



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 403

Seroprevalence de l'hépatite virale a
a l'hôpital militaire d'instruction mohammed v
(etude sur 6 Mois)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Hajar CHAKIB

Née le 12 Juillet 1994 à Salé

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Hépatite A ; Séroprévalence; Vaccination

Membres du Jury :

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Rachid ABI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Hicham EL ANNAZ

Professeur de Virologie

Madame Hakima KABBAJ

Professeur de Microbiologie

Monsieur Abdelhakim OURRAI

Professeur de Pédiatrie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



قالوا سبحاننا لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAARFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

**Enseignant militaire*

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

**Enseignant militaire*

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie - [Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

**Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

****Enseignant militaire***

Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

**Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *

Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie

**Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahdi
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad
Pr.BENSGHIR Mustapha *
Pr.BENYAHIA Mohammed *
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID Ahmed Salim*
Pr.BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr.CHAIB Ali *
Pr.DENDANE Tarek
Pr.DINI Nouzha *
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.ELFATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAOUDI Rachid *
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLOUFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade
Pr.IMANE Zineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima
Pr.KADIRI Mohamed *
Pr.LATIB Rachida
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie

**Enseignant militaire*

Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali *

Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

Juin 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI EL Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL *	Anatomie Pathologique

**Enseignant militaire*

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUEH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

**Enseignant militaire*



DÉDICACES





À ma très chère mère

Ma source éternelle de pureté, de patience, de tendresse et de sacrifice. Ta bénédiction a été mon appui au long de mon cursus et ma vie.

Par ces quelques tendres mots d'amour je voudrais te remercier, je ne pourrais JAMAIS exprimer ma grande affection, ma profonde reconnaissance, et mon respect infinis.

Tu étais là : constante et forte, ma consolatrice, inébranlable, mon réconfort, ma plus belle certitude, mon inspiration et mon guide dans l'existence.

J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices.

Tu es une source pure et claire de gentillesse, j'ai de la chance d'avoir une maman comme toi. Je t'aime d'un amour inconditionnel.

Que Dieu, te protège pour moi et t'accorde longue vie, joie,

Et santé.





À mon cher père

Tu es un exemple par ton honnêteté et tes bonnes qualités.

En témoignage de brut d'années d'encouragement.

Pourriez-vous trouver dans ce travail le fruit des années d'efforts et de peines.

En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, mon profond amour.

Puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé et bonheur.





À mon très cher mari DAHBI Achraf

Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon amour et mon attachement à toi.

Depuis le jour de notre rencontre, tu n'as jamais arrêté de me soutenir et de m'épauler. Tu me voulais toujours la meilleure.

Ton amour ne m'a procuré que confiance et stabilité.

Tu as partagé avec moi les meilleurs moments de ma vie, aux moments les plus difficiles de ma vie, tu étais toujours à mes côtés,

Je te remercie de ne m'avoir jamais déçue.

Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect.

Je remercie le bon dieu qui a croisé nos chemins.

Puisse le bon dieu nous procure santé et longue vie.





À ma sœur Fatima Zahra

J'étais et je serais toujours reconnaissante d'avoir une sœur comme toi dans ma vie.

Merci de créer des souvenirs, des fous rires, des moments précieux qui ne sont rien qu'à nous deux, aussi banals soient-ils, ils sont indispensables à mes yeux.

Merci pour ton amour sincère, ton support et tes encouragements. Je t'aime énormément.

À mon frère Youness

J'exprime ma gratitude à tous les beaux souvenirs qu'on a passé ensemble mon frère,

Tu es là pour me protéger et d'être un ami fidèle qui n'attend rien en retour

Tu m'as toujours soutenu, et encouragé.

Mais sache que je le serais aussi toujours pour toi.

Que Dieu consolide et protège notre fraternité encore plus.





À ma meilleure amie el Moatassim Intissar

Je suis chanceuse de t'avoir à mes côtés pendant toutes ces années. Tu as su m'apporter joie, amour et bonheur.

Tu m'as supporté dans tous mes états.

Hommage à l'amitié qui nous a uni et les merveilleux moments que nous avons passé ensemble durant ces années, je te dédie cette thèse et je te souhaite une vie comblée de bonheur, d'amour, de santé, et de succès.

Je t'aime.

À mes chères amies Benkaddour Rania et Maalal Naila

Je ne peux pas trouver les mots exacts pour vous montrer mon respect et mon amour, vous êtes mes sœurs, mes confidentes, et mes amies sur qui je peux compter.

J'exprime envers vous une profonde reconnaissance, admiration,

Et attachements inconditionnels.

Je vous aime.





Je dédie cette thèse,

A Tous Mes collègues et Mes enseignants au long de mes années d'études.

A toutes les personnes qui faisait partie à la finalisation et réalisation de ce travail.

À tous mes confrères qui ont choisi cette noble tâche de diminuer et soulager les souffrances des gens.





REMERCIEMENTS





À Notre Maitre et Président de Thèse
Monsieur le professeur GAOUZI Ahmed
Professeur en pédiatrie

*Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de
notre thèse.*

*Nous vous remercions de votre disponibilité et nous vous sommes très
reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Nous avons bénéficié,
au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis.*

*Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que
votre compétence.*

*Veillez, cher maitre, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute
considération et notre profond respect.*





À Mon maître et Rapporteur de Thèse

Monsieur le Professeur ABI Rachid

Professeur de virologie

Ce fût un grand honneur pour moi que d'être encadrée par vous tant pour vos qualités professionnelles incontestables que pour votre soutien.

Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances, votre disponibilité et vos grandes qualités humaines.

Veillez, cher Maître, trouver dans ce travail le témoignage de mon respect

Et ma gratitude.





À Mon Maître et Juge de Thèse

Monsieur le Professeur EL ANNAZ Hicham

Professeur en virologie

Vous nous faites l'honneur d'être parmi nos juges.

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'aide que vous nous avez apportée à
l'élaboration de ce travail.*

Veillez accepter, cher Maître, l'expression de ma gratitude, mon respect.





À Mon Maître et Juge de Thèse

Madame le Professeur KABBAJ Hakima

Professeur en Microbiologie

Nous sommes heureux de vous compter parmi nos juges

*Puisse ce modeste travail représenter mon profond respect et témoigner de mon
estime la plus sincère.*





À Mon Maître et Juge de Thèse

Monsieur le Professeur OURRAI Abdelhakim

Professeur en Pédiatrie

Vous nous faites l'honneur d'être parmi nos juges.

*Veillez accepter, cher Maître, l'expression de mon profond respect et ma grande
considération.*





LISTE DES ABRÉVIATIONS



Abréviations

Ac	: Anticorps
ARN	: Acide ribonucléique
CMIA	: Test immunologique microparticulaire par chimiluminescence
EDTA	: Acide éthylène diamine tétra-acétique
eIF4G	: Facteur d'initiation eucaryote 4G
ELISA	: De l'anglais « enzyme-linked immunosorbent assay »
HAVCR1	: Le récepteur cellulaire 1 du virus de l'hépatite A
HLA	: Les antigènes des leucocytes humains
HMIMV	: Hôpital militaire d'instruction Mohamed V de rabat
HVA	: Hépatite virale A
IgM	: Immunoglobulines M
IRES	: Site d'entrée ribosomique interne
MVB	: Corps multivésiculaires
NK	: Cellules tueuses naturelles
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PNI	: Programme national d'immunisation
PRR	: Récepteurs de reconnaissance de pathogènes cytoplasmiques
PtdSer	: Phosphatidylsérine
RT-PCR	: La réaction de polymérisation en chaîne par transcription inverse
VHA	: Virus de l'hépatite A
VHE	: Virus de l'hépatite E



***LISTE
DES ILLUSTRATIONS***



Liste des Figures

Figure 1: centrifugeuse utilisée (a) et la chambre de test (b) (photos prises au laboratoire de virologie de l'HMIMV)	9
Figure 2: Les tubules aliquotes (a) et sérums conservés au réfrigérateur (b) à +4°C (photos prises au laboratoire de virologie de l'HMIMV)	10
Figure 3: Principe du test CMIA	12
Figure 4 : Automate Architect (Abbott) utilisé au laboratoire de virologie de l'HMIMV	14
Figure 5 : Réactifs utilisés pour la recherche Acs anti-VHA conservés à +4°C (photo prise au laboratoire de virologie de l'HMIMV).	15
Figure 6: Répartition des cas de l'hépatite A selon l'âge.	18
Figure 7: Répartition selon le sexe	18
Figure 8: Distribution par mois des cas de l'hépatite A.	19
Figure 9: Structure du VHA	23
Figure 10: Images au microscope électronique de virions quasi-enveloppés à coloration négative (VHAe) (panneaux i - iv) et de virions nus, non enveloppés de 27nm (panneau v) récupérés à partir de fluides surnageants de cellules Huh-7.5 infectées	24
Figure 11: Génome du virus de l'hépatite A. Les régions couramment amplifiées pour le diagnostic direct et le typage sont signalées	26
Figure 12: Organisation du génome, les composants de la structure des protéines, et la structure globale du VHA	27
Figure 13: la réplication de l'ARN viral	37
Figure 14: Microscopie confocale à fluorescence montrant l'ARN viral et les protéines de capsid dans le virus de l'hépatite A (HAV) -Cellules infectées	39

Figure 15: cycle de réplication du VHA	41
Figure 16: Enveloppement et Sortie virale.	41
Figure 17: Principales régions à risque pour la transmission du VHA	48
Figure 18: Les différents niveaux d'endémicité de l'hépatite virale A dans le monde	51
Figure 19: Carte mondiale montrant les modèles d'endémicité prévalant dans différents pays au cours des années 1990, 2005 et 2015. Les cartes des années 1990 (a) et 2005 (b) sont basées sur les données de Jacobsen et Wiersma [84]. c) Données basées sur une extrapolation de ces données à l'année 2015, en supposant que le taux annuel de variation des taux de séroprévalence par âge est resté inchangé. Les couleurs représentent différents modèles d'endémicité en fonction de l'âge en années auquel 50% de la population a une positivité au virus anti-hépatite A (VHA) [rouge foncé : très forte endémicité (<5 ans) ; rouge clair : endémicité élevée (5–14 ans) ; bleu clair : endémicité intermédiaire (15 à 34 ans) ; bleu foncé: faible endémicité (> 50 ans)	53
Figure 20: les différents stades de l'hépatite A et la durée de chaque phase	56
Figure 21: Histoire Naturelle de l'hépatite virale A.....	59
Figure 22: la séroprévalence de l'hépatite virale A dans plusieurs pays. Critères (OMS) : élevée : >70%, intermédiaire : entre 15% et 70%, modérée : entre 5% and 15% and faible : < 5%. Et/ou : élevée (90% de séropositivité à l'âge de 10 ans), intermédiaire (90% à 15 ans, avec <50% à 10 ans), faible (50% à 30 ans, avec <50% à 15 ans), et très faible (<50% à 30 ans)	77
Figure 23: La distribution par mois des cas d'hépatite virale A en France selon la déclaration obligatoire, 2006-2009.....	80
Figure 24: Séroprévalence selon l'âge (étude SOMIPEV2016)	82
Figure 25: Séroprévalence du HVA par classe d'âge.....	85

Liste des tableaux

Tableau I: Répartition selon le sexe	18
Tableau II: localisations géographiques des différents génotypes du VHA	28
Tableau III: Stabilité du HVA face à plusieurs agents physique et chimique	31
Tableau IV: l'efficacité du traitement par moyens chimiques des eaux en présence du virus de l'hépatite A.	43
Tableau V : les traitements aidant d'avoir 4 réductions décimales du titre infectieux du HVA dans les aliments	44
Tableau VI: l'incidence et le pourcentage asymptomatique du VHA par tranche d'âge	56
Tableau VII: Comparaison des résultats des études faites à l'échelle internationale..	76
Tableau VIII: Séroprévalence du HVA par classe d'âge.....	84



SOMMAIRE



INTRODUCTION ET OBJECTIF DE L'ETUDE	1
HISTORIQUE	4
MATÉRIELS ET MÉTHODES	7
I. Période, lieu et type de l'étude.....	8
II. Critères d'inclusion	8
III. Méthodologie.....	8
1. Phase pré-analytique.....	8
1.1 Prélèvements	9
1.2 Transport et conservation.....	10
2. Analyse des échantillons.....	11
RESULTATS	16
I. Caractéristiques démographiques	17
1. Age	17
2. Sexe	18
II. Séroprévalence de l'hépatite virale A	19
1. Prévalence	19
2. Période	19
DISCUSSION	20
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	21
I. Propriétés virales	22
1. Taxonomie.....	22
2. Structure du virus.....	22

3. Génome	25
4. Génotypes.....	28
5. Propriétés physico-chimiques	29
6. Cycle de réplication	32
6.1 Attachement et Entrée cellulaire	32
6.2 Fusion et libération du génome viral	33
6.3 La traduction.....	34
6.4 La synthèse des protéines virales	35
6.5 Assemblage viral	38
6.6 Enveloppement et sortie virale	40
II. Epidémiologie	42
1. Réservoir	42
2. Modes de transmission	42
3. Sujets à risque.....	45
4. Répartition géographique.....	46
III. Physiopathologie	54
IV. Manifestations cliniques	57
1. Chez l'adulte	57
2. Chez l'enfant	62
3. Chez la femme enceinte	63
4. Chez les immunodéprimés	63
V. Diagnostic virologique	64

1- Diagnostic direct	64
2- Diagnostic indirect	65
VI. Traitement	67
VII. Prévention & vaccination	69
1- Mesures d'hygiène	69
2- Vaccination	69
2-1 Indications	70
2-2 Les vaccins disponibles	71
2-3 Schéma vaccinal	71
2-4 Contre-indications	72
DISCUSSION ET INTERPRETATION DES RESULTATS	73
I. Prévalence	74
II. Période	79
III. Facteurs démographiques	81
1. Sexe	81
2. Age	82
IV. Synthèse et perspectives	87
V. Limites de notre étude	88
CONCLUSION	89
RÉSUMÉS	91
BIBLIOGRAPHIE & WEBOGRAPHIE	95



INTRODUCTION ET OBJECTIF DE L'ETUDE



L'hépatite A est une inflammation aiguë du foie, causée par l'infection par le virus de l'hépatite A (VHA). La maladie est habituellement limitée. À l'échelle mondiale, on estime à faire chaque année 126 millions de cas d'hépatite aiguë et 35000 décès [1]. L'épidémiologie de cette maladie a changé au cours des deux dernières décennies dans plusieurs pays en développement [2].

Le VHA est un virus exclusivement humain, excrété dans les selles des sujets infectés et très résistant aux procédés de transformation des aliments habituellement utilisés pour inactiver et/ou éliminer les agents pathogènes bactériens. La circulation de ce virus dans l'environnement se fait essentiellement par l'ingestion par des personnes non infectées (ou non vaccinées) d'eau ou d'aliment contaminé par des matières fécales des personnes infectées. Cette infection est particulièrement liée à la disponibilité insuffisante d'eau et d'aliments propres à la consommation, à l'insuffisance de l'assainissement, à une mauvaise hygiène individuelle et à la pratique du sexe oral et anal [3].

Contrairement aux hépatites virales C et B, l'hépatite A n'est pas responsable de maladie hépatique chronique et constitue la première cause des hépatites virales aiguës. Son issue est rarement fatale, et généralement la plupart des sujets qui contractent une hépatite virale A en guérissent totalement, tout en étant immunisés à vie. Pourtant, un nombre faible de personnes infectées par le VHA leurs états s'aggrave et peuvent mourir d'une hépatite fulminante [3].

En 2016 l'OMS a estimé que dans le monde, 7 134 personnes étaient décédées à cause d'une hépatite virale A, (soit 0.5% de la mortalité due aux hépatites virales).

De nombreux rapports ont été publiés dans le monde sur l'épidémiologie de l'infection par le VHA : la faible prévalence de l'infection dans les pays occidentaux a entraîné une baisse générale de l'immunité dans cette population, contrairement aux pays moins développés où cette prévalence est beaucoup plus importante.

Selon l'OMS, le Maroc est considéré comme un pays de haute endémicité ou plus de 90% des adultes étaient considérés immunisés.

En effet, cette maladie peut avoir des effets économiques et sociales considérables dont il faut souvent plusieurs semaines jusqu'aux plusieurs mois, pour que les sujets atteints puissent rentrer à leur travail, à l'école, ou à leurs activités régulières. Pourtant, grâce à la disposition d'un vaccin avec une efficacité sûre, et le bon approvisionnement d'eau potable, une meilleure sécurité sanitaire d'aliments, le bon développement des installations d'assainissement et le lavage des mains on a pu combattre et cerner cette maladie. Cela n'empêche pas que le virus circule de façon épidémique dans le monde, en ayant tendance à des récurrences cyclique.

L'objectif de notre étude était d'évaluer la séroprévalence de l'hépatite virale A chez une population d'étude à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat (HMIMV), et de déterminer le profil épidémiologique de cette population autant plus que l'épidémiologie de l'hépatite A au Maroc est largement méconnue. Ainsi, ce travail permettra de souligner le rôle de la vaccination contre le VHA et l'importance de son inclusion dans le programme national d'immunisation (PNI).



HISTORIQUE



Les premières descriptions de l'hépatite (ictère épidémique) sont généralement attribuées à Hippocrate, et le VHA a d'abord été visualisé par microscopie immuno-électronique dans des suspensions d'échantillons fécaux prélevés sur des volontaires humains infectés [4,5].

Les épidémies de jaunisse, probablement l'hépatite A, ont été signalés dans les 17e et 18e siècles, en association avec des campagnes militaires [5].

Dans les années 1940, l'identification initiale de l'hépatite A (anciennement dénommée hépatite infectieuse) et du virus en cause a suivi des années de recherches antérieures et une étude épidémiologique qui avaient défini de nombreuses caractéristiques cliniques de la maladie, la transmission oro-fécale, et sa différence de l'hépatite B autrement connu « l'ictère sérique homologue », qui a une longue période d'incubation [4,5].

Dans les années 1970, l'identification du virus, et le développement de tests sérologiques ont permis de différencier l'hépatite A d'autres types d'hépatites non-B [5].

Entre-temps, des progrès continus dans la propagation de la culture cellulaire de VHA et le développement de méthodes pour une inactivation réussite du virus ont conduit à la production et à l'homologation de vaccins sûrs et très efficaces pour la prévention de l'hépatite A au début des années 1990 [4,6,7].

Jusqu'en 2004, l'hépatite A était le type d'hépatite le plus fréquemment rapporté aux États-Unis. À l'ère pré-vaccinale, les principales méthodes utilisées pour la prévention de l'hépatite A étaient des mesures d'hygiène et de protection passive avec des immunoglobulines (Ig). La mise au point d'une technique de

culture cellulaire du virus (Provost et Hilleman, 1979) a permis le développement de différents vaccins anti-VHA, qui ont été autorisés en 1995 et 1996. Ces vaccins offrent une protection efficace et à long terme contre le virus de l'hépatite A (VHA) [5].

Les similitudes entre l'épidémiologie de l'hépatite A et la poliomyélite suggèrent qu'une vaccination généralisée des populations sensibles appropriées peut réduire considérablement l'incidence de la maladie, éliminer la transmission du virus et, finalement, éliminer l'infection par le VHA [5].



MATÉRIELS ET MÉTHODES



I. Période, lieu et type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive, réalisée sur une période de six mois, entre Juin et Décembre 2017. L'étude a été menée au laboratoire de virologie de l'HMIMV de Rabat.

II. Critères d'inclusion

La population cible concernait un total de 221 patients hospitalisés ou en consultation externe, chez qui l'infection au VHA a été suspectée sur la base d'arguments clinico-épidémiologiques.

III. Méthodologie

Le diagnostic de l'hépatite A aigüe a été réalisé par la détection des IgM anti-VHA. Ces IgM peuvent être détectées au début d'apparition de la symptomatologie clinique chez la majorité des patients. Dans de rares cas, le test peut être négatif au tout début de la phase d'état, mais se positive habituellement dans la semaine suivante. Les IgM anti-VHA peuvent persister plus de six mois après le début des symptômes, ils peuvent donc être détectables chez des sujets ayant normalisé leur taux de transaminases. (Voir diagnostic virologique)

1. Phase pré-analytique

La phase pré-analytique du virus de l'hépatite A est une phase indispensable conditionnant les résultats biologiques. Elle est basée sur l'exécution de toutes les manipulations avant d'analyser les échantillons et doit être adaptée au guide de bonne exécution des analyses (GBEA).

1.1 Prélèvements

Après le recueil des informations, les prélèvements ont été réalisés sur un tube sec avec une fiche de renseignements relatifs à l'âge, sexe, la date et renseignements cliniques. Un échantillon de sang de 5 ml prélevé par ponction veineuse a été mélangé avec de l'EDTA, laissé coaguler à température ambiante. Tous les échantillons recueillis ont été centrifugés à grande vitesse environ 4000 rpm pendant 20 min afin d'obtenir un sérum surnageant clair.

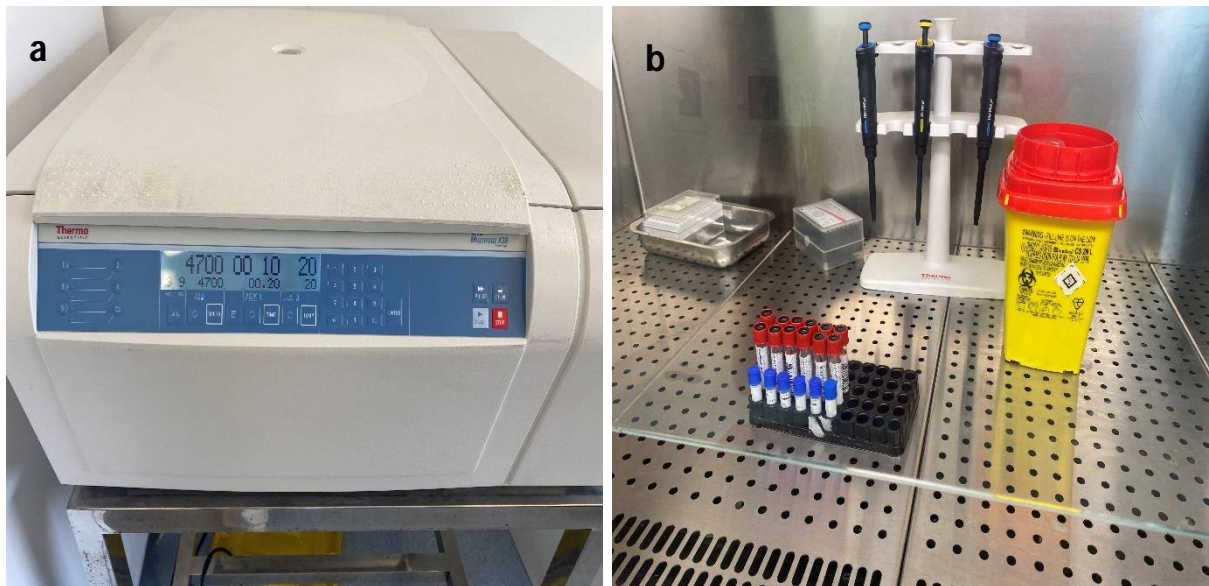


Figure 1: centrifugeuse utilisée (a) et la chambre de test (b) (photos prises au laboratoire de virologie de l'HMIMV)

1.2 Transport et conservation

Les prélèvements sanguins sont stables pour une durée de 24h à une température ambiante (sur un tube sec ou un tube EDTA). Les tubes doivent être transportés au laboratoire à une température ambiante de 15 à 25°C. Le sérum obtenu est divisé en deux aliquotes, l'un est conservé à +4 °C pour les tests sérologiques (de plus d'un jour), et l'autre conservé à -20 °C (jusqu'à un an) pour les dosages ultérieurs, notamment les tests moléculaires.

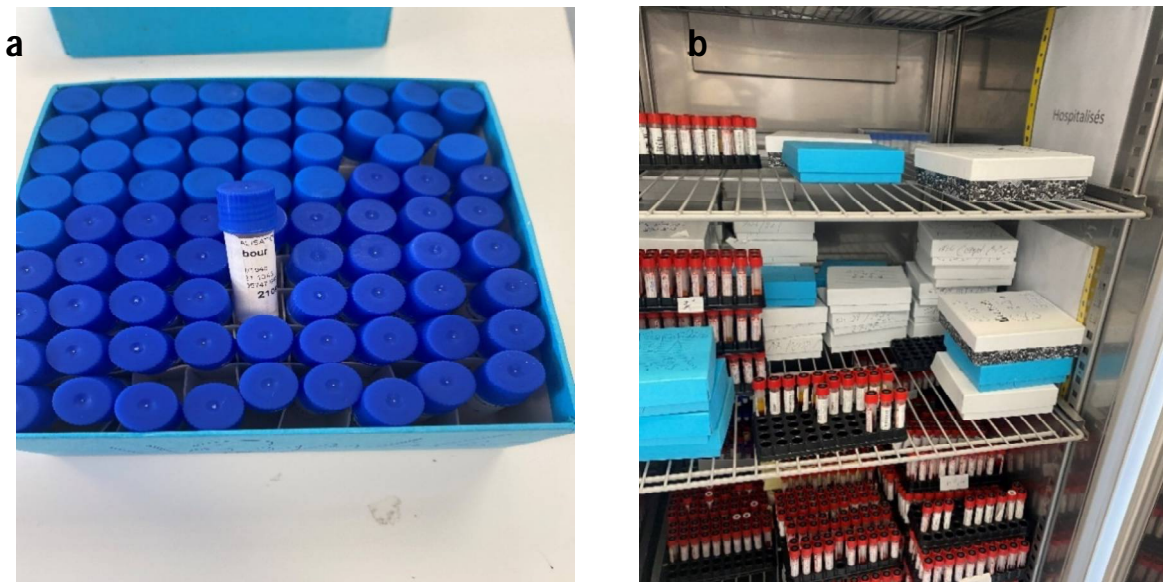


Figure 2: Les tubules aliquotes (a) et sérums conservés au réfrigérateur (b) à +4°C (photos prises au laboratoire de virologie de l'HMIMV)

2. Analyse des échantillons

Ensuite, les échantillons ont été analysés sur le système Architect qui est un immunoanalyseur entièrement automatisé des services de diagnostic d'Abbott :

❖ **Test immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) :**

C'est la technique de référence de notre étude, elle représente la forme modifiée et avancée de la technique du dosage immuno-enzymatique ELISA. Le dosage par l'automate ARCHITECT (Abbott) est un dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) pour la détection qualitative des anticorps dirigés contre les protéines du génome du VHA. (HAV Ab-IgM Reagent Kit sur Architect i 2000. Abbott).

Principes de la technique

Les méthodes CMIA permettent d'identifier les antigènes et les anticorps associés aux infections hépatiques virales. Dans la réaction finale, les conjugués antigène-anticorps liés marqués à l'acridinium sont utilisés pour générer un signal chimiluminescent.

Le principe de la chimiluminescence est le marquage des anticorps par des composés chimiluminescents, capables, en présence du carboxamide d'acridinium, de produire de la lumière proportionnellement à la concentration en antigène.

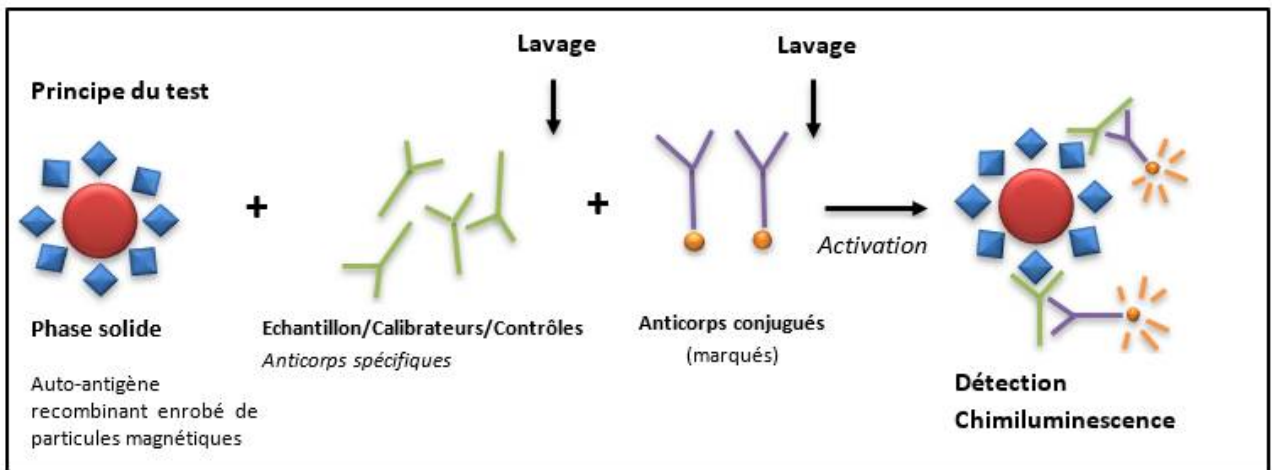


Figure 3: Principe du test CMIA

Résultats et interprétation

Le test calcule le résultat sur la base du rapport **E/VS**.

E/VS = URL (Unité Réduite de Lumière) de l'Echantillon / Valeur URL Seuil.

- Calcul de la *valeur seuil* :

- Valeur URL moyenne du calibrateur 1 x 0,074 = Valeur URL seuil

Les échantillons dont la valeur E/VS est inférieure à 1,00 sont considérés comme négatifs.

Les échantillons dont la valeur E/VS est supérieure ou égale à 1,00 sont considérés comme réactifs et doivent être réanalysés en double.

La spécificité et la sensibilité globales de cette méthode sont respectivement 99.6% et 99.7%.



Figure 4 : Automate Architect (Abbott) utilisé au laboratoire de virologie de l'HMIMV



Figure 5 : Réactifs utilisés pour la recherche Acs anti-VHA conservés à +4°C (photo prise au laboratoire de virologie de l'HMIMV).



RESULTATS



I. Caractéristiques démographiques :

1. Age :

Dans notre étude la médiane d'âge était de 11 ans avec des extrêmes allant de 1 à 21 ans. L'analyse de la répartition des cas d'hépatite A selon les différentes tranches d'âge a montré une augmentation du taux de séropositivité avec l'âge : passant de 15,6% entre 6 et 10 ans, à 29% entre 10 et 15 ans et atteignant 35% chez les patients âgés entre 15 et 21 ans. Comme le montre le graphique 1.

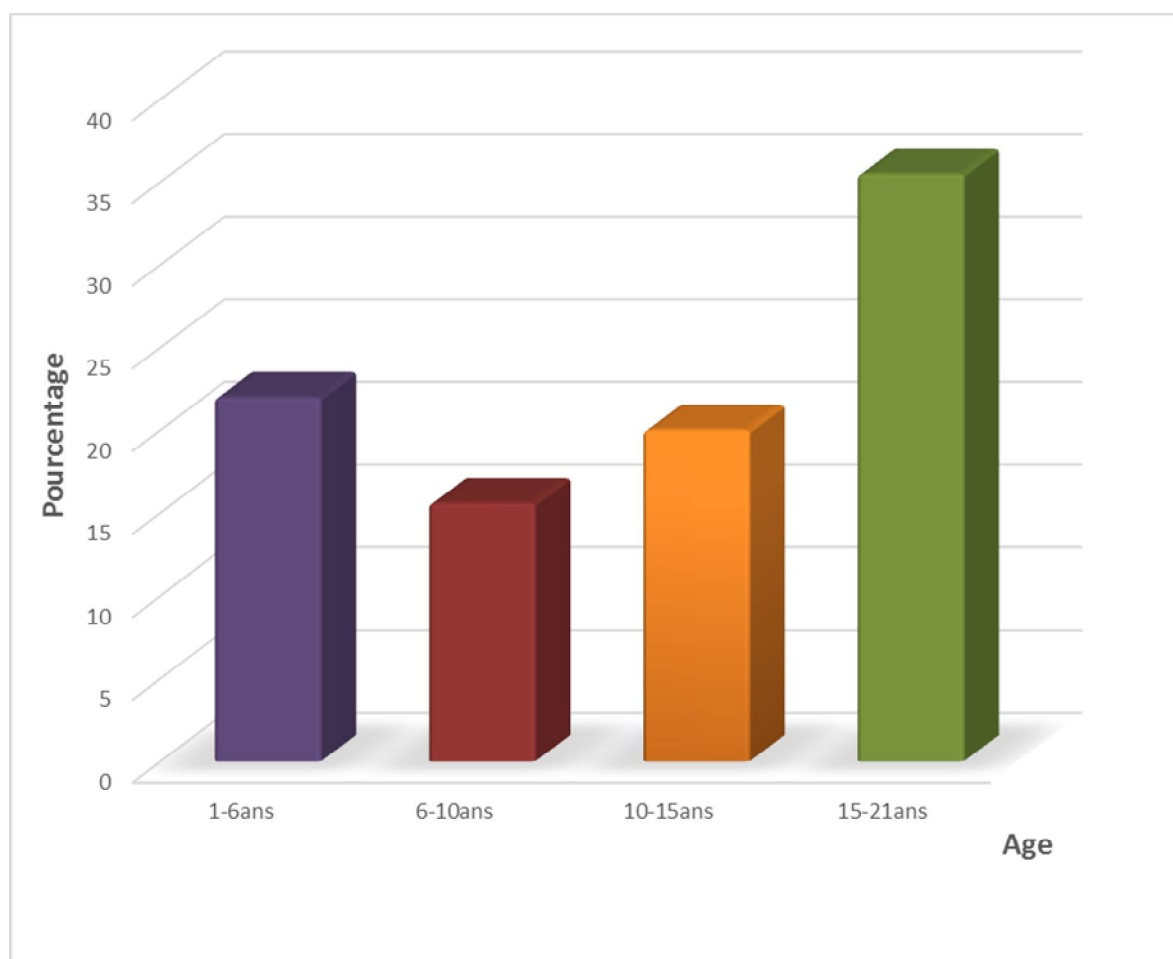


Figure 6: Répartition des cas de l'hépatite A selon l'âge.

2. Sexe :

Le sexe masculin était prédominant avec un sexe ratio de 1,92.

Tableau I: Répartition selon le sexe

Sexe	Nombre	Pourcentage
Masculin	26	67%
Féminin	13	33%

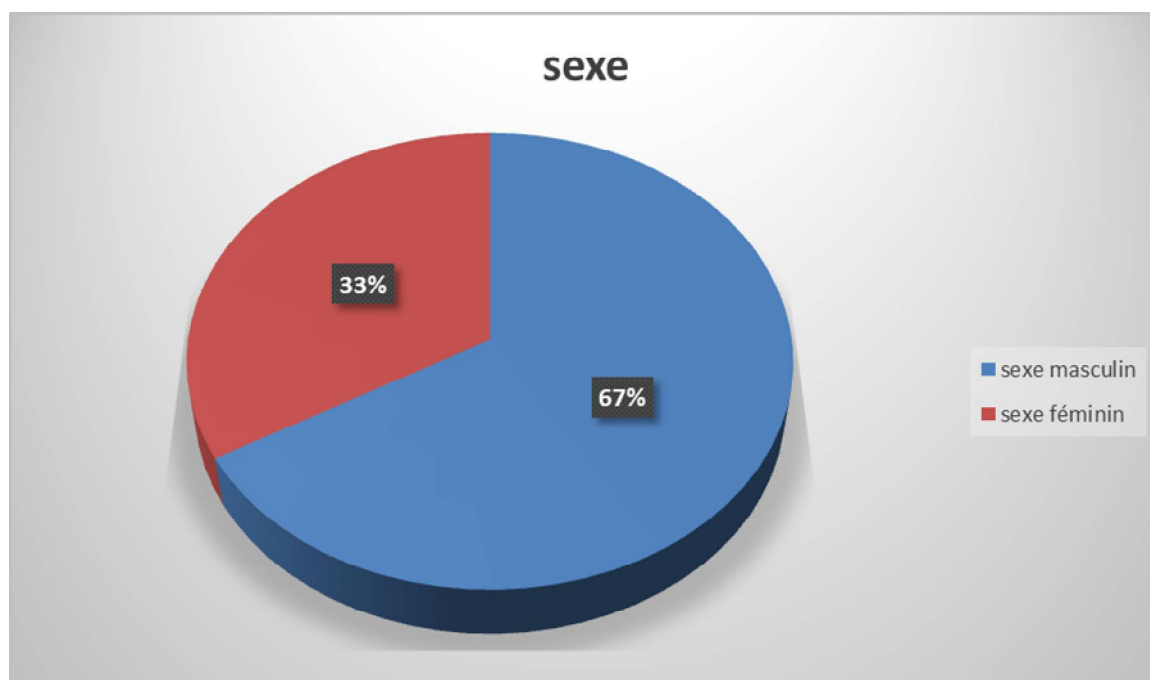


Figure 7: Répartition selon le sexe

Ainsi, Parmi les cas décrits, 32 consultaient à titre externe (82%).

II. Séroprévalence de l'hépatite virale A :

1. Prévalence :

Parmi les 221 patients, Trente-neuf (39) patients avaient des IgM anti-VHA, correspondant à une séroprévalence de 17,6%.

2. Période :

Ainsi, la fréquence de l'HVA durant les six mois d'étude montre une hausse au cours des mois de Septembre à Octobre par rapport aux autres mois. Comme l'illustre le graphique 2.

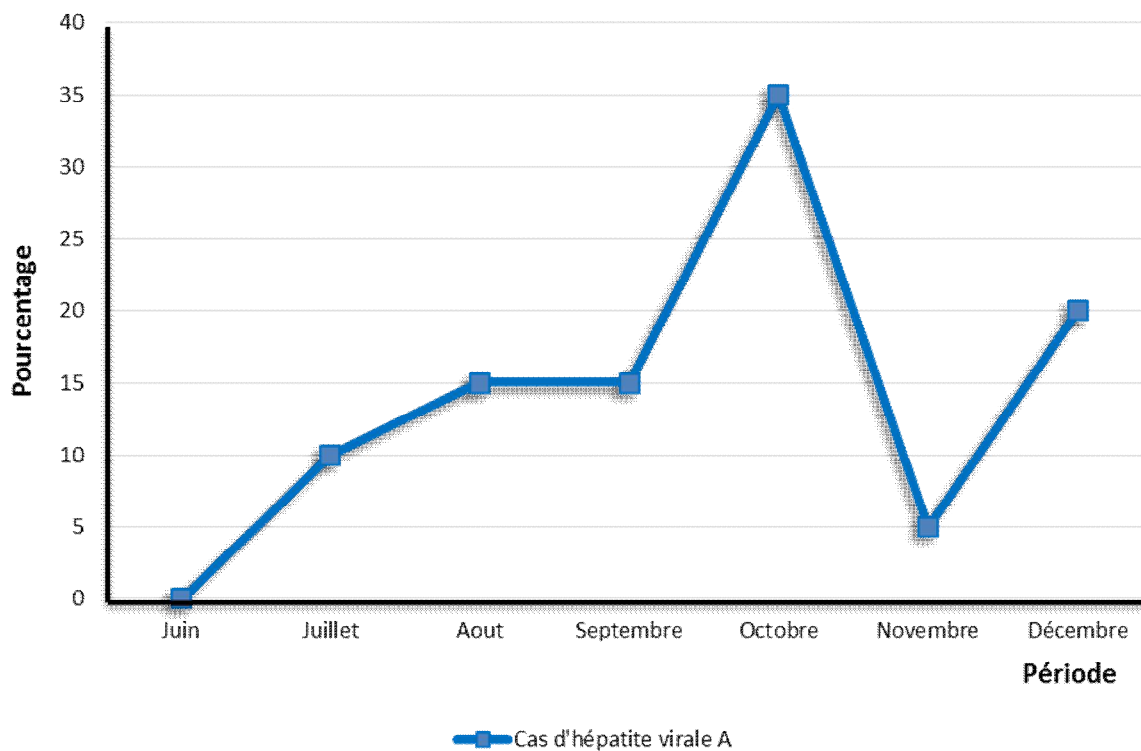


Figure 8: Distribution par mois des cas de l'hépatite A.



DISCUSSION



RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I. Propriétés virales

1. Taxonomie

Le VHA est classé dans le genre *Hepatovirus* au sein de la famille des *Picornaviridae* [8,9]. Dont il est actuellement l'unique représentant [10].

2. Structure du virus

Le VHA est un virus de 27 à 32 nm [11]. Le virus est composé d'une capsid, icosaédrique. Cette dernière est constituée de 32 capsomères dont chacun est formé de quatre protéines virales (VP1, VP2, VP3 et VP4) ; elle contient le génome viral. Les protéines VP1, VP2 et VP3 sont localisées à l'extérieur de la capsid contrairement à la protéine VP4 qui est située à l'intérieur de la capsid [8].

Les virions VHA ont été traditionnellement considérés comme non enveloppés. Toutefois, les données récentes indiquent l'existence de deux formes non enveloppées et enveloppées [2], les virions non enveloppés contenant le génome de l'ARN du VHA, excrétés dans les matières fécales détectables par des dosages immunologiques utilisant des Ac anti-VHA (ELISA) [11,12,13], et virions quasi-enveloppés (VHAe) qui sont libérés de manière non lytique des cellules infectées en tant que forme à enveloppe sont sensibles au chloroforme, ont une membrane identifiable à la microscopie électronique [14,15], et sont indétectables par ELISA [2,11,16]. Les VHAe se trouvent dans le sang des patients infectés par le VHA, ainsi que dans les surnageants des lignées cellulaires infectées par le VHA [11].

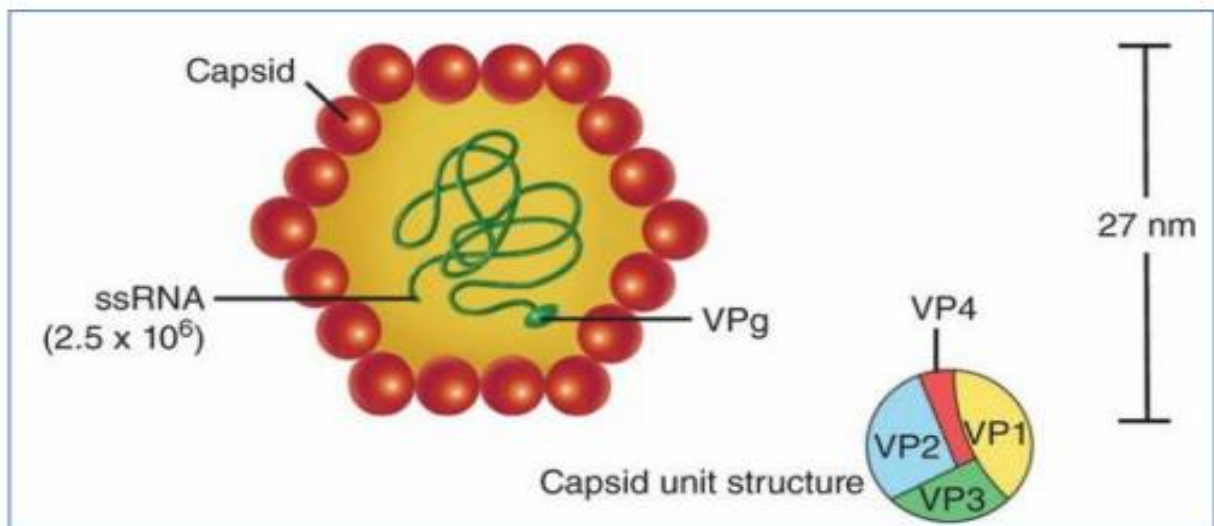


Figure 9: Structure du VHA [17]

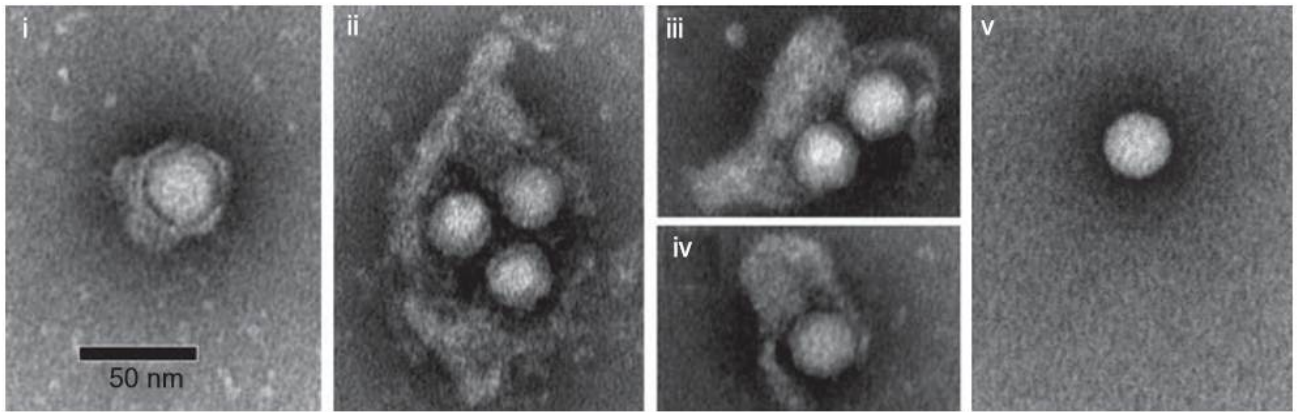


Figure 10: Images au microscope électronique de virions quasi-enveloppés à coloration négative (VHAe) (panneaux i - iv) et de virions nus, non enveloppés de 27nm (panneau v) récupérés à partir de fluides surnageants de cellules Huh-7.5 infectées [18].

3. Génome :

Le VHA est un virus à ARN, linéaire, monocaténaire de polarité positive [18], Son organisation génomique est similaire à celle des autres *picornavirus* (Fig. 8) [10].

L'ARN génomique de 7,5 kilobases de long génome d'ARN qui code pour une polyprotéine unique d'environ 240kDa [2,19], comporte une zone 5' non codante (5NC) d'environ 740 nucléotides, suivie d'un cadre de lecture ouvert de 2220 nucléotides et d'une région 3' non codante de 40 à 80 nucléotides. La région 5NC, très structurée, constitue le site interne d'entrée du ribosome (IRES), essentiel à la traduction de la polyprotéine virale. La polyprotéine est clivée en protéines structurales et non structurales par des protéases cellulaires et virales [10].

ARN génomique VHA de 7,4 Kb

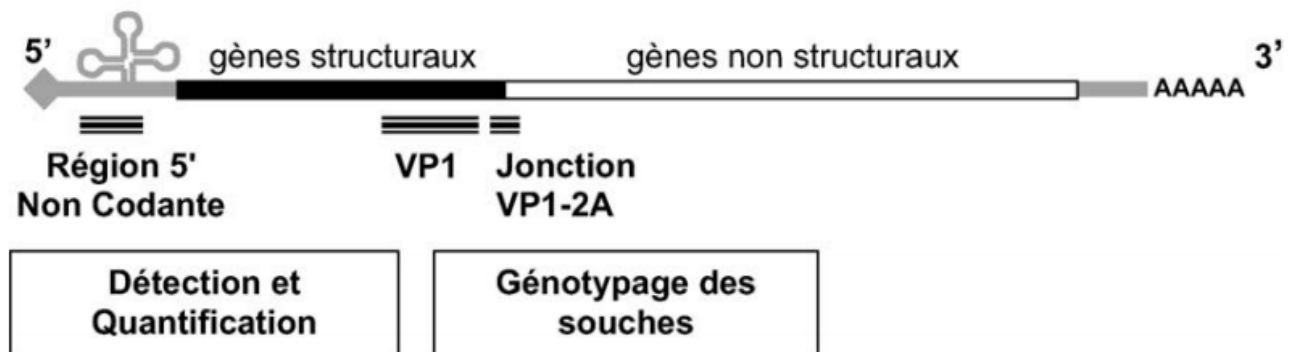


Figure 11: Génome du virus de l'hépatite A. Les régions couramment amplifiées pour le diagnostic direct et le typage sont signalées [10].

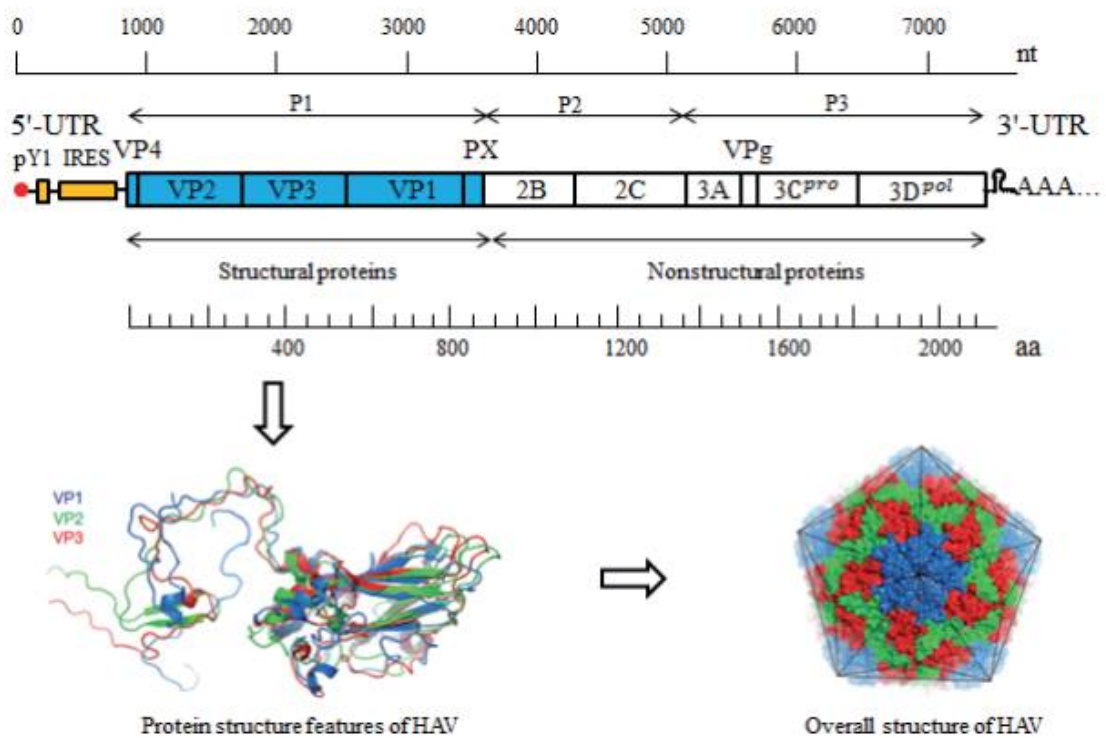


Figure 12: Organisation du génome, les composants de la structure des protéines, et la structure globale du VHA [20].

4. Génotypes

Plusieurs études ont décrit la présence d'un seul sérotype du VHA. Par conséquent, le virus n'entraîne pas de réinfection chez les sujets immunisés. En outre, l'efficacité des Ig anti-VHA est similaire quelle que soit l'origine géographique du virus. Pourtant six génotypes (de I à VI) ont pu être retrouvés [21]. Chez l'homme on retrouve seulement les génotypes I, II, III et VII. On distingue au sein des génotypes I et III des sous-types A et B. Environ 90% des souches appartient aux génotypes IA ou IB. Il existe des répartitions géographiques différentes des génotypes (tableau II). Les génotypes IV, V et VI ont été uniquement d'origine simienne [8,22].

Tableau II: localisations géographiques des différents génotypes du VHA [22].

Génotype		Zones géographiques
I	IA	- USA, Japon, Asie
	IB	- Afrique Nord, Ouest, Est, Australie
II		- France
III	IIIA	- Inde, Népal, Suède
	IIIB	- Japon.
VII		- Sierra-Leone

5. Propriétés physico-chimiques :

Le virus de l'hépatite A est caractérisé par une grande résistance aux moyens d'inactivation que ça soit chimique ou physique qui lui donne une longue persistance dans l'environnement (Tableau III) [8].

Inactivation chimique du virus :

Plusieurs méthodes d'inactivation virale peuvent être utilisés. En revanche, la forme nue du virus de l'hépatite A résiste à un pH faible [23], et aux solvants des lipides [24]. Notamment plusieurs désinfectants par exemple l'alcool à 70°C et les ammoniums quaternaires (sans HCl) sont inefficaces. Néanmoins, le titre infectieux du VHA est diminué de 4 log après utilisation de 0,38 ppm d'ozone (<1 min) [25], il est entièrement détruit après traitement avec 2 ppm/l de cl libre (30min) [24]. Les concentrations et/ou la durée de contact doit être plus élevées afin d'avoir des niveaux similaires de destruction dans de l'eau naturelle [8].

Inactivation physique du virus :

Le virus de l'hépatite A est très résistant à des températures élevées, il est généralement stable 1h à 60°C, mais peut être inactivé après 10 à 12 heures à 60°C [26]. Néanmoins, le virus est totalement détruit, par l'autoclavage, et le chauffage à 100°C dans 5 min [27]. Ainsi, l'environnement dans lequel se trouve le VHA peut affecter sa sensibilité à la chaleur :

- ❖ Par exemple Les VHA qui se trouvent dans les selles sont plus stable à des températures élevées que ceux cultivés in vitro ;

- ❖ La destruction du VHA dans les coquillages peut nécessiter des températures élevées avec une durée de cuisson plus longue que celles nécessaires pour détruire la même quantité de virus, présente dans une suspension virale ; Uniquement une température atteignant 85-90°C pendant 2 minutes peut inactiver totalement le virus [28,8]. L'indice de cuisson des moules est l'ouverture des valves, mais ne s'accompagne pas d'une inactivation entière du VHA.

Tableau III: Stabilité du HVA face à plusieurs agents physique et chimique [8].

Tableau Stabilité du VHA à différents agents physiques et chimiques		
Agents	Inactivation du VHA	Conséquences pratiques
I. Physiques		
4°C, 300 jours	Aucune	Persistence dans l'eau minérale
20°C, 4 heures	Aucune	Persistence sur les mains
25°C, 90 jours	Aucune	Persistence dans les eaux usées
60°C, 10 heures	Aucune	Persistence après pasteurisation
80°C, 19 minutes	Aucune	Persistence après cuisson de fruits de mer
121°C, 20 minutes	Totale	Stérilisation par autoclave
II. Chimiques		
Chlore $\leq 0,3$ mg/l	Partielle	Persistence dans les eaux de conduite aux concentrations bactériostatiques du chlore
Chlore libre, 2-2,5 mg/l, 5°C, 30 minutes	Totale	Désinfection par la solution de dakin
Ozone, 0,25-0,38 mg/l, 20°C, 48 secondes	Totale	Procédé de stérilisation de l'eau potable (1 à 5 mg/l)
Ammonium quaternaire/HCL (23%, 0.4%), 20°C, 1 minute	Totale	Désinfection des surfaces
Glutaraldehyde 0.5%, 20°C, 10 minutes	Totale	Désinfection
β -proprionolactone, 0.03%, 4°C, 72 heures	Totale	Inactivation des préparations vaccinales

6. Cycle de réplication

6.1 Attachement et Entrée cellulaire

T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 1 (TIM1) est un récepteur de la phosphatidylsérine (PtdSer) impliqué dans le piégeage des cellules apoptotiques, et il facilite l'attachement et l'entrée de nombreux virus enveloppés qui affichent du PtdSer sur leur surface [29]. Il a été signalé comme étant un récepteur essentiel pour le VHA en 1996, et est autrement connu sous le nom de « protéine du récepteur cellulaire VHA » (HAVCR1) [30,31]. Cependant, les études récentes montrent que le TIM1 n'est pas un facteur d'entrée essentiel pour le VHA [20]. En revanche, les cellules souches déficientes en TIM1 ont montré une réduction modeste de l'attachement et de la réplication du VHAe et VHA quasi enveloppés (mais pas du VHA nu). Par conséquent, le TIM1 semble jouer un rôle mineur en facilitant l'entrée du VHAe dans les cellules souches, très probablement en liant les résidus PtdSer présents à la surface de la membrane du VHAe [32,33].

Après la liaison du VHA au récepteur cellulaire, le virus est internalisé. Ce qui a été suggéré de se produire par endocytose médiée par les récepteurs depuis que l'infection par le VHA peut être inhibée par les bloqueurs de l'acidification endosomale tels que le monensin, le chlorure d'ammonium, et la chloroquine [34,35,36]. Ainsi, la pénétration du VHAe dans les cellules est associée à une élimination lente de son enveloppe virale, ce qui soumet la capsid à une neutralisation par les anticorps dans un compartiment endosomal, même lorsque l'anticorps est ajouté aux cultures cellulaires 6 à 8 h après le retrait d'un inoculum de VHAe [37,32]. Le virion nu entre plus rapidement et n'est pas soumis à une neutralisation post-endocytaire. Le poison lysosomal, la

chloroquine, inhibe fortement l'entrée du VHAe et a beaucoup moins d'effet sur l'entrée des virions nus du VHA [37]. Probablement, le VHAe endocytosé subisse un transfert vers un compartiment endolysosomal tardif où ses membranes sont dégradées par les enzymes lysosomales, permettant l'accès du récepteur cellulaire à la capsid. Un schéma d'entrée similaire a récemment été proposé pour le virus de l'hépatite E quasi-enveloppé (VHEe) [38]. Le VHA nu peut interagir avec le même récepteur, mais dans un endosome précoce. Des mécanismes spécifiques d'endocytose des deux types de virions restent à établir [18].

6.2 Fusion et libération du génome viral

L'étape finale de l'entrée *picornavirale* est la livraison du génome d'ARN à travers la membrane endosomale au cytosol. Les premières études ont démontré que la libération du contenu du VHA se déroule de manière lente et asynchrone [18,39], avec une durée signalée de 4 à 10 heures, contrairement à moins d'une heure pour le poliovirus. [34,39] Il a été proposé que cette asynchronicité soit due au fait que l'inoculum VHA contient un mélange hétérogène de virions matures et de provirions. Ces provirions nécessitent encore un clivage de maturation (de VP0 en VP2 et VP4) après l'entrée, avant la libération du génome, et peut donc décoller plus lentement que les virions matures [39,40].

Les capsides entérovirales livrent leurs génomes au cytosol via un « ombilic » conduisant à un pore membranaire formé par la protéine VP4 myristoylée et l'extrémité amino-terminale de VP1 qui s'étend de la capsid lors de la liaison au récepteur [41,42].

6.3 La traduction

Une fois l'ARN du VHA livré au cytosol, le cycle de réplication commence par la traduction des protéines pour produire à la fois des protéines structurales et les protéines non structurales nécessaires à l'établissement d'un complexe de réplication d'ARN. VPg est probablement retiré de l'ARN génomique peu de temps après sa livraison au cytosol, et la traduction de la polyprotéine est initiée sous le contrôle de l'IRES, qui comprend les boucles de tige III, IV et V du 5'UTR, pour diriger la traduction cap-indépendante du génome viral à l'aide de la machinerie ribosomique de l'hôte [43,18].

Le VHA IRES est un IRES de type III, différent significativement dans sa structure d'autres éléments IRES *picornaviraux*, et il est relativement inefficace pour la traduction *in Vitro*. [43,44,45] Il nécessite eIF4G cellulaire intact pour initier la traduction [46,47]. Le VHA n'interrompt pas la traduction de l'ARNm de l'hôte, qui se déroule en parallèle avec la traduction virale, ce qui le distingue des éléments IRES des *entérovirus* ou des *aphthovirus* qui codes des protéases qui arrêtent la traduction cellulaire de l'ARNm par un clivage protéolytique du facteur d'initiation eucaryote 4G (eIF4G) de la traduction de la cellule hôte pour favoriser une traduction plus efficace de l'ARNm viral [18,34,48]. Le fait que le VHA doit entrer en compétition avec une machinerie intact de la cellule hôte peut également expliquer sa pauvre réplication en culture cellulaire. Cependant, une publication récente de Redondo et al. ont suggéré que la traduction pilotée par IRES du VHA peut se produire sans eIF4G intact et qu'un autre facteur pourrait être crucial pour cette traduction [18,34,49].

Ensuite, la poly protéine traduite est traitée par Co- et post-traduction dans une série de clivages protéolytiques en plusieurs précurseurs fonctionnels et protéines matures. Le clivage post-traductionnel primaire se produit à la jonction entre P1-2A et 2B (au lieu de la jonction entre P1 et 2A quant aux autres picornavirus) [50].

6.4 La synthèse des protéines virales

Les picornavirus usurpent les protéines et les membranes cellulaires pour établir des usines de réplication membraneuse qui sont essentiellement des mini-organites. Les membranes protègent probablement les intermédiaires de réplication virale d'être détectés par des récepteurs de reconnaissance de pathogènes cytoplasmiques (PRR : pattern recognition receptors) tels que les hélicases de type RIG-I, et fournissent également une plate-forme pour l'assemblage d'un complexe de réplication multiprotéique [51,52,53,54].

Le génome viral est répliqué dans le cytoplasme des cellules infectées par une ARN polymérase ARN dépendante d'information virale [55]. Le VHA utilise probablement la même stratégie que les autres picornavirus pour synthétiser de nouveaux génomes (Fig. 10). D'abord, un brin négatif copie du brin positif du génome, et l'ARNdb résultant sert de matrice pour la production de nouveaux génomes à brin positif. L'ARN à brin négatif est de faible abondance et difficile à détecter dans les cellules infectées. VPg, associée de manière covalente à la région 5NC, est impliquée dans l'initiation de la synthèse d'ARN. La polymérase 3Dpol est le noyau catalytique du complexe de réplication, avec une synthèse d'ARN à brin négatif probablement amorcée par une forme uridylée de VPg [18].

La synthèse des brin négatif et positif de l'ARN des Poliovirus, et le conflit intrinsèque entre le mouvement des ribosomes de 5' à 3' et la translocation de la réplicase de 3' à 5' sur le génome à brin positif, sont étroitement régulés par des interactions clés entre les protéines de liaison à l'ARN virales et des cellules hôtes [56]. La réplication du VHA est sans aucun doute réglementée de la même manière, mais cela reste en grande partie une boîte noire. De multiples protéines virales et cellulaires se lient au VHA 5'UTR avec spécificité, mais leur implication dans la réplication de l'ARN n'a pas encore été déterminé [18].

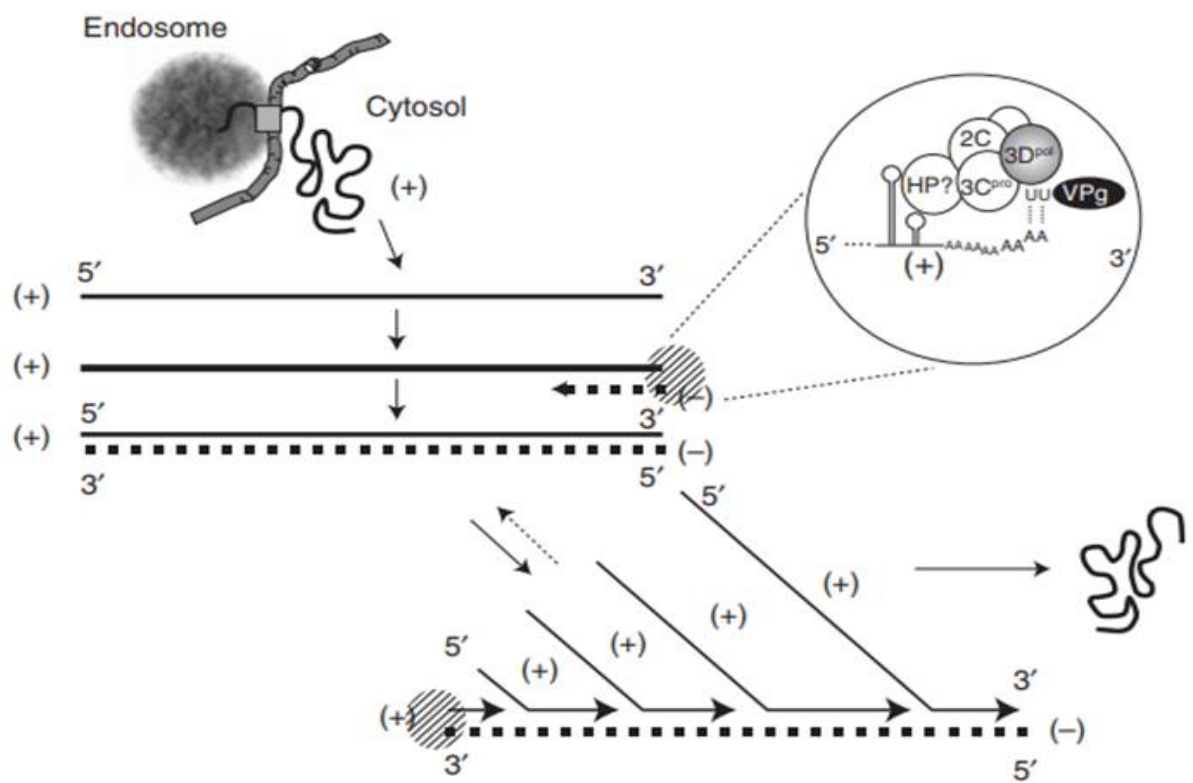


Figure 13: la réplication de l'ARN viral [18].

6.5 Assemblage viral

En effet, il existe peu de connaissance sur l'assemblage de la capsid du VHA et l'empaquetage de l'ARN viral qui se déroule dans les cellules infectées. Un rôle sur l'activité de l'hélicase du poliovirus 2C a été récemment établi dans le conditionnement du génome du poliovirus [57]. La séquence 2C du VHA suggère qu'il possède également une activité hélicase, et il est susceptible de jouer un rôle similaire dans l'empaquetage. La microscopie confocale montre que la capsid mature du VHA et l'ARNdb sont colocalisés à l'intérieur des foyers dans les cellules infectées, ce qui suggère que la maturation du virion se produit à proximité des sites de réplication de l'ARN (figure 11) [18].

Cependant, une ségrégation spatiale étendue des intermédiaires de réplication de la capsid et de l'ARN est également évidente. En partie, cela peut refléter le recrutement rapide des capsides entièrement formées vers les endosomes pour l'exportation de la cellule, comme décrit dans la section suivante. [18]

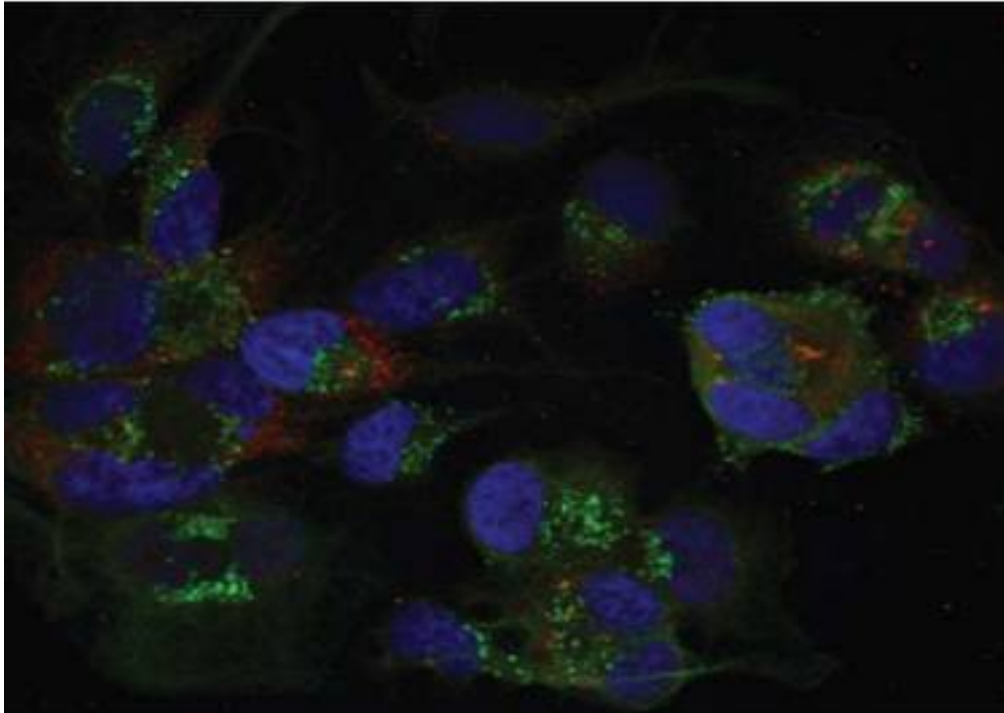


Figure 14: Microscopie confocale à fluorescence montrant l'ARN viral et les protéines de capsid dans le virus de l'hépatite A (HAV) -Cellules infectées [18].

6.6 Enveloppement et sortie virale

Bien que des quantités mineures du VHA ne puissent être trouvées dans les fluides surnageants des cultures de cellules infectées, cela représente probablement une libération non spécifique du virus par la mort cellulaire ou éventuellement la perte de la membrane des virions du VHAe sécrétés. Ainsi, les virus infectieux nouvellement répliqués quittent probablement la cellule hôte par exocytose, sans lyse cellulaire [37].

Cependant, les capsides du VHA ne sont pas directement visualisées, et semblent être recrutées dans les endosomes via des interactions avec des composants du système ESCRT, bourgeonnant au sein des endosomes pour former des corps multivésiculaires (MVB) destinés au transport vers la membrane plasmique où la fusion membranaire conduit à la libération des ILVs sous forme d'exosomes extracellulaires (Fig.6) [58,59].

Des études sur des cellules de carcinome colique humain polarisées Caco-2 ou des hépatocytes HepG2-N6 montrent des différences dans la libération vectorielle du VHA, la libération des cellules Caco-2 étant presque entièrement apicale, alors qu'elle est largement basolatérale dans les cellules HepG2-N6 [60,61]. Cependant, la plupart des VHA libérés par les surfaces basolatérales ou apicales des hépatocytes sont quasi-enveloppés [62]. Le VHAe libéré à travers la surface apicale semble être dépouillé de ses membranes par l'action détergente des sels biliaires, et c'est la principale source de virions nus excrétés dans les matières fécales [63]. Par conséquent, Le virus est idéalement positionné pour se propager à la fois dans l'environnement (en tant que virion nu hautement stable) et au sein de l'hôte infecté (en tant que virions enveloppés indétectables par le système immunitaire et insensibles à la neutralisation médiée par les anticorps) [18,37].

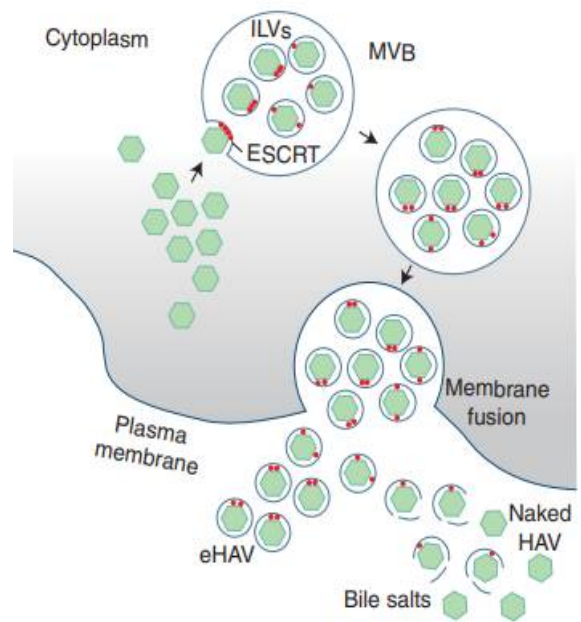
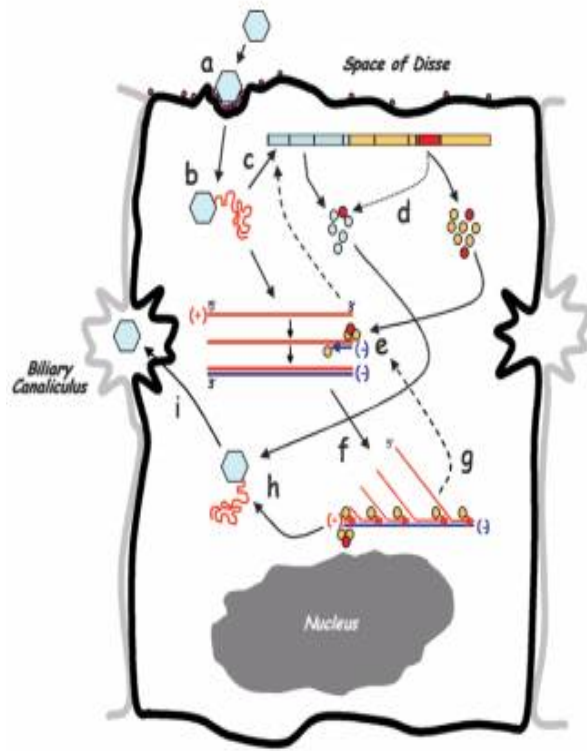


Figure 15: cycle de réplication du VHA [4] **Figure 16:** Enveloppement et Sortie virale. [18]

II. Epidémiologie :

1. Réservoir

Le réservoir principal du VHA est l'homme, et rarement les chimpanzés et autres primates [64]. La sensibilité humaine au VHA simien est très minime [65,66].

2. Modes de transmission :

En raison de la grande résistance du VHA dans le milieu extérieur et l'excrétion fécale de ce virus à des concentrations très élevées, des différents modes de contamination peuvent être observés [8].

• ***La transmission Oro-fécale*** : est la plus fréquente.

Par un contact direct, à partir d'un sujet infecté à des personnes non immunisées ou non vaccinées avec un taux d'attaque atteignant 50%, en cas de promiscuité et de mauvaises conditions d'hygiène [67]. Ce mode de transmission serait responsable de la plupart des cas d'hépatite d'origine inconnue, qui est équivalent de 40 à 50% des cas confirmés [67,68]. Les enfants contaminés représentent la source essentielle de l'infection, à cause du caractère généralement asymptomatique de l'infection dans cette tranche d'âge. Ainsi, le niveau d'hygiène insuffisant des enfants, leur habitude de mettre les objets dans leurs bouches, et l'échange de ces objets pouvant être un moyen et un vecteur de transmission. En outre, la phase d'excrétion fécale est plus longue chez les enfants que chez l'adulte [69].

Par contact indirecte Possible en cas de consommation d'aliments ou l'utilisation d'eau contaminés (plus rare). Ce mode de transmission est à l'origine d'épidémies massives. Les aliments peuvent être contaminés dans les différentes phases de la chaîne alimentaire : notamment lors de la culture, la récolte, le traitement, l'emballage, la distribution, ou au moment de la préparation culinaire. En cas de panne au niveau de la conduite de potabilisation de l'eau on peut avoir une contamination des ressources ou une pollution de ce réseau par des eaux usées. Peut également être à l'origine d'une contamination des eaux distribuées au robinet. Par conséquent, les aliments nettoyés avec cette eau souillée et utilisés peu cuits ou crus peuvent être la source d'infection. L'infection au virus de l'hépatite A est une maladie professionnelle pour les sujets qui travaillent au contact des eaux usées [8,10].

Tableau IV : L'efficacité du traitement par moyens chimiques des eaux en présence du virus de l'hépatite virale A [70].

Procédés de traitement	Valeurs des CT* (mg.L⁻¹.min) normalement utilisés en traitement des eaux
Ozone (O₃)	2 à 5
Dioxyde de chlore (ClO₂)	10 à 20
Hypochlorite (ClO)	15 à 30

* CT : produit de la concentration du désinfectant x temps de contact. Les CTs varient en fonction de la qualité de l'eau (charge organique plus ou moins importante)

Tableau V : les Traitements qui permettant d’avoir 4 réductions décimales du titre infectieux du VHA dans les aliment [70].

Hautes pressions	
Purée de fraises : 375 MPa, 5min	
Oignons verts : 375 MPa, 5min	
UV	
Oignons verts : 40 à 240 J/m ²	

Traitement par la chaleur	
Matrice	Barèmes (à cœur du produit)
Lait (3.5% de matières grasses (MG))	71°C / 9 min ou 80°C/ 25 sec
Crème (18% MG)	71°C/13 min ou 80°C/28 sec
Coques	85-90 °C/1 min
Moules	90°C/2 min
Purée de fraise (28% de sucre)	90°C/2 min
Purée de fraise (52% de sucre)	80°C/36 min ou 90°C/12 min

Traitements chimiques		
Désinfectant	Matrice	Nombre de réductions décimales du titre
Chlore libre 10 mg/L, 10 min, pH7	Fraise/Tomates cerise/Laitue	2.2/ >2.3/ >2.3
Chlore libre, 20mg/L, 10 min, pH7	Fraise/Tomates cerise	2.3/ >2.4
Chlore libre 200 mg/L, 5 min, pH7	Fraises	2.6

D’autres modes de contamination sont notifiés mais restent moins fréquent sur le plan épidémiologique :

•**La transmission du VHA par voie parentérale** : Possible à partir de médicaments ou produits sanguins dérivés du sang des donneurs qui sont en période d'incubation [8,10]. Ce mode de transmission reste peu fréquent et s'observe essentiellement chez les nouveau-nés non immunisés recevant des dons de sang [71]. En revanche les cas de l'HVA survenant chez les toxicomanes qui utilisent de drogues injectables, l'infection est causée par les mauvaises conditions d'hygiène associées à leur marginalité plus qu'à une dissémination du virus par voie intra-veineuse [72].

•**La transmission sexuelle** : Signalée souvent dans la population masculine des homosexuelles, facilitée par les contacts oro-anaux et les partenaires multiples [8,10]. Dernièrement aux états unis, en Australie, ainsi que dans différents pays d'Europe dont la France, des épidémies de VHA ont été signalées périodiquement [73,74,75,76,77,78].

3. Sujets à risque

Les personnes présentant un risque accru d'infection comprennent celles qui ne sont pas vaccinées et [79] :

- ❖ *Voyageurs des pays non endémiques aux pays d'endémie du VHA*
- ❖ *Membres de la famille et contacts étroits d'une personne atteinte d'hépatite A aiguë*
- ❖ *Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH)*
- ❖ *Patients atteints d'une hépatopathie chronique*

- ❖ *Personnel de la garderie*
- ❖ *Travailleurs des ordures et des égouts*
- ❖ *Personnel de laboratoire manipulant des échantillons infectés*
- ❖ *Sujets immunodéprimés vivant dans des régions d'endémicité intermédiaire du VHA.*
- ❖ *Utiliser des drogues illicites, qu'elles soient injectées ou non*
- ❖ *Manipulateurs d'aliments*
- ❖ *Bénéficiaires fréquents de produits sanguins (hémophilie)*
- ❖ *Personnel militaire de pays non endémique déployé à l'étranger*
- ❖ *Enfants de migrants originaires de pays d'endémie VHA*
- ❖ *Les membres de la famille des adoptés issus de régions d'endémie du VHA*
- ❖ *Les sans-abris et les prisonniers*
- ❖ *Les personnes qui vivent dans des zones surpeuplées avec des mauvaises conditions sanitaires et un traitement inadéquat des eaux usées*

4. Répartition géographique

L'infection par le VHA est distribuée dans le monde entier. À l'échelle mondiale, environ 1,4 million de cas surviennent chaque année. L'hépatite A peut survenir de manière sporadique ou sous forme épidémique [80].

Cependant, il existe un large réservoir dans les pays en développement car elle est largement dépendante des niveaux d'hygiène et socio-économiques des pays concernés (Fig.14). Dans les pays à faible niveaux d'hygiène et sanitaire, la majorité des enfants de moins de 10 ans a déjà été contaminée et sera donc immunisée à vie contre cette infection ; les épidémies à l'âge adulte seront ainsi rares. Dans les pays en phase de transition et dont le niveau sanitaire est en partie développé, les infections de l'enfant seront plus rares, les adultes seront moins immunisés et les conséquences paradoxales seront : des risques d'épidémies avec un nombre important d'infections et des manifestations cliniques plus sévères.

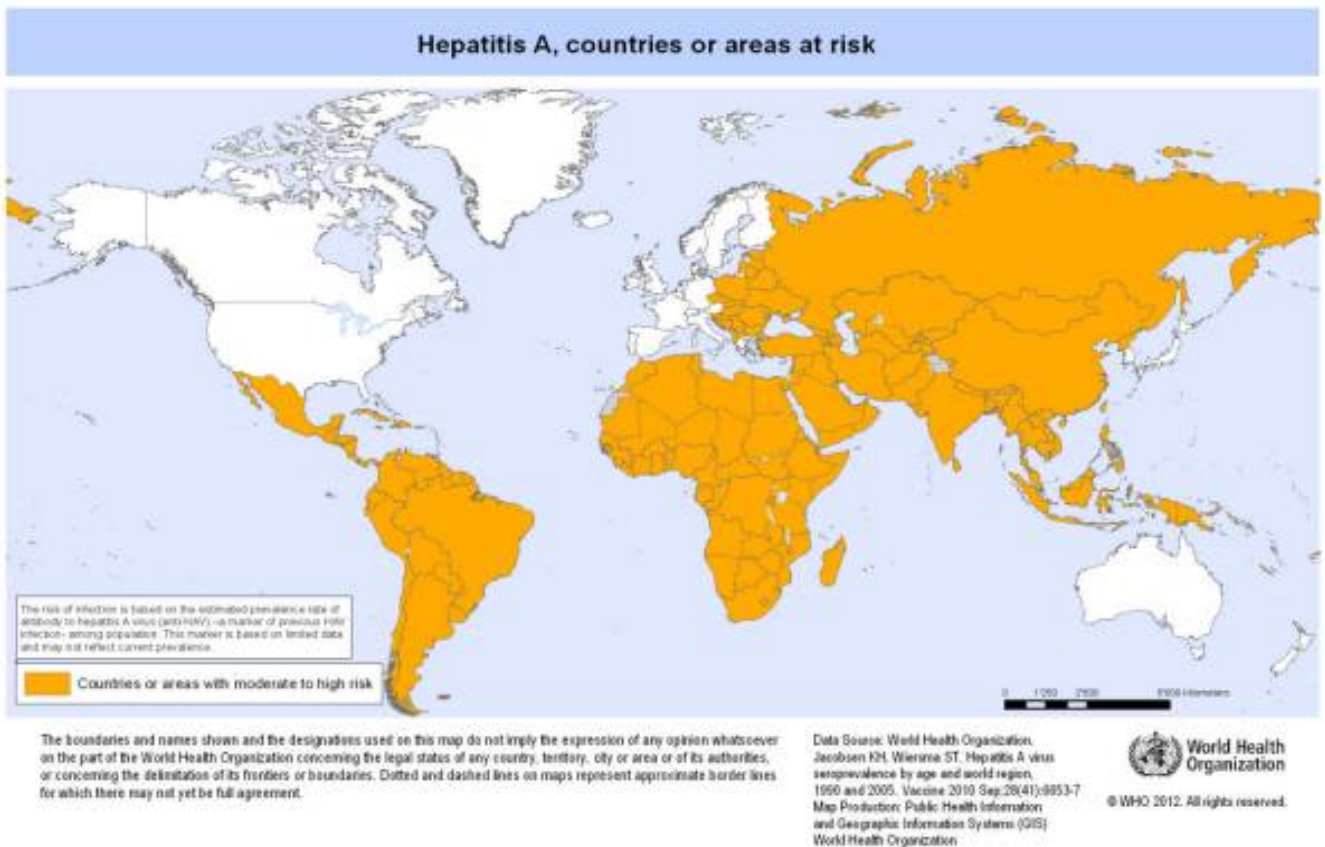


Figure 17: Principales régions à risque pour la transmission du VHA [81].

Dans les zones avec un meilleur accès à l'eau potable et à l'évacuation des eaux usées, une famille plus petite et une meilleure hygiène personnelle, le taux de transmission de l'infection à VHA est plus faible. Cependant, cela ne se traduit pas nécessairement par une maladie moins fréquente. De petites épidémies de type communautaire sont néanmoins régulièrement observées. En général, les cas sont rapidement identifiés et l'entourage est vacciné ce qui limite la propagation de l'infection.

Au lieu de cela, une combinaison de trois facteurs discutés ci-dessus, à savoir l'association du risque d'hépatite A avec l'hygiène et l'assainissement, la probabilité plus élevée de maladie et de mortalité suite à une infection à un âge plus avancé et l'induction d'une immunité à vie après une infection par le VHA, entraîne des différents profils épidémiologiques de l'hépatite A dans le monde (Fig.15) [82].

Cinq différentes zones sont décrites en raison du risque de propagation de la maladie :

• **Des zones d'endémicité élevée :** à faibles ressources et avec de mauvaises conditions sanitaires (la plupart de l'Afrique et certaines régions d'Asie, d'Amérique du Sud et d'Europe de l'Est), où le risque d'avoir une infection au VHA est très élevé et où l'âge de primo-infection est bas, ce qui est à l'origine d'infection asymptomatique. En outre, une telle infection conduit à une protection universelle contre le VHA par la suite dans la vie. Ainsi, dans ces zones, malgré une circulation fréquente du virus, l'hépatite A est peu fréquente et ne pose pas de problème de santé publique [2].

• **Des zones d'endémicité faible :** En revanche, dans les pays riches en ressources (Amérique du Nord, Europe de l'Ouest, Australie, Japon, etc.), en

raison de bonnes conditions d'assainissement et d'hygiène, où le risque de contracter une hépatite virale A est faible avec une prévalence de contamination de la population qui augmente progressivement avec l'âge. Cela implique également qu'une proportion assez élevée de personnes de tous les groupes d'âge ne possèdent pas d'anticorps anti-VHA. Par conséquent, toute introduction du VHA dans la population, bien que peu fréquente, peut déclencher des vagues de transmission périodiques du VHA. Ces flambées sont souvent de source commune, par exemple, via l'importation d'aliments contaminés, avec une transmission prolongée de personne à personne, et affectent préférentiellement les adolescents et les jeunes adultes [2].

• **Des zones d'endémicités intermédiaires et transitoires** où la prévalence de l'infection au VHA, se situe entre les deux précédentes, à conditions socio-économiques intermédiaires, le VHA circule à un rythme assez élevé bien qu'il est inférieur à celui des zones à forte endémicité. Cette circulation, associée à la présence d'un bon nombre d'enfants plus âgés et de jeunes adultes sensibles dans la population, conduit à une forte incidence de la maladie clinique. Il en résulte de grandes flambées, liées soit à la transmission de personne à personne, soit à la contamination de source commune des aliments ou de l'eau [2].

• **Des zones d'endémicité très faible :** où le risque de contracter une hépatite virale A est devenu particulièrement nul. La séroprévalence du VHA dans la population adulte traduit une transmission antérieure de l'infection [8].



Figure 18: les différents niveaux d'endémicité de l'hépatite virale A dans le monde [83].

Une classification de l'endémicité du VHA a été proposée basée sur les taux de séroprévalence : élevée (90% de séropositivité à l'âge de 10 ans) ; intermédiaire (90% à 15 ans, avec <50% à 10 ans) ; faible (50% à 30 ans, avec <50% à 15 ans) ; et très faible (<50% à 30 ans) [1]. Plus récemment, il a été proposé qu'une telle classification puisse être basée sur « l'âge au point médian de la sensibilité de la population », c'est-à-dire l'âge médian à la séroconversion ou l'âge auquel 50% de séroprévalence est atteint comme : très élevé (<5 ans), élevé (5 à 14 ans), intermédiaire (15 à 34 ans) et faible (35 ans) [2,82].

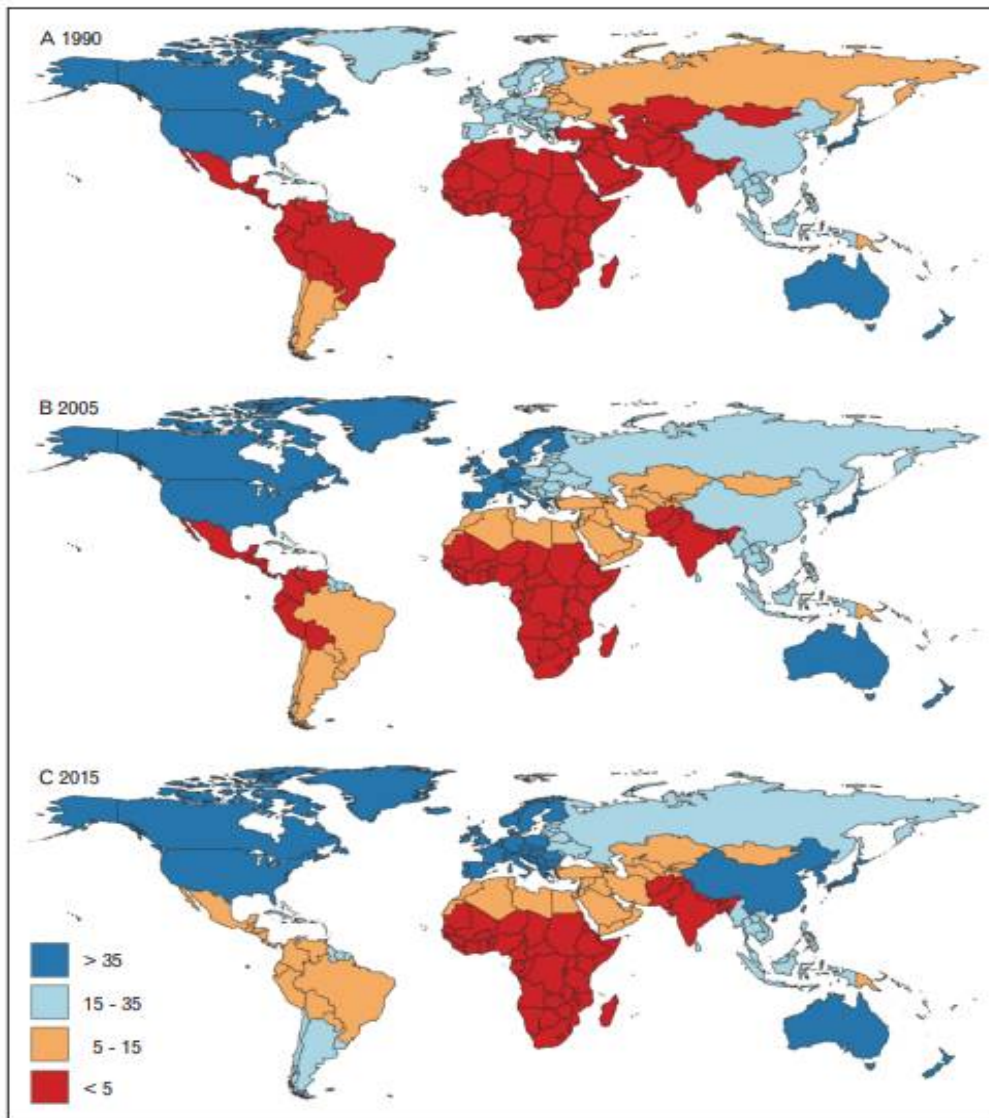


Figure 19: Carte mondiale montrant les modèles d'endémicité prévalant dans différents pays au cours des années 1990, 2005 et 2015. Les cartes des années 1990 (a) et 2005 (b) sont basées sur les données de Jacobsen et Wiersma [84]. c) Données basées sur une extrapolation de ces données à l'année 2015, en supposant que le taux annuel de variation des taux de séroprévalence par âge est resté inchangé. Les couleurs représentent différents modèles d'endémicité en fonction de l'âge en années auquel 50% de la population a une positivité au virus anti-hépatite A (VHA) [rouge foncé : très forte endémicité (<5 ans) ; rouge clair : endémicité élevée (5–14 ans) ; bleu clair : endémicité intermédiaire (15 à 34 ans) ; bleu foncé: faible endémicité (> 50 ans) [2].

III. Physiopathologie :

L'hépatite virale A est une infection aiguë souvent bénigne et asymptomatique, avec une évolution vers une guérison totale sans complications dans 95 % des cas [71]. La période d'incubation est longue avec une durée moyenne de 30 jours avec des extrêmes de 15 à 50 jours. Elle ne semble pas affectée par les différents modes de contamination (entérale ou parentéral) (Fig. 17). Cependant, si l'inoculum viral est important la période d'incubation serait plus courte. Cette dernière est synchronisée avec la transition du tube digestif par le virus, après son passage dans l'estomac. Il semble qu'une première phase de réplication virale pourrait avoir lieu au niveau des cellules intestinales, puis gagne le foie où le virus se réplique. Les nouveaux virions passent dans la circulation générale par le sang des sinusoides hépatiques et des veines centrolobulaires [8]. Alors qu'aucune manifestation clinique n'est alors visible, la réplication virale s'amplifie dans les hépatocytes et le virus sera excrété dans la bile pour finir dans les selles à des concentrations atteignant 10^9 par gramme de selles. Durant cette fin de première phase asymptomatique d'environ 4 semaines, le virus est également retrouvé dans le sang. Le virus n'est pas cytopathique sur les cellules hépatiques et module la réponse immune de l'hôte, ce qui explique la longue phase d'incubation [2,8,79].

Les lésions hépatocellulaires et la destruction des hépatocytes infectés sont médiées par le système HLA, les lymphocytes T $CD8^+$ VHA-spécifique et les cellules NK ou cellules tueuses naturelles [85,86]. L'interféron-gamma semble jouer un rôle primordial dans la promotion de la clairance des hépatocytes infectés [85]. Une réponse excessive de l'hôte (indiquée par une réduction marquée de l'ARN du VHA dans la circulation au cours d'une infection aiguë) est associée à une hépatite sévère [87].

Après la résolution de l'infection, l'ARN viral pourra être retrouvé dans le sang et les selles jusqu'à 2 à 3 mois sans que cela ne signifie nécessairement l'excrétion de virus infectieux. La gravité et la cadence des symptômes croît avec l'âge. Par contre plus de 90 % des enfants contaminés < 5 ans sont totalement asymptomatiques, 70 à 80 % des adultes contaminés ont des signes cliniques (Tableau VI) [8].

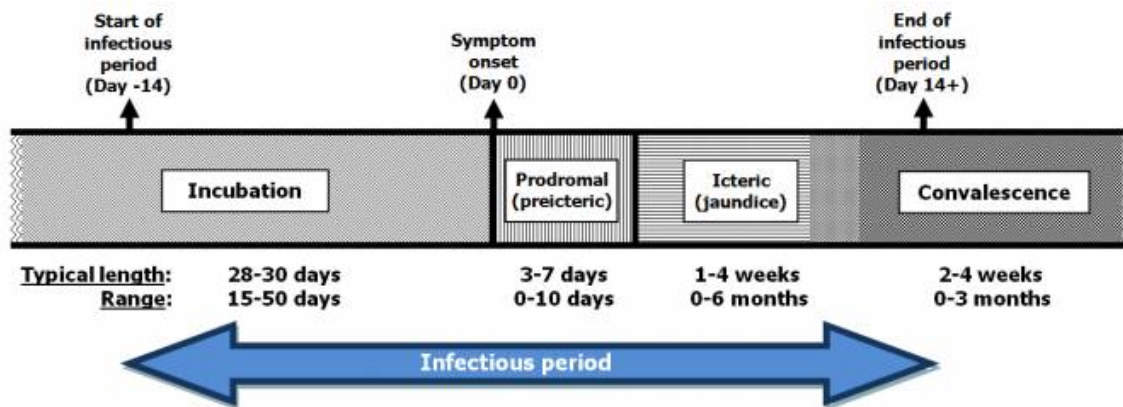


Figure 20: les différents stades de l'hépatite A et la durée de chaque phase [79].

Tableau VI: l'incidence et pourcentages asymptomatiques du VHA par tranche d'âge [8].

Age	Incidence	% asymptomatiques
0-5	5/100 000	80-90%
De 6 à 15 ans	5/100 000	60-80%
De 26 à 44 ans	4/100 000	10-20%
De 45 à 70 ans	3/100 000	10-20%
>70 ans	3/100 000	10-20%

IV. Manifestations cliniques

1. Chez l'adulte : [10]

Manifestations typiques :

• **Clinique :** L'infection aiguë par le VHA chez les adultes est généralement une maladie spontanément résolutive ; une insuffisance hépatique fulminante survient dans moins de 1% des cas. La période d'incubation de l'infection par l'hépatite A est en moyenne de 28 jours (entre 15 et 50 jours) [88].

Une maladie symptomatique due au VHA survient chez plus de 70% des adultes. Les symptômes sont rares chez les enfants de moins de 6 ans. Les symptômes et les signes commencent par l'apparition brutale de nausées, de vomissements, d'anorexie, de fièvre, de malaise et de douleurs abdominales [89]. En quelques jours à une semaine, une urine foncée (bilirubinurie) apparaît ; Des selles décolorées (sans pigment de bilirubine) peuvent également être observées. Ceux-ci sont suivis de la jaunisse et du prurit (40 à 70% des cas). Les premiers signes et symptômes diminuent généralement lorsque la jaunisse apparaît. Cette dernière culmine généralement en deux semaines.

Les signes physiques incluent la jaunisse, l'ictère scléral, l'hépatomégalie (80% des cas) et la sensibilité à la palpation du quadrant supérieur droit [71,90]. Les signes moins fréquents comprennent la splénomégalie et les manifestations extrahépatiques telles que les éruptions cutanées et les arthralgies.

• **Anomalies biologiques :** incluent des élévations des aminotransférases sériques (souvent > 1000 UI/ dl), de la bilirubine sérique (généralement ≤ 10 mg / dl) et de la phosphatase alcaline (jusqu'à 400 U / L) [90]. Les élévations des aminotransférases sériques précèdent l'élévation de la bilirubine. L'alanine

aminotransférase sérique est généralement plus élevée que l'aspartate aminotransférase sérique. Les aminotransférases sériques atteignent leur maximum environ un mois après l'exposition au virus, puis diminuent d'environ 75% par semaine [91]. La concentration sérique de bilirubine diminue généralement dans les deux semaines suivant le pic [71]. D'autres anomalies biologiques comprennent des élévations des réactifs de phase aiguë et des marqueurs inflammatoires.

•**Contagiosité** : Les personnes infectées sont contagieuses pendant la période d'incubation et le restent pendant environ une semaine après l'apparition de la jaunisse [92]. Le VHA se réplique dans le foie et est excrété dans les selles à des concentrations élevées de deux à trois semaines avant et à une semaine après le début de la maladie clinique.

•**Evolution** : Une récupération clinique et biochimique complète est observée dans les deux à trois mois chez 85 pour cent des patients, et une guérison complète est observée à six mois chez presque tous les patients [91]. L'infection à VHA ne devient pas chronique et les individus ne peuvent pas être réinfectés après guérison. Cependant, une rechute peut survenir.

L'insuffisance hépatique fulminante survient le plus souvent chez les personnes de plus de 50 ans et les personnes atteintes d'autres maladies hépatiques telles que l'hépatite B ou C [93]. Ces patients peuvent nécessiter une transplantation hépatique.

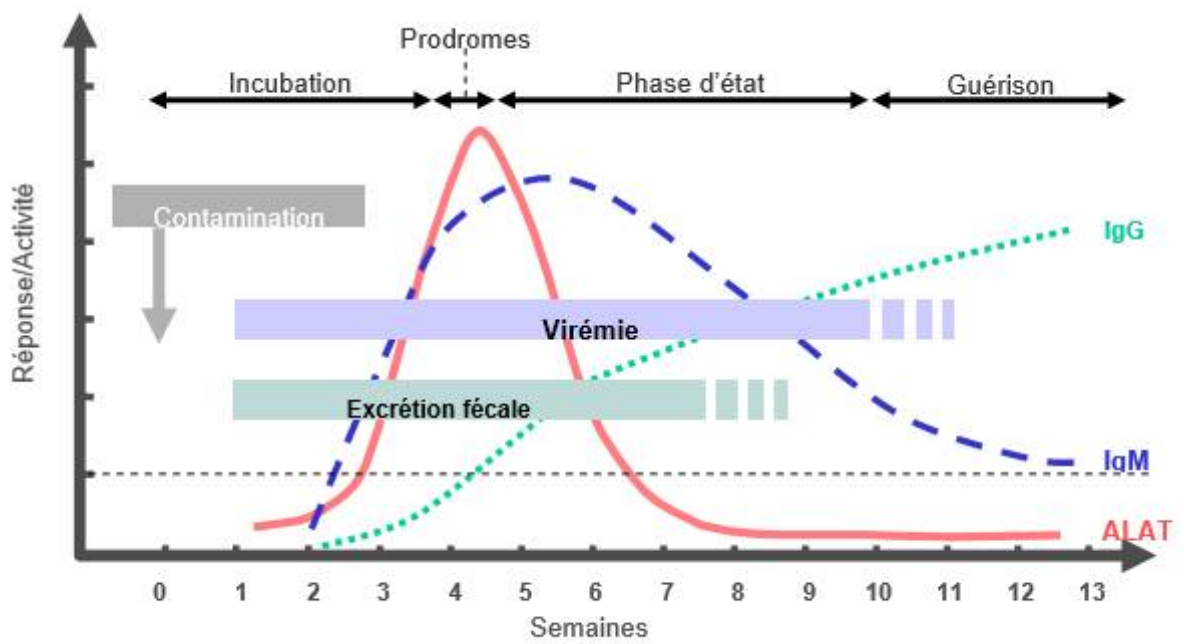


Figure 21: Histoire Naturelle de l'hépatite A

Manifestations extrahépatiques : Plusieurs manifestations extrahépatiques associées à une infection par le VHA ont été décrites. Les manifestations extrahépatiques surviennent le plus souvent chez les patients qui ont une maladie prolongée telle qu'une hépatite récidivante ou cholestatique. Les manifestations extrahépatiques les plus courantes comprennent des éruptions cutanées évanescentes et des arthralgies (survenant chez 10 à 15% des patients).

D'autres conditions liées à la maladie des complexes immuns et à la vascularite surviennent rarement, notamment [80] :

- ✚ Vascularite (le plus souvent au niveau des jambes et des fesses ; la biopsie révèle l'immunoglobuline (IgM) anti-VHA et le complément dans les parois des vaisseaux sanguins)
- ✚ Arthrite
- ✚ Glomérulonéphrite
- ✚ Cryoglobulinémie
- ✚ Névrite optique
- ✚ Myélite transverse
- ✚ Nécrolyse épidermique toxique
- ✚ Myocardite
- ✚ Thrombocytopénie
- ✚ Anémie aplasique
- ✚ Aplasie des globules rouges

Complications : Les complications de l'hépatite A aiguë comprennent l'hépatite cholestatique, l'hépatite récidivante et l'hépatite auto-immune [94].

• **Hépatite cholestatique** : La cholestase prolongée est caractérisée par une période prolongée de jaunisse (durée > 3 mois) ; il survient chez moins de 5% des patients atteints d'une hépatite A aiguë [95,96]. L'évolution de l'hépatite cholestatique est généralement caractérisée par une jaunisse marquée, un prurit, de la fièvre, une perte de poids, une diarrhée et un malaise [90,94,95,97]. Les résultats biologiques incluent une bilirubine sérique nettement élevée (souvent > 10 mg / dl) et de la phosphatase alcaline, une légère élévation des aminotransférases sériques (5 à 15 fois de la limite supérieure de la normale) et une élévation du cholestérol sérique. Les pics de bilirubine peuvent être atteints au cours de la 8^{ème} semaine ou plus tard. En général, l'hépatite cholestatique se résorbe spontanément sans séquelles ; par conséquent il faut éviter les tests inutiles. L'échographie est appropriée pour exclure une obstruction biliaire ; une cholangiographie ou une biopsie hépatique ne sont généralement pas nécessaires [95]. Le traitement est généralement de soutien ; il n'y a pas de rôle pour les corticostéroïdes [94,95]. La cholestyramine peut être administrée si le prurit est gênant [80].

• **Hépatite récurrente** : Jusqu'à 10% des patients présentent une rechute des symptômes au cours des six mois suivant la maladie aiguë [94,98,]. La durée de la rechute clinique est généralement inférieure à trois semaines, bien que la rechute biochimique puisse durer jusqu'à 12 mois [99]. La cause de l'hépatite récidivante est inconnue et aucun facteur prédisposant à la rechute n'a été identifié [98]. L'évolution clinique consiste généralement en une guérison clinique apparente après une infection aiguë avec une quasi-normalisation des aminotransférases sériques, suivie d'une rechute biochimique (et, dans certains cas, clinique) ; les manifestations cliniques de rechute sont souvent plus légères que l'épisode initial [98]. Les aminotransférases sériques peuvent dépasser 1 000 unités internationales / dl et les anticorps IgM anti-VHA sériques persistent généralement tout au long de la maladie [98,100].

• **Hépatite auto-immune** : Dans de rares cas, l'infection à VHA peut déclencher le développement d'une hépatite auto-immune chez les personnes sensibles [101,102]. L'hépatite auto-immune est une hépatite chronique caractérisée par une hyperglobulinémie, la présence d'autoanticorps circulants (tels que des anticorps anti-nucléaires, anti-muscles lisses et / ou anti-actine) et des modifications inflammatoires de l'histologie hépatique [80].

2. Chez l'enfant

L'infection par le VHA chez les enfants est généralement une maladie aiguë et spontanément résolutive associée à des symptômes généraux non spécifiques, tels que fièvre, malaise, anorexie, vomissements, nausées, douleur ou inconfort abdominal et diarrhée [103]. Les symptômes se développent généralement entre 15 et 50 jours après l'exposition (28 jours en moyenne) [104]. Pendant la période prodromique, les aminotransférases sont généralement élevées. La jaunisse (hyperbilirubinémie conjuguée) survient généralement une semaine après l'apparition des symptômes, accompagnée d'une cholurie (bilirubine dans l'urine) et d'une hépatomégalie légère [105].

L'hépatite symptomatique survient chez environ 30 pour cent des enfants infectés de moins de six ans, dont certains ont la jaunisse. Lorsqu'elle survient, la jaunisse dure moins de deux semaines. La bilirubine conjuguée et les aminotransférases reviennent à la normale en deux à trois mois [106].

L'insuffisance hépatique aiguë est rare, survenant dans moins de 1% des cas. La mortalité due à l'infection au VHA varie avec l'âge. En 2001, le taux de létalité était de 0,3% chez les enfants de moins de 14 ans et de 0,1% chez les adolescents et les jeunes adultes (15 à 39 ans) [107]. L'insuffisance hépatique aiguë secondaire à une infection au VHA est plus fréquente chez les personnes atteintes d'une maladie hépatique sous-jacente telle que l'hépatite C [108]. Le

VHA est responsable de moins de 1% de l'insuffisance hépatique aiguë chez les enfants aux États-Unis [109], et jusqu'à 80% de l'insuffisance hépatique en Amérique latine ou dans d'autres pays où l'infection au VHA est endémique [103].

Les manifestations extrahépatiques les plus courantes de l'infection au VHA comprennent une éruption maculopapuleuse évanescence (11%) et des arthralgies (14%) [110]. Les manifestations extrahépatiques beaucoup moins fréquentes comprennent la vascularite, l'arthrite, la névrite optique, la myélite transverse, l'encéphalite et la suppression de la moelle osseuse [111]. Le VHA est rarement associé à un schéma de rechute. Elle peut également déclencher une hépatite auto-immune chez des hôtes génétiquement prédisposés [112].

3. Chez la femme enceinte :

Chez les femmes enceintes, l'infection aiguë par l'hépatite A a été associée à un risque accru d'une menace d'accouchement prématuré (MAP) et de complications gestationnelles, malgré les caractéristiques relativement bénignes de la maladie [80,113].

Il n'y avait aucun signe de transmission materno-foetale de l'infection par le virus de l'hépatite A, et l'issue foetale était bénigne malgré la prématurité. Par conséquent, la sérologie du VHA et la vaccination pendant la grossesse doivent être envisagées dans les zones où existent des populations adultes sensibles [114].

4. Chez les immunodéprimés :

Aucune manifestation spécifique de la maladie chez les immunodéprimés n'a été décrite.

V. Diagnostic virologique

1- Diagnostic direct

Le VHA a été visualisé pour la première fois en 1972 par immunomicroscopie électronique [115] à partir d'échantillons de selles. Le virus peut se répliquer in vitro dans différents types de cellules simiennes ou humaines. Cependant, la culture du VHA est pénible et lente, et n'entraîne pas ou peu d'effet cytopathogène, ce qui la rend inutilisable dans le cadre du diagnostic. Il existe cependant des souches adaptées à la culture cellulaire qui sont utilisées comme souches vaccinales ou dans la fabrication des tests de diagnostic sérologique [116].

Depuis, des techniques immunologiques et moléculaires pour la détection du VHA se sont développées. L'hybridation in situ sur des biopsies hépatiques a permis de localiser l'ARN viral dans les hépatocytes, les cellules sinusoidales et les cellules inflammatoires [117]. Actuellement, des techniques de transcription inverse suivie d'amplification par réaction de polymérisation en chaîne (RT-PCR) sont utilisées pour identifier les souches virales en épidémiologie moléculaire. Des techniques de quantification ont également été développées grâce à l'avènement de l'amplification génique en temps réel. Ces techniques sont fondées sur une RT-PCR de la région 5' non codante du génome de VHA, dont la conservation intergénomique assure la détection de la plupart des souches de VHA. La quantification du VHA est largement utilisée en biologie alimentaire et environnementale comme alternative à la détermination du titre infectieux par culture cellulaire, notamment pour l'étude de l'efficacité du processus de désinfection ou pour la recherche d'une contamination environnementale [118]. La quantification par PCR en temps réel est également utilisée en transfusion pour assurer la sécurité virale des pools plasmatiques avant leur fractionnement en produits sanguins stables [119].

La détection ou la quantification du génome viral sur des échantillons cliniques n'ont pas d'indication pour le diagnostic de l'infection. Cependant, ces techniques constituent des outils précieux pour mieux cerner la physiopathologie de cette maladie notamment dans des contextes d'hépatite A fulminante ou d'immunodépression [10].

2- Diagnostic indirect

•**Détection des IgM anti-VHA** : Le diagnostic virologique de l'hépatite virale A aiguë repose sur la détection des IgM anti-VHA par des techniques ELISA. Les anticorps IgM sériques sont détectables au moment de l'apparition des symptômes, atteignent un pic pendant la phase de convalescence aiguë ou précoce de la maladie et restent détectables pendant environ trois à six mois (fig. 18). Chez les patients atteints d'hépatite récurrente, les anticorps IgM sériques persistent pendant toute la durée de cette maladie. La détection des anticorps IgM sériques en l'absence de symptômes cliniques peut refléter une infection antérieure au VHA avec persistance prolongée des IgM, un résultat faussement positif ou une infection asymptomatique (ce qui est plus fréquent chez les enfants de moins de 6 ans que chez les enfants plus âgés ou les adultes) [80].

•**Avidité des IgG** : Cette technique repose sur la dénaturation et la décomposition des IgG anti VHA par l'urée, ces IgG sont détectables au début de la maladie et ils ont une affinité très faible pour leurs cibles antigéniques [120]. Un test ELISA IgG anti-VHA, sans urées est effectué pour les mêmes échantillons. L'index d'avidité est également calculé selon la formule suivante :

$$\text{Index D'avidité} = \frac{\text{Densité Optique (DO) avec urée}}{\text{Densité Optique sans urée}} \times 100$$

En effet, les IgG subissent une maturation d'affinité pour leur cible après la primo-infection, ce qui se traduit par des indices d'avidité faibles en cas d'infection récente et par des indices élevés à distance de la primo-infection. Pour répondre à ce problème diagnostique, le Centre national de référence (CNR) du VHA (laboratoire de microbiologie de l'hôpital Paul-Brousse, Villejuif) a mis au point un test de mesure de l'avidité des IgG anti-VHA [121]. Les indices observés lors d'infections récentes sont inférieurs à 50 %, et les indices observés en cas d'infection ancienne sont supérieurs à 70 %. Un index qui se situe entre 50 et 70% est indéterminé [122].

L'avidité des IgG anti-VHA permet ainsi de préciser le diagnostic différentiel de l'hépatite virale aigue A et à la prise en charge adéquate des patients. Cependant, plusieurs maladies auto-immunes et d'autres contaminations virales peuvent avoir une symptomatologie hépatique similaire ce qui incite à la détection d'IgM anti VHA. L'avidité des IgG permet également de différencier [10]

•***Dosage des anticorps totaux anti-VHA*** : La détection des anticorps totaux (IgG+IgM) anti-VHA est réalisée par des techniques immunoenzymatiques de compétition. Elle permet d'apprécier le statut immunitaire d'un sujet par rapport au VHA. Le seuil de positivité des trousse commercialisées est habituellement à 20 mUI/ml, considéré comme protecteur [10].

VI. Traitement :

Jusqu'à présent, il n'y a aucune prise en charge spécifique de l'hépatite A non compliqué, il faut souvent des jours, ou des semaines, voire des mois, pour que les signes cliniques et biologiques disparaissent. L'essentiel est d'éliminer toute prescription médicamenteuse inutile. Par contre, les soins de soutien visent principalement à maintenir un certain confort et un bon équilibre nutritionnel, notamment à remplacer les pertes liquidiennes (la consommation d'alcool est contre indiqué à cause de son effet hépatotoxique direct), l'utilisation d'antiémétiques pour les vomissements sévères et l'utilisation d'antipyrétiques en cas de fièvre élevée [18,11,8]. Cependant, des cas compliqués d'insuffisance hépatique complète, d'encéphalopathie hépatique et un taux de facteur V bas était marginalement lié à une histoire de prise de paracétamol ($p = 0,07$), bien qu'il ne soit pas un facteur indépendant pour le développement d'une hépatite fulminante dans des analyses multivariées. Par conséquent, l'administration de paracétamol pour le contrôle d'une fièvre élevée doit être prudent pendant la période symptomatique de l'hépatite aiguë [114]. Un repos strict jusqu'à résolution complète des symptômes était d'usage commun. En absence de défaillance hépatique aiguë, l'hospitalisation des patients est inutile [11].

Les complications extrahépatiques doivent être surveillées, ainsi qu'une analyse sanguine complète doit être effectuée. Étant donné qu'une insuffisance rénale aiguë ou une anémie hémolytique peuvent compliquer l'hépatite A, des tests réguliers de la fonction rénale, avec la disponibilité de l'hémodialyse, sachant qu'environ la moitié des cas d'hépatite A avec insuffisance rénale aiguë nécessiteront une hémodialyse [114]. En cas de cholestase prolongée, quelques études ont rapporté une réponse à la corticothérapie. Cependant, le traitement

par corticoïdes doit être utilisé avec prudence, compte tenu de la présence prolongée d'ARN du VHA (jusqu'à 12 mois) dans le foie et les effets potentiellement nocifs des corticoïdes sur le contrôle immunitaire du VHA. L'administration d'acide ursodésoxycholique ou de cholestyramine peut être envisagée pour le contrôle du prurit [114].

De plus, l'hépatite A associée à une insuffisance hépatique aiguë peut progresser rapidement en une semaine. Ainsi, des soins intensifs et multidisciplinaires et la reconnaissance des facteurs de mauvais pronostic sont nécessaires pour faciliter les situations de prise de décision urgente concernant la transplantation hépatique [8] Bien que l'identification des patients nécessitant une transplantation hépatique soit difficile. En revanche, 60% des patients atteints d'encéphalopathie de grade 4 survivront encore sans transplantation. La transplantation hépatique auxiliaire temporaire en cas d'insuffisance hépatique subaiguë peut être un moyen de régénération native du foie [11].

VII. Prévention & vaccination :

Comme toutes les maladies à transmission oro-fécale, l'hépatite A survient le plus souvent dans des zones où l'hygiène est précaire, et frappe principalement les pays en développement en Asie, en Afrique ou en Amérique Latine. La maladie n'a pas totalement disparu des pays industrialisés ; les cas d'importations après un voyage sont de plus en plus fréquents.

L'amélioration des conditions d'hygiène, et d'assainissement, la bonne sécurité sanitaire des aliments, et l'introduction d'une vaccination sûre sont les moyens les plus efficaces pour combattre l'hépatite A [3].

1- Mesures d'hygiène :

Les différents moyens qui aident à diminuer la transmission du VHA [3] :

- ❖ La disponibilité des approvisionnements corrects d'eau potable ;
- ❖ La surveillance des produits consommés crus.
- ❖ L'élimination des eaux souillées de façon adéquate dans les différentes communautés ; et
- ❖ L'application de la bonne pratique d'hygiène personnelle, comme le lavage régulier des mains avant les repas, et après un passage aux toilettes.

2- Vaccination :

La vaccination contre l'hépatite A est le meilleur moyen de lutter contre cette maladie et doit être incluse dans la stratégie de prévention de l'hépatite virale A.

L'Assemblée mondiale de la Santé en 2016, a annoncé une Stratégie mondiale de lutter contre l'hépatite virale A 2016-2021. Cependant, cette stratégie incite le rôle indispensable de la couverture sanitaire universelle. Le but de cette stratégie est d'éliminer l'hépatite virale A et diminuer le risque qui peut engendrer autant qu'un problème de santé publique. Avec un objectif de diminuer la prévalence de l'hépatite virale et le nombre de décès liés à cette infection d'ici à 2030. En outre, les pays et le Secrétariat de l'OMS pour atteindre ces cibles doivent prendre plusieurs mesures qui sont présentées dans la Stratégie [3].

La vaccination contre l'hépatite A doit aussi être ajustée et recommandée selon le lieu. Dans l'objectif de contrôler les micro-épidémies qui apparaissent dans une communauté, la vaccination est plus efficace si la communauté est petite, si la campagne commence rapidement et si on peut couvrir plusieurs tranches d'âge.

2-1 Indications :

Le Comité consultatif sur les vaccinations (ACIP) 2020 des centres de contrôle et de prévention des maladies américains (CDC) recommande la vaccination pour tous les enfants âgés de 1 an et plus ; les homosexuels ; et les personnes qui utilisent des drogues injectables et non injectables, présentent des facteurs de risque professionnels d'infection, voyagent dans des zones de forte endémicité, présentent un risque accru de complications dues à l'hépatite A (maladie chronique du foie, infection par le VIH et grossesse en cas de risque d'infection) ou ont un autre risque accru d'infection [123]. En réponse aux grandes épidémies communautaires et aux données d'observation concernant les taux d'hospitalisation et de mortalité liés au VHA, les personnes sans-abri ou avec des logements instables doivent être vaccinés. Bien qu'il ne soit pas

systématiquement recommandé aux travailleurs des services alimentaires de se faire vacciner contre l'hépatite A, la décision de vaccination de cette population peut être envisagée dans le cadre d'épidémies à grande échelle [123].

2-2 Les vaccins disponibles :

Les techniques de culture du HAV sur cellule ont permis d'obtenir des quantités suffisantes de virus pour produire les vaccins. Plusieurs vaccins, inactivés ou vivants atténués, ont été développés, mais seuls 4 d'entre eux sont disponibles actuellement au niveau international. Semblables du point de vue d'efficacité et des effets secondaires. Il n'y a pas de vaccin homologué pour les enfants < 1 ans [5].

Selon CDC, trois vaccins entiers inactivés contre le VHA sont actuellement homologués aux États-Unis : deux vaccins unique Havrix et Vaqta, et un vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B Twinrix. Les trois vaccins ont été homologués et mis sur le marché par Food and Drug Administration (FDA) : Havrix en 1995, Vaqta en 1996 et Twinrix en 2001 (202) [5].

2-3 Schéma vaccinal [5] :

• *Havrix* et *Vaqta* sont administrés en 2 doses généralement administré à l'âge de 12 à 18 mois.

Primovaccination : 1 injection

Rappel : 1 injection entre 6 à 12 mois plus tard avec Havrix ou 6 à 18 mois plus tard avec *Vaqta*.

• *Twinrix* : En 3 doses généralement administré entre 1 et 6 mois après la dose initiale.

Le vaccin combiné inactivé est approuvé pour une utilisation chez les personnes âgées de 18 ans ou plus.

N.B :

❖ La primovaccination (M0, M1) par le vaccin combiné doit TOUJOURS être poursuivie avec le même vaccin combiné.

❖ Ce vaccin combiné ne doit JAMAIS être utilisé comme rappel des primovaccinations d'hépatite A ou d'hépatite B faites séparément.

❖ Les 3 vaccins peuvent être administrés en toute sécurité aux personnes immunodéprimées.

Les vaccins disponibles au Maroc [124] :

- *Avaxim* (IM) : 2 doses, J0 et rappel : 6-12 mois : *Avaxim* 80/0,5 (pédiatrique), *Avaxim* 160/0,5 (<16ans)
- *Havrix* (IM) : *Havrix Junuo* 750/0,5ml (pédiatrique), *Havrix* 1440/1ml (adultes)

2-4 Contre-indications [5]:

❖ Infection fébrile,

❖ Hypersensibilité connue à l'un des constituants du vaccin ou apparue après Une injection du vaccin,

❖ Enfant de moins de 1 an.

DISCUSSION ET INTERPRETATION DES RESULTATS

I. Prévalence :

La prévalence des anticorps anti-VHA d'une population mesure l'importance et la précocité de l'exposition au virus. C'est un indicateur de la circulation du VHA dans cette population.

On estime à 1,4 million par an le nombre de cas d'hépatite A dans le monde. Elle reste encore fréquente, en particulier dans les pays en voie de développement où les conditions d'hygiène et le niveau socioéconomique sont souvent précaires.

Selon les résultats de notre étude, la prévalence du VHA au sein de la population cible était de 17,6%. Ces résultats confirment le passage d'une endémicité élevée à intermédiaire, probablement pour l'ensemble du Maroc précédemment classé parmi les pays à forte endémicité, notamment dans une étude de séroprévalence de l'hépatite A chez l'enfant dans la région de Marrakech réalisée sur une période d'une année, entre février 2005 et février 2006 (Bouskraoui et al.) [125]. Dans la limite de notre recherche, les études de séroprévalence de l'hépatite virale A au Maroc sont très rares. Cependant, des changements épidémiologiques similaires à nos résultats, associés à une amélioration du niveau socioéconomique, les conditions d'hygiène et l'assainissement des eaux usées, sont maintenant observés dans nombreux pays en développement de la région MENA tels que l'Égypte, Iraq, Yémen, la Tunisie, l'Algérie, la Turquie, les Émirats arabes unis et l'Arabie saoudite [126,127,128,129,130,131,133,134]. Ainsi qu'un pays d'Asie : Corée de Sud [132].

En outre, plusieurs pays développés sont passés d'une endémicité intermédiaire à modérée voir faible. Dans ces régions les populations sont particulièrement réceptives, le risque d'épidémie communautaire par importation du virus sauvage est élevé particulièrement dans l'entourage d'un sujet ayant séjourné dans une région endémique. La France qui connaissait, il y a encore peu une endémicité intermédiaire, est devenue un pays de faible endémicité avec une incidence à 1,0 pour 100 000 habitants en 2016 [135].

Tableau VII: Comparaison des résultats des études faites à l'échelle internationale

Pays	Étude	Population	Année	Séroprévalence du VHA
Égypte	Talaat et al. [126]	9321	2014-2017	90%
Iraq	Al-Rubaey et al. [127]	2110	2014-2018	86%
Yémen	Bawazir et al. [128]	590 413	2005	87%
Tunisie	Letaief et al. [129]	2400	2005	60%
Algérie	Guenifi et al. [130]	1061	2010-2011	72%
Turquie	Karadeniz et al. [131]	3868	2011-2013	65%
Maroc	Ce travail	221	2017	18%
Corée de sud	Yoon et al. [132]	47 289	2010-2014	23,6%
Émirats arabes unis	Sharar et al. [133]	367	2004-2005	20%
Arabie saoudite	Al Faleh et al. [134]	1357	2007-2008	18%

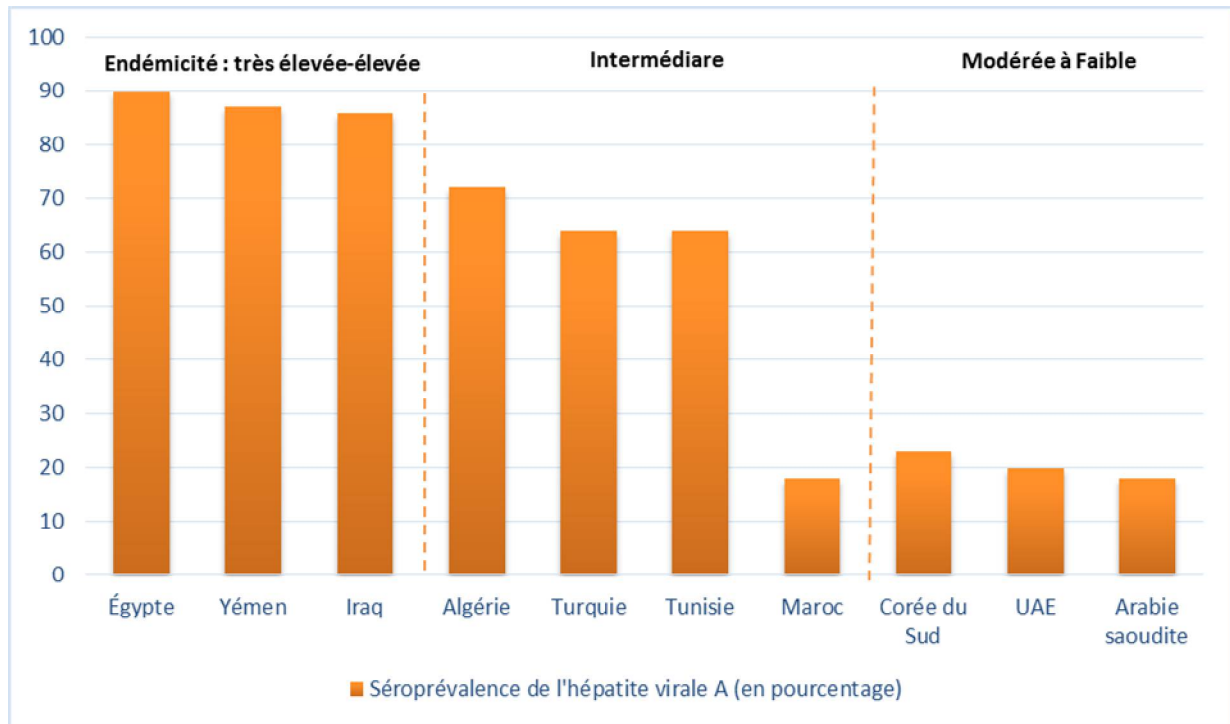


Figure 22: la séroprévalence de l'hépatite virale A dans plusieurs pays. Critères (OMS) : élevée : >70%, intermédiaire : entre 15% et 70%, modérée : entre 5% and 15% and faible : < 5%. Et/ou : élevée (90% de séropositivité à l'âge de 10 ans), intermédiaire (90% à 15 ans, avec <50% à 10 ans), faible (50% à 30 ans, avec <50% à 15 ans), et très faible (<50% à 30 ans) [2].

Aux États-Unis, depuis que la vaccination a été recommandée pour les personnes à risque élevé (en 1996), pour les enfants vivant dans les États où l'incidence du VHA est la plus élevée (en 1999) et pour tous les nourrissons (en 2006), l'incidence de l'hépatite A aiguë est passée de 6 à 0,4 cas pour 100 000 entre 1999 et 2014 ; environ 2 500 cas d'hépatite A sont survenus en 2014 [80]. Alors qu'entre 2016 et 2018, les cas d'infection au VHA aux États-Unis ont augmenté de 294% par rapport à 2013-2015. En 2018, 12 474 cas d'hépatite A aiguë ont été signalés aux CDC [5]. Le taux d'incidence global pour 2018 était de 3,8 cas pour 100 000 habitants. Cette augmentation reflète les flambées parmi les personnes qui déclarent la consommation des drogues ou sans-abrisme, ainsi les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et des épidémies associées à des produits alimentaires contaminés [5].

En chine, entre 2013 à 2017 l'incidence annuel des cas d'hépatite A signalés a diminué pour atteindre le record le plus bas <1.0 pour 100 000 habitants [136], ce taux était comparable à plusieurs pays européens dont l'Allemagne (0,9/100 000 en 2016) [135], Royaume-Uni (0,8/100 000 en 2016) [135], Danemark (0,6/100 000 en 2016) [135], et les pays bas (0,5/100 000 en 2016) [135].

Les pays avec une endémicité intermédiaire à faible ont tendance à faire des éclosions des micro-épidémies qui peuvent être graves. Selon le CDC, en 2017, un total de 1 521 cas d'infection au VHA associés à une éclosion a été signalé en Californie, au Kentucky, au Michigan et en Utah, avec 1 073 (71 %) hospitalisations et 41 (3 %) décès ; la plupart des infections concernaient des personnes déclarant être sans abri ou consommant des drogues injectables ou non. D'août 2016 à janvier 2021, plus de 37 000 cas associés à une épidémie ont été signalés dans 35 États [5].

II. Période :

Dans notre série, la fréquence des cas la plus élevée était observée au mois de septembre à octobre. En France, de 2006 à 2009 les cas déclarés sont également plus nombreux lors de la période estivale entre les mois d'août à octobre (Figure 19) [8]. Dans la région nord-ouest de l'argentine, Novoa [137] a noté un maximum d'atteintes entre mars et juillet.

Cette légère hausse estivale retrouvé dans notre étude comme la plupart des autres études, en lien avec les facteurs climatiques et comportementaux, et la survenue d'hépatite A chez des personnes infectées, lors d'un séjour dans un pays d'endémicité élevée. Ainsi, elle met le point sur les modalités de transmission oro-fécale et hydrique du virus.

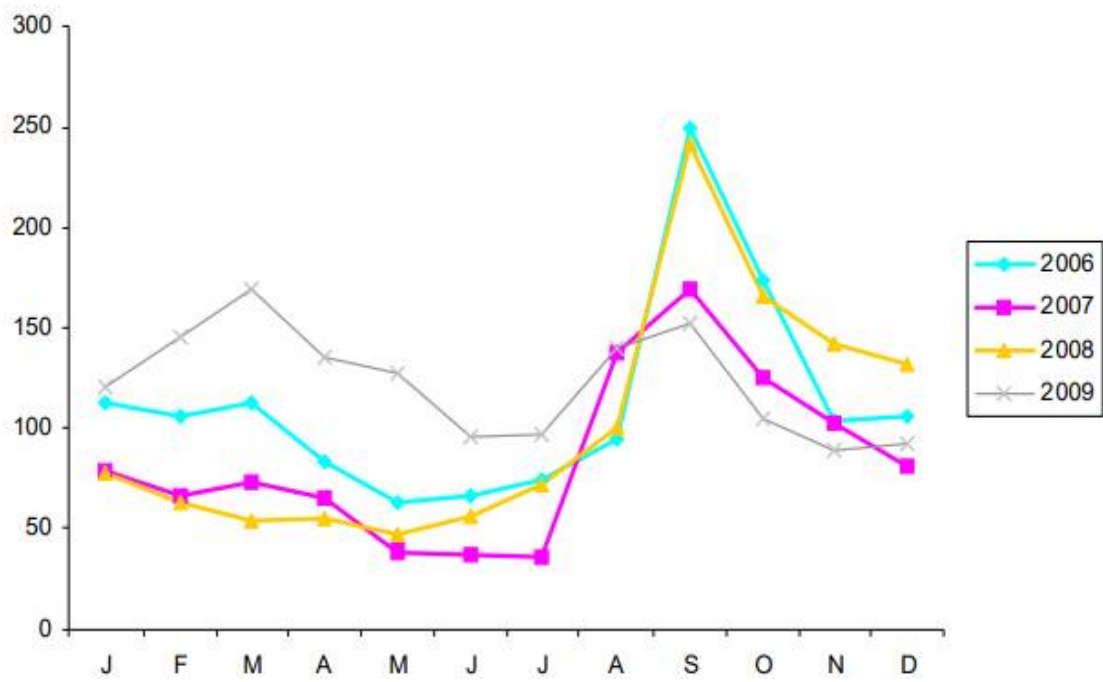


Figure 23: Distribution par mois des cas d'hépatite virale A en France selon la déclaration obligatoire, 2006-2009.

III. Facteurs démographiques :

1. Sexe :

La différence de la séroprévalence du VHA selon le sexe au cours de la période de notre étude, avec une prédominance masculine (66%) est similaire à plusieurs études. Alors que, la plupart des études ont rapporté qu'il n'y a aucune preuve biologique pour soutenir que les hommes sont plus sensibles à l'infection par le VHA que les femmes. Cette différence peut s'expliquer par l'accès limité des femmes aux ressources sanitaires en raison des opportunités d'éducation et d'emploi relativement modérées pour les femmes dans notre pays.

En revanche, depuis février 2017, en France ainsi que plusieurs pays en Europe connaissent une élévation marquée du nombre de cas d'hépatite virale A, avec un sexe-ratio H/F de 3,9, et les investigations réalisées de cas groupés proposent fortement que la communauté des homosexuelles (HSH) est la plus touchée par cette épidémie [138].

Cependant, depuis 2012 une dose de vaccin contre l'hépatite A a été administrée à toutes les militaires 1-4 semaines suivant leur enrôlement. La nature obligatoire du service militaire à prédominance masculine en Corée de Sud a permis d'avoir une opportunité unique d'observer une vaccination non mixte contre le VHA chez les jeunes adultes. Par conséquent, au cours du premier semestre de 2019 il y avait plus de cas d'hépatite A signalés chez les femmes que chez les hommes dans le groupe d'âge de 20-29ans suggère la nécessité de vacciner les femmes de ce groupe d'âge. Ainsi, l'augmentation progressive du vaccin contre l'hépatite A depuis 2010 pourrait avoir la différence d'incidence de l'hépatite entre les femmes et les hommes dans la plupart des groupes d'âge, ce qui est en conjonction avec les rapports d'autres pays [139].

2. Age :

Dans ce travail, les cas séropositifs appartiennent à une tranche d'âge de 15-21 ans, témoignant ainsi un changement progressif de l'âge de l'infection par le VHA de la petite enfance vers l'âge adulte et exposant les patients au risque de faire des hépatites à expression clinique plus ou moins sévère.

Une enquête multicentrique a été réalisée en 2016 par la Société Marocaine d'Infectiologie Pédiatrique et de Vaccinologie (SOMIPEV) [140], au niveau des cinq centres hospitaliers universitaires englobant la majorité des régions du royaume. La population cible était constituée d'enfants âgés de 6 mois à 18 ans, non vaccinés contre le VHA. Sur 445 enfants testés, 44,3% étaient séropositifs et donc immunisés par l'infection au VHA (Figure 20) [140]. Les résultats de cette enquête ont montré que l'hépatite A est encore très fréquente et qu'elle subit un changement dans son épidémiologie avec un net recul dans l'âge de primo-infection.

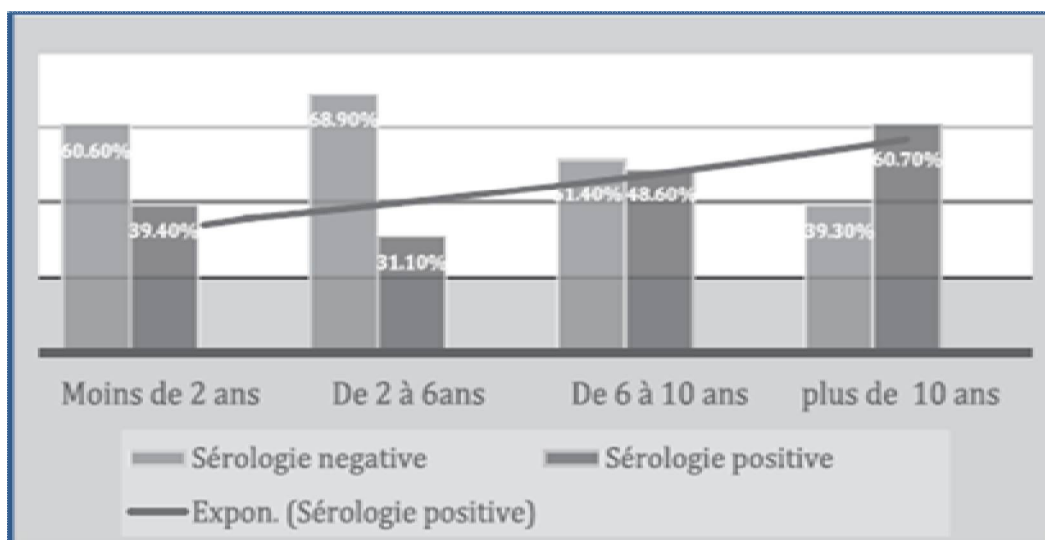


Figure 24: Séroprévalence selon l'âge (étude SOMIPEV2016)

De ce qui précède, on peut clairement constater que cette élévation de la séroprévalence globale des IgM anti-VHA chez les enfants de plus de 15ans prouve la transition du profil épidémiologique de notre pays vers une endémicité intermédiaire. Selon les critères de l’OMS en fonction de l’âge en années auquel 50% de la population a une positivité au virus anti-hépatite A (VHA) : endémicité intermédiaire (15 à 34 ans). A l’instar de nos résultats, une étude de la prévalence de l’hépatite A en Algérie dans la wilaya de Sétif, réalisée entre juin 2010 et septembre 2011, a porté sur 1061 sujets âgés de 5 à 19 ans témoignant que la séroprévalence était étroitement liée à l’âge atteignant 85,4 % entre 15–19 ans [130]. Ainsi, une étude de Ayouni et al. dans le Centre-Ouest de la Tunisie a montré que la séroprévalence du VHA augment avec l’âge de l’infection pour atteindre 96,9% chez les sujets âgés de 20-29 ans [141]. (Graphique6)

Tableau VIII: Séroprévalence du HVA par classe d'âge

Age	Séroprévalence		
	Maroc	Algérie [130]	Tunisie
<10 ans	37,6%	59,9%	47%
10-15 ans	29%	70,4%	77%
>15 ans	35,5%	85,4%	97%

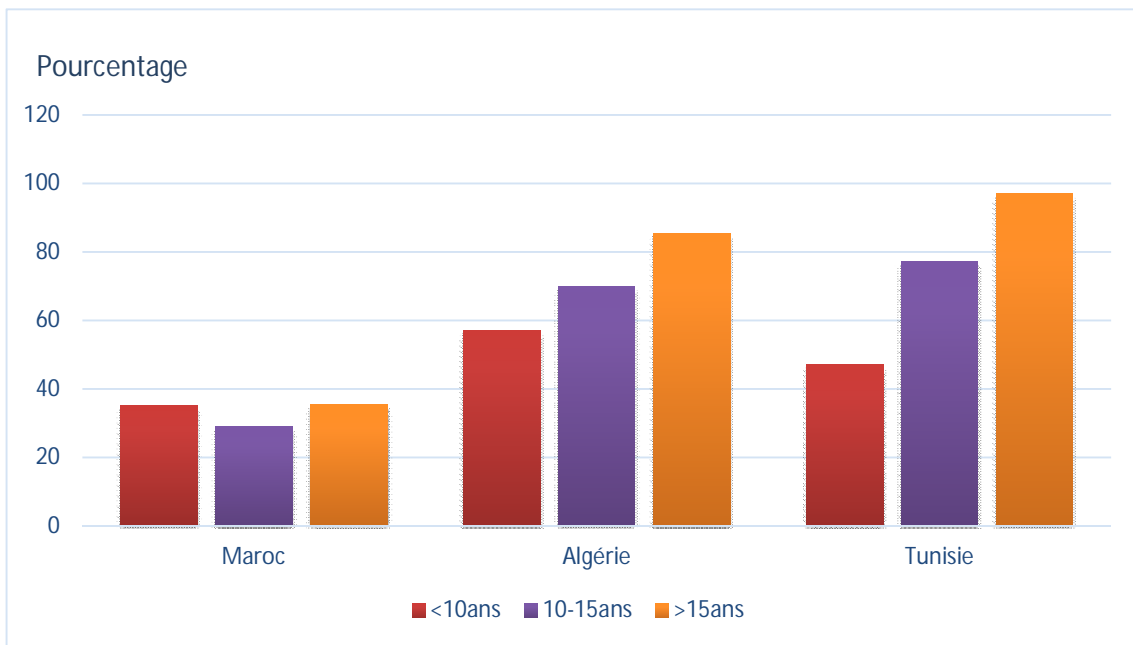


Figure 25: Séroprévalence du HVA par classe d'âge

Ce constat est certainement en rapport avec l'amélioration des conditions d'hygiène, le développement socioéconomique du Maroc, ainsi qu'à l'introduction chez certains enfants de la vaccination contre l'hépatite A qui ne fait pas encore partie du programme national d'immunisation (PNI).

Contrairement au Maroc, dans les pays d'Afrique à forte endémicité, 90% des enfants sont infectés avant l'âge de 10 ans [142].

En Chine, dans la province de Zhejiang, l'incidence chez les personnes âgées de ≤ 19 ans est diminuée à un taux historiquement bas en 2014, tandis que le taux d'incidence le plus élevé a été observé chez les personnes âgées de ≥ 20 ans [136].

Au terme de notre travail, ces changements entraîneront une augmentation de nombre de cas symptomatiques, le risque d'épidémies graves et le taux de létalité associé à l'hépatite A aiguë, qui varie chez les enfants et les adultes de <50 ans de 0.3 à 0.6%, tandis que le taux de létalité chez les adultes de >50 ans varie de 1.8 à 5.4% [143]

Donc, la vaccination est considérée comme la meilleure mesure pour prévenir l'hépatite A. Actuellement, l'OMS recommande et encourage l'introduction de la vaccination contre le VHA dans le calendrier vaccinal des pays à endémicité intermédiaire, et ceux connaissant une augmentation de la morbidité et de la mortalité [1]. En Mai 2019, 34 pays utilisaient ou planifiaient d'introduire la vaccination contre l'hépatite A dans le programme national de vaccination des enfants [3]. En contrepartie, jusqu'en 2018 aucun pays Africain n'a inclus la routine de vaccination du VHA [142].

IV. Synthèse et perspectives :

Au terme de notre étude, nous retenons que le Maroc passe par un changement épidémiologique de la séroprévalence de l'hépatite A, avec un recul net de l'âge de primo-infection.

Cependant, on n'a pas pu déduire des estimations sur la charge de morbidité et de mortalité liées à l'hépatite virale A dans notre échantillon, ainsi que le degré de menace pour la santé publique du pays.

Dans ce cadre, le ministère de la santé doit donc prendre en considération l'importance des infections liées à l'hépatite A, et organiser une stratégie adéquate pour évaluer ces changements à l'échelle nationale, avec évaluation des autres paramètres.

Comme perspective nos résultats incitent les actions suivantes :

- La mise en place d'un système national de surveillance virologique des cas d'hépatites,
- Ainsi qu'à la conduite d'études séroépidémiologiques supplémentaires afin de suivre les changements dans l'épidémiologie de ces infections,
- De définir les moments opportuns pour l'introduction de mesures préventives spécifiques,
- Renforcer les services de dépistage, de prise en charge et de traitement,
- Faire Des efforts pour soutenir la vaccination et son introduction dans le programme national d'immunisation (PNI), et
- Améliorer les conditions d'assainissement, le niveau d'hygiène et la sécurité sanitaire des aliments.

V. Limites de notre étude :

Plusieurs contraintes ont été rencontrées lors de la réalisation de notre étude et doivent être considérées. Premièrement, un biais de sélection peut exister, car les données de séroprévalence ont été collectées dans un seul centre hospitalier avec des données manquantes (signes cliniques, évolution et statut socio-économique) ce qui limite la disponibilité des données à explorer. Par conséquent, les données peuvent ne pas refléter l'ensemble de la population au Maroc.

D'autre part, la taille de notre échantillon est réduite, ce qui peut masquer la véritable séroprévalence de l'hépatite virale A.

En outre, la rareté des études de séroprévalence faites à l'échelle nationale.

D'autres études pourraient réévaluer cette hypothèse en incluant un échantillon plus large, en proposant des fiches d'exploitation uniformes permettant le recrutement de données exhaustives et une répartition des âges étant plus homogène.

Idéalement ces études pourraient inclure d'autres facteurs qui pourraient affecter la transmission de l'hépatite A tel que le niveau d'hygiène, les conditions sanitaires, le statut vaccinal et le niveau socio-économique.

Cependant, ces limites ont été pris en compte au moment de l'interprétation des résultats et on peut clairement suggérer que le Maroc passe par un changement épidémiologique de la séroprévalence du VHA.



CONCLUSION



En conclusion, ce travail contribue à une meilleure connaissance de l'état actuel des infections par le virus de l'hépatite A au Maroc. Nos résultats ont montré que l'hépatite A est moins fréquente et qu'elle subit un changement dans son épidémiologie avec un recul net de l'âge de primo-infection ; cela augmente le risque et le nombre de sujets symptomatiques plus ou moins sévère, voire même à l'éclosion plus fréquente de microépidémies.

D'après plusieurs études ne retenons que la transmission du VHA semble être influencée par des facteurs démographiques, socio-économiques, et par les conditions d'hygiène et d'habitat.

De cette étude, on peut déduire que la connaissance de l'épidémiologie et du degré de gravité de cette infection chez notre population est imparfaite, et laisse encore de larges incertitudes. Des études de séroprévalence à l'échelle nationale sont nécessaires pour déterminer le véritable statut épidémiologique de cette infection au Maroc.

Finalement, l'introduction de la vaccination contre l'hépatite virale A dans le programme nationale d'immunisation (PNI) avec son indication systématique pour tous les enfants à partir de l'âge d'un an semble être le moyen indispensable pour prévenir et combattre l'hépatite A et la survenue d'épidémies graves qui peuvent menacer la santé publique.



RÉSUMÉS



Résumé

Titre : La séroprévalence de l'hépatite virale A chez une population d'étude à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat (étude sur 6 mois).

Auteur : CHAKIB Hajar.

Rapporteur : Pr ABI Rachid.

Mots clés : Hépatite A, Séroprévalence, vaccination.

L'hépatite virale A (HVA) reste encore fréquente, en particulier dans les pays en voie de développement où les conditions d'hygiène et le niveau socioéconomique sont souvent précaires, et touche essentiellement l'enfant.

Ce travail a visé l'étude de la séroprévalence de cette infection au Maroc et la détermination du statut épidémiologique actuel.

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive incluant 221 patients hospitalisés ou en consultation externe, chez qui l'infection au VHA a été suspectée sur la base d'arguments clinico-épidémiologiques, réalisée sur une période de six mois, entre Juin et Décembre 2017. L'étude a été menée au laboratoire de virologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat.

La médiane d'âge de notre série était de 11 ans, avec un sexe ratio de 1,92. Parmi les cas décrits, 82% consultaient à titre externe. Le diagnostic de l'hépatite A a été réalisé par la recherche des IgM anti-VHA. La séroprévalence était de 17,6%. Elle était étroitement liée à l'âge, passant de 22% chez les enfants âgés de 1-6 ans à 29% chez ceux âgés de 10-15 ans et atteignant 35,50% entre 15-21 ans.

Conclusion : Le présent travail contribue à une meilleure connaissance de l'infection par le virus de l'hépatite A peu documentée au Maroc et confirme l'existence d'un changement épidémiologique. Nos résultats, incitent à la mise en place d'un système national de surveillance virologique des cas d'hépatite A et à la conduite d'études supplémentaires pour suivre ce changement.

Abstract

Title : the seroprevalence of viral hepatitis A in a study population at the Mohamed V Military Training Hospital in Rabat (6 month study).

Author : Chakib Hajar.

Thesis Director : Pr Abi Rachid.

Keywords : hepatitis A, seroprevalence, vaccination.

Hepatitis A virus (HAV) infection is still frequent in many regions of the world, particularly in developing countries where sanitary conditions and socioeconomic level are frequently low which mainly affects children.

In this work, we have studied seroprevalence of this infection in Morocco and determined the current epidemiological status.

This is a retrospective descriptive study including 221 inpatients or outpatients, in whom HAV infection was suspected on the basis of clinico-epidemiological arguments, through a period of six months, between June and December 2017. The study was carried out in the virology laboratory of the Mohamed V Military Trainig Hospital in Rabat.

The median age of our series was 11 years, with a sex ratio of 1.92. Among the cases described, 82% were outpatients. The diagnosis of hepatitis A was made by testing for anti-HAV IgMs. The seroprevalence was 17.6% and varied with age : 22% in children aged 1-6 years, 29% among those aged 10–15 years, and 35,5% for the 15-21 years old age group.

Conclusion : The present work contributes to a better knowledge of HAV infection in Morocco and highlights an epidemiological change. Our results, underline the need of the establishment of a national program for virological surveillance of hepatitis A cases and of further studies to monitor this change.

ملخص

العنوان : الانتشار المصلي لالتهاب الكبد الفيروسي أ في مجموعة دراسية بالمستشفى العسكري الدراسي
محمد الخامس بالرباط : دراسة لمدة ستة أشهر

من طرف : شكيب هاجر

المشرف : الأستاذ عبي رشيد

الكلمات الأساسية : التهاب الكبد الفيروسي أ ، الانتشار المصلي ، التطعيم

لا يزال التهاب الكبد الفيروسي أ شائعاً ، لا سيما في البلدان النامية حيث ظروف النظافة والمستوى الاجتماعي الاقتصادي غالباً ما تكون هشة ، و الذي يصيب الأطفال بشكل رئيسي.

يهدف هذا العمل إلى دراسة الانتشار المصلي لهذه العدوى في المغرب وتحديد الوضع الوبائي الحالي

الدراسة وصفية بأثر رجعي شملت 221 مريضاً الذين يمثلون المرضى الداخليين و الخارجيين ، تم الاشتباه في إصابتهم بفيروس التهاب الكبد الفيروسي أ بناء على حجج سريرية و وبائية، على مدى ستة أشهر، بين يونيو وديسمبر 2017. أجريت الدراسة في مختبر علم الفيروسات بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط.

كان متوسط عمر سلسلتنا 11 عاماً ، وكانت النسبة بين الجنسين هي 1.92. استند تشخيص التهاب الكبد الفيروسي أ إلى الكشف عن الغلوبولين المناعي M المضاد للفيروس. كان معدل الانتشار المصلي % 17,6 ، كما أنه ارتبط بالسن حيث ارتفع من %22 ما بين 1-6 سنوات إلى %29 عند البالغ عمرهم ما بين 10-15 سنة كما وصل ل %35,5 ما بين 15-21 سنة .

الخلاصة: يساهم العمل الحالي في معرفة أفضل للعدوى بفيروس التهاب الكبد الموثق قليلاً في المغرب و يظهر وجود تغيير في الوضعية الوبائية. كما تؤكد نتائجنا على ضرورة إنشاء نظام وطني لمراقبة حالات التهاب الكبد الفيروسي وإجراء دراسات إضافية لتتبع التغيرات الوبائية لهذه العدوى.



BIBLIOGRAPHIE & WEBOGRAPHIE



- [1] **WHO** position papers on hepatitis A infection vaccine – Juin 2012. Wkly Epidemiological Rec 20 12 ; 87 :261–276.
- [2] **Agarwal, R., & Goel, A.** (2015). Hep. A : Epidemiol. In resource poor countries. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 28(5), 488–496. Disponible sur : <http://www.co-infectiousdiseases.com>
- [3] **OMS** (juillet 2020). Hépatite A. disponible sur : <https://www.who.in/fr/new-rooms/facts-sheet/details/hepatitis-a>
- [4] **Martin, A., & Lemon, SM.** (2006). Hepatitis A virus: From discovery to vaccine. *Hepato*, 43(S1), S164S172. doi:10.1002/hep.21052
- [5] **CDC. Monique A Foster, MD MPH; Penina Haber, MPH; Noele P Nelson, MD, PhD, MPH.** (Aug 2021). Hepatitis A. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 9 :125-142
- [6] **Werzberger A, Mensch B, Kuter B, Brown L, Lewis J, et al.** A control trials of a formalininactivated hepatitis A vaccine on healthy childrens. *N Engl J Med* 1992;327:453-457.
- [7] **Innis B.L., Snitbhan R, Kunasol P, Laorakpongse T, Poopatanakool W, Kozik C.A., et al.** Protection against hepatitis A by inactivated vaccines. *JAMA* 1994;271:1328-1334.

- [8] **JeanBaptiste Denis, Juliette Hospitalier-Rivilon, Renaud Lailier, Soni Tenailleau.** (2010). Contaminations de coquillage marin par le VHA. Rapport sur la recommandation de la maîtrise des risques par l'Agence nationale de sécurité sanitaires de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) : 1-119. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2009sa0044-2.pdf>
- [9] **Hollinger F.B., Emerson S.U.** (2001). Hepatitis A virus. (Field Virology, fourth ed.)
- [10] **Mackiewicz, V., & Dussaix, E.** (2006). Le virus de l'hépatite A : actualités. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 21(4), 202–209
- [11] **World Health Organization.** (2019) .WHO immuno. basis for immunization serie :modules 18: Ahep, Up2019 .World Health Organization. License : GG BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/326501>.
- [12] **Kaplan G, Totsuka A, Thompson P, Akatsuka T, Moritsugu Y, Fenstone SM.** Identification of surface's glycoprotein in African green monkey kidney cell as receptor for hepatitis A virus. *EMDO J.* 1996 ;15:42-82-96.
- [13] **Wang X, Ren J, Gao Q, Hu Z, Sun Y, Lii X et al.** Hepatitis A virus and the origin of picornaviruse. *Natures.* 2015;517:85–8.
- [14] **Feng Z, Hensley L, McKnight KL, et al.** A patho. picornavirus acquire envelopes by hijacking cellular membrane. *Nature* 2013; 496:367–371.

- [15] **Fung Z, Limon SM.** Peek-a-boo: membrane hijacking and the pathogenesis of viral hepatitis. *Trend Microbio* 2014; 22:59–64
- [16] **Feng Z, Hensley L, McKnight KL, Hu F, Madden V, Ping L et al.** A pathogenic picornavirus acquires an envelope by hijacking cellular membranes. *Nature*. 2013;496:367–71.
- [17] **Sagar Aryel.** Hepatitis A virus- An overview. 2018. Disponible sur : <https://microbenote.com/hepatitis-a-virus/>
- [18] **McKnight, KL, & Lemon, SM.** (2018). Hepatitis A Virus Genomes Organizations and Replication Strategies. *Cold Spring Harbor Perspective in Medicine*, 8(12):a033480. doi: 10.1101/cshperspect.a033480.
- [19] **Vaughan G, Goncalves Rossi LM, Forbi JC, et al.** Hepatitis A virus: host interactions, molecular epidemiology and evolution. *Infect Genet Evol* 2014; 21:227–243
- [20] **Lin, H., Min, A., Li, G., Lei Chang, Y., Shi, L., & Qiu, D.** (2020). Applications of Animal Models in Researching Hepatitis A. *Hepatitis A and Other Associated Hepatobiliary Diseases*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.90684>
- [21] **CostaMattieli M, Cristia J, et al.** (2002) Molecular evolutions of hepatitis A virus : a new classifications based on the complete VP1 proteins. *J Viro*. 76, 9516-25.

- [22] **Maniez N., Deniz F., Busson Y., Paul S., Fontaine H.** (1999) Virus d'hépatites A (VHA) et E (VHE). Cahier de formations médicales. Disponible sur : <https://lesbiologistesmedicaux.fr/images/cahiers/1999-Bioforma-17-VHA%20et%20VHE.pdf>
- [23] **Scholz E., Hainricy U., Flehmig B** (1989) Acids stabilities of hepatitis A virus. *J Gun Virology* 70 (Pt 9), 2481-5.
- [24] **Peterson D.A., Hurley T.R., Hoff J.C., Woelfe L.G.** (1983) Effects of chloroquine treatments on infect. of hepatitis A virus. *Appl Environ Microbio.* 45, 223-7.
- [25] **Herbold K., Flehmig B, Botsenhardt K** (1980) Comparison in flowing water, of hepatitis A virus, poliovirus 1, and indicators organism. *App. Environ Microbio.* 55, 2949-5
- [26] **Murphy P, Nowak T, Lemon S.M., Hilfenhaus J** (1993) Inactivation of HAV by treatments on aqueous solutions. *J Medecine Virology* 41, 61-4.
- [27] **Provost P.J., Wolanski B.S., Miler W.J., tensohn O.L, McAlcer W.J., Hileman M.R.** (1975) Physical, chemical and morphological dimension of hepatitis A virus CR326. *Pro Soc Exp Biology Medecine* 148, 532-539.
- [28] **Croci L, Cicozzi M, De Medici D, Di Pasquale S, Fiore A, Mele A, Totti L** (1999) hepatitis A virus in treated mussel. *J App Microbio.* 87, 884-8.

- [29] **Moller-Tank S, Kondratowicz AS, Davey RA, Rennert PD, Maury W.** (2013). Role of the phosphatidylserine receptor TIM-1 in enveloped-virus entry. *J Virol* 87: 8327–8341.
- [30] **Kaplan G, Totsuka A, Thempson P, Akatsuka T, Moritsugu Y, Feinstone SM.** December 1995. Identification of glycoprotein on African monkey cell as a receptors for hepatitis A virus. *EMDO J* 15: 4282–4296.
- [31] **Feigelstock D, Thempson P, Matto P, Zhang Y, Kaplan GG.** (1997). human homo. HAVcr-1 code for hepatitis A virus cellular receptors. *J Viro* 72: 6621–6628.
- [32] **Das A, Hirai-Yukis A, Gonzalez-Lopez O, Rhain B, MöllerTunk S, Broillette R, Hunsley L, Misumi I, Lovel W, Cullen J.M., et al.** (2017). TIM1 (HAVCR1) is not essential for cellular entry of either quasi-enveloped or naked hepatitis A virions. *mBio* 8: e00969.
- [33] **Feng Z, Lii Y, McKnight KL, Hensley L, Lanford RE, Walker CM, Limon SM.** (2015). Human pDCs sense enveloped hepatitis A virion. *J Clin Invest* 125: 169–176.
- [34] **Debing Y, Neyt J, Thibaut H.J.** Molecular biology and inhibitors of hepatitis A virus. *Medecine Res Rev.* September 2014;34(5):895-917. doi: 10.1002/med.21292.
- [35] **Superti F, Seganti L, Orsi N, Divizia M, Gabrieli R, Pana A.** The effect of lipophilic amines on the ` growth of hepatitis A virus in Frp/3 cells. *Arch Virol* 1987;96:289–296.

- [36] **Bishop NE.** Conformational changes in the hepatitis A virus capsid in response to acidic conditions. *J Med Microbiol* 1999;48:443–450.
- [37] **Feng Z, Hunsley L, McKnight KL, Hau F, Maden V, Pung L, Jeung SH, Wolker C, Lunford RE, Lemon SM.** (2013). A pathogenic picornavirus acquire an envelope by hijacking cellular membrane. *Nature* 496: 367–371.
- [38] **Yin X, Ambardekar C, Lu Y, Feng Z.** (2016). Distinct entry mechanisms for nonenveloped and quasi-enveloped hepatitis E viruses. *J Virol* 90: 4232–4242.
- [39] **Bishop NE, Anderson DA.** Uncoating kinetics of hepatitis A virus virions and provirions. *J Virol* 2000;74:3423–3426.
- [40] **Bishop NE.** Effect of low pH on the hepatitis A virus maturation cleavage. *Acta Virol* 1999;43:291– 296.
- [41] **trauss M, Levy HC, Bostina M, Filman DJ, Hogle JM.** 2013. RNA transfer from poliovirus 135S particles across membranes is mediated by long umbilical connectors. *J Virol* 87: 3903–3914
- [42] **Panjwani A, Strauss M, Gold S, Wenham H, Jackson T, Chou JJ, Rowlands DJ, Stonehouse NJ, Hogle JM, Tuthill TJ.** 2014. Capsid protein VP4 of human rhinovirus induces membrane permeability by the formation of a size-selective multimeric pore. *PLoS Pathog* 10: e1004294.

- [43] **Brown EA, Zajac AJ, Lemon SM.** 1994. In vitro characterization of an internal ribosomal entry site (IRES) present within the 50 nontranslated region of hepatitis A virus RNA: Comparison with the IRES of encephalomyocarditis virus. *J Virol* 68: 1066–1074.
- [44] **Beales LP, Holzenburg A, Rowlands DJ.** 2003. Viral internal ribosome entry site structures segregate into two distinct morphologies. *J Virol* 77: 6574–6579.
- [45] **Whetter LE, Day SP, Elroy-Stein O, Brown EA, Lemon SM.** 1994. Low efficiency of the 50 nontranslated region of hepatitis A virus RNA in directing cap-independent translation in permissive monkey kidney cells. *J Virol* 68: 5253–5263.
- [46] **Borman AM, Kean KM.** 1997. Intact eukaryotic initiation factor 4G is required for hepatitis A virus internal initiation of translation. *Virology* 237: 129–136.
- [47] **Ali IK, McKendrick L, Morley SJ, Jackson RJ.** 2001. Activity of the hepatitis A virus IRES requires association between the cap-binding translation initiation factor (eIF4E) and eIF4G. *J Virol* 75: 7854–7863.
- [48] **Gauss-Muller V, Deinhardt F.** 1984. Effect of hepatitis A virus infection on cell metabolism in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 175: 10–15.
- [49] **Redondo N, Sanz MA, Steinberger J, Skern T, Kusov Y, Carrasco L.** Translation directed by hepatitis A virus IRES in the absence of active eIF4F complex and eIF2. *PLoS One* 2012;7:e52065.

- [50] **Schultheiss T, Kusov YY, Gauss-Muller V.** Proteinase 3C of hepatitis A virus (HAV) cleaves the HAV polyprotein P2-P3 at all sites including VP1/2A and 2A/2B. *Virology* 1994;198:275–281.
- [51] **Teterina NL, Bienz K, Egger D, Gorbalenya AE, Ehrenfeld E.** 1997. Induction of intracellular membranes rearrangement by hepatitis A virus proteins 2C and 2BC. *Virology* 237: 66–77.
- [52] **Jecht M, Probst C, GaussMuller V.** 1998. Membrane permeability induced by hepatitis A virus proteins 2B and 2BC and proteolytic processing of HAV 2BC. *Virology* 252: 218–227.
- [53] **Kusov YY, Probst C, Jecht M, Jost PD, Gauss-Muller V.** 1998. Membrane association and RNA binding of recombinant hepatitis A virus protein 2C. *Arch Virol* 143: 931–944.
- [54] **Gosert R, Egger D, Bienz K.** 2000b. A cytopathic and a cell culture adapted hepatitis A virus strains diff. in cell but not in intracellular membranes rearrangement. *Virology* 266: 157–169.
- [55] **Blaine Hollinger F, and. SUE.** Hepatitis A virus, p. 799–840. In: David Knipe P, ed. *Field Viro.*, 4th edition ed, vol. 1. Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
- [56] **Ogram SA, Flanagan JB.** 2011. Non-template functions of viral RNA in picornavirus replication. *Curr Opin Virol* 1: 339–346
- [57] **Jiang P, Liu Y, Ma HC, Paul AV, Wimmer E.** 2014a. Picornavirus morphogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev* 78: 418– 437

- [58] **Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ.** 2010. Exosomes: Extracellular organelles important in intercellular communication. *J Proteomics* 73: 1907–1920.
- [59] **Bobrie A, Colombo M, Raposo G, Thery C.** 2011. Exosome secretion: Molecular mechanisms and roles in immune responses. *Traffic* 12: 1659–1668.
- [60] **Blank CA, Anderson DA, Beard M, Lemon SM.** 2000. Infection of polarized cultures of human intestinal epithelial cells with hepatitis A virus: Vectorial release of progeny virions through apical cellular membranes. *J Virol* 74: 6476–6484
- [61] **Snooks MJ, Bhat P, Mackenzie J, Counihan NA, Vaughan N, Anderson DA.** 2008. Vectorial entry and release of hepatitis A virus in polarized human hepatocytes. *J Virol* 82: 8733–8742
- [62] **Hirai-Yuki A, Hensley L, Whitmire JK, Lemon SM.** 2016b. Biliary secretion of quasi-enveloped human hepatitis A virus. *MBio* 7: e01998.
- [63] **Hirai-Yuki A, Hensley L, Mc-Givern DR, Gonzales-Lopes O, Das A, Feng H, Sun L, Wilson J.E, Hu F, Feng Z, et al.** 2016a. MAVS-dependent host species range and pathogenicity of HAV. *Science* 353: 1541– 1545.
- [64] **Spradling P.R.** Hepatitis, Viral. In: Heymann D.L, ed. *CDC manual*. 20th edition. Washington: American Public Health Association; 2015. p. 252-74.

- [65] **Beard M.R.L, S. M.;** Hepatitis A Virus (Picornaviridae). In: G.; GAWR, ed. Encyclopedia of Virology. Second ed: Elsevier; 1999.
- [66] **Mushawar I.** Viral Hepatitis: Molecular Biology, Diagnosis, Epidemiology and Control. Zuckerman A.M, I.K., ed: Elsevier; 2004.
- [67] **Staes C.J, Schlenker T.L, Risk I, Cannon K.G, Harris H, Pavia A.T, Shapiro C.N, Bell B.P** (2000) Sources of infection among persons with acute hepatitis A and no identified risk factors during a sustained community-wide outbreak. Pediatrics 106, E54.
- [68] **Bell B.P, Shapiro C.N, Alter M.J, Moyer L.A, Judson F.N, Mottram K, Fleenor M, Ryder P.L, Margolis H.S** (1998) The diverse patterns of hepatitis A epidemiology in the US-implications for vaccination strategies. J Infect Dis 178, 1579-84.
- [69] **Smith P.F, Grabau J.C, Werzberger A, Gunn R.A, Rolka H.R, Kondracki S.F, Gallo R.J, Morse D.L** (1997) The role of young children in a community-wide outbreak of hepatitis A. Epid. Infect 118, 243-52.
- [70] **l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).** (2011). Caractéristiques et sources du virus de l'hépatite A Principales caractéristiques microbiologiques. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2010sa0236Fi.pdf>
- [71] **Cuthbert J.A** (2001) Hepatitis A: old and new. Clin Microbio Rev. 14, 38-58.

- [72] **Spada E, Genovese D, et al.** (2005) An outbreak of hepatitis A virus infection with a high case-fatality rate among injecting drug users. *J Hepato.* 43, 958-64.
- [73] **Centers for Disease Control and Prevention** (1992) Hepatitis A among homosexual men. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep* 41, 161-164.
- [74] **Stokes M.L, Ferson M.J, Young L.C** (1997) Outbreak of hepatitis A among homosexual men in Sydney. *Am J Public Health* 87, 2039-41.
- [75] **Christenson B., Brostrom C, Bottiger M, Hermanson J, Weiland O, Ryd G, Berg JV, Sjoblom R** (1982) An epidemic outbreak of hepatitis A among homosexual men in Stockholm. Hepatitis A, a special hazard for the male homosexual subpopulation in Sweden. *Am, J Epidemiol* 116, 599-607.
- [76] **Leentvaar-Kuijpers A, Kool JL, Veugelers PJ, Coutinho RA, van Griensven GJ** (1995) An outbreak of hepatitis A among homosexual men in Amsterdam, 1991-1993. *Int J Epidemiol* 24, 218-22.
- [77] **Sundkvist T, Aitken C, Duckworth G, Jeffries D** (1997) Outbreak of acute hepatitis A among homosexual men in East London. *Scand J Infect Dis* 29, 211-2.
- [78] **Delarocque_Astagneau E, Valenciano M., Dariosecq J.M, Rousselle C, Bouvet E, Laporte A** (2001) Une épidémie d'hépatite A chez des homosexuels à Paris en 2000. *BEH* 44.

- [79] Communicable Disease Network Australia. Hepatitis A. National Guidelines for Public Health Units (2018). Disponible sur : [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FB28A405CBF6E64ECA257BF0001DAB33/\\$File/hep-A-SoNG2019.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FB28A405CBF6E64ECA257BF0001DAB33/$File/hep-A-SoNG2019.pdf)
- [80] **Lai M, Chopra S.** Overview of hepatitis A virus infection in adults. 2016 [up. 17 Oct 2016; cited on april 14 2017]; disponible sur: <http://uptodate.com/contents/overview-of-hepatitis-a-virus-infection-in-adults>
- [81] **Organisation Mondial de la santé (OMS).** 2012. Disponible sur : http://gamapservet.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_HepA_IHRiskMap.png?ua=1
- [82] **Mohd Hanafiah K, Jacobsen KH, Wiersma ST.** Challenges to mapping the health risk of hepatitis A virus infection. *Int J Health Geogr* 2011; 10:57.
- [83] Hepatitis A epidemiol in Mandell, Douglas, Bennett's Principle and practice of infectious diseases. Ed. 2005. P 2166.
- [84] **Jacobsen K.H, Wiersma S.T.** Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010; 28:6653–6657.
- [85] **Vallbracht A., Fleischer B., Busch F.W.** Hepatitis A: hepatotropism and influence on myelopoiesis. *Intervirology* 1993; 35:133.
- [86] **Baba M, Hasegawa H, Nakayabu M., et al.** Cytolytic activity of NK cells and lymphokine activated killer cells against hepatitis A virus infected fibroblasts. *J Clin Lab Immunol* 1993; 40:47.

- [87] **Rezende G, Roque-Afonso A.M, Samuel D, et al.** Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. *Hepatology* 2003; 38:613.
- [88] **Lemon S.M.** Type A viral hepatitis. New developments in an old disease. *N Engl. J Med* 1985; 313:1059.
- [89] **Lednar W.M, Lemon S.M, Kirkpatrick J.W, et al.** Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. *Am J Ep.* 1985; 122:226.
- [90] **Tong M.J, el-Farra N.S, Grew M.I.** Clinical manifestations of hepatitis A: recent experience in a community teaching hospital. *J Infect Dis* 1995; 171 Suppl 1:S15.
- [91] **Koff R.S.** Clinical manifestation and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine* 1992; 10 Suppl 1:S15.
- [92] **Richardson M., Elliman D., Maguire H, et al.** Evidence base of incubation periods, periods of infectiousness and exclusion policies for the CDC in schools and preschools. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:380.
- [93] **Kemmer NM, Miskovsky EP.** Hepatitis A. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14:605.
- [94] **Schiff E.R.** Atypical clinical manifestations of hepatitis A. *Vaccine* 1992; 10 Supp. 1:S18.

- [95] **Gordon S.C, Reddy K.R, Schiff L, Schiff E.R.** Prolonged intrahepatic cholestasis secondary to acute hepatitis A. *Ann Intern Med* 1984; 101:635.
- [96] **Jung Y.M, Park S.J, Kim J.S, et al.** Atypical manifestations of hepatitis A infection : a prospective, multicenter study in Korea. *J Med Virol* 2010; 82:1318.
- [97] **Schiraldi O, Modugno A, Miglietta A, Fera G.** Prolonged viral hepatitis type A with cholestasis: case report. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23:364.
- [98] **Glikson M, Galun E, Oren R, et al.** Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71:14.
- [99] **Sjogren M.H, Tanno H, Fay O, et al.** Hepatitis A virus in stool during clinical relapse. *Ann Intern Med.* 1987; 106:221.
- [100] **Rachima C.M, Cohen E, Garty M.** Acute hepatitis A: combination of the relapsing and the cholestatic forms, two rare variants. *Am J Med Sci* 2000; 319:417.
- [101] **Vento S, Garofano T, Di Perri G, et al.** Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet* 1991; 337:1183.
- [102] **Skoog S.M, Rivard R.E, Batts K.P, Smith C.I.** Autoimmune hepatitis preceded by acute hepatitis A . *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1568.

- [103] **Quiros-Tejeira R.** Overview of hepatitis A virus infection in children. 2016 [up. 31 Mar 2016; cited on april 14 2017]; disponible sur : <http://uptodate.com/contents/overview-of-hepatitis-a-virus-infection-in-children>
- [104] **American Academy of Pediatrics. Hepatitis A.** In: Red Book: 2021-2024 Report of the CDC, 32nd Edition, Kimberlin D.W, Barnett E.D, Lynfield R, Sawyer M.H (Editions), AAP, Itasca, IL 2021. p.373.
- [105] **Lednar W.M, Lemon S.M, Kirkpatrick J.W, et al.** Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. *Am J Epidemiol* 1985; 122:226.
- [106] **Tong M.J, el-Farra N.S, Grew M.I.** Clinical manifestations of hepatitis A: recent experience in a community teaching hospital. *J Infect Dis* 1995; 171 Suppl 1:S15.
- [107] **CDC.** Hepatitis Surveillance Report. US Department of Health and Human Services, CDC, Atlanta, GA 2011.
- [108] **Vento S, Garofano T, Renzini C, et al.** Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N. Engl J Med* 1998; 338:286.
- [109] **Squires R.H Jr., Shneider B.L, Bucuvalas J, et al.** Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J. Pediatr* 2006; 148:652.
- [110] **Terrault N.A, Wright T.L.** Viral hepatitis A through G. In: *Gastrointestinal and Liver Disease*, Feldman M, Scharschmidt B.F,

Sleisenger M.H (Editions), W.B Saunders, Philadelphia 1998. p.1129.

- [111] **Schiff E.R.** Atypical clinical manifestations of hepatitis A. *Vaccine* 1992; 10 Suppl 1:S18.
- [112] **Vento S., Cainelli F.** Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? *Autoimmun Rev* 2004; 3:61.
- [113] **Elinav E, BenDov I.Z, Shapira Y, et al.** Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology* 2006; 130:1129.
- [114] **Jeong, SH., & Lee, HS.** (2010). Hepatitis a: Clinical manifestations and management. *Intervirology*, 53(1), 15–19. <https://doi.org/10.1159/000252779>
- [115] **Feinstone S.M., Kapikan A.Z., Purceli R.H.** Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness. *JAMA* 1973;182:1026–8.
- [116] **Blaine Hollinger F, and. SUE.** Hepatitis A virus, p. 799–840. In: David Knipe P, ed. *Fields Virology*, 4th edition ed, vol. 1. Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
- [117] **Taylor M, Goldin RD, Ladva S, Scheuer PJ, Thomas HC.** In situ hybridization studies of hepatitis A viral RNA in patients with acute hepatitis A. *J Hepatol* 1994;20:380–7.
- [118] **Shan XC, Wolffs P, Griffiths MW.** Rapid and quantitative detection of hepatitis A virus from green onion and strawberry rinses by use of realtime RT-PCR. *Appl Environ Microbiol* 2005;71:5624–6.

- [119] **Hourfar MK, Schmidt M, Seifried E, Roth WK.** Evaluation of an automated high-volume extraction method for viral nucleic acids in comparison to a manual procedure with preceding enrichment. *Vox Sang* 2005; 89:71–6
- [120] **Mackiewicz V., Roque-Afonso AM., Dussaix E.T.** « Hépatite A de l'évidence au piège diagnostique » *Revue Francophone des Laboratoires*, 2006 ; 382 : 51-6.
- [121] **Lin K.Y., Chen G.J., Lee Y.L., et al.** Hepatitis A virus infection and hepatitis A vaccination in human immuno-deficiency virus-positive patients: a review. *World J Gastroenterol.* 2017 ;23(20) :3589–606.
- [122] **Roque-Afonso A.M., GrangeotKeros L., Roquebert B, Desbois D, Poveda J.D., Mackiewicz V, Dussaix E.** Diagnostic relevance of immunoglobulin G avidity for hepatitis A virus. *J Clinical Microbio.* 2004 Nov;42(11):5121-4.
- [123] **Desai AN, Kim AY.** Management of Hepatitis A in 2020-2021. *JAMA.* 2020 Jul 28;324(4):383-384.
- [124] **Benyaich Z.** Etude du statut immunitaire de l'hépatite A au Maroc. Rabat : Université mohammed VI 192013 2013;119.2013.
- [125] **Bourrous M., Draï G., Amine A., Adabbous A., Admou I., Bouskraoui M.** Séroprévalence de l'hépatite virale A dans les ictères fébriles chez les enfants de la région de Marrakech, Maroc. *Journal de pédiatrie et de puériculture* (2010) 23, 76—81.

- [126] **Talaat, M., Afifi, S., Reeves, E. J., Abu Elsood, H., El-Gohary, A., Refaey, S., Hammad, R., Abdel Fadeel, M., & Kandeel, A.** (2019). Evidence of sustained reductions in the relative risk of acute hepatitis B and C virus infections, and the increasing burden of hepatitis a virus infection in Egypt: Comparison of sentinel acute viral hepatitis surveillance results, 2001-17. *BMC Infectious Diseases*, 19(1), 1–13.
- [127] **Al-Rubaey NFK, Radhi MM, et al** (2019): Prevalence of viral hepatitis infections in Babylon province, Iraq, during the interval from 2014 to 2018, *Annals of Tropical Medicine and Public Health*; 22(9).
- [128] **Bawazir, A. A., Hart, C. A., Sallam, T. A., Parry, C. M., Beeching, N. J., & Cuevas, L. E.** (2010). Seroepidemiology of hepatitis A and hepatitis E viruses in Aden, Yemen. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 104(12), 801–805.
- [129] **Letaief A, Kaabia N, Gaha R, Bousaadia A, Lazrag F, Trabelsi H, et al.** Age specific seroprevalence of hepatitis a among school children in central Tunisia. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73: 40-3.
- [130] **Guenifi, W., Laouamri, S., & Lacheheb, A.** (2017). Changes in prevalence of hepatitis A and associated factors in Setif-Algeria. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 65(6), 437–442.
- [131] **Karadeniz, A., Akduman Alaşehir, E., Yeşilbağ, Z., Balikçi, A., & Yaman, G.** (2017). The seroprevalence of hepatitis A in Istanbul, Turkey. *Marmara Medical Journal*, 30(1), 14–17.

- [132] **Yoon, J. G., Choi, M. J., Yoon, J. W., Noh, J. Y., Song, J. Y., Cheong, H. J., & Kim, W. J.** (2017). Seroprevalence and disease burden of acute hepatitis A in adult population in South Korea. *PLoS ONE*, 12(10), 1–10.
- [133] **Z.A. Sharar, J. Rajah, H. Parsons.** **Childhood** seroprevalence of hepatitis A in the UAE (United Arab Emirates). *Trop Doct* 2008;38:65-6.
- [134] **Al Faleh F, Al Shehri S, Al Ansari S, Al Jeffri M, Al Mazrou Y, Shaffi A, et al.** Changing patterns of hepatitis A prevalence within the Saudi population over the last 18 years. *World J Gastroenterol.* 2008;14:7371–5.
- [135] European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A. Annual epidemiological report for 2016. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-2016-hepatitis-A.pdf>
- [136] **Wang Z, Chen Y, Xie S, Lv H.** Changing Epidemiological Characteristics of Hepatitis A in Zhejiang Province, China: Increased Susceptibility in Adults. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153804.
- [137] **Novoa J., Caillou E.** Hepatitis A in a pediatric population from a northwestern Argentina. *Acta Gastroenterol LatinoAm* 1998; 28(2): 213-8.

- [138] Epidémie d'hépatite A en France et en Europe - Point de situation au 27 juillet 2017. Santé publique France. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-a/articles/epidemie-d-hepatite-a-en-france-et-en-europe-point-de-situation-au-27-juillet-2017>
- [139] **Choe, Y. J., & Son, H.** (2020). The changing gender differences in hepatitis a incidence in South Korea. *Vaccine*, 38(4), 712–714.
- [140] Société Marocaine d'Infectiologie Pédiatrique et de Vaccinologie 2017. L'hépatite A au Maroc : Aspects épidémiologiques, facteur de risque et prévention.
- [141] **Ayouni, K., Naffeti, B., Ben Aribi, W., Bettaieb, J., Hammami, W., Ben Salah, A., Ammar, H., Ben Miled, S., & Triki, H.** (2020). Hepatitis a virus infection in Central-West Tunisia: An age structured model of transmission and vaccination impact. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 1–13.
- [142] **Patterson, J., Abdullahi, L., Hussey, G. D., Muloiwa, R., & Kagina, B. M.** (2019). A systematic review of the epidemiology of hepatitis A in Africa. *BMC Infectious Diseases*, 19(1), 1–15.
- [143] **Lemon S.M, Ott J.J, Van Damme P., Shouval D.** Type A viral hepatitis: A summar and update on molecular virology, epidemiolgy, pathogenesis and prevention. *J Hepatol.* 2017;68:167–84.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 403

سنة : 2021

الانتشار المصلي لالتهاب الكبد الفيروسي أ في مجموعة دراسية بالمستشفى العسكري الدرسي محمد الخامس بالرباط: دراسة لمدة ستة أشهر

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة هاجر شكيب

المزادة يوم 12 يوليوز 1994 بسلا

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : التهاب الكبد الفيروسي أ؛ الانتشار المصلي؛ التطعيم

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد أحمد كاوزي أستاذ في طب الأطفال
مشرف	السيد رشيد عابي أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيد هشام العناز أستاذ في علم الفيروسات
عضو	السيدة حكيمة القباج أستاذة في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيد عبد الحكيم أوري أستاذ في طب الأطفال