

Pedia

Hépatologie de l'enfant

Florence Lacaille, Alain Lachaux



COLLECTION DIRIGÉE PAR PIERRE COCHAT

ELSEVIER

Elsevier Masson

Hépatites liées aux virus B et C

X. Stéphanne

Points clés

Hépatite B

- Plus de 360 millions de personnes sont chroniquement infectées par le virus de l'hépatite B dans le monde et, parmi elles, de nombreux enfants.
- Les enfants sont généralement asymptomatiques.
- Le développement d'un hépatocarcinome est possible même sans cirrhose, et le dépistage doit être systématique.
- Une séroconversion peut survenir spontanément, surtout à l'adolescence, et le bénéfice des traitements de l'hépatite B n'a été prouvé que pour des sous-groupes de patients.
- La prévention primaire chez l'enfant repose sur la prévention de la transmission périnatale par la vaccination universelle à la naissance.

Hépatite C

- L'hépatite C chronique est une cause importante de cirrhose et d'hépatocarcinome chez l'adulte.
- La transmission est parentérale.
- La transmission verticale pendant la grossesse est le mode de transmission le plus fréquent chez l'enfant. On recommande de tester l'enfant d'une mère infectée vers l'âge de 18 mois, par la sérologie.
- Le but du traitement est d'éradiquer le virus de l'hépatite C, pour éviter les complications à long terme.

Hépatite B

Épidémiologie

Plus de 360 millions de personnes sont infectées par le virus de l'hépatite B dans le monde. Si la vaccination a réduit la prévalence de la maladie, l'incidence reste élevée dans certaines régions. Les zones de haute, moyenne et basse endémie sont définies en fonction du pourcentage de porteurs chroniques (moins de 5 %, 5 à 20 %, plus de 20 %).

La transmission est soit sanguine, ce qui explique la transmission néonatale (verticale), soit sexuelle, soit intrafamiliale ou horizontale, par transmission parentérale occulte.

Dans les pays d'endémie, la transmission verticale de la mère à l'enfant à la naissance est la plus fréquente, au contraire des pays à faible endémie, où le virus est transmis généralement à l'âge adulte par voie sexuelle ou parentérale.

Le risque de développer une hépatite B chronique est lié à l'âge à l'infection : 90 % en période néonatale, à 20 % à 60 % si l'infection a lieu entre l'âge de 6 mois et 5 ans.

Le quart des patients infectés dans l'enfance développeront une cirrhose ou un hépatocarcinome dans leur vie adulte, surtout dans la tranche d'âge 45-55 ans [1, 2].

Virus et transmission

Le virus de l'hépatite B est un virus à ADN très résistant, survivant 7 jours sur une surface sèche.

On le retrouve dans le sang, le sperme, les sécrétions vaginales et la salive. Il existe différents génotypes, le plus fréquent étant le génotype C.

Le virus est porteur d'une transcriptase inverse, permettant une intégration génomique.

Histoire naturelle

Hépatite B aiguë

L'hépatite B aiguë est rare chez l'enfant. Elle survient surtout chez les adolescents, et jeunes adultes sexuellement actifs et après contamination par voie parentérale (sang ou seringue contaminée).

L'incubation est de 45 à 120 jours.

Tous les degrés de gravité peuvent être observés, de l'absence de symptômes à une hépatite aiguë ou une hépatite fulminante.

Un pour cent des hépatites ictériques peut évoluer de façon fulminante ; la mortalité est de 80 % sans transplantation hépatique.

Hépatite B chronique

L'hépatite B est dite chronique en cas de persistance de l'AgHBs (antigène HBs) plus de 6 mois.

L'infection chronique évolue en trois phases (figure 22.1) :

- **phase d'immunosévérité** : on retrouve dans le sang une charge virale élevée (ADN), de l'antigène d'enveloppe HBe (AgHBe), sauf chez les mutant pré-C, et des transaminases normales. Cette phase peut être très longue (nombreuses années) ;
- **phase immuno-active** : on voit apparaître une réaction inflammatoire contre les hépatocytes infectés, d'où leur nécrose et l'augmentation des transaminases ; la charge virale diminue. C'est la phase où les lésions hépatiques se constituent, par nécrose des hépatocytes infectés, d'où régénération et fibrose ;
- **phase non répliquative** : l'AgHBe disparaît du sang et on voit apparaître des anticorps (Ac) anti-HBe ; on parle de séroconversion HBe. La charge virale est nulle ou très faible. Les transaminases se normalisent. L'état du foie dépend alors des événements de la phase précédente, et peut aller d'une quasi-normalité à une fibrose importante.

On peut observer des réactivations après séroconversion HBe, avec réapparition de tous les marqueurs de répllication (AgHBe et ADN viral) ; l'incidence est

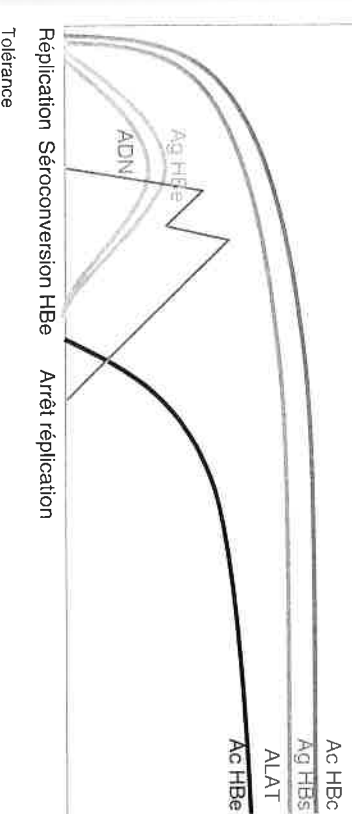


Figure 22.1. L'infection chronique par le virus de l'hépatite B en trois phases.

d'environ 15 % par an chez l'adulte. Les réactivations participent à l'aggravation de la maladie.

La séroconversion spontanée HBs est très rare (0,6 % par an).

Dans le cas particulier du virus mutant *pré-core*, plus fréquent chez l'adulte, la réplication virale continue, malgré la séroconversion HBe (présence d'Ac anti-HBe mais charge virale élevée). Le virus reste pathogène sans plus produire l'AgHBe.

Le développement d'un hépatocarcinome est possible quelle que soit la phase, et justifie le dépistage.

Il est rare qu'une cirrhose se développe avant 20 ans, et le plus souvent pas avant l'adolescence.

Suivi clinique

Tous les 6 à 12 mois sont réalisés un examen clinique, un suivi des transaminases, une sérologie virale, et éventuellement le dosage de l'ADN viral. Si les transaminases sont élevées, on les contrôle tous les 3 à 6 mois.

Le dépistage de l'hépatocarcinome est réalisé par dosage d' α -fœtoprotéine semestriel et échographie semestrielle ou annuelle.

En cas de cirrhose, le suivi est réalisé tous les 3 à 4 mois, car le risque d'hépatocarcinome est plus important.

La vaccination contre le virus de l'hépatite A est recommandée.

Prophylaxie

Vaccin

Le vaccin contre l'hépatite B est disponible depuis 1982. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) prône la vaccination universelle depuis 1991.

La prévention primaire chez l'enfant se focalise sur la prévention de la transmission périnatale par la vaccination universelle à la naissance.

Une vaccination urgente de l'entourage d'un patient (par exemple après adoption) est nécessaire, pour éviter la contamination horizontale.

Le vaccin est constitué d'AgHBs, et entraîne l'apparition d'Ac anti-HBs. Il est administré en intramusculaire (deltroïde ou face antérolatérale de la cuisse, pas la fesse), en trois doses (1, 2 et 6 mois), avec une réponse chez plus de 95 % des enfants. Il n'entraîne pas de sclérose en plaques, ni d'aggravation de cette maladie.

Gammaglobulines spécifiques

Il faut les administrer (100 UI pour le nouveau-né, sinon 0,3 ml/kg), avec le vaccin, dans les 48 heures d'un contact, puis poursuivre le programme de vaccination.

■ chez un nouveau-né dont la mère est porteuse de l'AgHBs (protection 85 à 95 %) ; l'allaitement est autorisé ;

■ après piqure avec du sang contaminé, ou contamination sexuelle (protection 75 %).

Traitement de la mère en fin de grossesse

Un traitement par ténofovir est recommandé pendant le dernier mois de grossesse si la mère est très viremique, pour limiter le risque de choc de la séroconversion.

Prévention de la consommation d'alcool

La prévention est très importante, car l'alcool est un facteur majeur d'évolution fibrosante.

Traitement

Généralités

Le traitement n'est pas une urgence chez l'enfant, qui n'a, dans la grande majorité des cas, pas de maladie hépatique significative.

Le but est de diminuer le risque de cirrhose, en raccourcissant la phase d'immunosévérité, ou au moins d'annuler la réplication virale [3, 4].

Une séroconversion peut avoir lieu spontanément, essentiellement à l'adolescence.

Le bénéfice des traitements n'est prouvé que pour des sous-groupes particuliers de patients. Les recommandations de l'ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) peuvent aider à la décision (figure 22.2) [5, 6].

Quand et qui traiter ?

Il n'y a pas de justification de traitement en phase d'immunotolérance : il n'y a pas de lésions hépatiques, et il existe un risque d'induction de résistance au traitement. Dans la phase immunoréactive, on discute le traitement quand les transaminases sont élevées depuis plus d'un an (plus de 1,5 à 2 fois la normale, ou supérieures à 60 UI), car la séroconversion peut être spontanée.

Traitements disponibles

Interféron- α -péguyé

On ne l'utilise presque plus : l'administration en injection, les effets secondaires et l'efficacité médiocre ont beaucoup limité ses indications. Il induit la séroconversion quand les transaminases sont élevées et la charge virale modérée, ce qui est rare. La durée de traitement est définie (6 à 12 mois).

Analogues nucléos(t)idiques

Ces agents sont faciles à administrer (une prise orale par jour), bien tolérés, mais ils entraînent peu de séroconversions HBe, donc la durée de traitement est indéfinie. La lamivudine induit l'apparition de résistances, et ne doit plus être utilisée. Le ténofovir est le plus utilisé, avant l'entécavir ou la telbivudine.

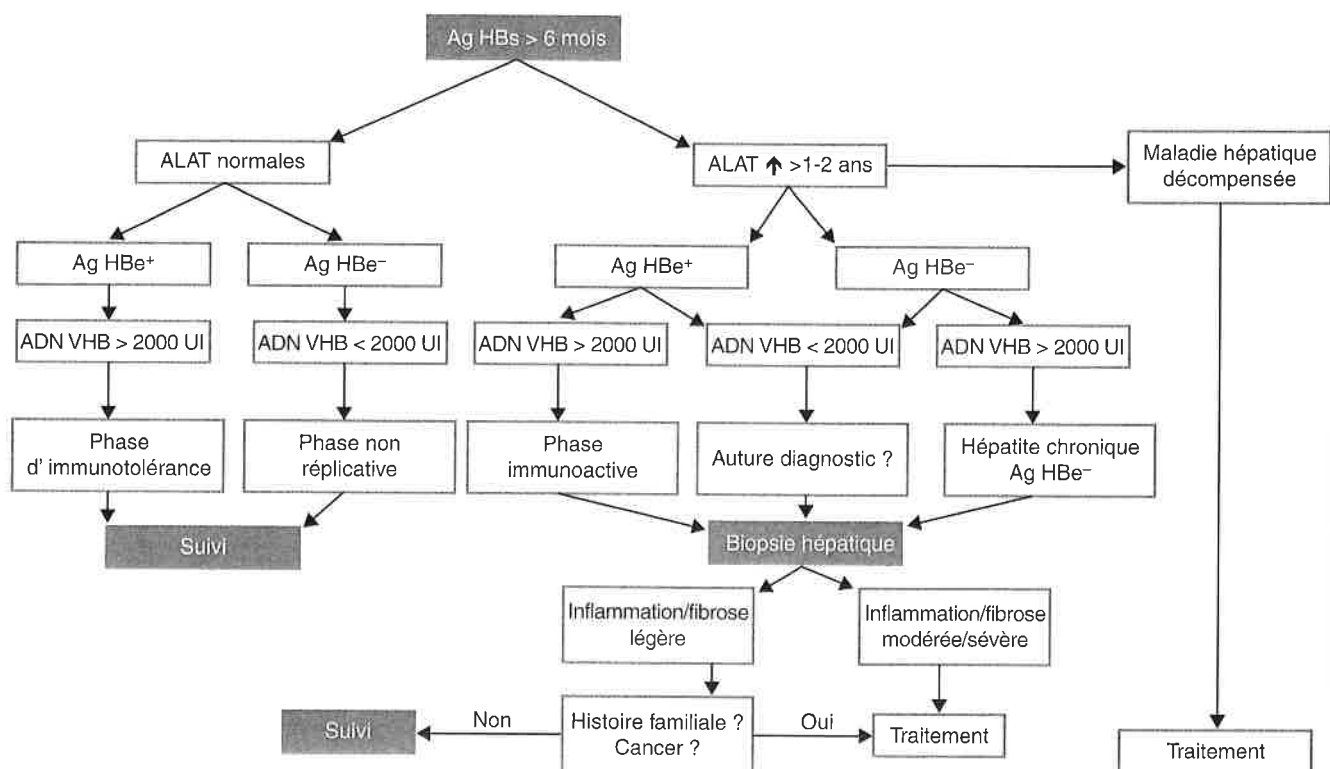


Figure 22.1 Aide à la décision pour le traitement de l'hépatite B.

Hépatite C

Épidémiologie

L'hépatite C chronique est une cause importante de cirrhose et d'hépatocarcinome chez l'adulte. De 150 à 170 millions de personnes dans le monde ont des anticorps contre le virus de l'hépatite C (VHC), et parmi ceux-ci probablement 10 à 15 millions de moins de 15 ans. La moitié probablement de ces sujets sont virémiques, donc avec un risque d'évolution de la maladie. Un quart des patients virémiques a un risque de développer une cirrhose à moyen ou long terme. L'évolution de la maladie hépatique est lente, et dépend aussi beaucoup de la consommation d'alcool et d'un éventuel surpoids.

Virus

Le VHC est un virus à ARN enveloppé. Il mute extrêmement vite, ce qui rend le développement d'un vaccin très difficile. Le génotype 1 est le plus fréquent (46 %), suivi du 3 (30 %), du 2 (9 %, surtout en Asie) et du 4 (8,5 % en Afrique du Nord et au Moyen-Orient) [7].

Transmission

La transmission parentérale est le mode de contamination principal, par les produits sanguins quand leur contrôle est insuffisant, ou la toxicomanie intraveineuse, qui reste un facteur majeur dans les pays occidentaux et à l'Est de l'Europe. Chez l'enfant, le virus est transmis le plus souvent verticalement pendant la grossesse, mais avec un risque faible (3 à 5 %) ; le risque est plus élevé en cas de co-infection par le VIH (15 à 22 %), et ne dépend pas du mode d'accouchement (voie basse ou césarienne).

Le VHC n'est pas transmis par le lait ; donc l'allaitement n'est pas déconseillé.

Le contrôle de la sérologie vers l'âge de 18 mois suffit pour tester un enfant de mère atteinte du VHC. Si elle est positive, on recherche l'ARN du VHC par PCR. On peut rechercher plus tôt l'ARN viral chez l'enfant, mais quel que soit le résultat, on ne préconise qu'une simple surveillance.

Histoire naturelle

La plupart des enfants porteurs de l'hépatite C (en général une hépatite chronique) sont asymptomatiques, et les transaminases sont normales ou peu élevées. La période d'incubation d'une hépatite C aiguë varie de 2 semaines à 6 mois.

Quelques enfants porteurs d'une hépatite chronique C ont des symptômes non spécifiques (fatigue, anorexie, troubles digestifs). En cas d'hépatite C aiguë, les signes sont « classiques » : hépatomégalie, ictère [8].

Le risque de développer une cirrhose à l'âge adulte est d'environ 25 % après plusieurs décennies d'évolution. Chez l'enfant, il est très rare de retrouver une fibrose significative, voire une cirrhose, à la biopsie hépatique [9–13].

Les enfants infectés de façon verticale (transmission maternelle) éliminent le virus avant 3 ans dans 20 à 40 % des cas ; les autres développent une hépatite chronique [8, 9].

Les facteurs de risque pour une évolution sévère sont le génotype 1a, une stéatose à la biopsie, la co-infection par le VIH ou le virus de l'hépatite B, la présence d'anticorps anti-LKM1, une maladie hématoLOGIQUE ou un cancer [14].

La consommation d'alcool et le surpoids sont des facteurs aggravants [15].

Un hépatocarcinome peut se développer sur une cirrhose.

Suivi clinique

L'examen clinique et la mesure des transaminases une à deux fois par an suffisent. La fonction hépatique (évaluée par dosage de l'albumine et taux de prothrombine) est généralement normale.

Le dépistage de l'hépatocarcinome est réalisé annuellement par le dosage de l'alpha-fœtoprotéine et une échographie.

L'échographie évalue l'aspect du foie et la présence d'hypertension portale. Elle est répétée en fonction de la clinique et des résultats initiaux.

Le génotype viral et la mesure quantitative de l'ARN viral déterminent la durée d'un éventuel traitement et ses chances d'efficacité.

La biopsie hépatique est la seule façon d'apprécier le degré d'activité nécrotique inflammatoire et de fibrose, et est recommandée avant traitement.

La vaccination contre les hépatites A et B est recommandée.

Prophylaxie

Il n'y a pas de vaccin contre le VHC.

Il n'y a pas de prophylaxie de la transmission pendant la grossesse. Il est prudent d'éviter les manœuvres invasives (électrodes du scalp, etc.) à la naissance.

Pour les mères co-infectées par le VIH, une césarienne élective est recommandée.

Traitement

Le traitement n'est pas une urgence chez l'enfant, qui n'a, dans l'immense majorité des cas, pas de maladie hépatique significative.

Le but est d'éradiquer le VHC pour éviter ses complications à long terme.

L'éradication du VHC est prédictée par une négativation de la charge virale (AKIN). Elle est associée à un ralentissement de l'évolution de la fibrose [16]. Il peut parfois toutefois persister un risque d'évolution après guérison.

Le traitement recommandé était l'interféron pégylé et la ribavirine, à discuter selon l'histologie, et grevé d'effets secondaires importants ; l'éradication était de 100 % pour les génotypes 2 ou 3, et 50 % pour les génotypes 1.

De nouveaux agents antiviraux directs sont très efficaces chez l'adulte, avec des traitements oraux courts (8 à 12 semaines), mais un recul encore court [17, 18].

Des études de phases 2 et 3 sont en cours chez l'enfant.

Dans l'attente des résultats de ces nouveaux traitements, de leur autorisation et du suivi à long terme, il est difficile de donner des recommandations pour le traitement. Les antiviraux permettront probablement d'éliminer le VHC chez la majorité des enfants, et de réduire les conséquences médico-sociales de l'infection.

Références

1. Nannini P, Sokal EM. Hepatitis B: changing epidemiology and interventions. *Arch Dis Child* 2017;102(7):676-80.
2. Karmali W, Schwarz KB. Hepatitis B and C. *Pediatr Clin North Am* 2017;64:641-58.
3. Defresne F, Sokal E. Chronic hepatitis B in children: Therapeutic challenges and perspectives. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:368-71.
4. Paganelli M, Stéphanie X, Sokal EM. Chronic hepatitis B in children and adolescents. *J Hepatol* 2017;257:885-96.
5. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, 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;59:814-29.
6. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.
7. El-Shabrawi MH, Kamal NM. Burden of pediatric hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2013;19:7880-8.
8. Jara P, Resti M, Hienro L, et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis* 2003;36:275-80.
9. Iorio R, Giannattasio A, Sepe A, et al. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. *Clin Infect Dis* 2005;41:1431-7.
10. Rumbo C, Fawaz LR, Emre SH, et al. Hepatitis C in children: quaternary referral center perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:209-16.
11. Borroto F, Verucchi G, Cammà C, et al. Long term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008;134:1900-7.
12. Guido M, Borroto F, Leandro G, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? *Am J Gastroenterol* 2003;98:660-3.
13. Goodman ZD, Makhlouf HR, Liu L, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology* 2008;47:836-43.
14. Borroto F, Muratori L, Jara P, et al. Hepatitis C virus infection associated with liver-kidney microsomal antibody type1 (LKM1) autoantibodies in children. *J Pediatr* 2003;142:185-90.
15. Garvey P, Murphy N, Flanagan P, et al. Disease outcomes in a cohort of women in Ireland infected by hepatitis C-contaminated anti-D immunoglobulin during 1970s. *J Hepatol* 2017;67(6):1140-7.
16. Chen Y, Mei SLG, Thompson AJ, Christensen B, et al. Sustained virological response halts fibrosis progression: A long-term follow-up study of people with chronic hepatitis C infection. *PLoS One* 2017;12(10):e0185609.
17. Sokal E, Nannini P. Hepatitis C virus in children: the global picture. *Arch Dis Child* 2017;102:672-5.
18. Sokal EM. Direct-acting antivirals for paediatric HCV: we got there. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:452-3.