

Mémoire de Maîtrise en médecine No 2364

# **Hépatites B et C en pédiatrie : analyse rétrospective dans un centre universitaire suisse**

## **Etudiant**

Marie Boada

## **Tuteur**

Dr Andreas Nydegger, PD & MER  
Dpt médico-chirurgical de pédiatrie, CHUV

## **Expert**

Dr Alain Schoepfer, PD & MER  
Dpt de gastro-entérologie et hépatologie, CHUV

Lausanne, janvier 2016

## Table des matières

Introduction.....	3
Hépatite B.....	3
Généralité.....	3
Epidémiologie.....	3
Histoire naturelle.....	4
Vaccination et prophylaxie.....	6
Traitement.....	7
Hépatite C.....	7
Généralité.....	7
Epidémiologie.....	7
Histoire naturelle.....	9
Traitement.....	9
Méthodologie.....	10
Résultats.....	10
Hépatite B.....	10
Hépatite C.....	16
Discussion.....	20
Hépatite B.....	20
Hépatite C.....	21
Conclusion.....	22
Références.....	23

# Introduction

## Hépatite B

### Généralité

Le virus de l'hépatite B fait partie de la famille des hepadnavirus, son génome est fait d'un double brin d'ADN. Les marqueurs d'une infection par ce virus sont les antigènes « s » (HBsAg) qui sont des antigènes des surfaces, les antigènes « c » (HBcAg) et les antigènes « e » (HBeAg) qui sont tous deux des antigènes des « core protein » qui contiennent le génome du virus (1).

Le virus se trouve dans le sang, la salive, le sperme, les sécrétions vaginales ; il existe un risque important de transmission lors de contact avec ces fluides corporels infectés (2).

Dans les pays où la prévalence est plus élevée, la transmission se fait généralement dans les premières années de vie dont 50% résultent d'une transmission verticale, c'est-à-dire que le virus est transmis par la mère durant la grossesse ou l'accouchement (3) alors que dans les pays où l'hépatite B est moins fréquente, l'infection survient plutôt chez les jeunes adultes, à travers les relations sexuelles ou les injections intraveineuses de drogues (4).

Le virus des hépatites B est une cause importante de morbidité et de mortalité à travers le monde. En effet, l'infection chronique par ce virus reste relativement fréquente et peut causer des insuffisances hépatiques, des cirrhoses et même des carcinomes hépatocellulaires (5).

### Epidémiologie

Plus de 350 million de personnes sont chroniquement infectées par le virus de l'hépatite B (2) à travers le monde. Grâce à la vaccination et à la prophylaxie faite à la naissance ainsi qu'à un meilleur screening des produits sanguins depuis les années 90, les infections par le virus de l'hépatite B sont rares chez les enfants dans les pays développés. Cependant, de plus en plus de pédiatres sont confrontés à cette maladie par les enfants adoptés venant de pays où la prévalence est plus élevée. Ainsi, 2-5% d'entre eux sont infectés par l'hépatite B (6).

Chez les enfants de 0-9 ans, la prévalence est faible en Amérique du nord (< 2%), elle est modérée en Europe centrale et en Afrique de l'ouest (2-4%) et élevée en Afrique subsaharienne (5-8%) (**figure 1**) (7).

Les différents génotypes sont répartis différemment selon le pays, ainsi en Europe centrale et en Amérique du nord il s'agit principalement du génotype A ; en Asie, des génotypes B et C ; en Afrique, du génotype E et enfin le génotype D est répandu dans tout le monde (**figure 2**)(8).

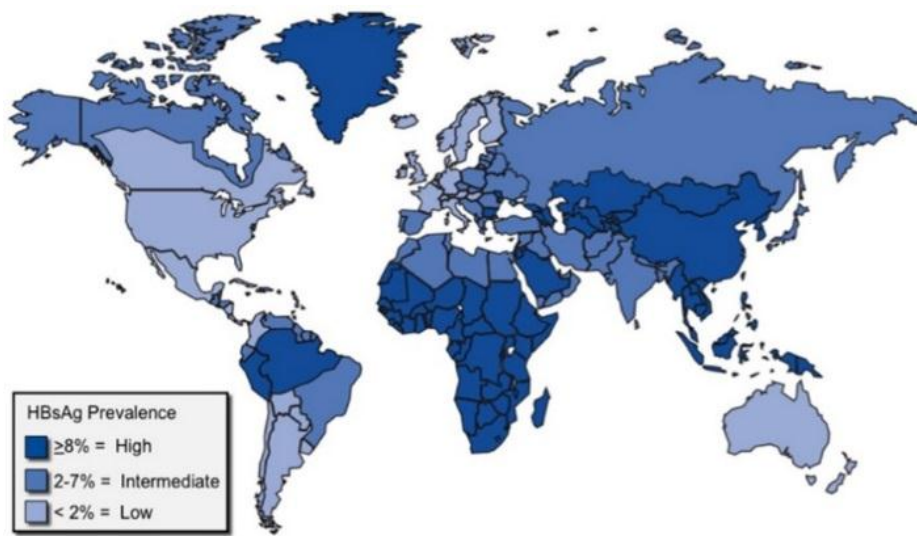


Figure 1: Prévalence de l'hépatite B à travers le monde. Source: *N A J Med Sci.* 2011;4(1):7-13.

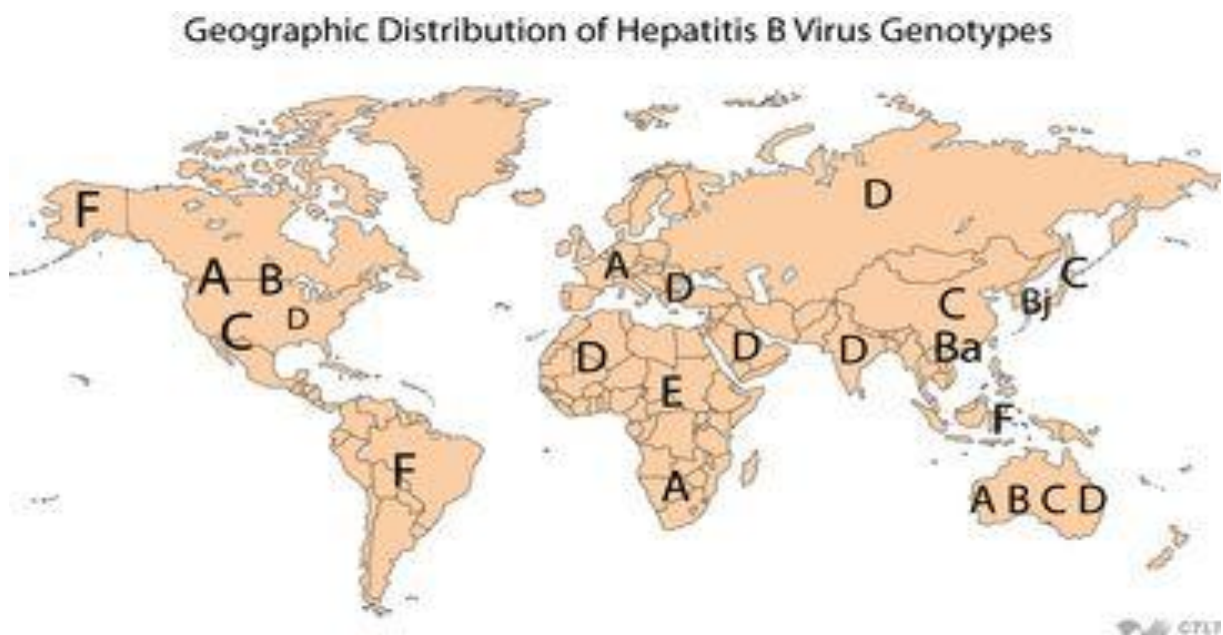


Figure 2: Répartition des génotypes de l'hépatite B

#### Histoire naturelle (tableau 1, figures 3 et 4)

Approximativement 50-90% des enfants qui ont une hépatite B aiguë vont développer une hépatite B chronique, alors que les adultes deviendront des porteurs chroniques dans 10% des infections aiguës (1). L'infection chronique par l'hépatite B, définie par la présence d'antigène « s » (HBsAg) pendant au moins 6 mois, est une maladie peu symptomatique

durant l'enfance. En effet, les enfants sont, en général, asymptomatiques et ne présentent pas de changement dans la croissance ni à l'examen physique (6). Il existe trois phases dans l'infection chronique de l'hépatite B : la phase de tolérance immune, la phase active et l'hépatite B inactive (portage inactif). La phase de tolérance immune est représentée par une charge virale importante, une réplication intense, la présence fréquente d'antigène « e » (HBeAg) avec un niveau normal des transaminases. La plupart des jeunes enfants avec une hépatite B chronique sont dans la phase de tolérance immune, tout particulièrement ceux qui ont été infectés à la naissance. La phase active est définie par une inflammation du foie avec un niveau élevé des transaminases et peut évoluer en fibrose avec le temps. Certains patients qui ont une élévation soudaine des transaminases vont développer une séroconversion « e » spontanée, ce qui signifie que les antigènes « e » sont « clearés » et des anticorps contre les HBeAg sont formés. Après la séroconversion « e », le niveau des transaminases va diminuer (ou même se normaliser) et la plupart des porteurs chroniques vont entrer dans la phase inactive avec une diminution de la charge virale ainsi qu'une réduction de l'inflammation du foie (3). Entre 7% et 25% des porteurs inactifs vont perdre l'antigène « s » et devenir anti-HBs positifs. Cependant la séroconversion « s » est rare pendant l'enfance (0.6-1% par année). La séroconversion « s » marque la fin de l'infection par le virus de l'hépatite B avec la résolution de l'inflammation du parenchyme hépatique (6). Malgré le fait que la maladie est peu symptomatique durant l'enfance, environ 25% des enfants qui ont acquis le virus vont développer une complication, une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire lorsqu'ils seront adultes (4).

**Tableau 1** : Interprétations des sérologies

<b>HBsAg</b>	<b>Anti-HBc</b>	<b>Anti-HBs</b>	<b>Interprétation</b>
-	-	-	Jamais infecté
+	-	-	Stade précoce d'infection aiguë
+	+	-	Infection aiguë ou infection chronique
-	+	-	Infection aiguë en voie de résolution ou ancienne infection avec perte des anti-HBs
-	+	+	Infection guérie avec immunité
-	-	+	Immunité vaccinale

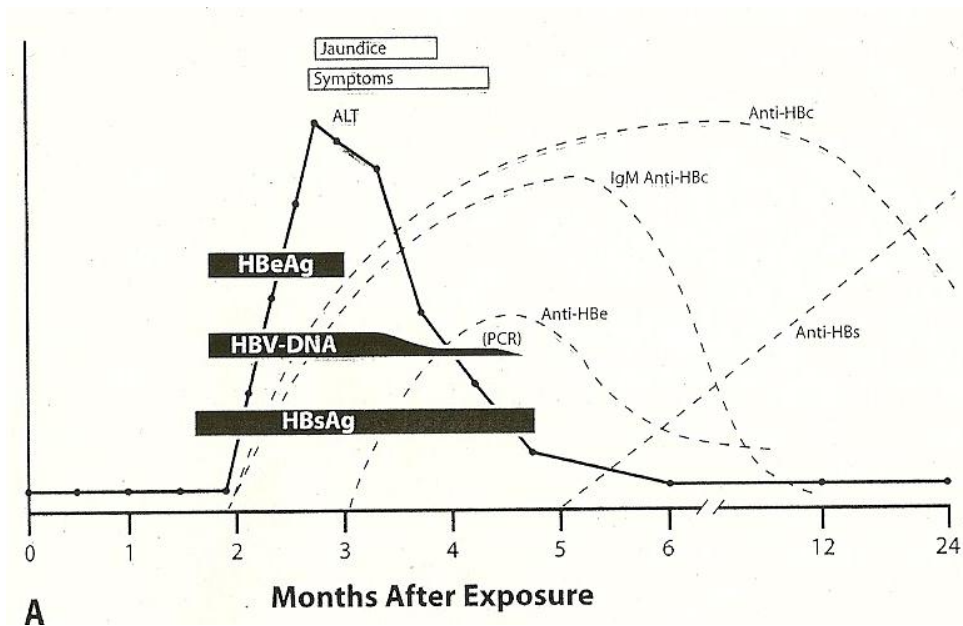


Figure 3: Hépatite B aiguë. Source: *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 7th edition*

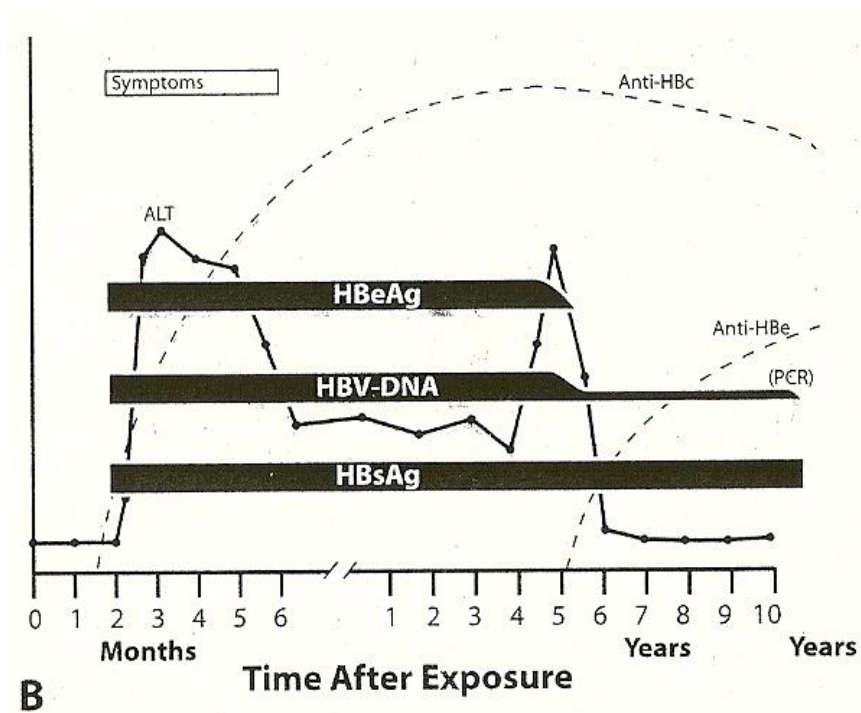


Figure 4: Hépatite B chronique. Source : *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 7th edition*

### Vaccination et prophylaxie

L'hépatite B est une infection qui peut être prévenue grâce à un vaccin qui est sûr et efficace qui existe depuis plus de 30 ans (2). Aux Etats-Unis, l'incidence de l'hépatite B aiguë a ainsi décliné de 98% entre 1990 et 2006. Le screening de l'hépatite B durant la grossesse,

l'administration d'immunoglobulines et de la vaccination aux enfants qui naissent de mère positive pour l'antigène « s » permettent de prévenir 90-95% de transmission mère-enfant (9). En Suisse, cette procédure est recommandée depuis 1985. Une étude réalisée à Bâle en 2001 montre pourtant que seulement 53% des nouveau-nés sont vaccinés de manière complète et 36% ont bénéficié d'une sérologie de contrôle après avoir reçu la prophylaxie (10). Malheureusement, même si les mesures de prophylaxie sont complètes, 5% des enfants seront infectés par le virus de l'hépatite (11).

### Traitement

Pour les enfants, il y a 4 traitements disponibles contre l'hépatite B : interféron alfa-2b pegylé peut être utilisé chez les enfants à partir de 12 mois, et lamivudine peut être utilisé dès 3 ans. Adefovir et tenofovir pour les enfants de plus de 12 ans, entecavir pour ceux qui sont âgés de plus de 16 ans. Le traitement antiviral est réservé aux enfants qui souffrent d'une hépatite chronique active parce qu'il existe de nombreux effets secondaires et des résistances peuvent apparaître pour certains traitements (11). Le but principal du traitement est de diminuer la réplication virale par une clearance de l'HBeAg (3), car une clearance de l'HBsAg, qui marquerait la fin de la maladie et réduirait ainsi la morbidité et la mortalité liées à l'hépatite B, est rare (11).

### Hépatite C

#### Généralité :

Le virus de l'hépatite C est un membre de la famille des Flaviviridae, son génome est un ARN simple brin. Il existe 6 génotypes différents et 87 sous-types identifiés, dont 67 sont confirmés qui ont une prévalence différente selon les pays (1, 12).

Malgré une prévalence qui semble diminuer, la mortalité liée aux complications de l'infection par le virus de l'hépatite C semble augmenter ces derniers 20 ans (12).

#### Epidémiologie

Plus de 185 million de personnes sont infectées par l'hépatite C à travers le monde. La prévalence de l'hépatite C varie entre 0.05% et 0.36% aux Etats-Unis et dans l'ouest de l'Europe, et entre 1.8% et 5.8% dans certains pays en voie de développement (**figure 5**) (13).

Le génotype 1 est le plus fréquent dans le monde et représente 46.2% de toutes les infections, dont environ un tiers se trouvent en Asie de l'Est. Le deuxième génotype le plus fréquent est le 3 (30.1%) puis le 2, le 4 et le 6 qui représentent ensemble 22.8% des infections. Le génotype 5 est relativement rare (<1%). Les génotypes 1 et 3 sont prévalent dans tous les pays tandis que les génotypes 4 et 5 sont majoritairement représentés dans les pays à faible revenus (**figure 6**)(12).

Avant 1992, les enfants attrapaient l'hépatite C par des transfusions sanguines. Après cela, les produits sanguins ont été mieux contrôlés ce qui a permis de diminuer ce mode de transmission (14). Dorénavant, la plupart des enfants acquièrent les virus de l'hépatite C par transmission verticale (15).

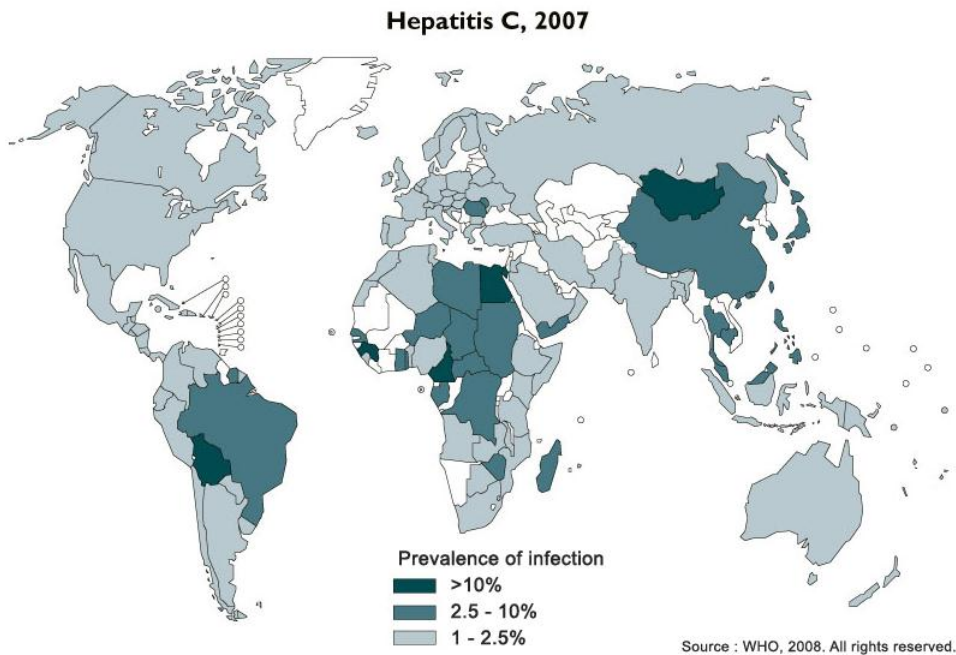


Figure 5: Prévalence de l'hépatite C à travers le monde. Source: WHO, 2008

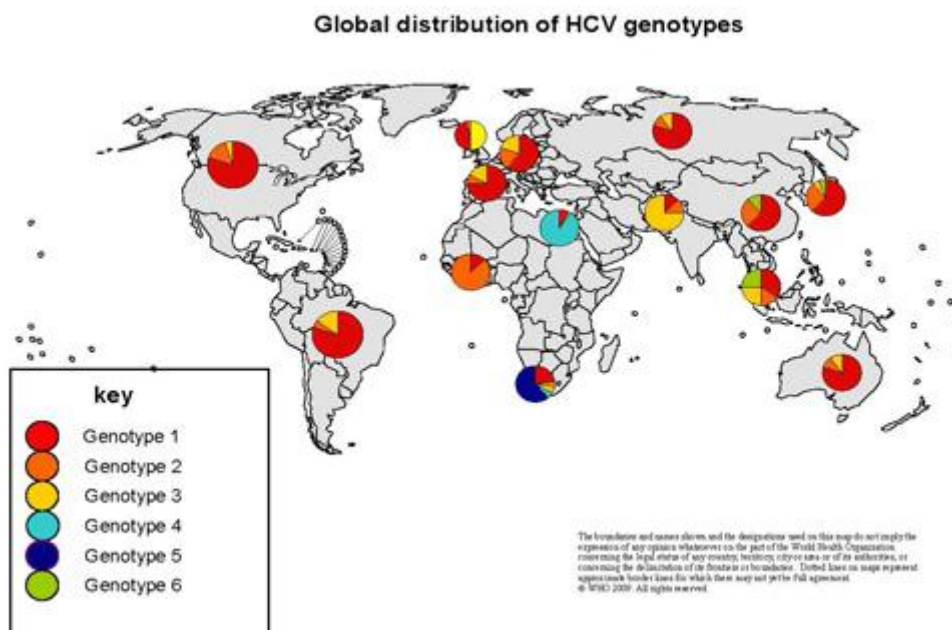


Figure 6: Répartition des génotypes de l'hépatite C



### Histoire naturelle (figure 7)

Lorsque les enfants sont infectés par l'hépatite C au moment de la naissance, il y a une séroconversion spontanée dans 19-24% des cas les 2-3 premières années de vie tandis que 70-80% vont développer une hépatite chronique. Le décours de la maladie est plus bénin que pour les adultes, mais 30% des enfants vont avoir une maladie symptomatique ou une atteinte progressive du foie. Ils peuvent être atteints de fibrose, et même de cirrhose pendant l'enfance, et sont à risque pour une insuffisance hépatique ou un carcinome hépatocellulaire (14, 16).

### Traitement

Le traitement contre l'hépatite C pour les enfants est l'interféron-pegylé avec la ribavirine pendant 48 semaines. Les patients traités sont ceux qui présentent des transaminases élevées de manière prolongée, ou ceux avec une atteinte progressive du foie (17). Le but de la thérapie est d'arriver à une réponse virale soutenue, ce qui signifie que le RNA du virus doit être indétectable 24 semaines après la fin du traitement (14). Il y a environ 53% des patients qui atteignent une réponse virale soutenue à la fin du traitement, avec un taux plus élevé s'ils sont atteints du génotype 2 ou 3, plutôt que le 1 ou le 4 (18).

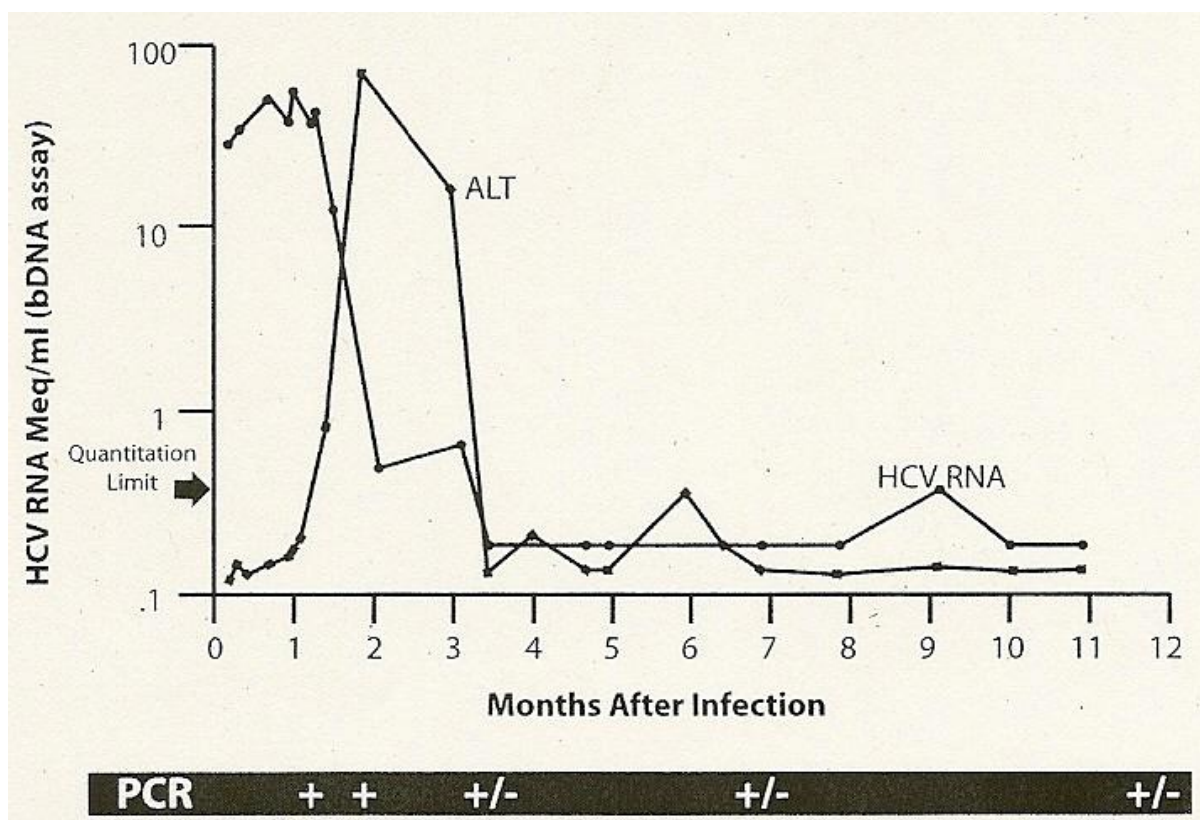


Figure 7: Hépatite C chronique. Source : *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 7th edition*

## Méthodologie

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle qui a comme but d'identifier le nombre de patients qui sont suivis pour une hépatite B ou une hépatite C, de mettre en évidence les différentes routes de transmission de ces virus chez l'enfant, de connaître l'origine de ces enfants, d'analyser le suivi des patients avec une atteinte chronique par ces virus afin de voir l'évolution de ces maladies entre 2006 et 2014.

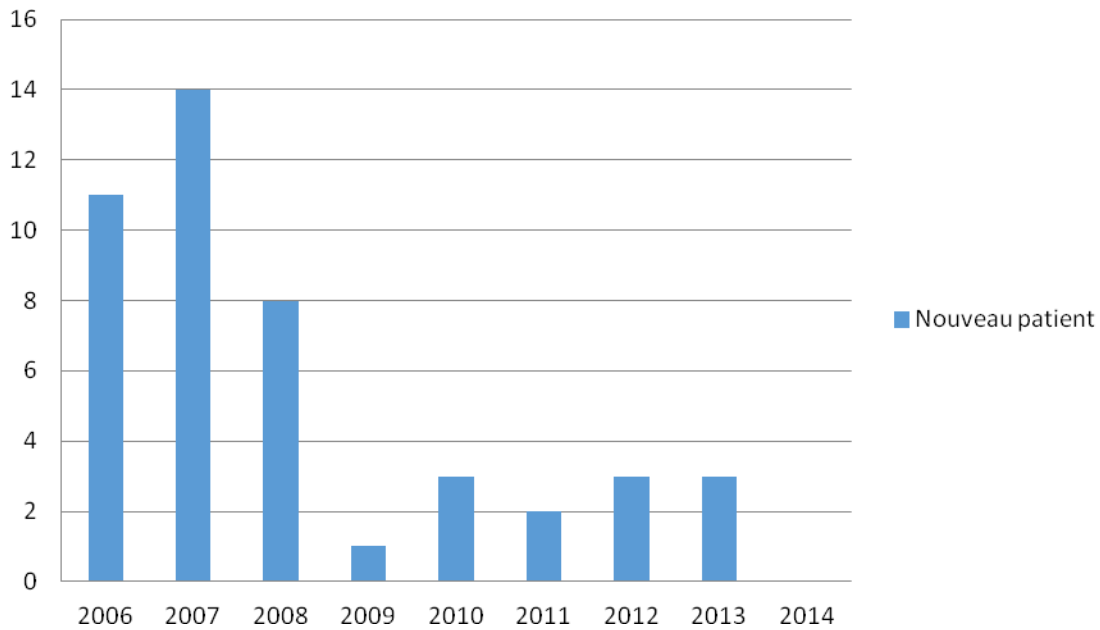
Les patients ont entre 0 et 18 ans et sont diagnostiqués avec une atteinte chronique par l'hépatite B ou l'hépatite C. Tous les patients qui ont consulté le service de gastro-entérologie pédiatrique du CHUV entre 2006 et 2014 ont été inclus. Les patients qui sont atteints par ces maladies, sont en principe suivis deux fois par an : une fois par un contrôle chez leur médecin traitant avec un taux d'ALAT qu'il transmet au service de gastro-entérologie du CHUV, puis une fois au CHUV où un large bilan sanguin est effectué, ainsi qu'un ultrason (US) abdominal.

Lorsqu'un enfant présente une hépatite B ou C chronique active, une biopsie du foie est alors effectuée afin d'évaluer la nécessité de débiter un traitement. L'atteinte du foie est exprimée par le score METAVIR qui traduit l'activité de l'hépatite (d'A0 à A3) et le stade de fibrose (de F0 à F4). Lorsque l'indication au traitement a été posée, l'enfant est suivi beaucoup plus régulièrement pour évaluer la réponse au traitement et identifier des éventuels effets secondaires.

## Résultats

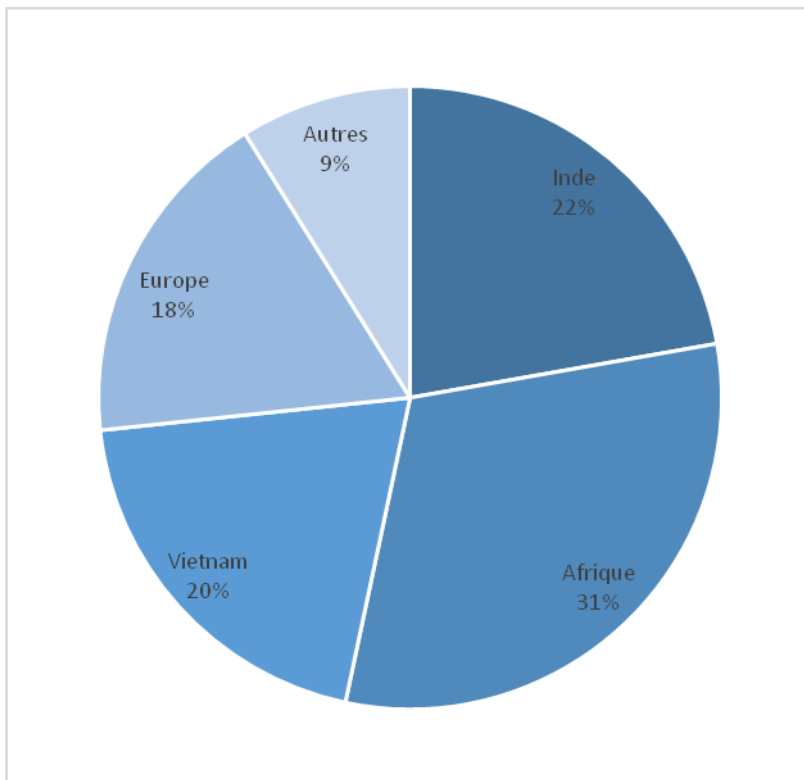
### Hépatite B

Durant la période de 2006 à 2014, il y a eu 45 enfants qui ont été suivis dans le service de gastro-entérologie pédiatrique du CHUV pour une hépatite B chronique. Durant les 3 premières années, il y avait en moyenne 11 nouveaux patients qui venaient consulter dans le service de gastro-entérologie, puis pour les 6 années suivantes, seulement 2 nouveaux cas en moyenne par an (**figure 8**).



**Figure 8:** Nombre de nouveaux patients avec hépatite B chronique suivis par année

Lorsque le mode de transmission est connu, c'est la transmission verticale qui représente 80% des cas. Aucun enfant n'a bénéficié d'une séroconversion « s » lors de cette étude. La plupart des patients suivis sont en phase de tolérance immune ou sont porteurs inactifs (**tableau 2**).



**Figure 9:** Origine des patients

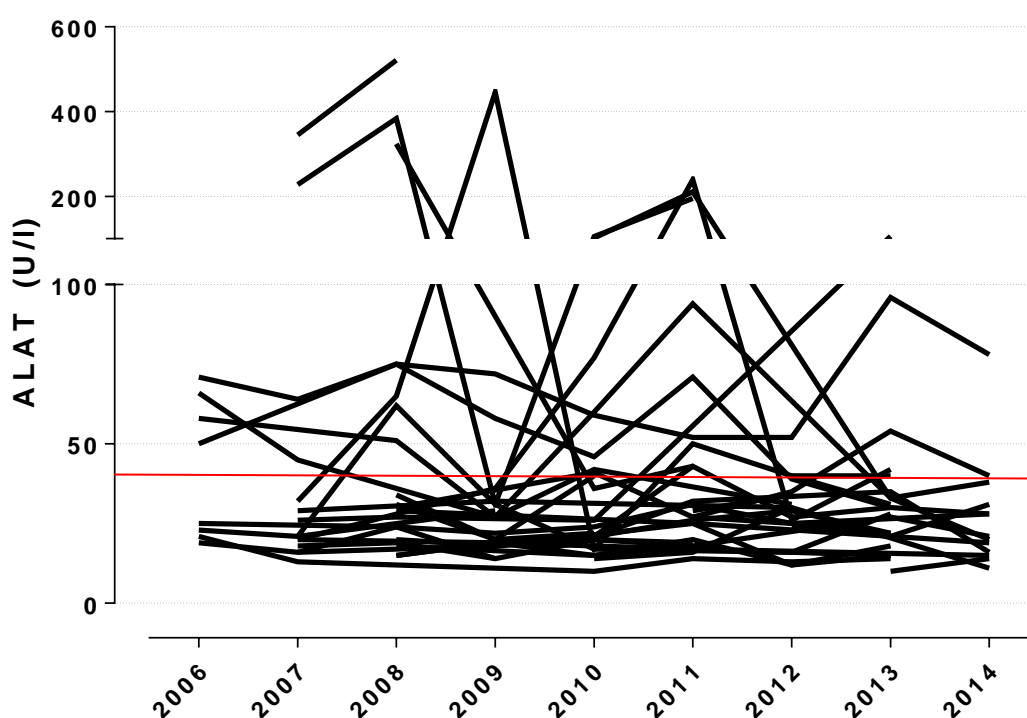
Sur les 45 enfants suivis, il n'y en a aucun qui est originaire de Suisse. Des 8 enfants européens, il y en a 5 originaires du Kosovo, un du Portugal, un de Serbie et un d'Ukraine (figure 9).

**Tableau 2** : Démographie des patients avec hépatite B

<b>Transmission</b> Verticale Horizontale Indéterminée	<b>n (%)</b> 20 (44.5%) 5 (11%) 20 (44.5%)
<b>Sexe</b> Garçon Fille	<b>n (%)</b> 19 (42%) 26 (58%)
<b>Age diagnostique (ans)</b> moyen ( $\pm$ SEM) médian (min – max)	8.3 ( $\pm$ 1.0) 9.5 (0.5 – 17)
<b>Age moyen inclusion (ans)</b> moyen ( $\pm$ SEM) médian (min – max)	11.7 ( $\pm$ 0.5) 12.1 (6.2 – 18.1)
<b>Age moyen fin (ans)</b> moyen ( $\pm$ SEM) médian (min – max)	15.4 ( $\pm$ 0.4) 16.0 (6.2 – 18.1)
<b>Durée moyenne du suivi (<math>\pm</math> SEM)</b>	3.9 ( $\pm$ 0.4)
<b>Stade début</b> Tolérant Actifs Inactifs Anti-HBs pos.	<b>n (%)</b> 15 (33%) 7 (16%) 20 (44%) 3 (7%)
<b>Stade fin</b> Tolérant Actifs Inactifs Anti-HBs pos.	<b>n (%)</b> 11 (24%) 4 (9%) 27 (60%) 3 (7%)

La **figure 10** représente le suivi des transaminases au cours des années, la majorité des enfants présentent des taux qui sont dans la norme ou juste au-dessus de la limite supérieure de la norme (LSN=40 UI/l, ligne rouge) et que les perturbations des alanines-amino-transférases (ALAT) sont en général transitoires. Huit enfants ont eu un taux d'ALAT <2x LNS et neuf ont eu un taux >2x LNS au moins une fois au cours de leur suivi.

### Evolution ALAT hépatite B



**Figure 10:** Evolution des ALAT (U/l) pour tous les patients atteints d'hépatite B sur la durée de l'étude

Neuf patients (2%) ont été traités contre l'hépatite B, 8 ont reçu un traitement d'interféron-alpha pegylé et un a reçu un traitement de ténofovir. Ils étaient tous en phase d'hépatite B chronique active sauf un qui était en phase de tolérance immune, il a été tout de même traité car il présentait une leucémie lymphocytaire pré-B pour laquelle il recevait un traitement de chimiothérapie. L'âge moyen lors du traitement était 13 ans ( $\pm 2.0$ ). Cinq patients (55%) ont bénéficié du traitement durant 48 semaines, 2 patients ont reçu le traitement uniquement durant 28 semaines et un durant 24 semaines car ils ne répondaient pas au traitement. Un patient a reçu son traitement d'interféron-alpha pegylé jusqu'à 33 semaines qui a été stoppé car il a induit une hyperthyroïdie (**tableau 3**).

Les effets secondaires qui ont été rapportés lors des visites de contrôle par 5 patients sur 9 sont la fatigue (3/9), les états grippaux (3/9), la diarrhée (1/9), l'anorexie (1/9). Un patient a souffert de dépression et a dû être mis sous traitement antidépresseur. Deux patients ont présenté un taux d'ALAT élevé, respectivement 731 et 1190 UI/l, raison pour laquelle ils ont reçu, à une reprise, la moitié de la dose d'interféron prévue.

Quatre patients (44%) ont atteint une réponse sérologique (RS) qui est définie par la perte des HBeAg et le développement des anticorps anti-HBe et des ces 4 patients, la moitié ont eu une réponse virale (RV), définie par un taux d'ADN du virus <2000 UI/ml à la fin du traitement par interféron-alpha. Il y a 3 patients (33%) qui n'ont pas répondu au traitement, c'est-à-dire que la diminution de l'ADN viral est inférieure à 1 log<sub>10</sub> UI/ml après 3 mois de traitement. Un patient est passé d'une phase active de la maladie à une tolérance immune, sans faire de séroconversion "e". Le patient qui était traité en parallèle pour une leucémie, est devenu négatif pour l'antigène "s" de l'hépatite B, sans faire d'anticorps contre cette maladie.

Lors du traitement, on remarquait une diminution significative dans le z-score de la taille par rapport à l'âge, il n'y avait par contre pas de différence significative dans les z-score du poids et de l'indice de masse corporelle (IMC) par rapport à l'âge (**figure 11** et **figure 12**).

**Tableau 3 : Traitement de l'hépatite B**

Age	Infection T0	Metavir	ALAT	ADN T0	ADN s12	ADN s24	ADN s48	ADN s24	Résultat
13.64	Active	A2-F2	65	>1.1*10 <sup>8</sup>	>1.1*10 <sup>8</sup>	7.7*10 <sup>8</sup>			Pas de réponse
12.14	Active	A1-F1	45	2.81*10 <sup>8</sup>	2.23*10 <sup>7</sup>	6.11*10 <sup>6</sup>			Pas de réponse
14.4	Active	A2-F2	384	3.5*10 <sup>7</sup>	3.83*10 <sup>4</sup>	3.04*10 <sup>4</sup>	6.52*10 <sup>2</sup>	1.43*10 <sup>6</sup>	Séroconversion e
12.55	Active	A2-F1	324	6.19*10 <sup>8</sup>	4.20*10 <sup>7</sup>	8.62*10 <sup>7</sup>	1.36*10 <sup>5</sup>		Séroconversion e
9.67	Active	A1-F1	60	8.29*10 <sup>8</sup>	2.88*10 <sup>7</sup>	2.13*10 <sup>7</sup>			Pas de réponse
16.34	Active	A1-F1	521	6.88*10 <sup>8</sup>	6.63*10 <sup>5</sup>	1.12*10 <sup>5</sup>			Séroconversion e
14.79	Active		71	4.2*10 <sup>9</sup>	5.1*10 <sup>3</sup>			5.61*10 <sup>2</sup>	Tolérant immun
12.58	Active	A1-F1	211	>1.7*10 <sup>8</sup>	6.18*10 <sup>3</sup>	2.3*10 <sup>2</sup>	1.9*10 <sup>2</sup>	4.2*10 <sup>2</sup>	Séroconversion e
11.45	Tolérant	A1-F1	29	-1	<2*10 <sup>1</sup>	<2*10 <sup>1</sup>	<2.10*1	<2*10 <sup>1</sup>	HBsAg négatif

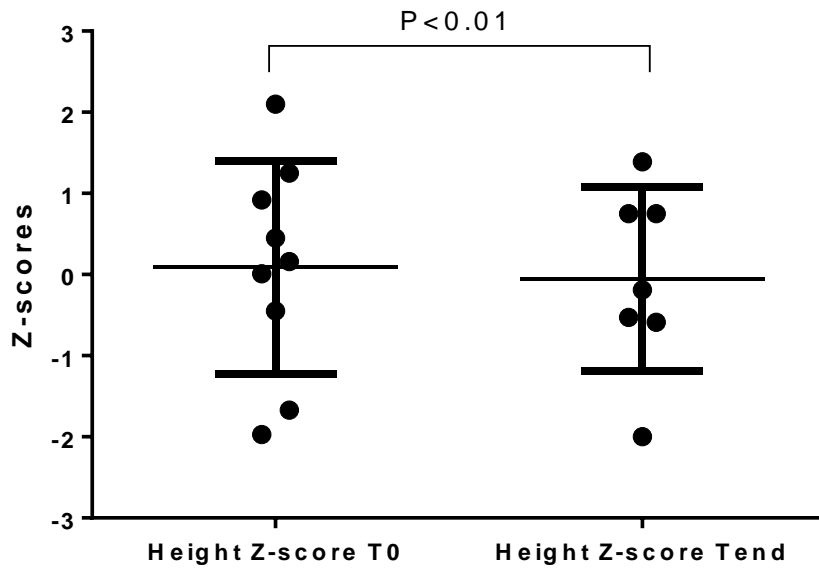


Figure 11: Evolution du z-score de la taille par rapport à l'âge durant le traitement contre l'hépatite B (n=9)

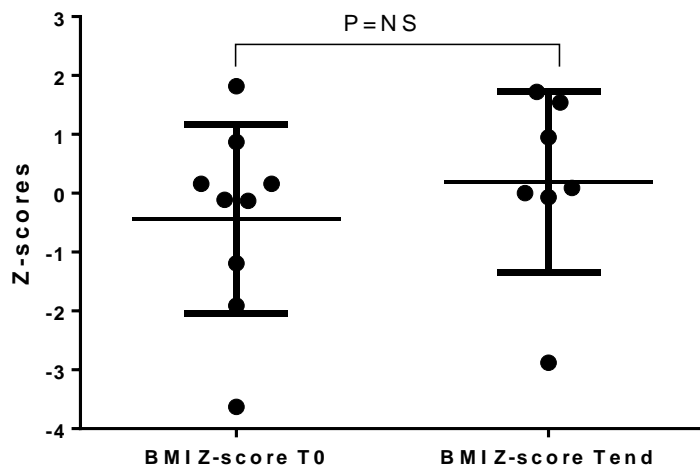
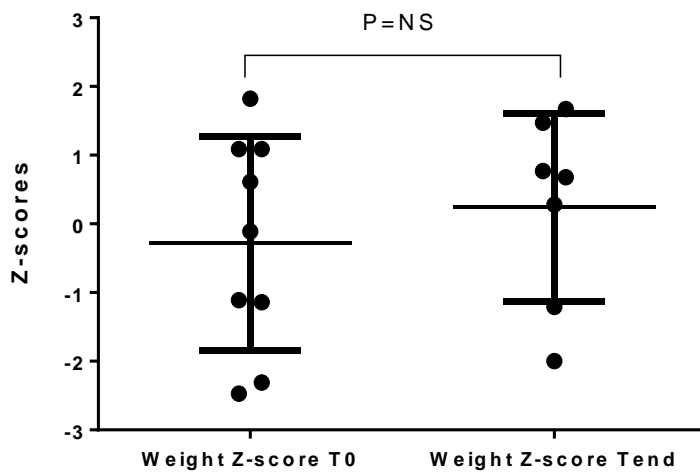
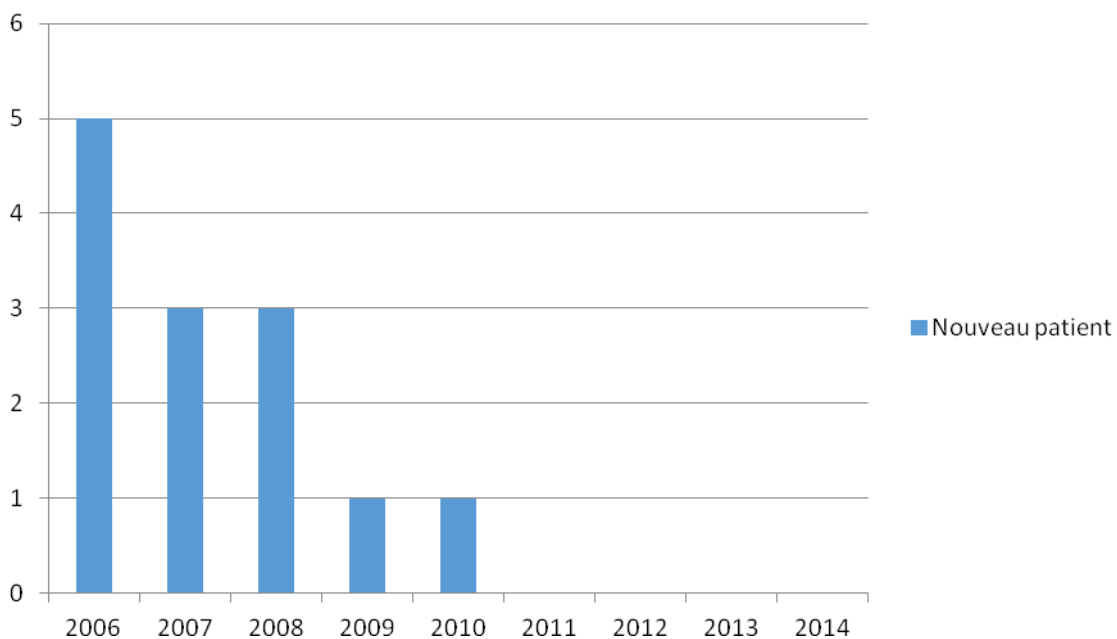


Figure 12: Evolution des z-scores du poids et de l'IMC par rapport à l'âge durant le traitement contre l'hépatite B

## Hépatite C

Durant la période de 2006 à 2014, il y a eu 13 enfants qui ont été suivis dans le service de gastro-entérologie pédiatrique du CHUV pour une hépatite C chronique. Durant les 3 premières années, il y avait en moyenne 3.6 nouveaux patients qui venaient consulter dans le service de gastro-entérologie chaque année, puis pour les 2 années suivantes, seulement 1 nouveau cas par an, durant les 4 dernières années de l'étude, il n'y a pas eu de nouveau cas (**figure 13**).



**Figure 13:** Incidence des patients avec hépatite C suivis dans le service de gastro-entérologie

La transmission verticale représente la majorité des cas d'infection par l'hépatite C. Les filles sont plus largement représentées (**tableau 4**). Lors de cette étude, un patient a eu une guérison spontanée à l'âge de 2 ans. C'est un garçon qui était infecté par le génotype 3a de manière verticale.

Sur les 13 patients suivis, 9 sont suisses d'origine, deux enfants sont africains, un enfant est indien et 2 viennent du Kosovo (**figure 14**).

Quatre enfants ont eu des taux d'ALAT <2xLSN et 5 ont eu des taux >2xLSN durant leur suivi (**figure 15**).



**Tableau 4** : Démographie des patients avec hépatite C

<b>Transmission</b> Verticale Horizontale Indéterminée	<b>n (%)</b> 8 (61%) 1 (8%) 4 (31%)
<b>Sexe</b> Garçon Fille	<b>n (%)</b> 3 (23%) 10 (77%)
<b>Age diagnostique (ans)</b> moyen ( $\pm$ SEM) médian (min – max)	5.7 ( $\pm$ 1.8) 2.5 (0.9 - 16.8)
<b>Age moyen inclusion (ans)</b> moyen ( $\pm$ SEM) médian (min – max)	7.2 ( $\pm$ 1.6) 5.1 (1.1 – 16.9)
<b>Age moyen fin (ans)</b> moyen ( $\pm$ SEM) médian (min – max)	10.2 ( $\pm$ 1.5) 10.0(1.2 – 17.6)
<b>Durée moyenne du suivi (<math>\pm</math> SD)</b>	3.2 ( $\pm$ 0.7)
<b>Génotypes</b> 1a 1b 3a 4	<b>n (%)</b> 4 (33%) 4 (33%) 2 (17%) 2 (17%)

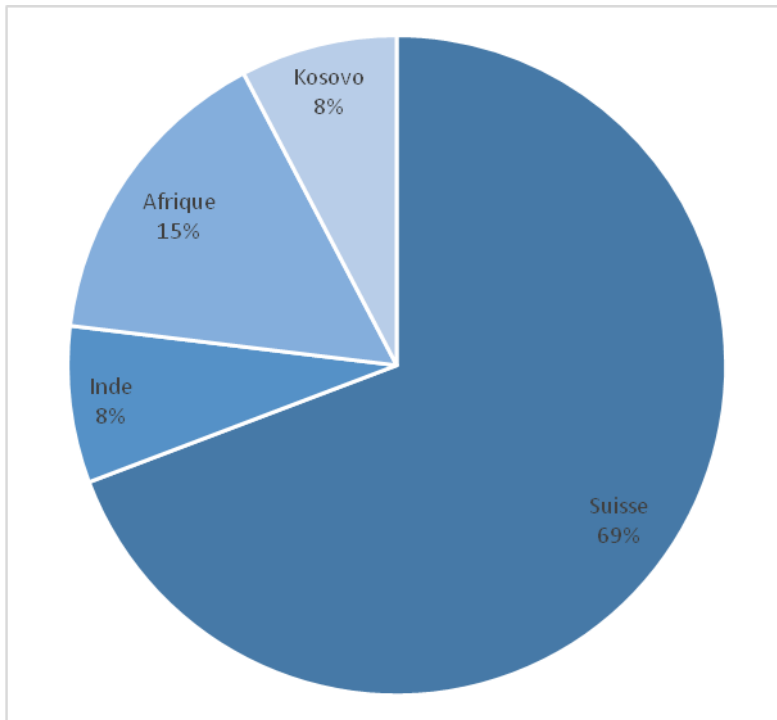


Figure 14: Origine des patients avec hépatite C

## Evolution ALAT hépatite C

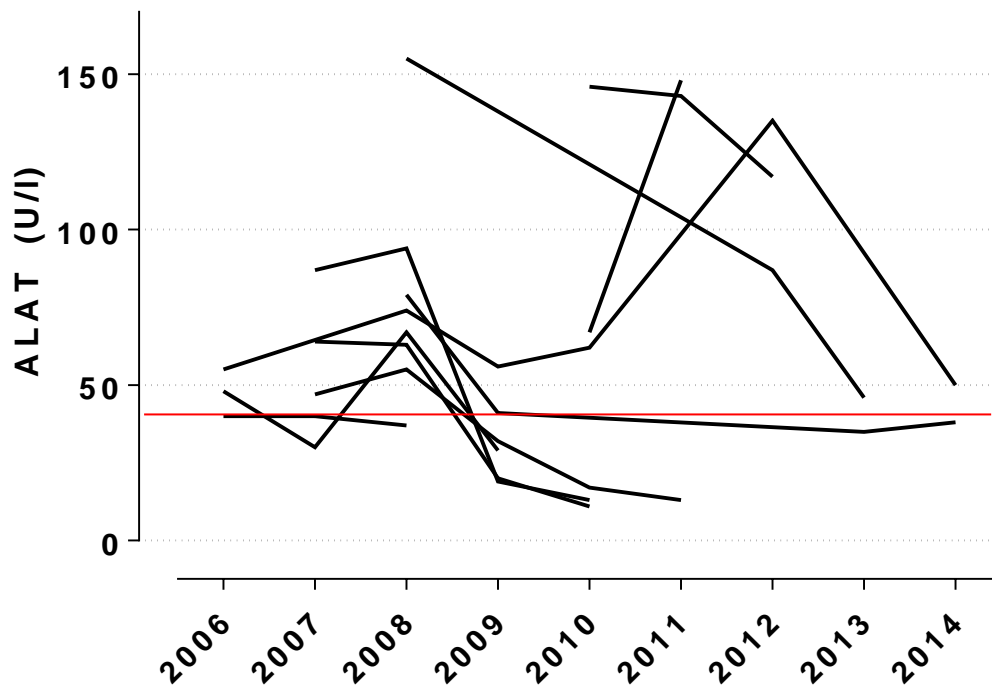
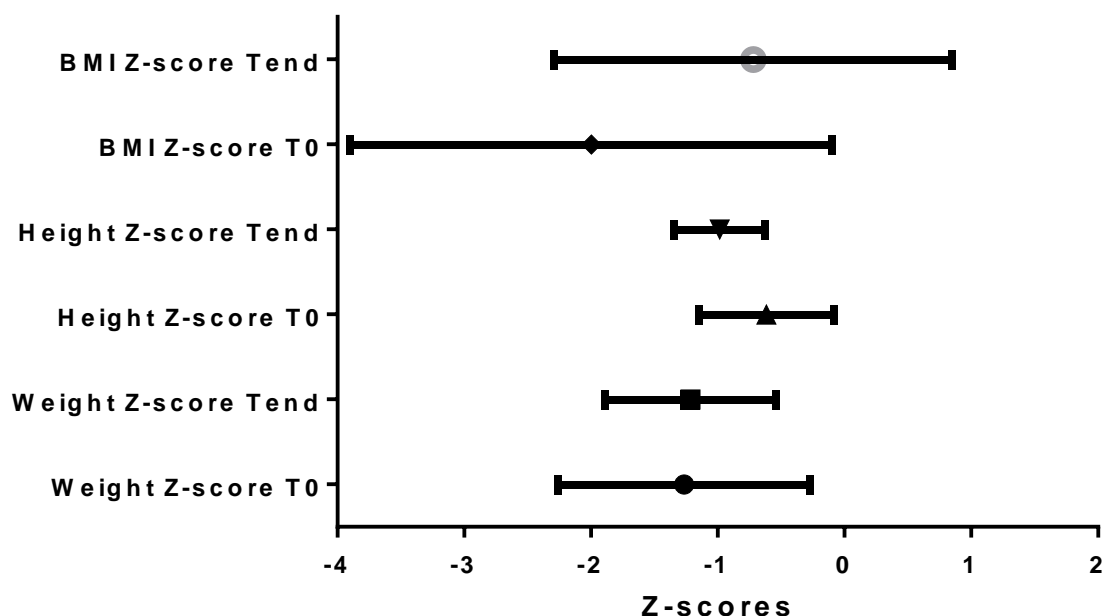


Figure 15: Evolution des ALAT (U/I) pour tous les patients atteints d'hépatite C sur la durée de l'étude

Sur 13 patients suivis pour hépatite C chronique, 3 ont été traités, 2 avec un traitement d'interféron-alpha pegylé et ribavirine durant 48 semaines et un patient avec un traitement d'interféron-alpha pegylé seul durant 24 semaines. Les génotypes de ces enfants traités étaient différents : il y avait le 1a, le 1b et le 3a. La moyenne d'âge lors du traitement était de 4.4 ans ( $\pm 1.5$ ). Ils ont tous bénéficié d'une réponse rapide et d'une réponse soutenue. Il y a 2/3 patients qui ont présenté des effets secondaires, à savoir des difficultés à dormir, des symptômes dépressifs, des vomissements et une neutropénie transitoire pour l'un et de l'anorexie et de l'irritabilité pour l'autre (**tableau 5**). Lors du traitement, il n'y avait pas de changement significatif dans le poids, la taille et l'IMC des enfants (**figure 16**).

**Tableau 5** : Traitement de l'hépatite C

Age	Metavir	ALAT	ARN T0	ARN s4	ARN s12	ARN s24	ARN s48	ARN s24 sans ttt	Résultat
3.78		55	$6.39 \cdot 10^4$	$<1.5 \cdot 10^1$	$<1.5 \cdot 10^1$	$<1.5 \cdot 10^1$	$<1.5 \cdot 10^1$	$<1.5 \cdot 10^1$	Réponse rapide et soutenue
3.36	A2-F1	63	$1.33 \cdot 10^6$	$<1.5 \cdot 10^1$	$<1.5 \cdot 10^1$	$<1.5 \cdot 10^1$	$<1.5 \cdot 10^1$	$<1.5 \cdot 10^1$	Réponse rapide et soutenue
6.06	A2-F2	549	$1.63 \cdot 10^4$	$<1.5 \cdot 10^1$	$<1.5 \cdot 10^1$	$<1.5 \cdot 10^1$		$<1.5 \cdot 10^1$	Réponse rapide et soutenue



**Figure 16**: Evolution des z-scores concernant le poids, la taille et l'IMC par rapport à l'âge durant le traitement contre l'hépatite C (n=3)

## Discussion

### Hépatite B

Il y a une grande différence d'incidence entre les 3 premières années de l'étude et les 4 suivantes. Elle peut être expliquée d'une part par la prévalence qui a diminué depuis les années 90 en Europe et en Amérique du Nord, grâce à la vaccination, à la prophylaxie faite à la naissance et au meilleur dépistage des produits sanguins (7). D'autre part, certains enfants étaient peut-être déjà suivis par le service de gastro-entérologie du CHUV mais n'avaient pas été au rendez-vous annuel.

Les enfants qui sont suivis au CHUV pour une hépatite B chronique sont originaires de pays à plus haute prévalence. Aux Etats-Unis, 95% des adultes avec une hépatite B chroniques sont issus de pays où l'infection est endémique (19). Les mesures de dépistage, de prophylaxie et la vaccination semblent être plus efficaces en Suisse que dans les pays dont sont issus ces enfants. En effet, la couverture vaccinale semble être encore insuffisante dans les pays à ressources limitées (20). Ce résultat confirme également, que dans les pays à haute prévalence, l'infection se fait majoritairement durant l'enfance, tandis que dans les pays à faible prévalence, comme la Suisse, l'infection survient plutôt à l'âge adulte (3, 4).

Lorsque le mode de transmission est connu, c'est la transmission verticale qui représente 80% des cas, dans notre étude. Comme le montrent certaines études (3, 11, 20) les enfants sont pour la plupart des porteurs inactifs ou sont dans la phase de tolérance immune. Cette étude met en évidence des résultats similaires vu qu'au début de l'étude il y a la majorité des enfants qui sont tolérants immuns ou porteurs inactifs et seulement 16% qui sont en phase d'hépatite active. A la fin de l'étude, ils ne sont plus que 8% à avoir une hépatite active dont ¼ patients ont acquis des anticorps anti-HBe. Les séroconversions anti-HBs sont rares durant l'enfance (6) et lors de cette étude, aucun enfant ne s'est séroconverti.

Etant donné que la majorité de patients se trouve dans la phase inactive ou de tolérance immune et que le traitement est moins efficace durant ces phases (11), il y a peu d'enfants qui peuvent bénéficier du traitement. Ainsi, seul 2% des patients ont été traités par interféron-alpha pegylé et un enfant par ténofovir. La plupart ont été traités par Interféron-alpha pegylé, qui est fréquemment administré dans la population pédiatrique malgré qu'il ne bénéficie pas d'étude comparative (6) Des études effectuées chez les adultes montrent un taux supérieur de réponse virale par rapport à l'interféron classique (2). Le traitement par interféron-alpha permet d'augmenter les chances de clairance de HBeAg et de l'ADN viral avec un odds-ratio de 2.2 comparé aux enfants non-traités (3). Dans cette étude, 44% des enfants traités ont eu une réponse sérologique, définie par la perte des HBeAg et le développement des anticorps anti-HBe, et 33% ont eu une réponse virale, définie par un taux d'ADN du virus <2000 UI/ml, à la fin du traitement. Il y a eu 33% de non-réponse et aucune séroconversion « s ». Nous notons une diminution de la croissance lors du

traitement, comme rapporté dans la littérature qui est réversible après l'arrêt dans la plupart des cas (21).

### Hépatite C

La diminution de l'incidence de l'infection par l'hépatite C chez les enfants peut être expliquée par les mesures de prévention primaire telles que le dépistage des produits sanguins et du matériel d'injection stérile. Malgré cela, la prévalence des anticorps anti-HCV dans la population adulte européenne est en augmentation (15). Le nombre d'enfants nouvellement infectés par l'hépatite C diminue et la population étrangère tend à être le réservoir principal des infections pédiatriques dans le futur (22).

La transmission verticale représente la majorité des cas d'infection par l'hépatite C durant l'enfance (13). Grâce au meilleur dépistage des produits sanguins depuis les années 90, la transmission horizontale est devenue très rare (14). Cette étude montre que 88% des enfants sont atteints par transmission verticale, lorsque le mode de transmission est connu. La proportion des génotypes dans une population adulte en Suisse : 50% génotype 1, 29% génotype 3 et 10% génotype 4 (23). Nos résultats sont similaires : 66% de génotype 1, 16% de génotype 3 et 16% de génotype 4, un patient n'a pas eu de génotypage.

Le taux de séroconversion spontanée durant l'enfance est celui attendu (8%) et est survenu à l'âge de 2 ans, qui est l'âge où la séroconversion spontanée est la plus fréquente(24).

Les enfants qui sont infectés chroniquement par le virus de l'hépatite C sont pour la plupart asymptomatiques, avec des taux de transaminases qui sont généralement dans la norme, ou juste au-dessus de la norme (14). Dans cette étude, on remarque des taux de transaminases plus perturbés que ce qu'on attendait.

Comme l'atteinte hépatique se fait de manière lente durant l'enfance, peu d'enfants sont traités contre l'hépatite C (17). Trois patients ont été traités et ils ont tous atteints une réponse précoce et une réponse soutenue. Les résultats sont meilleures que ceux attendus, en effet une étude rapporte que 70% (95% CI, 58%-81%) des patients traités par interféron-alpha pegylé et ribavirine bénéficient d'une réponse précoce et 58% (95% ci, 53%-65%) d'une réponse soutenue (18). Cependant nos résultats sont difficiles à interpréter en raison du petit nombre de patients traités. Deux enfants ont eu une biopsie avant le traitement, qui montrait une activité légère pour l'un et modérée pour l'autre avec une fibrose modérée pour les deux. L'inflammation et la fibrose sont généralement légères à la biopsie hépatique, bien qu'une cirrhose soit aussi possible durant l'enfance (13). En général, le traitement donne des meilleurs résultats chez les enfants de 3-11 ans, qui compensent bien la neutropénie induite lors de l'administration d'un médicament antiviral (14). La stagnation réversible de la croissance, observée chez environ 70% des patients lors du traitement (17, 18, 25), n'est pas retrouvée dans cette étude.

## Conclusion

Malgré son décours en général asymptomatique, l'infection chronique par les virus de l'hépatite B et C durant l'enfance nécessite un suivi régulier.

La majorité des enfants atteints par l'hépatite B chronique est originaire de pays où la prévalence est plus élevée et la population atteinte par l'hépatite C tend à venir de ces mêmes pays.

Les défis pour l'avenir concernant ces maladies sont des traitements plus efficaces et plus sûrs pour la population pédiatrique afin que les enfants puissent être traités rapidement et ainsi diminuer la morbidité et la mortalité lorsqu'ils atteignent l'âge adulte. Il faudrait également qu'un vaccin soit développé contre l'hépatite C et que la couverture vaccinale ainsi que la prophylaxie faite à la naissance soient faits de manière plus étendue à travers le monde.

## Références

1. Slowik MK, Jhaveri R. Hepatitis B and C viruses in infants and young children. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005;16(4):296-305.
2. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *Journal of Clinical Virology.* 2005;34 Suppl. 1 (2005) S1 S3.
3. Shah U, Kelly D, Chang M-H, Fujisawa T, Heller S, Gonzalez-Peralta RP, et al. Management of Chronic Hepatitis B in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2009;48:399-404.
4. Ladhani SN, Flood JS, Amirthalingam G, Mieli-Vergani G, Bansal S, Davison S, et al. Epidemiology and clinical features of childhood chronic hepatitis B infection diagnosed in England. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(2):130-5.
5. Fretz R, Negro F, Bruggmann P, Lavanchy D, De Gottardi A, Pache I, et al. Hepatitis B and C in Switzerland - healthcare provider initiated testing for chronic hepatitis B and C infection. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:w13793.
6. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol.* 2013;59(4):814-29.
7. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine.* 2012;30(12):2212-9.
8. Bissinger AL, Fehrle C, Werner CR, Lauer UM, Malek NP, Berg CP. Epidemiology and Genotyping of Patients with Chronic Hepatitis B: Genotype Shifting Observed in Patients from Central Europe. *Pol J Microbiol.* 2015;64(1):15-21.
9. Giles ML, Grace R, Tai A, Michalak K, Walker SP. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus (HBV) during pregnancy and the puerperium: current standards of care. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2013;53(3):231-5.
10. publique Ofdls. Recommandations pour la prévention de la transmission mère-enfant de l'hépatite B. 2007.
11. Haber BA, Block JM, Jonas MM, Karpen SJ, London WT, McMahon BJ, et al. Recommendations for screening, monitoring, and referral of pediatric chronic hepatitis B. *Pediatrics.* 2009;124(5):e1007-13.
12. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2015;61(1):77-87.
13. El-Shabrawi MH, Kamal NM. Burden of pediatric hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2013;19(44):7880-8.
14. Serranti D, Buonsenso D, Ceccarelli M, Gargiullo L, Ranno O, Valentini P. Pediatric hepatitis C infection: to treat or not to treat...what's the best for the child? *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2011;15:1057-67.
15. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013;57(4):1333-42.
16. Rodrigue JR, Balistreri W, Haber B, Jonas MM, Mohan P, Molleston JP, et al. Peginterferon with or without ribavirin has minimal effect on quality of life,

- behavioral/emotional, and cognitive outcomes in children. *Hepatology*. 2011;53(5):1468-75.
17. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(6):838-55.
  18. Druyts E, Thorlund K, Wu P, Kanters S, Yaya S, Cooper CL, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013;56(7):961-7.
  19. Schwarz KB, Cloonan YK, Ling SC, Murray KF, Rodriguez-Baez N, Schwarzenberg SJ, et al. Children with Chronic Hepatitis B in the United States and Canada. *J Pediatr*. 2015;167(6):1287-94 e2.
  20. Chang MH. Paediatrics: Children need optimal management of chronic hepatitis B. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(9):505-6.
  21. Comanor L, Minor J, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, et al. Impact of chronic hepatitis B and interferon-alpha therapy on growth of children. *J Viral Hepat*. 2001;8(2):139-47.
  22. Bortolotti F, Iorio R, Resti M, Camma C, Marcellini M, Giacchino R, et al. Epidemiological profile of 806 Italian children with hepatitis C virus infection over a 15-year period. *J Hepatol*. 2007;46(5):783-90.
  23. Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat*. 2014;21 Suppl 1:5-33.
  24. Bortolotti F, Verucchi G, Camma C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology*. 2008;134(7):1900-7.
  25. Jonas MM, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP, Haber B, Lobritto S, Mohan P, et al. Pegylated interferon for chronic hepatitis C in children affects growth and body composition: results from the pediatric study of hepatitis C (PEDS-C) trial. *Hepatology*. 2012;56(2):523-31.