste profondément marquée par la notion de groupe (ou de tribu) attaché à une terre. Le Territoire est découpé sur le plan administratif en 3 provinces : la Province Sud dont le chef lieu est Nouméa, comprenant 135 000 habitants (68 p. 100 de la population), la Province Nord avec 35 000 habitants et la Province des Loyautés riche de 18 000 habitants.

## ENQUETE ET RESULTATS

### Méthodes.

Cette étude s'est déroulée du mois d'octobre 1998 au mois de juin 1999. L'ensemble des jeunes gens, candidats au Service National, nés avant le 31 décembre 1978, ont été inclus dans notre série sans aucun critère d'exclusion, éliminant ainsi tout biais de recrutement. A l'occasion de la visite médicale d'incorporation, chaque individu a été interrogé, à l'aide d'un questionnaire sur les éléments suivants : date de naissance, ethnie, lieu d'habitation, nombre de personnes vivant sous le même toit et notion de vaccination anti-VHB. Les facteurs exposant à une contamination par les virus des hépatites ont été particulièrement recherchés : antécédents familiaux d'hépatite, antécédents de maladies sexuellement transmissibles (MST), antécédents transfusionnels, présence de tatouages, toxicomanie intraveineuse et notion d'injections antérieures intraveineuse ou intramusculaire.

Après accord de chaque sujet informé sur l'objet de cette étude, un prélèvement sanguin a été réalisé, permettant le dosage d'alanine amino-transférase (ALAT), d'aspartate amino-transférase (ASAT), de gamma-glutamyl-transpeptidase ( $\gamma$ -GT) et des phosphatases alcalines. L'antigène HBs (AgHBs), les anticorps anti-HBc (IgG et IgM), les anticorps anti-HBs, l'antigène HBe et les anticorps anti-HBe ont été recherchés (Laboratoires Abbott, Wiesbaden, Allemagne). Les individus porteurs de l'antigène HBs ont également bénéficié d'un dosage de l'ADN viral par hybridation en phase liquide (Laboratoires Murex). La détection des anticorps anti-VHC et anti-VHE par VHC version 3 et HEV EIA (Laboratoires Abbott, Wiesbaden, Allemagne) a été systématiquement réalisée. Les réactivités anti-VHC étaient validées par immunoblot (Inno-lia VHC, INGEN, Rungis, France). Chez les porteurs d'anticorps anti-VHE, une recherche d'ARN viral a été réalisée par PCR.

Les résultats ont été saisis sur le logiciel Microsoft Excel 3.0.a et exploités grâce au test statistique du Chi 2.

### Résultats.

#### • Caractéristiques de la population étudiée

L'ensemble des 351 individus inclus dans cette étude étaient des appelés du contingent. Il s'agissait d'une population exclusivement masculine, jeune, dont la moyenne d'âge était de  $20,9 \pm 1,4$  ans. Dans l'échantillon étudié, la proportion de Mélanésiens était de 66,9 p. 100, soit significativement plus importante que dans la population calédonienne ( $p < 0,001$ ). A l'inverse, l'ethnie européenne y était moins représentée (11,4 p. 100 ;  $p < 0,001$ ). Les personnels étudiés habitaient plus fréquemment les Iles Loyauté que l'ensemble de la population calédonienne (21,6 p. 100 ;  $p < 0,001$ ). Les habitants de la Province Sud étaient moins bien représentés dans notre échantillon (50,4 p. 100 ;  $p < 0,001$ ). Les sujets cohabitaient avec en moyenne 6 personnes  $\pm 2$  dans leur logement.

#### • Facteurs de risque pour les hépatites à transmission parentérale et statut vaccinal

Parmi les différents facteurs exposant à l'hépatite B étudiés, seule la mention d'antécédents familiaux à l'interrogatoire a été associée à un risque significatif d'infection par le VHB (Tableau I). Il convient de souligner que le pourcentage de patients d'anticorps anti-HBc positifs augmente de manière significative avec le nombre de personnes cohabitant sous le même toit : 44,7 p. 100 des patients vivant avec au maximum 5 personnes et 66,1 p. 100 de ceux vivant avec plus de 9 personnes ( $p < 0,01$ ).

Enfin, 33 p. 100 des patients se disaient vaccinés contre l'hépatite B, mais un grand nombre d'entre eux ne disposait pas de carnet de vaccination.

Tableau I - Etude des facteurs de risque de l'infection par les hépatites à transmission parentérale et du portage des anticorps anti-HBc chez les 351 appelés du contingent de Nouvelle-Calédonie de 1998 à 1999.

Facteurs de risque	Exposition aux facteurs de risque pour l'ensemble des sujets n (p. 100)	Exposition aux facteurs de risque chez les porteurs d'anticorps anti-HBc		Rapport de prévalence p. 100 (IC 95 %)
		Présence de facteurs de risque n	Absence de facteurs de risque n	
Antécédents familiaux d'hépatite B	10 (2,9)	9	166	9,49 (12-75,7)
Maladies sexuellement transmissibles	12 (3,5)	5	172	0,71 (0,2-2,3)
Transfusion sanguine	2 (0,6)	1	174	1,01 (0,1-16,3)
Tatouages	121 (34,5)	58	117	0,9 (0,6-1,4)
Toxicomanie intraveineuse	0	-	-	-
Injection intramusculaire ou intraveineuse	110 (31,3)	57	111	1,12 (0,7-1,8)
Plus de 9 personnes vivant sous le même toit	53 (21,3)	35	97	2,16 (1,1-3,9)

Tableau II - Répartition des profils sérologiques vis-à-vis de l'hépatite virale B chez 351 appelés du contingent de Nouvelle-Calédonie de 1998 à 1999.

Statut	n (p. 100)
Vierge <sup>(1)</sup>	112 (31,9)
Infecté <sup>(2)</sup>	23 (6,6)
Guéri et immunisé <sup>(3)</sup>	153 (43,6)
Vacciné <sup>(4)</sup>	63 (17,9)

<sup>(1)</sup> Antigène HBs, anticorps anti-HBs et anticorps anti-HBc négatifs.

<sup>(2)</sup> Antigène HBs et anticorps anti-HBc positifs, anticorps anti-HBs négatifs.

<sup>(3)</sup> Anticorps anti-HBc positifs, anticorps anti-HBs positifs ou négatifs, antigène HBs négatif.

<sup>(4)</sup> Antigène HBs et anticorps anti-HBc négatifs, et anticorps anti-HBs positifs.

### • Résultats des tests hépatiques

Les taux moyens d'ASAT et d'ALAT sont respectivement de 37,8 et 30,9 UI/L. Une augmentation ASAT et/ou ALAT supérieure à 2 fois la normale a été détectée chez 26 patients dont 2 porteurs de l'AgHBs (8,7 p. 100 des patients AgHBs positif). Les taux moyens de  $\gamma$ -GT et phosphatases alcalines atteignaient respectivement 23,7 et 169 UI/L. Aucun porteur de l'AgHBs ne présentait de cholestase.

### • Hépatite B

Pour cette étude, les profils sérologiques des sujets testés ont été classés en quatre groupes : vierges, infectés, guéris et vaccinés (Tableau II). Parmi les 23 sujets AgHBs positifs, 10 possédaient l'AgHBe et avaient un titre d'ADN du VHB > 5pg/mL (porteurs chroniques avec réplication), dix des anticorps anti-HBe et un titre d'ADN du VHB indétectable par hybridation directe (porteurs chroniques sans réplication). Un porteur d'AgHBs possédait des IgM anti-HBc, profil d'infection aiguë ou de réactivation. Un mutant pré-C a été détecté par la présence des anticorps anti-HBe associés à un titre d'ADN du VHB > 5pg/mL. La quantité de sérum prélevée s'est avérée insuffisante pour la caractérisation du profil sérologique de l'un des porteurs chroniques.

Les porteurs chroniques de l'antigène HBs étaient en majorité d'origine mélanésienne (86,9 p. 100) et vivaient le plus souvent en Province Sud (47,8 p. 100). La prévalence des anticorps anti-HBc chez les Mélanésiens et Wallisiens était respectivement de 59,5 et 49,2 p. 100 et de 5 p. 100 chez les sujets européens ( $p < 0,001$ ). L'étude des profils sérologiques en fonction du lieu de résidence a montré que 38,3 p. 100 des habitants de la Province Sud et 48,7 p. 100 de ceux vivant en Province Nord possédaient des anticorps anti-HBc. En revanche, le taux de patients porteurs d'anticorps anti-HBc positifs et habitant les Iles Loyauté, était significativement plus élevé avec à 75 p. 100 ( $p < 0,001$ ).

Un profil sérologique post-vaccinal a été observé chez 55 p. 100 des Européens, versus 11,9 p. 100 des Mélanésiens et 15,2 p. 100 des Wallisiens ( $p < 0,001$ ). De même, si une immunité vaccinale était présente chez 25,8 p. 100 des habitants de la Province Sud, elle n'était présente que chez 8,9 p. 100 des individus vivant en Province Nord et 9,2 p. 100 des habitants des Iles Loyauté ( $p < 0,001$ ). Néanmoins, 35,9 p. 100 des sujets estimant être vaccinés contre l'hépatite B et 12,7 p. 100 de ceux ne pensant pas l'être ont un profil sérologique de type immunité vaccinale ce qui relativise la fiabilité des données de l'interrogatoire quant aux antécédents vaccinaux.

### • Hépatite C et E

La recherche d'anticorps anti-VHC s'est avérée positive pour 3 patients, mais ces résultats n'ont pas été confirmés par le test Immunoblot. Des IgG anti-VHE ont été détectés chez 6 individus (1,7 p. 100). Parmi ces 6 patients, 3 avaient voyagé hors de Nouvelle-Calédonie au cours des années précédentes ; un seul d'entre eux évoquait des antécédents d'ictère. La recherche d'ARN viral dans le sérum par PCR est cependant restée négative dans tous les cas.

## DISCUSSION

La population calédonienne est constituée d'une mosaïque d'ethnies : Mélanésiens, Européens, Wallisiens, Asiatiques... Cette diversité apparaît dans l'échantillon étudié mais l'ethnie mélanésienne y est significativement plus représentée. La population étudiée vit majoritairement dans le Sud, région la plus peuplée du Territoire mais les habitants de la Province des Iles sont significativement plus nombreux. Enfin, en raison du mode de recrutement, notre échantillon diffère de la population masculine calédonienne par le jeune âge des individus ( $20,9 \pm 1,4$  ans).

L'hépatite B est un problème de santé publique en Nouvelle-Calédonie. Dans une enquête épidémiologique en 1981, Kube rski et Coll. ont étudié deux populations mélanésiennes vivant l'une sur l'île d'Ouvéa, l'autre sur la Grande Terre : 89,3 p. 100 des habitants d'Ouvéa sont porteurs d'anticorps anti-HBc contre 47,1 p. 100 de ceux vivant sur la Grande Terre (6). En 1987, l'étude de Gué lain et Coll. (5) concernait les femmes enceintes et donneurs de sang néocalédoniens. Dans ces deux populations, 1,1 p. 100 des Européens et 7,6 p. 100 des Mélanésiens étaient porteurs de l'AgHBs. Douze ans plus tard, les données de cette étude confirment la forte prévalence de l'hépatite B en Nouvelle Calédonie avec 6,6 p. 100 de porteurs chroniques chez les hommes âgés de 20 ans. L'absence d'amélioration par rapport à l'enquête de 1987 n'est pas surprenante. La mise en place, en 1989, de la vaccination obligatoire contre l'hépatite B (Délibération du Congrès du Territoire le 15 novembre 1989), ne concernait que les nourrissons. Ses effets chez les adultes de 20 ans ne seront donc pas perceptibles avant 2009. Malgré les dispositions pour généraliser la vaccination contre l'hépatite B, le pourcentage global de sujets vaccinés est faible (17,9 p. 100) et remarquablement inférieur à celui de la Métropole (65 p. 100 des adolescents de 13 à 15 ans pour 1994-1995) (7). La prévalence de l'infection par le VHB est plus élevée dans les populations mélanésienne et wallisienne qui sont les moins bien vaccinées. De même, les porteurs chroniques de l'AgHBs sont le plus souvent Mélanésiens (86,9 p. 100). Il s'agit en effet de l'ethnie la plus représentée dans notre série et la plus exposée. La poursuite d'une politique de vaccination systématique des nourrissons est donc nécessaire pour permettre une meilleure protection de la population (8, 9), d'autant que ne disposant pas de données sur l'âge d'acquisition de l'infection par le VHB, la pertinence d'une vaccination de rattrapage ne peut être établie.

La population européenne de Nouvelle-Calédonie vit essentiellement en Province Sud et dans les environs de Nouméa. L'infrastructure sanitaire y est plus développée, permettant un accès facile aux soins et les sujets y sont plus souvent vaccinés. De plus, la concentration de la population à proximité de Nouméa favoriserait le suivi médical. A l'inverse, en Province Nord et dans les Iles Loyauté, le taux de patients ayant été en contact avec le VHB est plus important. La moindre densité des infrastructures sanitaires et l'existence de foyers épidémiques familiaux entretenus par la vie en collectivité dans les tribus permettraient d'expliquer en partie ces différences.

L'analyse des facteurs exposant la transmission du VHB (Tableau I) sous-estime certainement la réalité, la part du non avoué (toxicomanie, MST) et du non connu de la personne (antécédents familiaux, injections, transfusion) étant probablement élevée. Le trafic de drogue à usage parentéral semble épargner le Territoire et ne constitue donc pas un facteur d'exposition au VHB. De même, seul un nombre très limité de jeunes patients a bénéficié de transfusions. L'existence de tatouages ou d'injections antérieures n'est pas liée à une exposition particulière à la contamination par le VHB. En revanche, il existe une relation significative entre un antécédent familial d'hépatite B allégué à l'interrogatoire et une exposition au VHB, malgré un probable biais de mémorisation. Il s'agit d'un argument supplémentaire en faveur de la transmission intra-familiale de l'hépatite B en Nouvelle-Calédonie. L'étude des données sérologiques en fonction d'une allégation de vaccination antérieure confirme la non fiabilité de l'interrogatoire. Ces faits témoignent cependant de la faible sensibilisation sur les risques de l'hépatite virale B et l'intérêt de la vaccination. Des campagnes d'éducation sanitaire apparaissent nécessaires.

L'absence de cas d'hépatite C dépistés au cours de cette étude témoignent de la faible prévalence de cette pathologie en Nouvelle-Calédonie. En 1995, sur 994 examens de dépistage réalisés à l'Institut Pasteur, dans le cadre de la sélection biologique des dons du sang gérés par le Centre de Transfusion Sanguine de Nouvelle-Calédonie, seuls 30 (3 p. 100) étaient positifs et 17 lors du dépistage (1,7 p. 100) étaient confirmés en immunoblot. En 1997, 1127 examens de dépistage étaient effectués ; 51 (4,5 p. 100) étaient positifs et 10 (0,9 p. 100) étaient confirmés en immunoblot. Il convient toutefois de rappeler que, dans toute population, la prévalence de l'infection par le VHC augmente avec l'âge. Or, cette étude ne concerne que la tranche d'âge 20 - 22 ans.

Cette enquête a permis d'obtenir les premières données sur la prévalence de l'hépatite E en Nouvelle-Calédonie. Parmi les sujets dépistés, trois n'ont pas quitté le Territoire, deux d'entre eux sont Mélanésiens et vivent en Province Nord et sur l'île de Lifou, le dernier est Wallisien et vit à Wallis. Aussi, la

circulation du VHE sur le Territoire doit être tenue pour probable et devra être confirmée par l'identification d'une souche de VHE par PCR à partir d'un produit biologique.

La forte prévalence de l'hépatite B en Nouvelle-Calédonie et la fréquence élevée de porteurs chroniques en font un véritable problème local de santé publique. Il existe d'importantes disparités de statut sérologique entre les ethnies, liées à des niveaux sociaux et des modes de vie différents ainsi que d'inégales possibilités d'accès aux structures sanitaires. La politique vaccinale actuelle menée depuis 1989 permet une diminution des contaminations périnatales et infantiles et l'élargissement de la vaccination aux enfants et aux pré-adolescents permettrait alors de faire décroître plus rapidement la transmission du VHB en Nouvelle-Calédonie (10, 11). L'hépatite C semble épargner le Territoire et on peut espérer que cet état de fait perdure grâce à l'efficacité de la veille transfusionnelle et l'absence de toxicomanie par voie veineuse. Enfin, cette enquête de séroprévalence suggère qu'il existe une circulation du VHE en Nouvelle-Calédonie.

## REFERENCES

- 1 - OMS - Programme élargi de vaccination (PEV) : manque de preuves de l'existence d'un lien entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques. *REH* 1997 ; **72** : 149-152.
- 2 - COUROUCE-PAUTY A.M., PLANCON A., SOULIER J.P. - Distribution of HBs Ag subtypes in the world. *Vox. Sang.* 1983 ; **44** : 197-211.
- 3 - NORDENFELT E. - Epidemiology of hepatitis delta virus and non A, non B hepatitis. *Scand. J. Infect. Dis.* 1990 ; **69 Suppl.** : 49-53.
- 4 - ZARSKI J.P., LEROY V., MAYNARD-MUET M. - Hépatites virales aigües A, B, C, D et E. *Rev. Prat.* 1998 ; **48** : 1609-1614.
- 5 - GUELAIN J., THEVENOT H., SCHILL H., NAPOLI D. - Carriage of HBs antigen in New-Caledonia Study according to ethnic group. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1987 ; **80** : 646-654.
- 6 - KUBERSKI T., LEGONIDEC G., GUSTID. et Coll. - Hepatitis B virus infections in Melanesians and Polynesians in New-Caledonia. *Am. J. Epidemiol.* 1981 ; **114** : 355-361.
- 7 - BERGER P., DENIS F., GOUDEAU A. et Coll. - Vaccination contre l'hépatite B en France. Bilan de la campagne de vaccination en 1995. *Rev. Prat.* 1995 ; **381** : 33-39.
- 8 - DOLAN S.A. - Vaccines for hepatitis A and B. The latest recommendations on safe and extended protection. *Postgrad. Med.* 1997 ; **102** : 74-80.
- 9 - LAILLE M., BRETHES B., MOREAU J-P. et Coll. - Trial of hepatitis B prophylaxis in children born to mother carrying HBs antigen in New Caledonia. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1988 ; **81** : 673-678.
- 10 - BERGER P., MICALLEF J., BARRAU K. et Coll. - Vaccination anti-hépatite B : après la décision du Secrétaire d'Etat à la Santé. *Presse Med.* 1999 ; **28** : 1702-1706.
- 11 - KERLEAU M., FLORIYA., NALPAS B. et Coll. - Cost-benefit analysis of vaccinal prevention of hepatitis B policy. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 1995 ; **43** : 48-60.