



Introduction



Le virus de l'hépatite A (VHA) constitue la première cause d'hépatite virale aigüe dans le monde [1].

Il revêt un intérêt particulier chez l'enfant vu qu'il présente trois particularités :

- La première est d'ordre étiologique : l'hépatite virale type A est la forme d'hépatite virale aigüe la plus fréquente chez l'enfant.
- La deuxième est d'ordre épidémiologique : Les formes inapparentes étant beaucoup plus fréquentes que les formes ictériques, avec un risque identique de contagion.
- La troisième est d'ordre pronostique : La réputation de bénignité de cette affection tenant à son caractère le plus souvent pauci ou asymptomatique ne doit pas faire oublier au praticien la possibilité d'évolution bi-phasique ou fulminante pouvant conduire au décès en cas de retard de prise en charge.


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 [2].

Selon l'OMS, le Maroc est considéré comme un pays de haute endémicité [3].


Toutefois, l'épidémiologie de cette affection reste mal étudiée dans notre contexte, vu que nous ne disposons pas d'études récentes pour établir le profil épidémiologique de cette pathologie dans notre pays, ce qui laisse de larges incertitudes concernant l'indication d'une vaccination contre l'HVA.

Un vaccin est disponible au Maroc depuis 1999. Il n'est cependant pas encore intégré dans le programme national d'immunisation.

Le but de notre étude était d'évaluer la séroprévalence de l'hépatite A en milieu pédiatrique dans la région de Marrakech et de la corréler à un certain nombre de facteurs de risque influençant sa transmission, et ceci à travers une étude prospective incluant 154 enfants colligés dans la région de Marrakech.



*Population et
méthodes*



Il s'agissait d'une étude prospective transversale à visée descriptive, réalisée sur la période d'une année, entre février 2005 et février 2006, au niveau de la région de Marrakech.

La ville de Marrakech est située au sud-ouest marocain, au pied des montagnes du Haut Atlas. La ville est divisée en deux parties distinctes : la ville moderne et la ville ancienne (Médina) située en intra-muros. Depuis quelques années, la ville s'agrandit d'une façon anarchique en périphérie d'où l'apparition de nouveaux quartiers résidentiels, avec des insuffisances notoires en infrastructures et en assainissement liquide et solide, faisant de ces espaces de réels points noirs en matière de dégradation de l'environnement et d'atteinte à la santé des populations.

Selon le dernier recensement général de la population réalisé en 2004, La province de Marrakech compte 1.070.838 habitants dont 78,8% sont d'origine urbaine [4,5]. La densité démographique dans la province s'élève à 641 habitants/km² [5]. Le sex-ratio H/F est de 0,97 [5]. La population pédiatrique (<15 ans) représente 28,7% [4,5]. Au sein de la région urbaine, le taux de raccordement en eau potable est de 96% et le taux d'abonnement à l'assainissement liquide est de 86%. Le réseau d'assainissement liquide en intra-muros présente un problème au niveau des collecteurs passant sous les constructions. Cette situation crée actuellement un bouchage du réseau et par conséquent un retour des eaux usées à l'intérieur des maisons [6].

La population cible était constituée d'enfants âgés de 6 mois à 14 ans résidant dans la région de Marrakech, et ayant consulté au service durant la période sus citée. La méthode de sondage utilisée était l'échantillonnage accidentel. La taille de l'échantillon était de 154 enfants.

Pour chaque enfant, une fiche d'exploitation (Annexe1) précisant les données démographiques, socioéconomiques et les différents facteurs habituels de transmission de l'HVA, était remplie par les médecins du service.

Après le recueil des informations, un prélèvement de 5 ml de sang a été effectué. Les échantillons de sang prélevés étaient gardés à +4°C et transportés le jour même au laboratoire de microbiologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech (FMPM), où ils étaient conservés à -20°C après leur décantation.

Tous les échantillons recueillis ont fait l'objet d'une analyse sérologique du VHA, au niveau des laboratoires d'immunologie et de microbiologie de la FMPM. Nous avons utilisé le test ELISA pour la recherche des Ig G anti-VHA.

L'analyse statistique a été effectuée au niveau du laboratoire d'épidémiologie de la FMPM, moyennant le logiciel Epi info 6.

Les objectifs de l'étude ont été clairement expliqués aux parents ou aux accompagnants, qui devaient exprimer leur consentement avant le remplissage du questionnaire et la réalisation du prélèvement. La confidentialité et l'anonymat ont été respectés.



Résultats



I- DESCRIPTION DE L'ECHATILLON :

Nous avons colligé 154 enfants avec des extrêmes d'âge allant de 6 mois à 14 ans. Le sexe masculin était prédominant avec un sexe ratio de 1,26.

II- PREVALENCE DE L'HEPATITE VIRALE A :

Parmis les 154 enfants colligés, 81 étaient séropositifs pour le VHA, ce qui correspondait à une prévalence de 52,60%. L'intervalle de confiance à 95% était compris entre 86% et 93,8%.

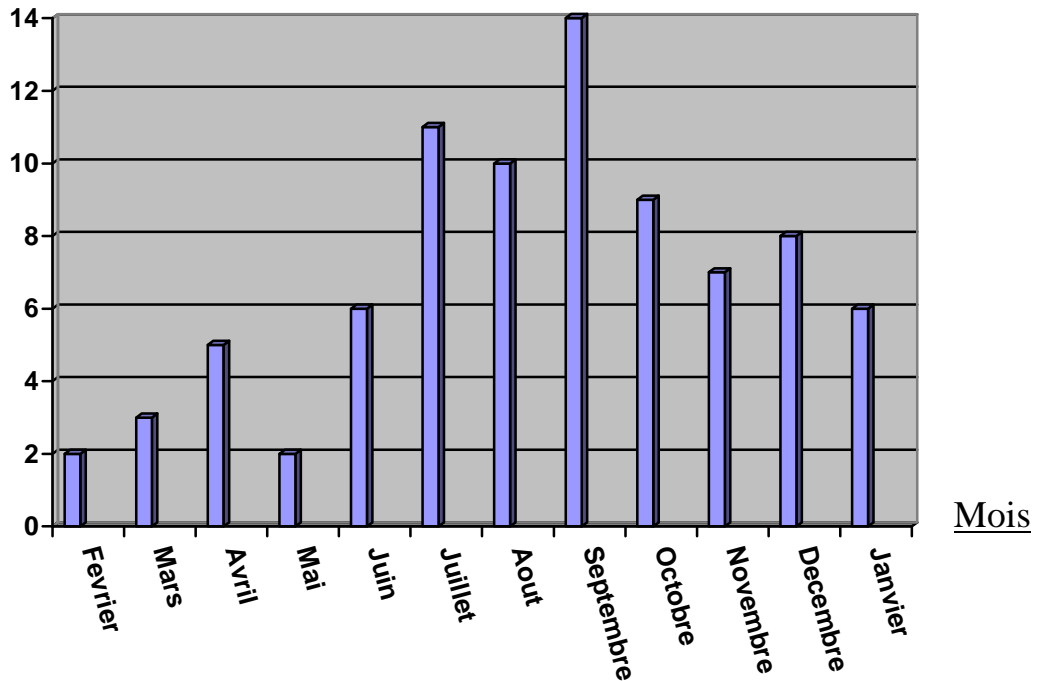
Une analyse statistique descriptive des différents facteurs influençant la transmission de l'infection par le VHA a été réalisée chez les enfants séropositifs.

III- FACTEURS INFLUENÇANT LA TRANSMISSION DE L'HEPATITE VIRALE A :

1. Période :

La fréquence de l'HVA était comparable pour tous les mois de l'année, avec une légère hausse durant les mois de juillet, août, septembre et octobre, comme l'illustre le graphique 1.

Nombre de cas



Graphique 1: Répartition des cas selon les mois.

2. Facteurs démographiques :

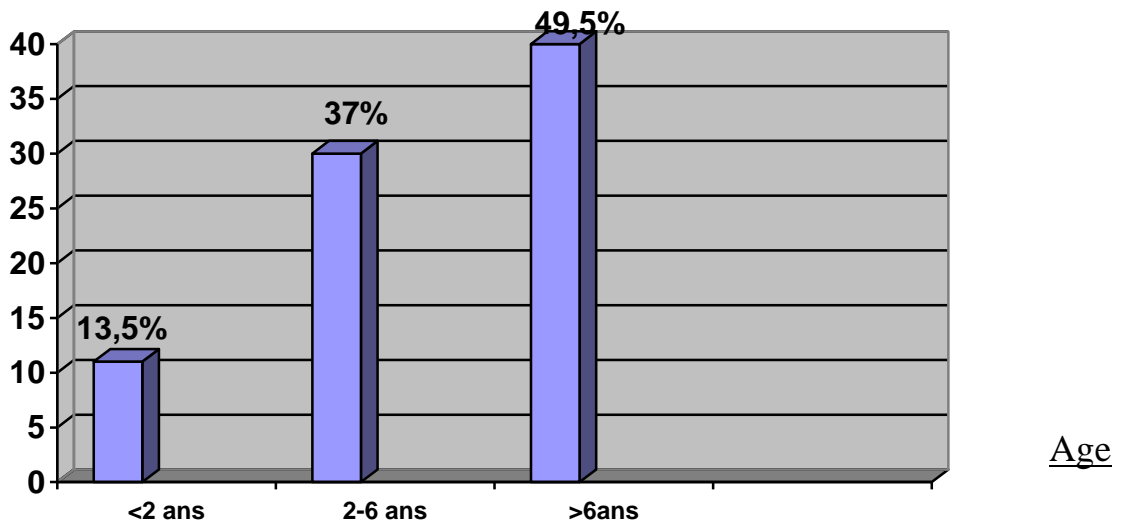
2.1 Age :

La moyenne d'âge de nos cas était de $6,1 \pm 3,1$ ans, avec des extrêmes allant de 6 mois à 14 ans. La médiane d'âge était de 5,5 ans.

L'étude de la répartition des cas selon les différentes tranches d'âge avait montré un maximum d'atteintes (49,5%) chez les enfants âgés de 6 ans et plus.

Le taux de séropositivité avait tendance à augmenter avec l'âge, comme le montre le graphique 2.

Nombre de cas



Graphique 2 : Répartition des cas selon les tranches d'âge

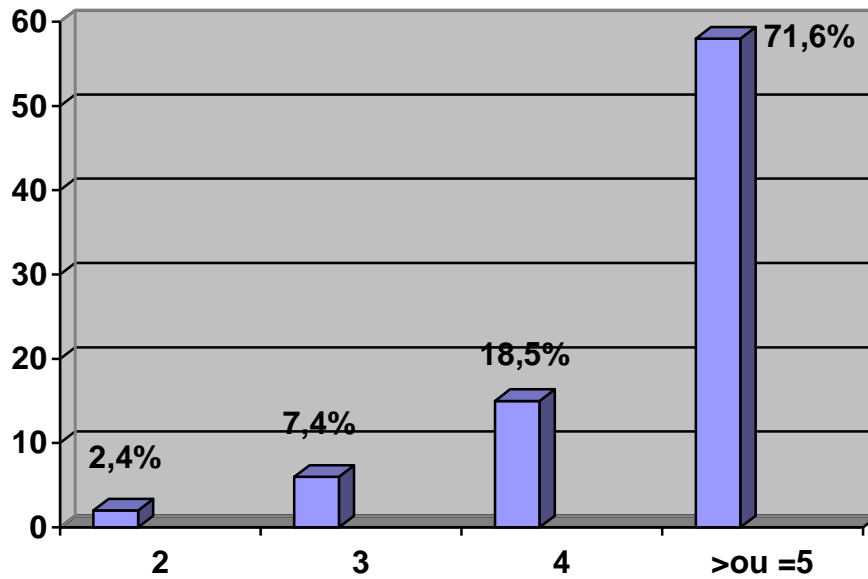
2.2- Sexe :

Le sexe masculin était prédominant chez les enfants séropositifs (61,72%), avec un sex-ratio de 1,6.

2.3- Taille du ménage :

La taille du ménage était supérieure ou égale à 5 chez 71,6% des enfants séropositifs, alors que pour le reste, le nombre de personnes vivant sous le même toit était compris entre 2 et 4 comme le montre le graphique 3.

Nombre de cas

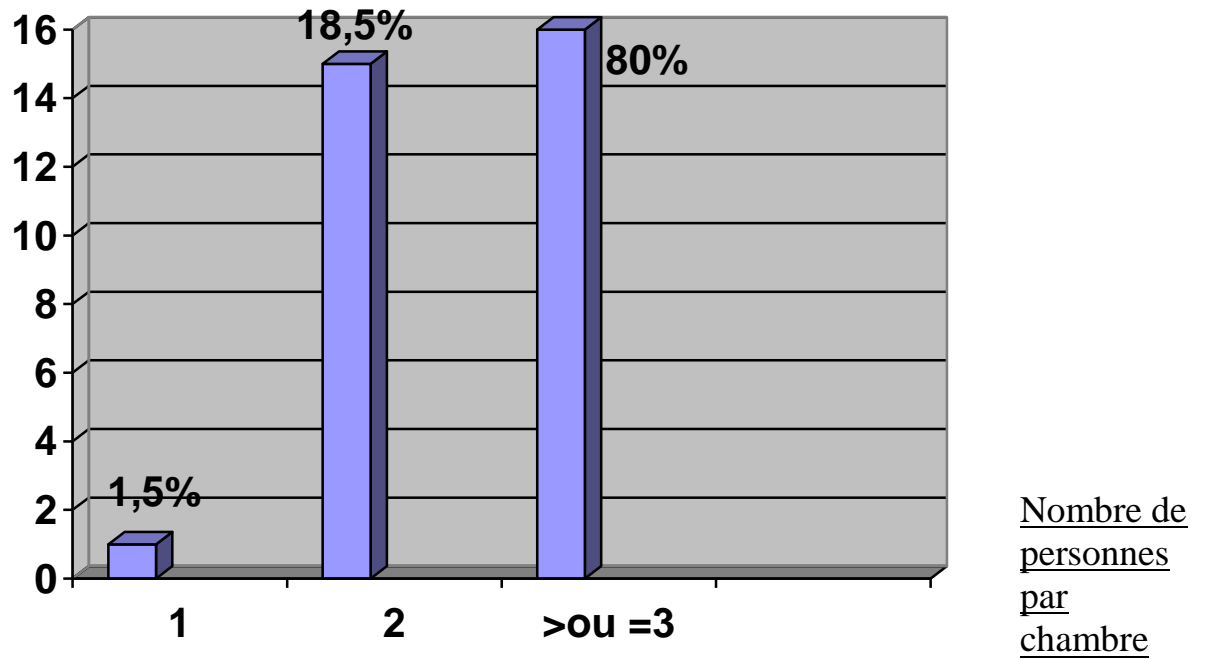


Graphique 3 : Répartition des cas selon la taille du ménage

2.4-Nombre de personnes vivant dans la même chambre :

La plupart des enfants (80%) habitait des maisons où la condensation était de plus de deux personnes par chambre (graphique 4).

Nombre de cas

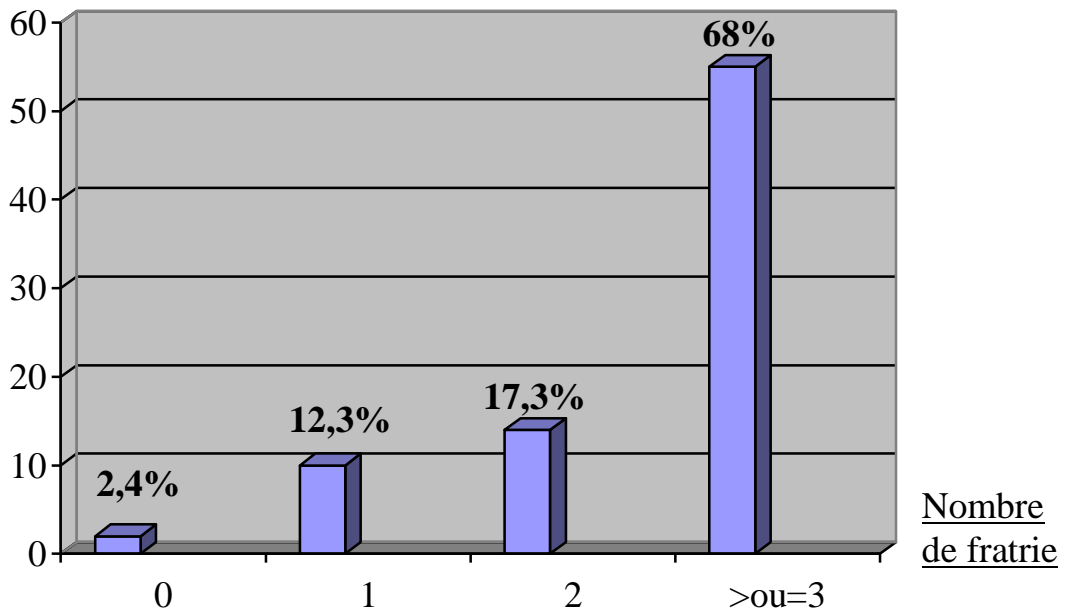


Graphique 4 : Répartition des cas selon le nombre de personnes vivant dans la même chambre

2.5 Fratrie :

Le taux de séropositivité passait de 32% pour une fratrie inférieure à 3, à 68% pour une fratrie supérieure ou égale à 3 (graphique 5) .

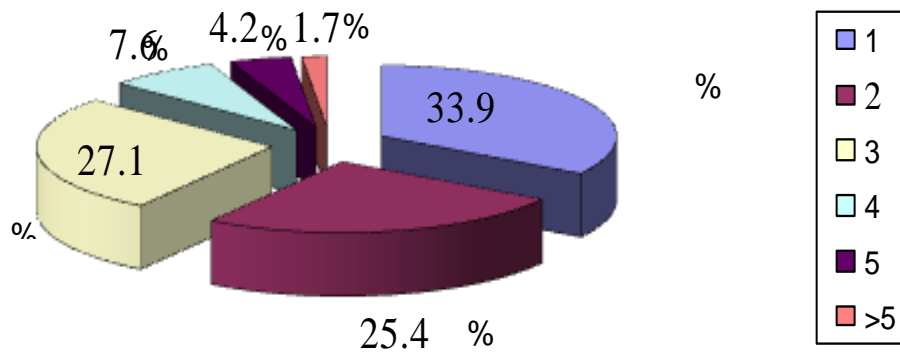
Nombre de cas



Graphique 5 : Répartition des cas selon le nombre de fratrie

2-6 Ordre dans la fratrie :

Le tiers de nos cas était les aînés de leurs fratries (graphique 6).

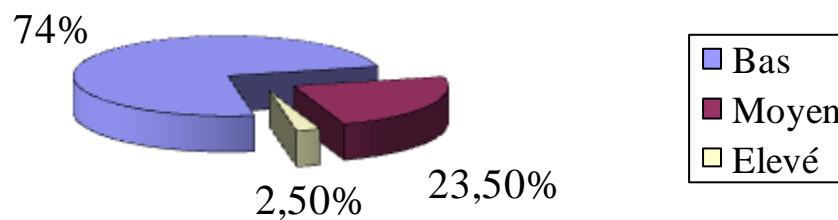


Graphique 6 : Répartition des cas selon l'ordre dans la fratrie

3. Facteurs socio-économiques :

3.1 Niveau socio-économique :

La majorité des enfants séropositifs appartenait à un niveau socio-économique bas (graphique 7).



Graphique 7 : Répartition des cas selon le niveau socio-économique

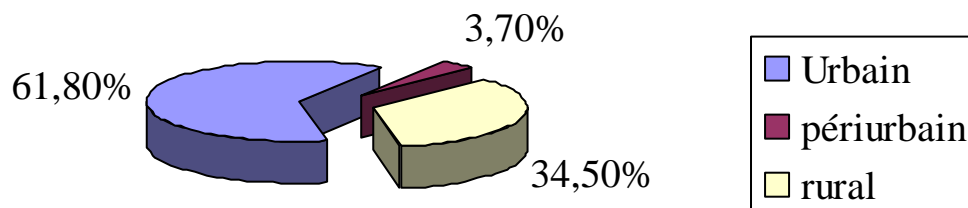
3.2. Fréquentation de la crèche ou d'un établissement scolaire :

Dans notre série, 22% de nos cas fréquentaient la crèche et 56% fréquentaient un établissement scolaire.

4- Conditions d'habitat et d'hygiène :

4.1. Milieu d'habitat :

Les enfants séropositifs étaient à 61,8% d'origine urbaine (graphique 8).



Graphique 8 : Répartition des cas selon l'habitat

4-2. Eau potable :

Nous avons noté l'absence d'approvisionnement en eau potable chez presque un quart des enfants séropositifs (24,7%) .

4. 3. Structures sanitaires :

Des toilettes étaient disponibles chez 94% des enfants, et qui étaient collectives dans seulement 9,8% des cas.

4.4. Disponibilité d'un réfrigérateur :

L'absence d'un réfrigérateur à domicile a été notée chez 56,8% des enfants séropositifs.

4.5. Habitudes alimentaires :

La consommation de légumes et de fruits crus a été notée chez 72,8% des séropositifs, alors que la consommation de mollusques n'a concerné que 3,4% des cas.

4.6. Baignade :

La notion d'antécédents de baignade en eau douce ou en eau de mer était présente chez 28% des enfants séropositifs.

4.7. Eau d'irrigation :

La présence de surface irriguée dans l'environnement des enfants concernait 15 enfants, soit 18,5% des cas.

5. Cas d'ictère dans l'entourage :

Le contact avec une personne ictérique a été noté chez 22 cas (19%).

6. Transfusion sanguine :

La notion de transfusion sanguine a été notée chez 4 cas pour causes non précisées.

7. Etat vaccinal :

Aucun de nos patients n'a reçu de vaccin contre l'HVA.



Discussion



I- RAPPELS :

L'hépatite virale A est une inflammation aiguë du foie due au virus de l'hépatite A ayant les caractéristiques suivantes :

1-Structure du virus :

Le virus de l'hépatite A est un virus non enveloppé qui appartient à la famille des picornavirus. La particule virale est sphérique avec un diamètre de 24 à 32 nm.

Comme tout virus nu, Le VHA est résistant à diverses actions chimiques (éther) et physiques (60 min à 56°C à pH=3). Il résiste à la chloration habituelle de l'eau de boisson. Ceci explique sa survie dans le milieu extérieur (eau et aliments pollués par les matières fécales) [7].

2-Génome viral :

Le génome viral du VHA est constitué par un simple brin d'ARN linéaire comportant environ 7500 nucléotides. Le génome viral code pour des protéines de capsid, une polymérase et des protéases. Il a été isolé quatre génotypes différents du VHA, qui sont antigéniquement proches et correspondent à un seul sérotype [7,8].

3-Pathogénie du virus :

L'infection par le VHA résulte habituellement de l'ingestion du virus par voie orale. En raison de sa résistance au pH acide, le virus n'est pas détruit lors de son passage dans l'estomac. La réplication du VHA se fait essentiellement au niveau du cytoplasme des hépatocytes [9].

Expérimentalement, le VHA ne semble pas directement cytopathogène. Les lésions cellulaires observées au cours des hépatites virales A sont principalement liées à la réponse immunitaire dirigée contre les cellules infectées par le VHA. Il s'agit d'une réponse cellulaire faisant intervenir des lymphocytes T cytotoxiques dirigés spécifiquement contre des antigènes du VHA [10].

En plus de cette réponse immunitaire cellulaire, il existe une réponse humorale conduisant à la production d'anticorps spécifiques de déterminants antigéniques du VHA, ces anticorps peuvent être de type Ig M, Ig A ou Ig G.

A partir des hépatocytes où il se réplique, le VHA peut passer dans le sang, ou dans la bile. Ce virus qui ne comporte pas de membrane lipidique n'est pas altéré par la bile. Il est donc éliminé dans les selles où il reste infectant, l'excrétion fécale du virus est initialement très dense (de l'ordre du milliard de virions par gramme de selles) et précède l'apparition des signes cliniques de 10 à 15 jours [9,10].

Dans l'hépatite aigue, une virémie est retrouvée chez le patient deux semaines avant l'apparition de l'ictère et quelques jours après sa disparition (8 à 10 jours). L'élimination fécale du virus persiste quelques semaines à plusieurs mois (6 à 18 mois) après la contamination.

L'homme malade ou convalescent, est le seul réservoir du virus [11].

4- Modes de transmission :

Le VHA est essentiellement transmis par voie oro-fécale, soit par l'intermédiaire des mains souillées par des selles contenant le virus, soit par l'intermédiaire de l'eau ou d'aliments souillés [12].

La transmission se fait ainsi directement à partir de l'eau contaminée (boisson, baignade) [13-16], ou de crustacés ingérés crus (qui filtrent une grande quantité d'eau contenant le virus) [17,18], mais aussi indirectement par contamination de fruits ou de légumes lavés avec de l'eau infectée [19].

La diffusion du VHA est essentiellement liée au niveau d'hygiène de la population, ce qui explique son caractère endémique chez les populations défavorisées dans les pays en voie de développement [2,20].

Outre le mode de transmission oro-fécale le plus important dans la contamination par le VHA, La transmission du VHA peut se faire par voie sanguine. La transmission parentérale du VHA est rare, car la virémie est transitoire et son amplitude reste mal connue [21] (voir Figure1). Néanmoins, des cas sont régulièrement décrits. Il s'agit d'HVA post transfusionnelles [22] ou liées à l'utilisation de médicaments dérivés du sang chez les hémophiles notamment [23,24], ou encore chez l'adulte transmises par toxicomanie intraveineuse [25,26].

5- Expression clinique :

L'HVA comprend classiquement quatre phases clinico-biologiques: incubation, prodromes, phase d'état et guérison [1,8,27,28] (Voir figure 1).

La phase d'incubation, totalement asymptomatique, dure en moyenne 30 jours (7–45 jours), pendant lesquels le virus va se répliquer dans le tube digestif et gagner le foie, occasionnant dès ce stade une virémie qui va persister plusieurs semaines. Cette phase est marquée par une excrétion importante de virus dans les selles via la bile.

La phase prodromique, plus fréquemment observée chez l'adulte, s'étale ensuite sur cinq jours en moyenne (1–15 jours) et s'accompagne de signes cliniques non spécifiques tels que des désordres digestifs à type d'anorexie, nausées, vomissements ou douleurs abdominales .

On peut également observer un syndrome pseudo-grippal avec fièvre, asthénie, arthralgies et myalgies (un cas sur trois) et plus rarement des éruptions cutanées (un cas sur dix). L'activité Alanine Amino-Transférase (ALAT) sérique est significativement augmentée témoignant d'une cytolyse hépatique débutante, mais la mesure de l'activité ALAT est rarement pratiquée à ce stade car le diagnostic d'hépatite virale aiguë n'est pas évoqué en dehors d'un contexte épidémiologique évocateur (cas d'HVA dans l'entourage, épidémie déclarée, consommation d'aliments à risque... etc.).

La phase d'état est dominée par un ictère et une importante cytolyse hépatique (activité ALAT > 10 à 100 fois la normale). L'ictère, précédé d'une oligurie à urines foncées, débute au niveau des muqueuses puis croît en intensité et s'étend au niveau cutané pendant cinq à dix jours. Les selles peuvent être plus ou moins décolorées. Il s'agit d'un ictère à bilirubine conjuguée, la bilirubine totale se situe généralement entre 100 et 250 $\mu\text{mol/l}$. Il n'existe habituellement pas d'augmentation de l'activité phosphatase alcaline ou gammaglutamyl transférase. Le taux de prothrombine (TP) est normal ou légèrement diminué, mais reste souvent supérieur à 50%.

Ces symptômes clinico-biologiques disparaissent dans un délai de deux à trois mois. L'ictère persiste pendant une à deux semaines avant de régresser. Le taux des ALAT revient à la normale en environ six semaines. Une asthénie peut persister plusieurs semaines après la disparition de l'ictère.

La forme ictérique reste la forme classique de révélation de l'HVA. Cependant, elle ne se voit que chez 20% des cas. Les formes asymptomatiques ou infracliniques sont plus fréquentes, surtout chez l'enfant [29-31].

Dans environ 10% des cas, cette guérison est retardée du fait d'une hépatite A à rechute. Cette forme prolongée se caractérise par la réapparition d'un ictère et d'une cytolyse hépatique entre le premier et le troisième mois suivant les premiers symptômes, la rechute pouvant quelquefois se répéter.

Une guérison est toujours observée dans les 9 mois suivant le premier épisode d'hépatite.

Plus rarement, l'hépatite A peut être cholestatique, caractérisée par la persistance d'un ictère et d'une bilirubine sérique élevée pendant plus de 3 mois. Cette forme s'accompagne d'un prurit important, de diarrhée, de fièvre et d'une perte de poids et aboutit également à une guérison sans séquelle.

Enfin, environ une hépatite A sur 1000 se présente sous forme fulminante, entraînant le décès dans plus d'un cas sur 2 en l'absence de prise en charge. L'hépatite A fulminante correspond à une nécrose massive du foie s'accompagnant d'une insuffisance hépatique aigüe (facteur V de la coagulation inférieur à 50%) et d'une encéphalopathie. C'est une indication à la transplantation hépatique en urgence. La fréquence de cette forme sévère est plus importante chez les adultes et les sujets atteints d'hépatite B ou C chronique [32].

Le dosage du taux des transaminases (ALAT et ASAT) dans le sérum a une valeur diagnostique. L'augmentation des transaminases est constante dans une hépatite aigüe, témoignant d'une cytolyse. Il est inutile de suivre l'évolution

d'une hépatite virale aiguë par le dosage des transaminases, celui-ci n'indique en rien la gravité de l'affection, c'est seulement un reflet biologique de la cytolyse. Par contre, la chute du TP est un bon marqueur de gravité.

Un TP normal au début est rassurant, mais devrait être répété. Une baisse secondaire au bout de quelques jours est possible et impose une surveillance rapprochée (nouveau dosage au bout de 24 à 48 heures). Ainsi un TP inférieur ou égal à 50% impose une hospitalisation immédiate dans un service spécialisé [33].

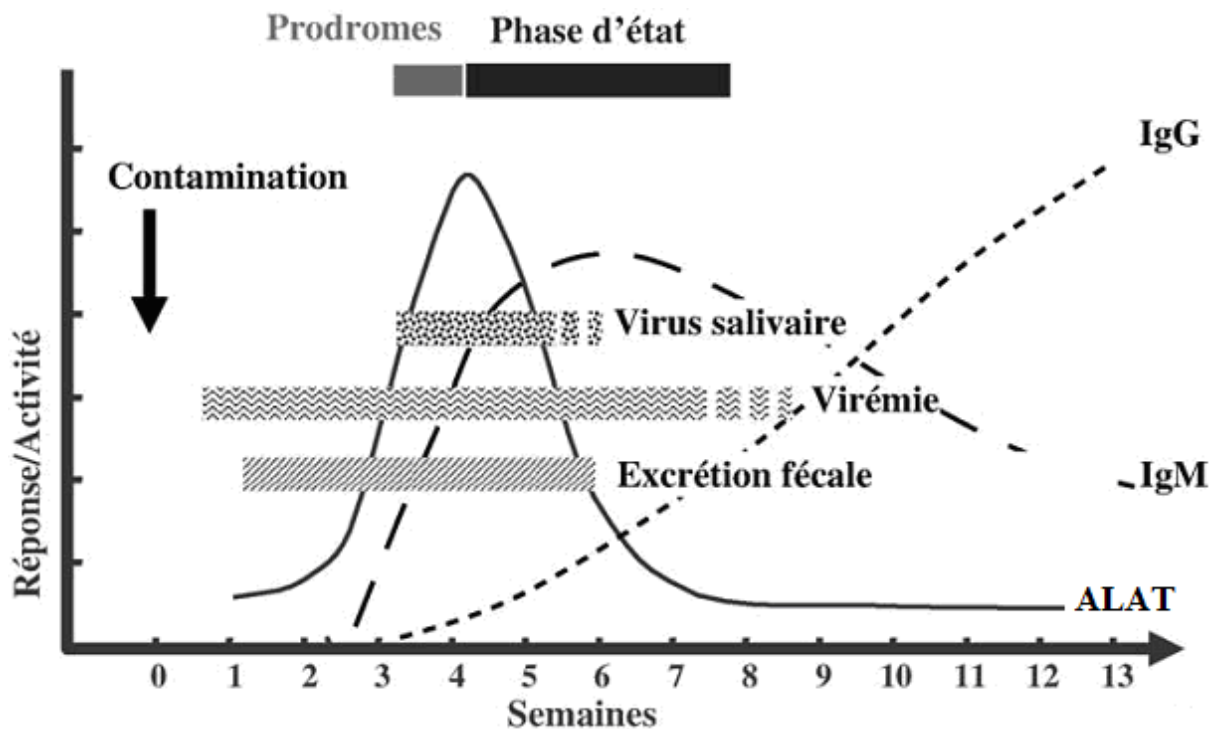


Figure 1: Histoire naturelle de l'hépatite virale A (présentation classique) [1]

6- Marqueurs virologiques de l'hépatite A :

6.1- Marqueurs du diagnostic direct : [34]

Le diagnostic direct par isolement du virus par immuno-microscopie demeure du domaine de la recherche.

La détection des antigènes du VHA par immunofluorescence permet de mettre en évidence précocement l'infection virale au sein des cultures cellulaires ou dans les tissus infectés mais elle n'est pas utilisée pour le diagnostic par manque de sensibilité.

En revanche, de très faibles quantités sont détectables à partir d'échantillons de sérum ou de selles grâce aux techniques de biologie moléculaire basées sur la transcription inverse de l'ARN viral et son amplification par PCR. En effet, l'ARN VHA est détectable dans le sang et les selles dès la première semaine d'incubation, puis atteint un titre maximum avant les premiers signes d'atteinte hépatique et les prodromes de l'infection. Pendant la phase d'état, l'ARN VHA diminue dans le sang mais il est encore détectable plusieurs semaines voir plusieurs mois après le pic de transaminases, notamment lors d'hépatite A à rechute ou d'hépatite A prolongée chez les patients immunodéprimés. De part sa sensibilité analytique et intergénomique, la détection de l'ARN VHA reste le marqueur de choix pour le diagnostic direct, même si sa recherche est encore réservée à quelques laboratoires spécialisés.

6.2- Marqueurs du diagnostic indirect : [34]

Les anticorps anti VHA ont été détectés d'abord par radio-immunologie, hémagglutination ou immuno-fluorescence indirecte. Actuellement, les techniques ELISA, automatisables et plus sensibles, sont les plus employées.

On détecte principalement deux marqueurs sérologiques spécifiques du VHA : les immunoglobulines totales (IgT) et les immunoglobulines M (Ig M).

Etant donné que les différentes souches décrites appartiennent à un seul sérotype, ces marqueurs possèdent une excellente sensibilité analytique.

Les IgM anti VHA sont les premiers anticorps synthétisés au cours d'une infection par le VHA. Ils apparaissent dès le début de la cytolysé hépatique, lors des prodromes de l'infection. Leur taux atteint ensuite un maximum en 4 à 6 semaines puis diminue progressivement jusqu'à l'indélectabilité en 3 à 6 mois, exceptionnellement un an. Les IgM anti VHA constituent ainsi un marqueur de l'hépatite A aigue. Les IgT anti VHA regroupent les différents isotypes d'immunoglobulines synthétisées en réaction à l'hépatite A (IgM, IgG et IgA), à distance d'une hépatite A aigue, les IgT sont majoritairement constituées d'IgG, support de l'immunité à long terme.

De façon générale, en dehors d'un contexte d'hépatite aigue, leur détection signe l'immunité vis-à-vis du VHA, qu'elle soit naturelle ou post vaccinale. Après guérison, l'immunité anti VHA persiste toute la vie.

Le diagnostic de l'hépatite A peut être facilité chez l'enfant, grâce à la recherche des anticorps anti VHA dans des échantillons salivaires prélevés de façon non invasive à l'aide d'un dispositif de type salivette®. Une enquête récente menée lors d'une épidémie d'hépatite A en milieu scolaire a montré la faisabilité et la performance du diagnostic à partir de ce type de prélèvement [35].

II- PREVALENCE ET ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES DANS LE MONDE :

Dans chaque pays, la situation socio-économique générale conditionne le niveau d'endémicité du virus, dont dépend l'âge moyen de survenue de l'infection, qui conditionne à son tour l'intensité des signes cliniques.

On distingue sur le globe des zones de haute endémicité, des zones d'endémicité faible correspondant aux pays développés, et enfin des régions d'endémicité intermédiaire (figure 2) [3].

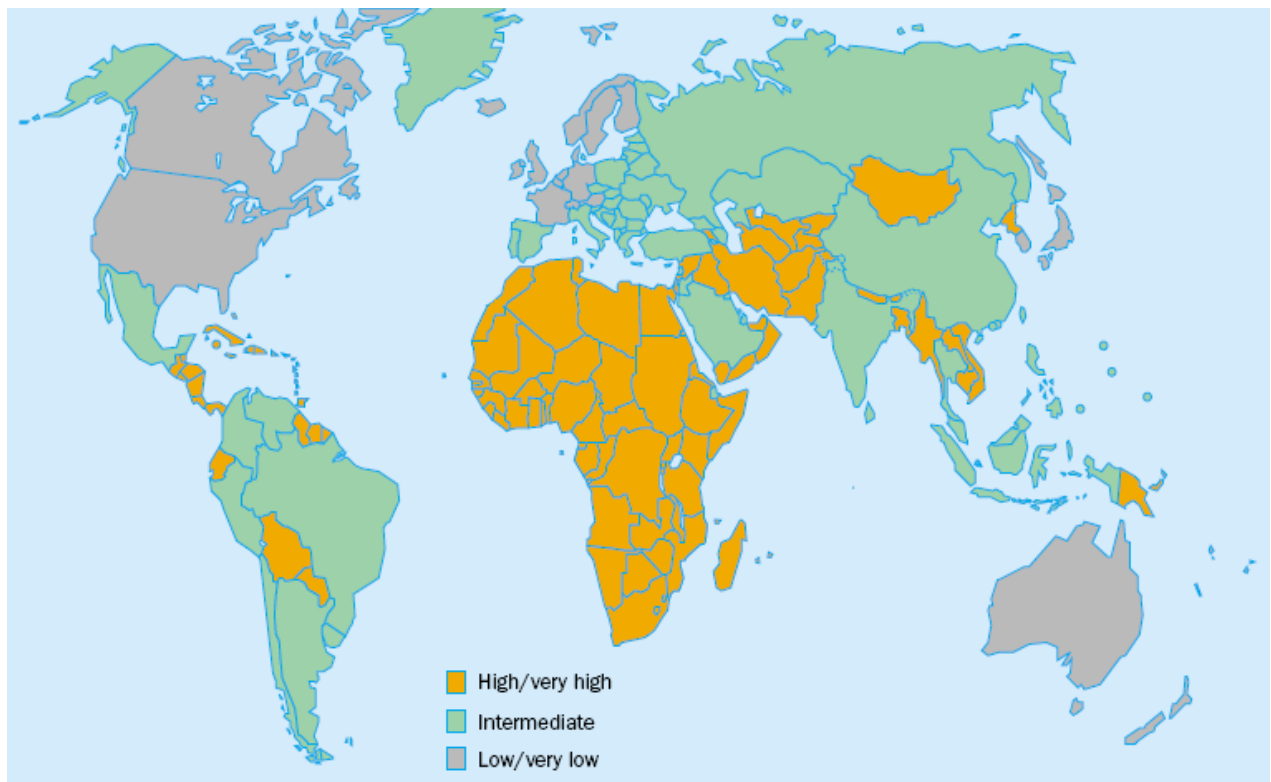


Figure 2: Zones d'endémicité de l'hépatite virale A [3]

Dans les pays en développement, correspondant aux zones de haute endémicité, où les conditions d'hygiène sont défectueuses, la majorité de la population est infectée durant l'enfance, et pratiquement tous les adultes sont immunisés. L'infection précoce durant l'enfance est asymptomatique, ce qui explique la rareté des épidémies dans ces pays [36] .

Ces zones de haute endémicité incluent la majorité des pays de l'Afrique, l'Asie, l'Amérique centrale et l'Amérique du sud [37-40]

Dans les pays développés (Europe du nord, Amérique du nord, Australie) et à développement rapide (Asie du Sud Est...), l'incidence cumulée de l'hépatite A, à un âge donné, a beaucoup diminué pour les générations les plus jeunes comme en atteste la baisse de la prévalence des anticorps anti-VHA retrouvée dans toutes les enquêtes sérologiques chez l'adulte jeune [41,42].

Cette évolution est liée à l'amélioration des conditions socio-économiques et de l'hygiène mais aussi pour une part à la diminution de la taille des fratries, ce qui réduit le risque de transmission intra-familiale. La baisse de l'immunité naturelle acquise aux âges jeunes de la vie a eu pour conséquence l'augmentation du nombre de sujets susceptibles à l'âge adulte où la maladie est plus souvent symptomatique et sévère que chez les enfants et adolescents. Cette évolution crée donc des conditions favorables à la survenue d'épidémies symptomatiques si le VHA est introduit dans la population adulte (par un sujet contagieux ou un aliment contaminé) et si les conditions de transmission sont réunies (conditions socio-économiques défavorables, hygiène insuffisante...).

Dans les zones d'endémicité intermédiaires, les deux situations coexistent (2,12,20).

Le Maroc est classé, suivant des études qui datent de plus de 10 ans, parmi les pays de haute endémicité, mais aucune étude récente n'est disponible pour préciser le statut épidémiologique actuel de l'HVA de notre pays.

III- DISCUSSION ET INTERPRETATION DES RESULTATS :

1- Prévalence :

Dans notre étude, la prévalence du virus de l'hépatite A au sein de la population d'enfants étudiée était de 52,60%, ce qui correspond à une forte endémicité pour le VHA, constatée dans tout le continent africain. Dans la limite de notre recherche, aucune étude récente de séroprévalence de l'HVA n'a été réalisée chez une population pédiatrique asymptomatique au Maroc.

Le taux retrouvé dans notre série est comparable à celui noté dans une étude de séroprévalence chez une population d'enfants, menée en tunisie centrale et qui était de 60% en 2002 [43].

Ces taux restent nettement inférieurs à ceux notés dans les pays sud africains, la majorité des pays de l'Amérique latine et du proche-orient, qui sont classés également dans la zone de haute endémicité (tableau 1).

Tableau 1 : Séroprévalence de l'hépatite virale A dans les pays de haute endémicité

Pays	Séroprévalence de l'HVA
Sénégal [40]	100%
Kenya [44]	90%
Cameroon [45]	94%
Afrique du sud [46]	90%
Brésil [38]	69,7%
Pérou [47]	95%
Mexico [48]	90%
Syria [49]	95%
Egypt [50]	100%
Palestine [37]	93,7%
Pakistan [51]	94%

2- Période :

Dans notre série, la fréquence des cas était identique durant toute l'année avec une légère recrudescence en juillet, août, septembre et octobre. Au sud de l'Inde, Radhakrishnan (36) a également retrouvé une répartition harmonieuse du nombre de cas sur tous les mois de l'année. Dans la série de Bousfiha [52], étudiant les hépatites virales aiguës ictériques chez l'enfant au CHU Ibn Rochd, les 130 cas d'HVA ont été colligés durant la période allant de juillet à décembre.

Dans la région nord-ouest de l'Argentine, Novoa [53] a noté un maximum d'atteintes entre mars et juillet. Selon une étude rétrospective réalisée dans la municipalité de Zenica (Bosnie), Tandir [54] a remarqué une recrudescence de l'incidence de l'HVA aux mois de novembre et décembre, et ce pendant 16 années successives.

Cette légère hausse estivale retrouvée dans notre étude comme dans la plupart des études, pourrait être liée à des facteurs climatiques et comportementaux. En effet, elle reflète les modalités de transmission oro-fécale et hydrique empruntées par le virus.

3- Facteurs démographiques :

3.1- Age :

Dans notre série, le taux de séropositivité évoluait avec l'âge.

En effet, la répartition des cas séropositifs selon les tranches d'âge montre que 13,5% des atteintes sont notés avant l'âge de 2 ans, ce taux passant à 49,5% à partir de l'âge de 6ans.

Nos résultats concordaient avec les études de séroprévalence réalisées dans les régions de haute endémicité, où l'atteinte se voyait à un âge précoce [44,50,55,57-61].

Ainsi, dans une étude menée à Karatchi (Pakistan), publiée en 2007, la totalité des enfants âgés de 14 ans avaient déjà des IgG anti-VHA; ils avaient donc tous contracté le VHA avant cet âge [62]. Il en est de même pour les enfants âgés de 11 à 15 ans du Parc National du Brésil [60].

Nos résultats contrastaient avec ceux trouvés dans les régions de moyenne et de basse endémicité où l'âge de contamination était plus élevé [63-65]. En effet, l'amélioration du niveau de vie se traduit par un retard de l'acquisition de l'immunité et par un virage de la maladie inapparente de la petite enfance vers une maladie apparente et parfois grave du grand enfant et de l'adulte. En France, la maladie survient surtout chez l'adulte jeune [66]. Au Québec aussi, la catégorie d'âge de 29 à 39 ans est la plus touchée, avec une augmentation notable de la mortalité après l'âge de 40 ans; celle-ci passe de 0,4% avant 40 ans à 12,5% après 40 ans [67]. Des résultats similaires ont été constatés aux Etats Unis d'Amérique [68].

A Santiago (Chili), où l'endémicité est passée de haute à moyenne, 50% des enfants âgés de 5 à 9 ans avaient des IgG anti-VHA en 1990. Ce pourcentage est passé à 31% en 1998, avec 52% des cas dans la catégorie d'âge de 10 à 14 ans [69]. Nous remarquons, d'après ces résultats, que l'âge de contamination est inversement proportionnel au degré d'endémicité de l'HVA. Des données similaires ont été trouvées en Arabie Saoudite [70], en Corée du Sud [71], en Tunisie [43], au Liban [72] et en Amérique Latine [73].

L'âge bas de nos enfants serait donc en faveur de la haute endémicité de de l'HVA dans la région de Marrakech, une hypothèse qui doit être confirmée par des études de séroprévalence.

3.2- Sexe :

La plupart des études de séroprévalence n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux sexes comme le résume le tableau 3.

Une prédominance féminine a été notée dans l'étude canadienne [67]. Duval [65] avait même considéré le sexe féminin comme facteur de risque de l'HVA. Dans sa série, le sexe féminin ne représentait que 47,7% de la taille de l'échantillon. La prédominance des filles présentant des IgG anti-VHA par rapport aux garçons pourrait, selon l'auteur, être partiellement expliquée par deux caractéristiques de son échantillon :

- Le nombre de filles déjà vaccinées était supérieur à celui des garçons, donc leurs IgG pourraient refléter une cicatrice vaccinale plutôt qu'une infection antérieure.
- Le nombre de filles originaires d'un pays endémique pour l'HVA était supérieur à celui des garçons (18.8% versus 4.4%) .

Par contre, dans l'étude de Kalaajiehl [74] et celle de Santana [75], le sexe masculin était prédominant. Cette différence entre les deux sexes ne peut être rattachée à un facteur lié aux modalités de transmission de l'HVA selon le niveau actuel des connaissances.

Dans notre série, une prédominance masculine a été notée chez les enfants séropositifs avec un sexe ratio de 1,6. Cependant cette prédominance n'était pas significative sur le plan statistique.

Tableau 2 : Sex-ratio dans les études de séroprévalence et de séro-épidémiologie de l'hépatite virale A.

Série	Sexe ratio H/F
Letaief [43]	0,94
Brown [57]	0,55
Kalaajiehl [74]	2,19
Santana [75]	2,58
Almeida [76]	1,02
Green [77]	1,09
Junquera [78]	1,4
López [79]	0,83
Mehr [80]	0,98
Rakadjieva [81]	1,1
Yap [82]	1,1
Notre série	1,4

3.3- Taille du ménage et nombre de personnes par chambre:

Le contact interhumain, surtout au sein des ménages, était décrit comme facteur de risque dans de nombreuses études [67,81,83-86]. Il serait un mode non négligeable de propagation de l'infection surtout dans les pays en développement [20]. Il est aussi un facteur habituel de maintien des épidémies dans les pays développés [14,87,88].

La majorité de nos enfants faisait partie de familles nombreuses. Ces familles dépassaient dans plus de 50% des cas la taille moyenne des ménages dans la région qui était de 5 personnes par foyer [5]. Nos résultats étaient comparables à ceux de Letaeif [43] qui a noté que 71,2% des enfants appartenaient à une famille de plus de 5 personnes. Cette condensation au sein du foyer, également évaluée par le nombre de personnes par chambre, était reconnue par plusieurs auteurs comme facteur de risque de l'HVA [89-92]. Ainsi, selon l'étude de Papaevangelou [91] et celle Redlinger [92], la prévalence de l'HVA était significativement liée à la présence de plus d'une personne par chambre. Nos résultats rejoignaient ce constat, car la condensation dans les foyers de la plupart de nos cas dépassait une personne par chambre.

3.4 - Nombre de fratrie :

La présence des frères et sœurs dans la maison favoriserait la transmission du VHA. En effet, Green [77] a constaté que la prévalence de l'HVA était significativement corrélée à la présence de la fratrie, et augmentait progressivement avec sa taille. Pasquini [93] avait noté auparavant le même constat dans son étude : la prévalence de l'HVA était de 57% chez la population dont la taille de la fratrie était de 0 à 1, et augmentait progressivement avec son nombre pour atteindre 89% chez ceux qui avaient 8 frères et sœurs ou plus. Pareillement, Jousemet [94] a constaté que la prévalence était de 43% chez les enfants ayant plus de 3 frères et soeurs alors qu'elle n'était que de 19% chez ceux ayant une taille de fratrie plus réduite.

Dans notre série, la majorité de l'atteinte était constatée chez les enfants ayant 2 frères et sœurs. Ceci discordes avec les études de Pasquini et Green, et reflèterait la nature de notre échantillon, où la plupart des enfants avait une fratrie de 2 comme le montre le tableau annexe 2.

Le rôle que joue la fratrie est d'autant plus important que son âge est bas. En effet, il est admis que la maison confère le contact suffisant pour la transmission du VHA mais cette transmission s'amplifie en présence d'enfants qui constituent un réservoir important du virus [95-98].

Green [77] ainsi que Richardus [99] ont constaté que la prévalence de l'HVA augmentait avec le nombre d'enfants dans la maison. Cela serait probablement dû à l'hygiène déficiente des enfants comparativement aux adultes, à la particularité de l'excrétion fécale du virus qui dure plus longtemps chez l'enfant, et à la fréquence des formes asymptomatiques chez cette catégorie [64].

Dans notre série, 33,9% des enfants étaient des aînés, ceci signifie que leurs frères et sœurs étaient au plus âgés de 14 ans. Ainsi, vu leurs âges, ils pourraient potentiellement jouer un rôle important dans la transmission du virus.

4- Facteurs socioéconomiques :

4.1- Niveau socio-économique :

Nos patients étaient dans leur majorité issus de niveau socio-économique bas, où la défaillance de l'hygiène et la condensation au niveau des ménages favoriseraient la propagation de l'infection. Ceci rejoint le constat fait par de nombreux auteurs qui avaient retenu le niveau socioéconomique bas comme facteur favorisant la transmission du VHA [91,98,100-105].

Dans une étude comparative menée à Sao Paulo (Brésil), la prévalence de l'HVA était de 95% chez la population de niveau socioéconomique bas, alors que chez la population de niveau socioéconomique haut elle n'était que de 19,5% [106]. Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres auteurs [107,108]. Dans le même sens, Riedemann [109] a constaté à travers une étude menée à Valdivia (Chili) que dans les écoles publiques, la prévalence de l'HVA atteignait 73% alors qu'elle n'était que de 26% dans les écoles privées.

Cette différence est bien illustrée à travers le monde. Effectivement, chez deux populations d'enfants de la même catégorie d'âge, la prévalence de l'HVA était de 2,5% au Canada en 2005 [65], alors qu'elle était de 93,2% à Delhi en Inde en 2003 [110]. De même, l'incidence annuelle de l'HVA en Afrique est estimée à 0,6% (600 infections par 1000 personnes susceptibles par an), alors qu'en Europe, elle n'est que de 0,01% (10 infections par 1000 personnes susceptibles par an), selon l'analyse de Jacobsen [103].

4.2- Fréquentation d'un établissement scolaire:

Selon Jaber [111], la fréquentation d'un établissement scolaire serait un facteur de risque de l'HVA. En effet, il a noté dans une étude menée en 2006 à Jeddah que la prévalence de l'HVA était plus élevée chez les enfants fréquentant l'école par rapport aux enfants non institutionnalisés. Dans notre série, la majorité des cas était institutionnalisée.

Suivant une étude cas-témoin menée par Sagliocca [86], la fréquentation de la crèche ainsi que la présence d'enfants fréquentant la crèche à la maison seraient des facteurs favorisant la transmission du VHA. Parmi nos cas, 22% fréquentaient la crèche.

5. Conditions d'habitat et d'hygiène :

5.1- Milieu d'habitat :

Le milieu rural serait un terrain propice à la propagation du VHA. Les études divergent sur ce sujet. Quelques études de séroprévalence supportent cette théorie en notant une prédominance de l'HVA en milieu rural par rapport au milieu urbain [112-115]. Letaief [43] a noté que la prévalence diminuait du milieu rural (89,8%) vers l'urbain (39,7%). Par contre, d'autres auteurs ont relevé une prévalence diminuée en milieu rural (25%) comparativement à l'urbain (33,3%) [54,74,116] .

La prévalence élevée de l'HVA en milieu urbain (72%) dans notre série serait liée à la prédominance de la population urbaine (78,8%) dans la région [5]. L'inaccessibilité géographique de notre formation à la population rurale pourrait également expliquer ce résultat.

Nous avons aussi constaté que parmi nos enfants citadins, 31,4% habitaient en intra-muros. Selon le dernier recensement général de la population, la population de la vieille Médina représentait 20,3 % de la population urbaine de Marrakech [5]. Cela signifie que le degré de l'atteinte chez la population de l'ancienne Médina était de 7,2‰ (0,0072 cas pour 1000 habitants) et il est nettement plus élevé comparé à celui de la population habitant en extra-muros qui était de 0,2‰ (0,0002 cas pour 1000 habitants). Il existe donc une concentration des cas d'HVA chez les enfants habitant la vieille ville. Ceci pourrait être secondaire à la condensation démographique à l'intérieur des murs et à la défaillance que connaît le système des égouts dans la médina et qui est responsable d'un retour des eaux usées dans les maisons [6].

5.2- Eau :

L'eau conditionne la transmission du VHA à deux niveaux :

- L'HVA est une infection intimement liée au niveau d'hygiène. En effet, la défaillance de l'hygiène, liée à une pénurie d'eau, chez les enfants des nomades d'Espagne s'est accompagnée d'une augmentation de la prévalence de l'HVA chez cette population par rapport aux autres populations d'enfants non nomades [90]. De même, la relation entre la précarité de l'hygiène et l'HVA était bien illustrée chez les enfants réfugiés d'un campement après un tremblement de terre en Turquie [117]. l'HVA est même considérée par Strunchiner [118] comme un indice du niveau d'hygiène.

- La consommation, car comme tous les aliments une eau souillée peut transmettre le VHA. Cette eau peut être contaminée par les matières fécales ou les vomissements des personnes infectées, d'une façon directe ou via le système des égouts ou des fosses, particulièrement quand il existe une communication anormale entre ces systèmes d'élimination des déchets et la source d'eau de boisson [13, 119]. Cela a été prouvé lors d'une épidémie à kentucky (Etats-Unis d'Amérique) en 1982, quand la nappe phréatique fut contaminée par une fosse d'eaux usées à cause d'une fracture au niveau de la couche calcaïque séparant les deux. Cet incident a causé 73 cas d'HVA confirmée parmi les consommateurs d'eau de puit dans la région [120]. De même, dans une zone rurale du Canada, l'eau des puits contaminés par une fosse avait déclenché une épidémie chez les consommateurs. La responsabilité de cette eau a été confirmée par biologie moléculaire moyennant la recherche de l'ARN viral par PCR, qui était détecté même dans les eaux des puits atteignant un périmètre de plus de 60 mètres de la

fosse [121]. De nombreuses épidémies similaires ont été rapportées dans la littérature [122-126].

Dans les pays en développement, l'inaccessibilité à l'eau potable est souvent décrite comme facteur favorisant la transmission de l'HVA [57,43, 103,105,127-129].

La qualité de l'eau potable semble aussi mise en jeu dans la transmission de cette infection. En effet, Lagarde [130] a signalé dans une étude menée en France en 1995 une association significative entre l'augmentation de la prévalence de l'HVA et la consommation de l'eau du robinet. De même, une étude menée à Gaza en 2006 a permis de détecter le VHA dans l'eau potable [119].

Dans notre contexte, nous ne pouvons suggérer de lien entre la consommation de l'eau et l'HVA, puisque 89% des enfants atteints disposaient de sources d'eau potable dans leur foyer et que 96% de la ville de Marrakech est desservie par une eau potable de bonne qualité selon les normes internationales [6]. Toutefois, nous n'avons pas pu apprécier de façon directe le niveau d'hygiène de ces enfants dans notre étude, vu la subjectivité de ce critère.

5.3- Toilettes :

Dans une étude menée à Chaco (Bolivie), Foussal [131] a remarqué que la prévalence de l'HVA était significativement liée à l'absence de toilettes. Rajaratnam [132] a décrit une épidémie secondaire au défaut d'hygiène dans les toilettes collectives d'une école. Dans le même sens, López [79] a constaté que la prévalence de l'HVA atteignait 35,2% chez les enfants qui avaient une seule salle de bain, et baissait à 13% chez ceux qui en avaient 2 à 3.

Toutes ces études témoignent que l'absence des installations sanitaires serait impliquée dans la transmission de l'infection par le VHA. Toutefois, l'absence de toilettes à la maison ne serait pas, selon nos résultats, un facteur influençant la transmission de cette pathologie dans notre contexte, puisque 94% de nos enfants avaient des toilettes dans leurs maisons. Parmi eux, seulement 9,8% utilisaient des toilettes collectives, donc moins hygiéniques. En outre, le réseau d'assainissement liquide couvre 86% de la ville. Le problème des fosses persiste surtout dans le milieu rural et périurbain, mais la plupart de nos malades habitaient la ville (61,8%).

5.4- Alimentation :

Tous les aliments peuvent véhiculer le VHA, qu'ils soient consommés crus [133-135], ou cuits [136,137]. Dans ce dernier cas, la contamination se fait après la cuisson, en général par des mains souillées.

Koopmans [138] a défini les différents modes de contamination des aliments:

- Contact direct avec les matières fécales humaines ou les vomissements ainsi qu'avec l'eau souillée par les matières fécales ou les vomissements.
- Contact avec des mains souillées non ou mal lavées.
- Contact avec un matériel souillé ou avec un environnement où des personnes atteintes étaient présentes.

Dans notre série, la plupart des enfants consommaient les fruits et les légumes crus (72,8%) . Par ailleurs, la consommation de mollusques dans les 10 à 60 jours précédant l'ictère était rarement notée. Ceci serait très probablement

du à l'inaccessibilité géographique de ces aliments à la population étudiée, et au faible pouvoir d'achat de la majorité de nos enfants qui appartenaient tous à un niveau socioéconomique bas à moyen.

Les mollusques bivalves appelés aussi coquillages (moules, huîtres, palourdes,...etc.) filtrent et concentrent les microorganismes existant dans l'eau dont le VHA, qui peut survivre pendant une longue période dans l'eau de mer [139,140]. Ainsi, même cuits, les mollusques représenteraient un facteur de risque de transmission de cette infection [138,141]. En effet, l'inactivation du VHA au sein des tissus nécessite au moins 1 minute à 100°C, alors que traditionnellement, le critère de cuisson correspond à l'ouverture des coquilles qui se produit à 70°C [142]. C'est ainsi que ces bivalves ont causé de nombreuses épidémies à travers le monde [143-145]. En 1988, Shanghai (Chine) a connu la plus large épidémie rapportée de l'HVA : plus de 300.000 victimes du VHA suite à la consommation de fruits de mer crus infectés [146,147].

5.5- Baignade :

La baignade en eau douce, notamment dans des piscines contaminées, fut responsable de nombreuses épidémies à travers le monde, atteignant surtout les enfants [15,16]. En France, une épidémie secondaire à une défaillance du système de chloration automatique d'une patinoire a été responsable de 19 cas d'HVA confirmés (IgM anti-VHA positives), dont 14 enfants âgés de 4 à 5 ans. Le dosage du chlore dans l'eau de cette piscine a trouvé une concentration résiduelle inférieure à 0,1 mg/l, alors qu'une concentration supérieure à 0,4 mg/l est souvent nécessaire pour inactiver le VHA [148].

Par ailleurs, dans la limite de notre recherche bibliographique, nous n'avons pas pu rapporter d'étude impliquant la baignade en eau de mer dans la transmission du VHA, sachant que cette eau peut aussi être polluée par le virus, comme le rapporte de nombreuses études menées sur la qualité des eaux de mer [139,149,150].

La notion de baignade en eau douce (piscines et barrage de Lalla Takerkoust) concernait 20% de nos enfants, et en eau de mer 8% des cas. Des résultats différents ont été retrouvés dans la ville côtière de Casablanca, où la notion de baignade en eau de mer a été notée chez 18% des cas et en eau douce chez 5,5% des cas [52].

Nous signalons que selon "le rapport sur l'état de l'environnement dans la région de Marrakech Tensift Al Haouz 2005", la qualité des eaux de surface (Oueds) analysées dans la région était généralement bonne à moyenne, à part quelques tronçons affectés par les rejets domestiques et industriels [151]. Parmi ces tronçons, l'Oued d'Amezmiz à l'aval du rejet du centre d'Amezmiz où se situe le barrage de Lalla Takerkoust était le lieu de baignade de quelques-uns de nos cas.

5.6- Eau d'irrigation :

Une épidémie causée par l'eau utilisée pour l'irrigation d'un jardin a été rapportée en Arabie Saoudite. Il s'agissait des eaux usées et traitées puis ensuite utilisées pour l'irrigation d'un jardin. Les enfants jouant dans ce jardin ont été victimes de l'infection par le VHA [152]. Gharbi-Khelifi [153] a également détecté le virus par biologie moléculaire dans les eaux usées traitées et utilisées pour l'irrigation dans trois villes de Tunisie (Monastir, Bizerte et Sfax).

De même, Vaidya [154] a détecté le VHA dans les eaux usées utilisées pour l'irrigation d'une plantation à Pune (Inde). Il a également calculé la prévalence du virus sur des échantillons prélevés dans ces eaux usées, qui était de 24.42%.

Parmi nos enfants, 8,5% avaient une surface irriguée dans leur environnement. Cependant, nous n'avons pas pu préciser l'origine des eaux utilisées pour l'irrigation.

6. Cas similaires dans l'entourage :

Le contact interhumain a été décrit comme facteur de risque dans de nombreuses études [67,74,83,85,86,99]. Il serait un mode non négligeable de propagation et de maintien de l'infection surtout dans les pays en développement [20]. Le vrai risque réside dans le contact avec des cas asymptomatiques, les enfants en particulier. Selon Staes [155], ceci pourrait expliquer la plupart voir la totalité des cas d'HVA sans facteur de risque identifiable.

Dans notre série, le contact avec une personne ictérique a été noté chez 22 cas (19%). Il a été trouvé dans 45%, 21%, 17,1% et 10% des cas respectivement dans les études de Bousfiha [52], Novoa [53], Rakajieva [81], et Canuel [67].

La plupart de nos enfants (21/22) avaient des cas similaires dans leurs familles alors qu'un seul cas avait un contage à l'école. Ces résultats confortaient ceux de Victor [98] qui a constaté, dans sa série, que la transmission au sein des ménages était 35,4 fois supérieure à celle enregistrée au niveau de l'école. De même, une étude sentinelle menée par le CDC Atlanta avait noté que la présence d'une personne atteinte au sein du ménage

représentait le facteur de risque le plus rapporté lors de la contamination par le VHA [156].

7. Transfusion sanguine :

Un quart de nos enfants a reçu une injection et un seul cas a bénéficié d'une transfusion durant les 60 jours précédant l'apparition de l'ictère. Nous n'avons pas pu préciser le type des injections ni le motif de la transfusion.

La transmission parentérale du VHA est rare, car la virémie est transitoire et son amplitude reste mal connue [21] (voir Figure1). Néanmoins, des cas sont régulièrement décrits. Il s'agit d'HVA post transfusionnelles [22] ou liées à l'utilisation de médicaments dérivés du sang chez les hémophiles notamment [23,24], ou encore chez l'adulte transmises par toxicomanie intraveineuse [25,26]. Le sujet source est le plus souvent asymptomatique (phase prodromique) au moment de la contamination et est surtout séronégatif (pas d'anticorps neutralisants circulants) [157].

8. Etat vaccinal :

Aucun de nos enfants n'a bénéficié d'une vaccination contre l'hépatite virale A. Cependant, un vaccin contre l'hépatite A pour enfants âgés de 1 à 15 ans est disponible sur le marché marocain depuis 1999. C'est un vaccin tué, inactivé par le formol, et préparé à partir de la souche virale HM175.

La présentation pédiatrique (720 unités Elisa) est indiquée chez l'enfant à partir de l'âge d'un an avec un rappel après 6 à 12 mois, cette deuxième dose garantit une protection à long terme.

L'expérience acquise après plusieurs millions de vaccinations contre le VHA confirme la bonne tolérance des vaccins actuels. Chez l'enfant, l'incidence des réactions indésirables est comparable à celle observée avec les autres vaccins pédiatriques [10].

Les vaccins entiers inactivés confèrent une immunité durable contre les manifestations cliniques de l'infection par le VHA. Chez l'enfant, les taux de séroconversion après la première dose vaccinale sont proches de 100% [10].

Dans un essai clinique contrôlé, randomisé, en double aveugle, réalisé en Thaïlande avec le vaccin Havrix R 360 sur plus de 40000 enfants âgés de 1 à 16 ans, le taux d'efficacité vaccinale a été estimé à 94% avec un intervalle de confiance entre 79% et 99% [158]. Dans l'armée française, lorsque la gammaglobulinoprophyllaxie, systématique avant chaque départ outre mer, a été remplacée par la vaccination en 1994, l'incidence de cette maladie est passée de plus 15/100000 à moins 2/100000 [159]. En Chine, l'efficacité du vaccin vivant atténué a été démontrée chez les enfants de 1 à 15 ans dans la ville de Jiaojiang, l'incidence de la maladie étant tombée à zéro lorsque le taux de couverture vaccinale a dépassé 80% [160].

En considérant le niveau d'endémicité du VHA, l'OMS a établi des recommandations vaccinales, cités dans l'article de Van Damm comme suit [3]:

- Dans les pays où l'endémicité est haute, la majorité des individus ont contracté le VHA dans leur enfance, ce qui prévient l'apparition de formes symptomatiques potentiellement graves de l'adolescent et de l'adulte. Dans ce cas, la vaccination de masse serait inutile.

• Dans les pays avec une endémicité intermédiaire, où une large proportion d'adultes reste susceptible à l'infection, la vaccination de masse des enfants devrait être une mesure complémentaire à l'éducation sanitaire et au respect des règles d'hygiène.

• Dans les pays de basse endémicité, la vaccination serait indiquée chez les individus à risque tels que les voyageurs en zones de haute et moyenne endémicité, les sujets professionnellement exposés à un risque de contamination, les porteurs d'une maladie chronique du foie et les homosexuels masculins.

Notons que le titre des anticorps maternels demeure élevé durant les 6 premiers mois de vie et diminue significativement entre 6 et 12 mois (figure 3) [161].

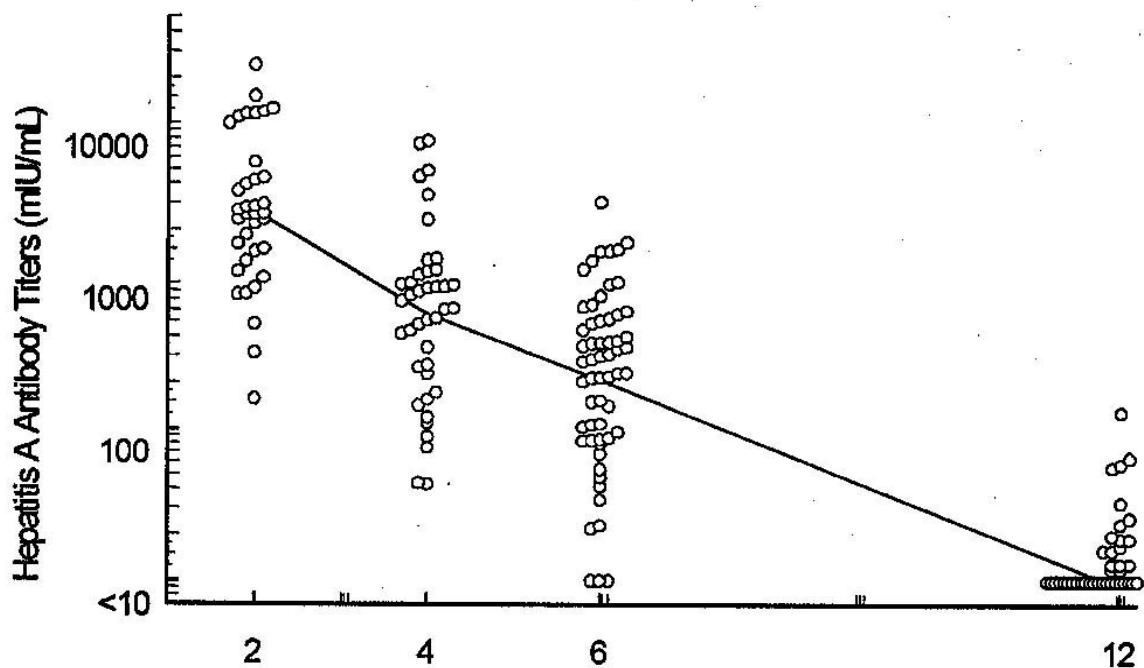


Figure 3 : Courbe illustrant la cinétique d'évolution des anticorps maternels chez le nourrisson selon l'âge [161]

Bien que l'innocuité des formulations pédiatriques autorise la vaccination des nourrissons, une diminution de 60 à 90% de la séroconversion est observée chez les enfants possédant des anticorps maternels car ces derniers interfèrent avec le vaccin de l'hépatite A en l'inactivant. Ainsi, des études cliniques ont retrouvé une diminution significative de la réponse humorale chez des enfants avec un taux détectable d'anticorps maternels ayant été vaccinés à l'âge de 2mois, Toutefois, la présence de ces anticorps ne compromet pas l'efficacité d'une vaccination entre 6 et 7 mois [10,161].

Finalement, la stratégie vaccinale est à définir suivant le contexte épidémiologique, les moyens disponibles et les objectifs de santé publique. Dans les pays de forte endémicité pour le virus de l'hépatite A, l'immunité collective développée dès l'enfance rend inutile tout programme vaccinal en l'absence de fourniture d'eau potable et d'assainissement. Avec le développement, la réceptivité croissante des populations à l'infection par le VHA incite à vacciner en priorité les individus les plus exposés, ce qui n'empêche pas une circulation plus au moins occulte du VHA. Une stratégie maximaliste, visant l'éradication de l'hépatite A, peut aussi être discutée, elle passerait par une vaccination généralisée des jeunes enfants, avant l'âge de la vie en collectivité.

Les campagnes systématiques menées dans les pays de forte endémicité ont ciblé essentiellement l'enfant ce qui permettra de réduire le taux d'incidence même chez l'adulte non vacciné.



Conclusion



L'hépatite A reste la forme d'hépatite aigue la plus fréquente chez l'enfant avec une prédominance des formes pauci ou asymptomatiques.

Son épidémiologie s'est considérablement modifiée au cours des dernières décennies, l'amélioration du niveau de vie et les progrès d'hygiène faisant accéder les pays les plus favorisés à un niveau d'endémicité modéré en rendant leur population plus réceptive à l'infection. La diminution de l'incidence n'empêche pas une circulation épisodique du virus et l'éclosion d'épidémies.

Au Maroc, la prévalence de l'hépatite A reste mal étudiée, notre étude suggère la haute endémicité du virus dans la région de Marrakech vu le taux élevé de séroprévalence et la prédominance de l'atteinte à un âge précoce.

Sa transmission semble être influencée par des facteurs démographiques, socio-économiques, et par les conditions d'hygiène et d'habitat, comme l'a confirmé nos résultats.

Dans notre contexte, la connaissance imparfaite de l'épidémiologie et du degré de gravité de cette infection chez l'enfant, laisse encore de larges incertitudes dans les indications du vaccin. Des études de séroprévalence à l'échelle nationale sont nécessaires pour déterminer le véritable statut épidémiologique de cette infection au Maroc. Certes, les indications vaccinales sont essentiellement définies par le contexte épidémiologique. Mais, dans un pays en voie de développement comme le Maroc, d'autres considérations entrent en jeu, tels que le coût non négligeable du vaccin et la présence d'autres priorités de santé publique.



Annexes



Fiche d'exploitation

Université Cadi Ayyad
Faculté de médecine et de pharmacie
Marrakech

Service de pédiatrie A
CHU Med VI

Séroprévalence de l'hépatite A dans la région de Marrakech

Fiche N° : Date :

Médecin :

Adresse : Téléphone :

Facteurs démographiques :

Age : Sexe : M F

Taille du ménage : 2 3 4 5 >5

Nombre de personnes partageant la même chambre avec l'enfant :

0 1 2 3 4 5 >5

Nombre de fratrie :

0 1 2 3 4 5 >5

Facteurs socio-économiques :

Profession du père : Profession de la mère :

Enfant fréquentant : Un établissement scolaire : oui non

Une crèche : oui non

Conditions d'habitat et d'hygiène :

Milieu d'habitat : Urbain périurbain rural

Eau potable : oui non

Toilettes : oui non

Consommation : légumes et fruits crus : oui non

mollusques : oui non

Baignade : oui non si oui : Eau douce Eau de mer

Eau d'irrigation dans l'environnement de l'enfant : oui non

Cas similaires dans l'entourage : oui non

Transfusion/ Injection :

Injection : oui non Transfusion : oui non

Date : Date :

Vaccination contre l'hépatite A : oui non

Sérologies :

IgG anti VHA : positifs : négatifs :

Commentaires :

.....
.....



Résumés



Résumé :

L'hépatite virale type A constitue l'étiologie la plus fréquente des hépatites virales aiguës chez l'enfant. Elle représente un véritable problème de santé publique dans les pays en développement. Toutefois, l'épidémiologie de cette affection reste mal étudiée dans notre contexte.

Le but de notre étude était d'évaluer la séroprévalence de l'hépatite A en milieu pédiatrique dans la région de Marrakech et de la corréler à un certain nombre de facteurs de risque influençant sa transmission.

Le présent travail était une étude prospective à visée descriptive réalisée entre février 2005 et février 2006, dans la région de Marrakech.

Après le recueil des informations à partir d'une fiche d'exploitation, précisant les données démographiques, socio-économiques, conditions d'habitat, habitudes alimentaires et conditions d'hygiène, nous avons réalisé la sérologie de l'hépatite virale A (IgG anti-VHA) moyennant le test ELISA type immunocapture.

Nous avons colligé 154 enfants parmi lesquels 81 étaient positifs pour l'hépatite virale A, soit 52,60% de l'échantillon. Chez ces enfants, la médiane d'âge était de 5,5 ans, avec des extrêmes de 6 mois et 14 ans. La séropositivité évoluait avec l'âge. Le sexe ratio était de 1,6. La répartition était harmonieuse pour tous les mois de l'année avec une légère recrudescence en juillet, août, septembre et octobre. La plupart de nos enfants était de niveau socio-économique bas (74%) et habitait la ville (61,80%). Ils avaient pour la majorité une taille de ménage ≥ 5 par foyer (71,6%).

Notre étude suggère la haute endémicité du virus de l'hépatite A dans la région de Marrakech. Elle incite à la réalisation d'études à l'échelle nationale afin de mieux apprécier l'épidémiologie de cette infection dans la population pédiatrique marocaine, et pouvoir juger ainsi de la stratégie de prévention la mieux adaptée à notre contexte.

Abstract:

The viral typical hepatitis A constitutes the most frequent etiology of the viral acute hepatitis at the child. It represents a real problem of public health in developing countries. However, the epidemiology of this affection remains badly studied in our context.

The purpose of our study was to estimate the seroprevalence of the hepatitis A in pediatric environment in the area of Marrakesh and to correlate it in one certain number of risk factors influencing its transmission.

The present work is a cohort study with descriptive aim realized between February, 2005 and February, 2006, in the area of Marrakech .

After the collection of the informations from a form of exploitation, clarifying the demographic, socioeconomic data, the conditions of environment, food customs and sanitary conditions, we realized the serology of the viral hepatitis A (IgG anti-VHA) by the ELISA test typifies immunocapture.

We brought together 154 children which 81 were positive for the viral hepatitis A, that is 52,60% of the sample. At these children the median of age was 5,5 years, with extremes of 6 months and 14 years. The seropositivity evolved with the age. The sex ratio was 1,6. The distribution was harmonious for every month of the year with a light outbreak in July, September, August and October. Most of our children were of low socioeconomic level (74%) and lived in the city (61,80%). They had for the majority a domestic size ≥ 5 by home (71,6%).

Our study suggests the high endemicity of the virus of the hepatitis A in the area of Marrakesh. It incites to realize studies in the national scale to appreciate better the epidemiology of this infection in the Moroccan pediatric population, and be able to judge on the best adapted strategy of prevention to our context.

ملخص

يعد التهاب الكبد الفيروسي الحاد من نوع-أ السبب الأكثر شيوعا للإلتهابات الفيروسية الحادة لدى الأطفال ويمثل مشكلا حقيقيا للصحة العمومية لدى الدول في طور النمو، رغم ذلك فابديميولوجيته لم تحظ بدراسة جيدة في أوساطنا.

هدف دراستنا هو تقييم الانتشار المصلي للإلتهاب الكبد الفيروسي من نوع -أ- لدى الأطفال في منطقة مراكش ودراسة علاقته بمجموعة من العوامل التي ترفع من خطر انتقال المرض. لقد قمنا بإجراء دراسة قبلية استقصائية خلال المدة المتراوحة بين فبراير 2005 وفبراير 2006 وذلك بجهة مراكش. بعد تجميع المعلومات من جذاذة تحدد المعطيات الديموغرافية، الاجتماعية، الاقتصادية والظروف المعيشية والعادات الغذائية، قمنا بالدراسة المصلية للإلتهاب الفيروسي أ (البحث عن المضادات الحيوية بواسطة مفاعل إليزا).

كان عدد الأطفال اللذين شملتهم الدراسة 154 من بينهم 81 إيجابي المصل بالنسبة للإلتهاب الكبد -أ- أي ما يعادل 52,60% متوسط أعمارهم 5,5 سنوات، متراوحة بين 6 أشهر و14 سنة. نسبة الفتيان فاقت نسبة الفتيات بمعدل للذكورة يصل إلى 1,6. لم يكن اختلاف كبير في عدد الحالات طول أشهر الستة مع ارتفاع ضئيل خلال أشهر يوليو، غشت، شتنبر وأكتوبر. لاحظنا أن أغلب الحالات كانت تنتمي إلى وسط اجتماعي منخفض 74 وأن مجملهم حضريون 61,80%. حجم الأسرة بالنسبة لمعظمهم يفوق 5 أفراد (71,6%).

تبين هذه الدراسة تفشي التهاب الكبد الفيروسي الحاد من نوع أ بين أطفال منطقة مراكش مما يجعل من الضروري إجراء المزيد من الدراسات على الصعيد الوطني من أجل الإلمام بابديميولوجية هذا المرض لدى شريحة الأطفال في المغرب بهدف سياسة وقائية ملائمة لمعطياتنا.



Bibliographie

- [1] **ROQUE-AONSO A.M, MACKIEWICZ V., DISSAIX E.**
Le virus de l'hépatite A: actualités. Immuno-Analyse et Biologie Spécialisée (IABS) 2006 ; 21 : 202-9.
- [2] **GUST I.D.**
Epidemiological pattern of hepatitis A in different parts of the world.
Vaccine 1992; 10 Suppl :56-8.
- [3] **VAN DAMME P., BANATVALAJ., FAY O. AND AL.**
Hepatitis A booster vaccination: is there a need? The lancet 2003, 362:
1065-71.
- [4] **HAUT COMMISSARIAT DU PLAN .ROYAUME DU MAROC**
Annuaire Statistique de la région de Marrakech Tensift Al Haouz, 2005.
- [5] **HAUT COMMISSARIAT DU PLAN .ROYAUME DU MAROC**
Monographie de la région de Marrakech Tensift Al Haouz 2007.
- [6] **RADEEMA**
Rapport de gestion Année 2006.
- [7] **MELNICK J.L**
Properties and classification of hepatitis A virus; Vaccine 1992,
10Suppl.1:24-6.

- [8] **KOFF R.S.**
Hepatitis A. The Lancet 1998: 351(9116): 1643-49.
- [9] **HOLLINGER FB., TICEHURT J.R.**
Hepatitis A virus, in B.N Fields, DM Knipe, P.M Howley, Fields virology, Lippincott-Raven publishers, Philadelphia, 1996, 66 : 735-785.
- [10] **BUISSON Y.,NICAND E.**
Vaccination contre l'hépatite A. EMC-Hepato-Gastroentérologie 2005: 2(2): 75-85.
- [11] **BALAYAN M.S.**
Natural hosts of hepatitis A virus. Vaccine 1992 ; 10(1): 27- 31 .
- [12] **CUTHBERT J.A.**
Hepatitis A: Old and New, Clinical Microbiology Reviews 2001; 14(1):38-58.
- [13] **KITTIGUL L., RAENGSAKULRAC H., SIRITANTIKORN S. AND AL.**
Detection of poliovirus, hepatitis A virus and rota virus from sewage and waler samples. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2000; 31(1):41-6.

- [14] **GERVELMEYER A., SOBORG N.M., CHEMNITZ F.L AND AL.**
An Outbreak of hepatitis A among children and adults in Denmark, August 2002 to February 2003. *Epidemiol Infect* 2006; 134:485-9
- [15] **MAHONEY F.J., FARLEY T.A., KELSO K.Y. AND AL.**
An outbreak of hepatitis A associated with swimming in a public pool. *J Infect Dis* 1992.165(4):613-8.
- [16] **TALLIS G., GREGORY J.**
An outbreak of hepatitis A associated with a spa pool. *Commun Dis Intell* 1997;21(23):353-4.
- [17] **LEES D.**
Viruses and bivalve shellfish. *Int J Food Microbiol* 2000; 59: 81-116.
- [18] **PAPAEVANGELOU G., BIZIAGOS E., STATHOPOULOS G. AND AL.**
Detection of hepatitis A virus from shellfish and seawater: one year study in Thessaloniki, Greece). *Viral Hepatitis and Liver Disease* 1991:78-81
- [19] **Koreans M., DUIZER E.**
Foodborne viruses: an emerging problem. *Int J Food Microbiol* 2004; 90: 23- 41 .

[20] PAPAEVANGELOU G.

Epidemiology of hepatitis A in mediterranean countries. Vaccine 1992; 10 Suppl .1:63-6.

[21] BOWER W.A., NAINAN O.V., HAN X. AND MARGOLIS H.G.

Duration of Viremia in Hepatitis A Virus Infection. J Infect Dis 2000; 182:12-7.

[22] GARAUD O CONDUCTIER ODENT-MALAURE H. AND AL.

Silent transfusion-transmitted hepatitis A virus infection in an infant. Transfusion 2004; 44: 1121-2.

[23] BRACKMANN H.H.. OLDENBURG J., EIS-HUBINGER A.M. AND AL.

Hepatitis A virus infection among the hemophilia population at the Bonn Hemophilia Center. Vox Sang 1994; 67:3-7.

[24] MANNUCCIO P-M., GDOVIN S., GRINGERI A. AND AL.

Transmission of Hepatitis A to Patients with Hemophilia by Factor VIII concentrates treated with Organic solvent and detergent to inactivate viruses. Ann Intern Med 1994: 120(1):1-7.

[25] CHARLES P. S., DANUTA K.

Continuing outbreak of hepatitis A linked with intravenous drug abuse in Multnomah country. Public Health Rep 1988; 103 (5):453-4.

[26] ROY K., HOWIE H., SWEENEY C. AND AL

Hepatitis A virus and injecting drug misuse in Aberdeen, Scotland: a case-control study. J Viral Hepat 2004 ; 11(3):277-82.

[27] CIOCCA M.

Clinical course and consequences of hepatitis A infection .Vaccine 2000; 18:71-4.

[28] LEMON S.M

Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis, and prevention. Clin Chem 1997; 43 (8): 1494-9.

[29] CENTRES FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC).

Positive test results for acute hepatitis A virus infection among persons with no recent history of a acute hepatitis, United States, 2002-2004. MMWR 2005; 54(18): 453-643.

[30] UDON P., JUDIT B., ERZEBET R., KATALIN O. AND AL.

Retrospective detection of a subclinical hepatitis A virus (HAV) epidemic affecting juvenile cohorts of the Hungarian population. Immunol and Med Microbiol 2003; 38:85-91.

[31] YANG N.Y., YU P.H., MAO Z-X. AND AL.

Inapparent infection of hepatitis A virus. Am J Epidemiol 1988;127(3):
599-604.

[32] DURAND F.

Formes cliniques de l'hépatite A . Rev Méd Interne 2000,21:50-7.

[33] DURAND F., BELGHITI J., BERNUAU J.

Insuffisance hépatique aigue. Encycl méd Chir (Elsevier. Paris),
Hépatologie. 7-014-C-10,1991,14 p 53.

[34] MACKIEVICZ V., ROQUE A., DUSSAIX E.

Hépatite A : de l'évidence au piège diagnostique. Revue Francophone
des Laboratoires 2006, 382 :51-56.

[35] SANTA-OLALLA P., ROQUE A., COUTURIER E. ET AL

Utilisation de tests salivaires dans l'investigation d'une épidémie
d'hépatite A, Auvergne decembre 2004, Bull epidemiol Hebd 2006,
2-3 :13-15.

[36] BASSILY S., HYAMS K., El GHORAB N. ET AL

Acute sporadic hepatitis A in adults living in Cairo, Egypt. Am J Trop
Med Hyg 1986;35:1040-1044.

- [37] **YASSIN K., AWAD R., TEBI A., QUEDER A., LASSER U.**
The epidemiology of hepatitis A infection in Palestine; a universal vaccination programme is not needed. *Epidemiol Infect* 2001;127(2): 335-9.
- [38] **QUEIROZ DA, CARDOSO DD, MARTELLI CM, MARTINS RM, PORTO SO, BORGES AM AND AL.**
Risk factors and prevalence of antibodies against hepatitis A virus (HAV) in children from day-care centers, in Goiania, Brazil.
Rev Inst Med Trop Sao Paulo . 1995 Sep-Oct;37(5):427-33.
- [39] **TANAKA J.**
Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. *Vaccine*. 2000 Feb 18;18 Suppl 1: 57-60.
- [40] **BARIN F., DENIS F., CHOTARDJ. AND AL.**
Etude séro-épidémiologique de l'hépatite A chez l'enfant sénégalais.
Ann mediate (Paris) 1980, 27(8) : 539-42.
- [41] **CANUEL M., DE SERRES G., DUVAL B. AND AL.**
Trends of hepatitis A hospitalisation and risk factors in Quebec, Canada, between 1990 and 2003 - *BMC Infect Dis* 2007; 7:31-8

[42] WILLNER I.R., UHL M.D., Howard S.C. AND AL.

Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States . *Ann Intern Med* 1998;128(2):111-4.

[43] LETAIEF A .,KAABIA N.,GAHA R. AND AL.

Age specific seroprevalence of hepatitis A among school children in central Tunisia. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73(1): 40-3.

[44] WANKYA BM., HANSEN DP., NGINDU AM AND AL

Seroepidemiology of hepatitis A and B in Kenya : a rural population Survey in Machakos District. *East Afr Med J* 1979; 56: 134-138.

[45] STROFFOLINI T., CHIARAMONTE M., NGATCHU T AND AL

A high degree of exposure to hepatitis A virus infection in urban children in Cameroon. *Microbiologica* 1991; 14: 199-203.

[46] MARTIN DJ., BLACKBURN NK., JOHNSON S. AND AL

The current epidemiology of hepatitis A infection in South Africa: Implications for vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88: 288-291.

[47] KILPATRICK ME., ESCAMILLA J.

Hepatitis A in Peru : the role of children. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 111-113.

- [48] **TAPIA CONYER R., SANTOS JI., CAVALCANTI AM AND AL**
Hepatitis A in Latin America : A changing epidemiologic pattern.
Am J Trop Med Hyg 1999; 61: 825-829.
- [49] **ANTAKI N., KAMEL KEBBEWAR M.**
Hepatitis A seroprevalence rate in Syria. Trop Doc 2000; 30: 99-101.
- [50] **DARWISH MA., FARIS R., CLEMENS JD. AND AL**
High seroprevalence of hepatitis A, B, C and E viruses in residents
In an Egyptian village in the Nile Delta: a pilot study. Am J Trop Med
Hyg 1996; 54: 554-558.
- [51] **AGBOATWALLA M., ISOMURA S., MIYAKE K. AND AL**
Hepatitis A, B, and C seroprevalence in Pakistan. Indian J Pediatr 1994;
61: 545-549
- [52] **BOUSFIHA A., BUOCHRIT M., ABID A., BENSLIMANE A.**
Hépatites virales ictériques aiguës de l'enfant à Casablanca.
Med Mal Inf 1999 ; 29 : 149-152.
- [53] **NOVOA J., CAILLOU E.**
Hepatitis A in a pediatric population from a northwestern Argentina.
Acta Gastroenteral LatinoAm 1998: 28(2): 213-8.

- [54] **TANDIR S., ZVIZDIC S., HAMZIC S. AND AL**
Epidemiology of the viral hepatitis A at the Zenica municipality area in period from 1987 until 2003. *Med Arh* 2007; 61(2): 91-3.
- [55] **BARTOLONI A., BARTALESI F., ROSELLI M. AND AL**
Prevalence of antibodies against hepatitis A and E viruses among Rural population of Chaco region, south eastern Bolivia. *Trop Med Int Healths* 1999; 4(9): 596-601.
- [56] **BURKE D.S., SNITBAN R., JOHNSON D.E, SCOTT R.M.**
Age-specific prevalence of hepatitis A virus antibody in Thailand. *Am J Epidemiol* 1981; 113(3): 245-9.
- [57] **BROWN M.G, LINDO JF., KING SD.**
Investigation of the epidemiology of infections with hepatitis A virus in Jamaica. *Ann Trop Med Parasitol* 2000; 94(5): 497-502.
- [58] **RADHAKRISHNAN S., RAGHURAMAN S., ABRAHAM S., AND AL**
Prevalence of enterically transmitted hepatitis viruses in patients attending a tertiary care hospital in South India. *Indian J Pathol Microbiol* 2000;43(4): 433-6.

[59] DIVISIA M.; GABRIEL R STEFANONI M-L. AND AL.

HAV and HEV infection in hospitalized hepatitis patients in Alexandria, Egypt. Eur J Epidemiol 1999;15(7):603-9.

[60] LAFER M.M., DE MORAES-PINTO M.I. & WECKX L.Y.

Prevalence of antibodies against hepatitis A virus among the Kuikuro and kaiabi Indians of Xingu national park, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2007 ; 49(33): 155-7.

[61] ZAGO-GOMES M.P., STANTOLIN G.C., PERAZZIO S. AND AL.

Prevalence of anti-hepatitis A antibodies in children of different socioeconomic conditions in Vila Velha, ES. Rev Soc Bras Med Trop 2005; 38(4): 285-9.

[62] AZIZ S., MUZZAFFAR R., HAFIZ S. AND ALL

Helicobacter pylori, hepatitis viruses A, C, E, antibodies and HBsAg-prevalence and associated risk factors in pediatric communities of Karachi. J Coll Physicians Surg Pak (JCPSP) 2007; 17(4):195-8.

[63] ANNALES F.. BRIMONS B., ROTA M.C. AND AL.

Hepatitis A incidence and hospital-based seroprevalence in Italy: a nation-wide étude. Eur J Epidemiol 2008,23:45-53.

[64] ARMSTRONG G.L., BELL B.P.

Hepatitis A virus infection in United States: model-based estimates and implication for childhood immunization. *Pediatrics* 2002; 109: 839-845.

[65] DUVAL B, DE SERRES G., OCHINIO J., SCHEIFELE D. AND GILCA V.

Nationwide canadian study of hepatitis A antibody prevalence among Children eight to thirteen years old. *Pediatr Infect Dis J* 2005 ;24:514-9

[66] DENIS F., DELPWROUX C., DEBROCK C. AND AL.

Seroprevalence of hepatitis A in hospitalized patients in the Limoge University Hospital *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27 (8-9):727-31

[67] CANUEL M., DE SERRES G., DUVAL B. AND AL.

Trends of hepatitis A hospitalization and risk factors in Quebec, Canada, between 1990 and 2003 - *BMC Infect Dis* 2007; 7:31-8

[68] WILLNER I.R., UHL M.D., Howard S.C. AND AL.

Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States . *Ann Intern Med* 1998;128(2):111-4.

[69] FIX A.D., SAN MARTIN O., GALLICCHIO L. AND AL

Age -specific prevalence of antibodies to hepatitis A in Santiago. Chile: risk factors and shift in age of infection among children and young adults. *Am J Trop Med Hyg* 2002,. 66 (5):628-32.

- [70] **ALMUNEEF M.A., MEMISHA Z.A., BALKHY H.H. AND AL.**
Epidemiologic shift in the prevalence of Hepatitis A virus in Saudi Arabia: A case for routine Hepatitis A vaccination. *Vaccine* 2006; 24: 5599-603.
- [71] **PARK C.H., CHO Y.K., PARK J.H. AND AL.**
Change in the Age-specific Prevalence of hepatitis A virus antibodies A 10-Years cohort study in Jinju , South Korea. *Clin Infect Dis (CID)* 2006;42:1148-50.
- [72] **SACY R.G., HADDAD M., BAASIRI G., KHORIATI A., GERRAKA B.J., AND ABU-ELYAZEED R.**
Hepatitis A in Lebanon: a changing epidemiological pattern. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73(2):453-6.
- [73] **TAPIA-CONYER R., SANTOS J.I., CAVALCANTI A.M. AND AL.**
Hepatitis A in latin America: a changing epidemiologic pattern. *Am J Trop Med Hyg* 1996;61(5): 825-9.
- [74] **KALAAJIEHL W., RIMA A., DENNAOUI M., AL KHODAYRY R.**
Seroprevalence of hepatitis A antibodies in Lebanese children. *Med Mal infect* 2000, 30: 757-61.

- [75] **SANTANA O.E., RIVERO L.E., LIMINANA J-M. AND AL**
seroepidemiological study of hepatitis A in Gran Canaria (Spain).
Infect Microbiol Clin 2000;18:170-3.
- [76] **ALMEIDA D., TAVARES-NETO J, QUEIROZ-ANDRADE M.
AND AL.**
Sociodemographical aspects of seroprevalence of hepatitis A virus an
the seusement of Cavunge. a semi-arid region of Bahia skate. Rev Soc
Bras Med Trop 2006: 39 (1):76-8.
- [77] **GREEN M.S., TSUR S., SLEPON R.**
Sociodemographic Factors and the Declining Prevalence of Anti-
Hepatitis A Antibodies in young adults in Israel: Implications for the
New Hepatitis A Vaccines. Int J Epidemiol 1992;21(1):136-41.
- [78] **JUNQUERA S., MATEOS M., LASA E., CHACONA J. AND
BAQUERO F.**
Seroepidemiologic study of hepatitis A in the Community of Madrid
during the year 2002. Enferm Infec Microbiol Clin 2004: 22(81):
448- 51.
- [79] **LOPEZ H., ZITTO T., BARE P. AND AL.**
Prevalence of Anti-herpatitis A Antibodies in an Urban Middle Class
Area of Argentina:Some Associated factors. Int J infect Dis 1999;4: 34-
7.

[80] MEHR A.J., ARDAKANI M.J., HEDAYATI M. AND AL.

Age-specific seroprevalence of hepatitis A infection among children visited in pediatric hospitals of Tehran, Iran. Eur J Epidemiol 2004; 19(3) :275-8.

[81] RAKADJIEVA T., STOILOVA J., PETROV A.

A study on the basic epidemiological parameters of viral hepatitis a in the region of Plovdiv, Bulgaria. Folia med (Plovdiv) 2002; 44(3): 11-4.

[82] YAP I. AND GUAN R.

Hepatitis A sero-épidemiology in Singapore: a changing pattern. Transaction of The Royal Society of Tropical Medecine and Hygiene 1993;87:22-3

[83] FROSNER G.G., OVERBY L.R., FLEHMIG B. AND AL.

Seroepidemiological investigation of patients and family contacts in an epidemic of hepatitis A. J Med Virol 1977; 1(3):163-73.

[84] KALAAJIEHL W., RIMA A., DENNAOUI M., AL KHODAYRY R.

Seroprevalence of hepatitis A antibodies in Lebanese children. Med Mal infect 2000, 30: 757-61.

[85] MINUK G.Y., DING L.X., HANNON C. AND SEKLA L.

The risks of transmission of acute hepatitis A and B virus infection in an urban centre. J Hepatol 1994;21:118-21.

- [86] **SAGLIOCCA L., MELE A., FERRIGNO L. AND AL.**
Case control study of risk factors for hepatitis A: Naples 1990-1991.
Ital J Gastroenterol 1995;27(4):181-4.
- [87] **ARCE A.A., CABELLO B.L ., INIGO MJ.**
Community outbreak of hepatitis A in a marginal population.
Vaccination for its control and acceptance of the measure.
Aten Primaria ; 39(3): 139-43
- [88] **SHAW F.E., SUDMAN J-H., SMITH S.M. AND AL.**
A community -wide outbreak of hepatitis A in Ohio. Am J Epidemiol
1995;123(6):1057-1065.
- [89] **DUBOIS F., THEVENAS C., CACES., VOL S AND AL.**
Seroepidemiology of hepatitis A in six departments in West-central
France in 1991. Gastroenterol Clin Biol 1992;16(8-9):674-9.
- [90] **MORALES J-L, HUBER L., GALLEGOS S. AND AL.**
A Seroepidemiologic study of hepatitis A in Spanish children.
Relationship of prevalence to age and socio-environmental factors.
Infection 1992;20(4) :194-6.
- [91] **PAPAEVANGELOU G., COURGOULI-FOTIOU K.P.,
VISSOULIS H.G.**
Epidemiologic characteristics of hepatitis A virus infection in Greece.
Am J Epidemiol 1980;112(44):482-6.

- [92] **REDLINGER T., O'ROUREK., AND VANDERSLICE J.**
Hepatitis A among school children in US-Mexico border community.
Am J Public Health 1997; 87:1715-7.
- [93] **PASQUINI P., KAHIM H.A., PILEGGI D. AND AL.**
Prevalence of Hepatitis A Antibodies in Italy. Int J Epidemiol
1984;13(1):83-6.
- [94] **JOUSSEMET M., DEPAQUITJ-, NICAND E. ET COL.**
Effondrement de la séroprévalence de l'hépatite virale A chez les jeunes
Français. Gastroenterol Clin biol 1999; 23: 447-52.
- [95] **BELL B.P.**
The diverse patterns of hepatitis A epidemiology in the United States -
implications for vaccination Strategies. J Infect Dis 1998; 178: 1579-84.
- [96] **VIGOR J.C., SURDINA T. Y., SULEIMEOVA S. Z. AND AL.**
The increasing prominence of household transmission of hepatitis A in
an area undergoing a shift In endemicity. Epidemiol infect 2006;
134:492-7.
- [97] **SMITH P.F., GRABAU J.C., WERZBERGER A. AND AL.**
The role of young children in a community-wide outbreak of hepatitis
A. Epidemiol Infect 1997;118(3):243-52.

- [98] **VICTOR J.C., SURDINA T. Y., SULEIMENOVA S. Z. AND AL.**
Person to person transmission of hepatitis A virus in an urban area of intermediate endemicity: implication for vaccination strategies (Kazakhstan). *Am J Epidemiol* 2005.,163(3):204-10.
- [99] **RICHARDUS J.H., VOS D., VELDHUIZEN I.K., AND GROEN J.**
Seroprevalence of hepatitis A virus antibodies in Turkish and Moroccan children in Rotterdam. *J Med Virol* 2004; 72: 197-202
- [100] **BARTOLONI A., BARTALESI F., ROSELLI M. AND AL.**
Prevalence of antibodies against hepatitis A and E viruses among rural population of Chaco region, south eastern Bolivia. *Trop Med Int Healths* 1999; 4(9) 596-601 .
- [101] **DOMINGUEZ A.; BRUGUERA M.;PLANS P. AND AL.**
Declining hepatitis A seroprevalence in adults in Catalonia (Spain): a population-based study. *BMC Infectious Disease* 2007; 7: 73-8.
- [102] **FELIPE L.S., TERESA E.P., RAQUEL R. S. AND AL.**
Infection with hepatitis A and TT viruses and socioeconomics status in Rio de Janeiro, Brazil. *Scand J infect Dis* 2001: 33 :121-5.
- [103] **JACOBSEN K.H. AND KOOPMAN J.S.**
The effect of socioeconomic development on worldwide hepatitis A virus seroprevalence patterns . *Int J epidemiol* 2005; 34: 600-9.

[104] KHALIL M., AL-MAZROU Y AL-JEFFRI M., AL-HOWASI M.

Childhood epidemiology of hepatitis A virus in Riyadh, Saudi Arabia.
Ann Saudi Med 1998; 18(1):18-21.

[105] TANAKA J.

Hepatitis A shifting epidemiology in latin America. Vaccine 2000; 18;
57- 60.

[106] PINHO J.R. SUMITA L.M., MOREIRA R.C AND AL.

Duality of patterns in hepatitis A epidemiology: a study involving: Two
socioeconomically distinct populations in Campinas, Sao Paulo State,
Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1998.,40(2):105-.6.

[107] BILE K., MOHAMUD O., ADEN C. AND AL.

The risk for hepatitis A, B and C at two institutions for children
socioeconomic conditions. in Somalia with different Am J Trop Med
Hyg 1992; 47(3):357-64.

[108] GANDOIF O., FERRI G.M., CONTI L. AND AL.

Prevalence of infections by hepatitis A, B, C and E viruses in two
different socioeconomic groups of children from Santa Cruz. bolivia.
Med Clin (barc) 2003;120(19):725-7.

[109] RIEDEMANN S, IBARRA H? REINHARDT G. AND AL.

Prevalence of antibodies against hepatitis A in school children.
Rev Med Chil 1998; 126(10): 1161-4.

[110] ACHARYA S.K., BATRA Y., BHATKAL B. AND AL.

Seroepidemiology of hepatitis A virus infection among school children in Delhi and north Indian patients with chronic liver disease: Implications for HAV vaccination. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 822-7.

[111] JABER S.M.

Prevalence of anti-hepatitis B and anti-hepatitis A antibodies among school aged children in western Saudi Arabia.

Saudi Med J 2006; 27(10):1515-22

[112] ARARKALLE V.A., CHANDHA S., CHITAMBAR S.D. AND AL.

Changing epidemiology of hepatitis A and hepatitis E in urban and rural India (1982-98). *J Viral Hepat* 2001 ; 8: 293-303.

[113] ARIF M.

Enterically transmitted hepatitis A Saudi Arabia: an epidemiological study. *Ann Trop Med Parasitol* 1996; 90: 197-201 .

[114] BARZAGA N.G.

Hepatitis A shifting epidemiology in South-East Asia and China.

Vaccine 2000; 18: 61-4.

[115] TUFENKEJI H.

Hepatitis A shifting epidemiology in the Middle East and Africa.

Vaccine 2000 ;18:765-7.

[116] KOZLOWSKI A.G., MOTA-CASTRO A.R.C., NASCIMENTO L.B. AND AL.

Prevalence of hepatitis A virus infection in Afro-Brazilian isolated communities in Central Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz Rio de Janeiro; 102(1):7121-3.

[117] SENCAN I., SAHIN I., KAYA D., OKSUZ S. & YILDIRIM M.

Assessment of HAV and HEV seroprevalence in children living in post-earthquake camps from Duzce, Turkey. Eur J Epidemiol 2004; 19: 461-5.

[118] STRUNCHINER C.J., DE ALMEIDA L.M., DE AZEVEDO R.S. AND MASSADE.

Hepatitis A incidence rate estimates from a pilot seroprevalence survey in Rio de Janeiro, Brazil. Int J Epidemiol 1999; 28:776-81 .

[119] YASSIN M.M., ABU AMR S.S., AL-NAIAR H.M.

Assessment of microbiological water quality and its relation to human health in Gaza Governote Public Health 2006;120:1177-87.

[120] BERGEISEN G.H., HINDS M.W. AND SKAGGS J.W.

A waterborne outbreak of hepatitis A in Meade County, Kentucky. Am J Public Health 1985; 75:161 -168.

[121] DE SERRES G., CROMEANS T.L., LFVESQUE B. AND AL.

Molecular confirmation of hepatitis A virus from well water:
epidemiology and public health implication J Infect Dis 1999;179:
37-43.

[122] BLOCH A.B., STRMER S.L., SMITH J.D. AND AL.

Recovery of hepatitis A virus from a water supply responsible for a
common source outbreak of hepatitis A. Am J Public Health 1990;
80: 428-30.

[123] BOWEN G.S., MC CARTHY M.A.

Hepatitis A associated with a hardware store water fountain and a
contaminated well in Lancaster County, Pennsylvania 1980 .
Am J Epidemiol 1983; 117: 695-705.

[124] GARIBALDI R.A., DOTY MURPHY G. and WOOD B-T.

Infectious hepatitis A outbreak associated with cafe water, HSMHA
Health Rep 1972 ; 87(2):164-71 .

**[125] PECZENIK M. A-, DUTTWEILLER CAPTAIN DAVID W. AND
MOSER MAJOR ROBERT H.**

An apparently water-borne outbreak of infectious hepatitis A.
Am J Public Health 1956;46:1008-17.

[126] SREENIVASAN M.A., SEHGAL A., PRASAD S.R., DHORJE S.

A sero-epidemiologic study of a water-borne epidemic of viral hepatitis
In Kothapur City, India J Hyg (lond) 1984;93(1):113-22.

[127] LOPEZ H., ZITTO T., BARE P. AND AL.

Prevalence of Anti-herpatitis A Antibodies in an Urban Middle Class
Area of Argentina:Some Associated factors. Int J infect Dis 1999;4:
34-7.

**[128] LUIZ R.R., ALMEIDA R.M., ALMEIDA R.T., DE ALMEIDA
L.M.**

The relation between anti-hepatitis A virus antibodies and residence
water access in Rio de Janeiro Brasil . Int j Hyg environ Health 2003;
206(6)2: 575-82 .

**[129] VITRAL C.L., YOSHIDA C.F., LEMOS E.R., TEIXEIRA C.S.,
GMPAR A.M.**

Age-specific prevalence of antibodies to hepatitis A in children and
adolescents from Rio de Janeiro, Brazil. 1978 and 1995. Relationship of
prevalence to environmental factors. Mem Inust Oswaldo Cruz 1998;
93(1):1-5.

[130] LAGARDE E., JOUSSEMET M., LATAILLADE J.J., FABRE G.

Risk factors for hepatitis A infection in France: drinking tap water may
be of importance. Eur Epidemiol 1999;11(2):145-8

[131] FOSSAL M.D., PICON C., SORRENTINO A .

Hepatitis A in childhood. The tip of an infectious disease iceberg.

Acta Gastroenterol latinoam 2002;32(2):101-5.

[132] RAJARASTNAM G., PATEL M., PARRY JV. AND AL.

An outbreak of hepatitis A: school toilets as a source of transmission.

J public Health Med 1992; 14(1): 72-7.

[133] LATHAM R.H. SCHABLE C.A.

Foodborne hepatitis A at a family reunion use of IgM-spécific hepatitis a serologic testing Am J Epidemiol 1982; 115(5): 640-5.

[134] MASSOUDI M.S., BELL B.P., PARADES V. AND AL.

An Outbreak of hepatitis: A Associated with an Infected Foodhandler.

Public health rep 1999; 114(2):157-64.

[135] ROSENBLUM L.5., MIRKIN L .R., ALLEN D.T. AND AL.

A Multifocal Outbreak of Hepatitis A Traced to Commartially

Distributed Lettuce Kentuky. Am J Publ Health 1990;80(9): 1075-80.

[136] CENTRES FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC).

Foodborne Transmission of Hepatitis A - Massachusetts, 2001.

MMWR 2003; 52(24): 565-7.

[137] MAYERS J.D., ROMM F.J., TIHEN W.S., BRYAN J.A.

Food-borne hepatitis A in a general hospital. Epidemiologic study of an outbreak attributed to sandwiches. JAMA 1975; 231(10):1049-53.

[138] KOOPMANS M., DUIZER E.

Foodborne viruses: an emerging problem. Int J Food Microbiol 2004; 90: 23- 41.

**[139] PAPAEVANGELOU G BIZIAGOS E., STATHOPOULOS G.
AND AL.**

Detection of hepatitis A virus from shellfish and seawater: one year study in Thermaikos Gulf (Thessaloniki, Greece).

Viral Hepatitis and Liver Disease 1991: 14: 78-81

[140] SCHAWARTZBROD L.

Virologie des milieux hydriques Lavoisier (Paris.) 1991;11:35-69.

[141] CROCI L., DE MEDICI D., DE PASQUALE S., TOTI L.

Resistance of hepatitis A virus in mussels subjected to different domestic cooking. Int J Food Microbiol 2005; 105: 139-44.

[142] MILLARD J., APPELTON H., PARRY J-V.

Study on heat inactivation of hepatitis A virus with special reference to shellfish. Epidemics Infect 1987; 98: 397-414.

[143] BIALEK S.R., GEORGE P.A., XIA G.L. AND AL.

Use of molecular epidemiology to confirm a consumption of Oysters.
multistage outbreak of hepatitis A caused by Clin Infect Dis (CID)
2007; 44(6):838-40 .

[144] BOSCH A., SANCHEZ G., LE GUYADER F. AND AL.

Human enteric viruses in Coquina clams associated with a large
hepatitis A outbreak. Water Sci Technol 2001;43(12):61-5.

[145] BOSTOCK A.D., MEPHAM P., PHILLIPS S- AND AL.

Hepatitis A infection associated with the consumption of mussels.
Journal of infection ;1979;1:171-7.

[146] TANG Y.W., WANG J.X., XU Z.Y., GUO Y.F AND AL

A serologically confirmed, case control study, of a large outbreak of
hepatitis A in China, associated with consumption of clams.
Epidemiol infect 1991 ; 107(3):651-7.

[147] WANG J.Y., HU S.U., UU H.Y., HONGY.U AND AL

Risk factors analysis of an epidemic of hepatitis A in a factory in
Shanghai. Int J Epidemics 1990: 19(2):435-8.

[148] HUBERT B., BOURDERIOUX C., DUBOIS M., MARQUIS M.

Epidemie de l'hépatite A liée à la fréquentation d'une pataugeoire.
Journal de Pédiatrie et de Puériculture 1999; 12(4):241-3.

[149] CECUK D., KRUZIC V., TURKOVIC B., GRCE M.

Human viruses in costal environment of a Croatian harbour. Rev Epidemiol Sante Publique 1993,. 41(6): 487-93.

[150] SHUVAL H.

Estimating the global burden of thalassogenic diseases: human infectious diseases caused by waste water pollution of the marine environment. J Water health 2003;1(2):53-64.

[151] AGZT J., DADOUCH F., SAHI Z. AND AL.

Rapport sur l'état de l'environnement dans la région de Marrakech Tensift Al Haouz. Schéma régional de l'aménagement du territoire. Commission environnement, 2005.

[152] BARRIMAH E, SALEM K.A., GABAL M.S.

An outbreak of hepatitis A associated with treated waste water used for irrigation. J Egypt Public Health Assoc. 1 999; 74(3-4):227-39.

[153] GHARBI-KHELIFI H., SDIRI K, FERRE V. AND AL.

A year study of the epidemiology of hepatitis A virus In 'Tunisia, Clin Microbiol Infect 2007; 13(1):25-32.

[154] VAIDYA S.R., CHITAMBAR S.D., ARANKALLE V.A.

Polymerase chain reaction-based prevalence of hepatitis A, hepatitis E, and TT viruses in sewage from endemic area. J Hepatol 2002; 37:131-6.

[155] STAES C.J., SCHLENKER T.L., RISK I. AND AL.

Source of infection among persons with acute hepatitis A and no identified risk factors during sustained community-wide outbreak.

Pediatrics 2000;106(4):54-62.

[156] FRANCIS D.P., HADLER S.C., PRENDERGAST TJ- AND AL.

Occurrence of hepatitis A, B, and non-A/non-B in the United States.

J Med 1984;76:69-74.

[157] LEMON S.M.

The natural history of hepatitis A: the potential for transmission by transfusion of blood or blood products. Vox Sang 1994;67 Suppl 4:

19-23.

[158] INNIS BL., SNITHBAN R., KUNASOL P. AND AL

Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. JAMA

1994;271:1328-34

[159] BUISSON Y., DELOLME H., MEYRAN M. AND AL

Vaccination des militaires contre les hépatites A et B. In : Collection scientifique de la Revue Médecine et Armées et de la Société

Française de Médecine des armées. Vaccination dans les armées.

Paris : ADDIM ; 1999 .p. 43-54.

[160] MAO JS., CHAI SA., XIE RY. AND AL

Further evaluation of the safety and protective efficacy of live attenuated hepatitis A vaccine in humans. *Vaccine* 1997; 15: 944-7.

[161] LIEBERMAN J., CHANG S., PARDRIDGE S., HOLLISTER J., KAPLAN K., JENSEN E., ET AL

Kinetics of maternal hepatitis A antibody decay in infants: implications for vaccine use. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:347-8.