

Hépatite C chez l'enfant et l'adolescent

L'infection chronique par le virus C des hépatites (VHC) concerne plus de 170 millions de personnes dans le monde. Elle est considérée comme un problème de santé publique en raison de son risque d'évolution vers la cirrhose et le cancer du foie (1). Compte tenu des modalités de contamination, la prévalence de l'infection chronique par le VHC est plus faible chez l'enfant que chez l'adulte (2, 3). De plus, la mise en place d'un dépistage efficace de l'infection par le VHC chez les donneurs de sang a modifié les modalités de contamination chez les enfants qui sont actuellement essentiellement contaminés au moment de la naissance par des mères elles-mêmes porteuses du VHC (3). Si le tableau clinique de l'infection chronique par le virus C est chez l'enfant similaire à celui observé chez l'adulte, l'évolution vers une cirrhose semble par contre moins fréquente et les indications de traitement semblent réservées à un nombre plus limité de patients (4).

L'infection par le virus C est un problème de santé mondiale concernant environ 3 % de la population soit plus de 170 millions de personnes (1-5). Plus de 20 % des patients adultes qui ont une infection chronique par le virus C vont progressivement évoluer vers une cirrhose et parfois un hépatocarcinome (1).

Données épidémiologique

- La transmission du VHC est essentiellement parentérale et résulte de la mise en contact direct du sang d'un sujet indemne avec le sang d'un sujet infecté. La transfusion de produits sanguins a donc été chez l'adulte, comme chez l'enfant, la première cause reconnue de contamination et a joué un rôle majeur dans la diffusion de l'infection jusqu'en 1990 (6,7). Le risque résiduel de transmission du VHC par transfusion est maintenant minime en France (< 1 sur 1 million de dons) (6,7). Les autres modes de contamination sont l'usage de drogues administrées par voie intraveineuse, l'utilisation de matériels mal désinfectés (acupuncture, hémodialyse, endoscopie...) ou le risque professionnel lié à une blessure accidentelle avec du matériel souillé. Par contre, le risque de contamination semble exceptionnel entre partenaires sexuels ou entre sujets vivant sous le même toit (6,7).

Actuellement, la plupart des enfants nés après 1990 qui ont une infection chronique par le VHC, ont été infectés en période néonatale (8, 9). Le risque de contamination est exclusivement observé chez les enfants dont la mère est virémique, le taux de contamination étant, selon les études, compris entre 3 et 12 % (8, 9, 10). Il est plus important chez les mères ayant une virémie importante, chez les mères co-infectées par

le VIH ou toxicomanes par voie intraveineuse (6, 9, 11). Le risque de contamination par virus C ne semble pas lié aux modalités d'accouchement (voie basse ou césarienne) (10,11) et l'allaitement maternel n'est pas un facteur de risque pour l'infection VHC (8,11,12). Cependant les mères (infectées par le virus HIV ayant des vi. mies élevées devraient probablement évi de réaliser un allaitement maternel (3).

La prévalence de l'infection virale C France a été estimée chez l'adulte à pal du titrage des anticorps à 1,05 % en 19 et à 0,86 % en 2004 (6). La prévalence sensiblement plus élevée en cas de pré(rité sociale avec un taux de prévalence anticorps anti-VHC de 2,65 % pour bénéficiaires de la CMU. Quatre-vingt pour cent des patients ayant des anticorps étant virémiques, le nombre de personnes infectées a été évalué en France à environ 400 000 (6). Toutefois, la prévalence de l'infection virale C varie (fortement comme dans les autres pays) selon les populations. Ainsi, elle a été estimée à 60 % chez les usagers de drogues intraveineuses et à 25 % chez les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (6). De même, 25 % des détenus en maison d'arrêt et 6 % des malades hospitalisés en hépatogastroentérologie seraient contaminés par le virus C (6).

Ces études ont concerné des adultes, il manque donc en France des données fiables concernant l'enfant. Toutefois, on peut noter que les estimations pour les pays développés font apparaître une prévalence probable comprise entre 0,1 à 0,9 % (3-13). Ces données sont importantes à prendre en compte car les enfants étant essentiellement contaminés par leur mère virémique lors de l'accouchement, elles permettent de cibler les populations à risque. En effet, depuis le dépistage systématique de l'infection par le virus C chez les donneurs de sang, la transmission verticale du virus C est la modalité essentielle de contamination chez l'enfant (14). Les populations devant bénéficier d'une recherche d'infection par le virus C sont donc actuellement essentiellement les enfants nés d'une mère connue pour avoir eu une infection par le virus C ou ayant des facteurs de risque à présenter une infection par le virus C (utilisation de drogues intraveineuses, transfusion reçue avant 1990 ou hémodialyse). De plus, un dépistage pourra être réalisé systématiquement chez tout enfant bénéficiant d'une adoption.

Histoire naturelle

Après une contamination par le virus C, 40 % des sujets adultes guérissent ou font une infection chronique bénigne et asymptomatique. Soixante pour cent des malades présentent une augmentation des transaminases traduisant, dans la majorité des cas, l'existence de lésions de fibrose modérées. Seuls 12 % des sujets infectés vont développer une cirrhose après 10 à 20 ans d'évolution et moins de 4 % des cirrhotiques pourront développer un hépatocarcinome (15,16).

Lorsque les enfants sont contaminés après une transfusion ou un accouchement, l'infection par le virus C évolue vers la chronicité dans plus de 60 % des cas (14). L'infection chronique est en règle asymptomatique, caractérisée par des virémies souvent fluctuantes et des taux d'ALAT modérément augmentés. Malgré son caractère

a priori peu sévère, une évolution progressive vers la cirrhose est possible bien que semblant moins fréquente que chez l'adulte (14, 17, 18, 19). Ainsi dans l'étude de Vogt (20), on notait que chez les 67 enfants contaminés après transfusion lors d'une chirurgie cardiaque (âge moyen 2,8 ans), après un intervalle moyen de 19,8 ans, 55 % des patients (37 malades) étaient virémiques. Un seul des 37 enfants avait une augmentation des transaminases et 3 patients avaient des lésions de fibrose (l'un d'eux ayant aussi une défaillance cardiaque et un autre une infection par le virus B).

Dans l'étude Jara (4) sur les 200 enfants virémiques (dans 45 % des cas contaminés en période périnatale) suivis en moyenne 6,2 ans, seuls 6 % ont éliminé leur virus et normalisé leurs ALAT. Parmi les 92 enfants chez lesquels une biopsie de foie a été réalisée, l'importance de la fibrose était corrélée à la durée de l'évolution de la maladie mais dans 98 % des cas, les lésions histologiques étaient minimales ou modérées.

De plus il faut noter que chez les enfants contaminés en période périnatale, la disparition du VHC du sang circulant est observée chez plus de 25 % des enfants à l'âge de 2 ans (9,10,21).

Données concernant le traitement

Chez l'enfant, seules deux études rapportent l'utilisation en association d'interféron et de ribavirine (22, 23). Ces études montrent que pour des doses d'interféron de 3 millions d'unités par m² x 3 fois/semaine et de ribavirine utilisée à la posologie de 15 mg/kg/j, on obtient des réponses virales prolongées équivalentes ou supérieures à ce qui est observé chez l'adulte*. Une étude récente (24) a étudié l'intérêt de l'utilisation du Peg-interféron® chez l'enfant mais ce produit n'a pas l'AMM dans cette indication.

Conclusion

Chez un enfant atteint d'une hépatite chronique liée au virus C, il est important d'apprécier l'évolutivité de la maladie. Le critère actuellement le plus couramment pris en compte est le dosage des transaminases. Ainsi, en cas d'anomalies à l'examen clinique (hépatomégalie...) ou lorsque les transaminases sont, de façon prolongée, à des taux supérieurs à 2 fois la normale, la réalisation d'une ponction biopsie de foie doit être discutée afin d'évaluer les lésions histologiques et discuter une éventuelle indication thérapeutique.

La mise au point et la validation chez l'enfant de tests peu invasifs permettant d'évaluer la fibrose (Fibrotest® ou Fibroscann®) devrait permettre de mieux pouvoir surveiller l'évolution de cette maladie et de préciser les indications de ponction biopsie de foie.

A côté de la nécessaire surveillance clinique et biologique de ces malades, il faut souligner l'importance des mesures d'accompagnement que sont : la lutte contre la consommation d'alcool et l'excès de poids mais aussi la vaccination vis-à-vis du virus B car la co-infection virus B et virus C est un facteur pronostique péjoratif.

*Ndlr : le 25 janvier 2005, la bithérapie standard par interféron alfa-2b et ribavirine a fait l'objet d'une extension d'indication dans le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents ncrf,ç atteints d'hépatite C chronique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. National Institutes of Health consensus Development Conference Panel Statement : Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997 ; 26 (suppl 1) : 2S-10S.
2. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med.* 1999 Aug 19 ; 341 (81) : 556-62.
3. Stephenne X, Sokal EM. Hepatitis C in children and adolescents : mode of acquisition, natural history and treatment. *Acta Gastroenterol Belg.* 2002 Apr-Jun ; 65 (21) : 95-8.
4. Jara P, Resti M, Hierro L, Giacchino R, Barbera C, Zancan L, Crivellaro C, Sokal E, Azzari C, Guido M, Bortolotti F. Chronic hepatitis C virus infection in childhood : clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis.* 2003 Feb 1 ; 36 (31) : 275-80.
5. WHO press release. Hepatitis C : 170 millions Infected Worldwide and Still no Vaccine. WHO/36, 1 May 1998.
6. Roudot-Thoraval F. Conférence de Consensus. Evolution des caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Foll.* 2002 ; 26 : B1 38- B1 43.
7. Dhumeaux D. Conférence de consensus. L'Hépatite C en France. *Gastroenterol Clin Biot* 2002 ; 26 : B1 33-B1 37.
8. Gibb DM, Goodalt RL, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M, Butler K. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus : evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000 Sep 9 ; 356 (92331) : 904-7.
9. Bernard O. Mother-to-infant transmission of hepatitis C. *Acta Gastroenterol Belg.* 1998 Apr-Jun 61 (21) : 192-4. Review.
10. Resti M, Azzari C, Gall(L, Zuin G, Giacchino R, Bortolotti F, Marcellini M, Moriondo M, de Martino M, Vierucci A. Maternal drug use is a preeminent risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission : results from a multicenter study of 1372 mother-infant pairs. *J Infect Dis.* 2002 Mar 1 ; 185 (51) : 567-72.
11. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Moriondo M, Novembre E, de Martino M, Vierucci A. Mother to child transmission of hepatitis C virus : prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. *BMJ.* 1998 Aug 15 ; 317 (7156) : 437-41.
12. Kumar RM, Shahul S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J Hepatol* 1998 Aug ; 29 (21) : 191-7.
13. Hartman C, Berkowitz D, Rimon N, Shamir R. The effect of early treatment in children with chronic hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003 Sep ; 37 (3) : 252-7.
14. Bortolotti F, Resti M, Giacchino R, Crivellaro C, Zancan L, Azzari C, Gussetti N, Tasso L, Faggion S. Changing epidemiologic pattern of chronic hepatitis C virus infection in Italian children. *J Pediatr.* 1998 Sep ; 133 131 : 378-81.
15. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *Engl J Med.* 1995 Jun 1 ; 332 1221:1463-6.
16. Harris HE, Ramsay ME, Andrews N, Eldridge KP ; HCV National Register Steering Group. Clinical course of hepatitis C virus during the first decade of infection : cohort study. *BMJ.* 2002 Feb 23 ; 324 17335) : 450-3.
17. Birnbaum AH, Shneider BL, Moy L. Hepatitis C in children. *N Engl J Med.* 2000 Jan 27 ; 342 (4) : 290-1.
18. Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Perez-Atayde AR. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology.* 1998 Nov ; 28 (5) : 1416-23.
19. Guido M, Bortolotti F, Leandro G, Jara P, Hierro L, Larrauri J, Barbera C, Giacchino R, Zancan L, Balli F, Crivellaro C, Cristina E, Pucci A, Rugge M. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy : is it only a matter of Lime ? *Am J Gastroenterol.* 2003 Mar ; 98 (3) : 660-3.
20. Vogt M, Lang T, Frosner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A, Wiebecke B, Langer B, Meisner H, Hess J. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med.* 1999 Sep 16 ; 341 (121) : 866-70.
21. Ceci O, Margiotta M, Mareello F, Francavilla R, Lerardi E, Loizzi P, Impedovo L, Francavilla A. High rate of spontaneous viral clearance in a cohort of vertically infected hepatitis C virus infants : what lies behind ? *J Hepatol.* 2001 Nov ; 35 (51) : 687-8.
22. Wirth S, Lang T, Gehring S, Cerner P. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002 Nov ; 36 (5) : 1280-4.
23. Suoglu D OD, Elkabes B, Sokucu S, Saner G. Does interferon and ribavirin combination therapy increase the rate of treatment response in children with hepatitis C ? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 Feb ; 34 (2) : 199-206.
24. Wirth S et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *hepatology* 2005 ; 41 : 1 013 - 8.