

■ Revues générales

Les nouveaux traitements des hépatites virales chez l'enfant

RÉSUMÉ : Les antiviraux à action directe ont révolutionné la prise en charge des patients ayant une hépatite C chronique. Ils peuvent être prescrits dès l'âge de 3 ans chez tout patient atteint d'hépatite C chronique, pour une durée de 8 à 12 semaines et permettent la guérison dans plus de 95 % des cas. Ils se prennent par voie orale, en une prise par jour. L'hépatite B chronique nécessite rarement un traitement chez l'enfant. S'il est nécessaire, les analogues nucléos (t) idiques à haute barrière de résistance sont le traitement de première intention. Ils se prennent par voie orale, en une prise par jour. La durée de traitement est longue et varie d'un patient à l'autre.



C. MAYER

Unité d'Hépatologie pédiatrique,
Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS.

Ces dernières années, le traitement de l'hépatite C chronique a connu une révolution avec l'arrivée des antiviraux à actions directe (AAD). Il y a eu quelques nouveautés pour l'hépatite B chronique mais rien de révolutionnaire. Le traitement de l'hépatite D chronique, très rare chez l'enfant, ne sera pas abordé.

■ Hépatite C

Selon les estimations, 3 à 5 millions d'enfants et d'adolescents auraient une hépatite C chronique dans le monde [1]. L'hépatite C est un virus à ARN qui ne s'intègre pas dans le génome cellulaire et peut donc être éradiqué. On connaît au moins six génotypes suffisamment distincts pour que la protection contre l'un ne soit pas efficace contre un autre. Ils prédominent en fonction de la zone géographique. La transmission chez l'enfant est principalement verticale au 2^e trimestre de grossesse, mais peut aussi se faire par l'utilisation d'aiguilles souillées (toxicomanie), par transfusion sanguine (dans les pays à bas niveau de sécurité transfusionnelle) et don d'organe [2]. Le diagnostic se fait par une sérologie et une PCR VHC (virus de

l'hépatite C). Une sérologie VHC positive témoigne d'un contact antérieur avec le virus, une PCR positive atteste de la présence actuelle du virus. Chez le nourrisson de mère porteuse du VHC, il est conseillé de le rechercher à partir de 18 mois de vie [3]. Chez les enfants contaminés par voie verticale, la guérison spontanée est d'environ 20 %, principalement avant l'âge de 4 ans. Lorsque l'infection persiste, le risque de cirrhose à l'âge adulte est d'environ 20 %, après au moins 20 à 30 ans d'évolution, très dépendant de l'alcool et de l'obésité.

Le but du traitement est l'élimination du virus (SVR "*sustained virological response*") à 12 ou 24 semaines de la fin du traitement, marquée par une PCR VHC négative. Le traitement reposait précédemment sur l'association de l'interféron et de la ribavirine, mal toléré et moyennement efficace. L'utilisation des AAD a transformé la prise en charge de l'hépatite C car ils permettent l'élimination du virus dans plus de 95 % des cas [3] et sont bien tolérés.

Les AAD ciblent directement des protéines du virus, essentielles à sa multiplication.

Revue générale

Les AAD sont commercialisés en France depuis 2014. Leur utilisation était initialement restreinte à quelques cas bien spécifiques chez l'adulte, mais les indications se sont considérablement élargies. Dorénavant, tout adulte et tout enfant de plus de 3 ans ayant une hépatite C chronique peut bénéficier de ce traitement. Leur utilisation en pédiatrie est récente : les AAD sont autorisés chez l'adolescent à partir de 12 ans depuis 2018 et chez l'enfant à partir de 3 ans depuis 2021.

Deux combinaisons sont recommandées par la Haute autorité de santé (HAS) chez les patients de 3 ans à moins de 18 ans [4] :

- glecaprevir (GLE)/pibrentasvir (PIB), commercialisée sous le nom de Maviret ;
- sofosbuvir (SOF)/velpatasvir (VEL), commercialisée sous le nom d'Epclusa.

Si le génotype est connu, en cas d'infection par un génotype 1, 4, 5, 6, chez le patient de plus de 35 kg, il est proposé d'utiliser la combinaison suivante, car il s'agit de celle pour laquelle les pédiatres ont le plus de recul [4] :

- sofosbuvir (SOF)/ledipasvir (LDV), commercialisée sous le nom de Harvoni

Le **tableau I** récapitule les principales caractéristiques de ces molécules [2, 4].

Le bilan pré-thérapeutique doit comporter une PCR VHC, la fonction hépatique,

la fonction rénale et le dosage des transaminases. La détermination du génotype n'est pas indispensable chez un patient naïf de traitement. Un ECG peut être réalisé en cas d'antécédent cardiaque [4].

Il est indispensable de s'assurer de la bonne observance du traitement et d'informer la famille des effets indésirables digestifs qui pourraient limiter l'observance.

Pendant la durée du traitement, un bilan biologique comportant un bilan hépatique, une numération formule sanguine et une PCR VHC peut être prélevé toutes les 4 semaines [2]. Une PCR VHC et un dosage des transaminases doivent être prélevés 3 à 6 mois après la fin du traitement pour confirmer l'élimination du virus [4], et pourront être répétés à 1 an de la fin du traitement [2].

Si le patient est guéri (ce qui est le cas la plupart du temps) et qu'il n'a pas de maladie hépatique séquellaire (exceptionnelle chez l'enfant), le suivi pourra être interrompu à 1 an de la fin du traitement.

Hépatite B

Selon les estimations de l'OMS, 296 millions de personnes auraient une hépatite B chronique dans le monde avec 1,5 million de nouvelles infections chaque année. La plupart des personnes

ayant une hépatite B chronique ont été contaminées au moment de la naissance ou dans les premières années de vie. En effet, le risque de développer une forme chronique de la maladie est de 90 % si l'infection survient dans la période néonatale, 30 % si l'infection survient dans les 5 premières années de vie et < 5 % après cela [5]. Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à ADN fortement oncogène, très contagieux, s'intégrant rapidement après l'infection dans le génome cellulaire [6]. La transmission peut être verticale à la naissance, ou horizontale par voie sexuelle, par l'utilisation d'aiguilles souillées, par transfusion sanguine, par don d'organe ou par contact proche avec une personne infectée. La présence de l'anticorps (Ac) anti-HBc atteste d'un contact avec le virus, la présence de l'antigène (Ag) HBs pendant plus de 6 mois témoigne d'une infection chronique. La présence de l'Ag HBe et de l'ADN viral témoigne d'une répllication virale active. Le vaccin ne contient que de l'Ag HBs et n'induit donc que des anticorps anti-Hbs.

L'objectif principal du traitement est d'obtenir une virosuppression durable, attestée par un ADN VHB < 15 UI/mL [7], et la perte de l'Ag HBe chez les patients ayant un Ag HBe positif [8]. Le virus n'est pas éliminé mais l'infection devient latente ce qui permet de diminuer le risque d'évolution vers une cirrhose et un carcinome hépatocellu-

Nom	Génotype	Durée	Effets indésirables (EI) notables	Commentaire
GLE/PIB : Maviret	Tous	8 semaines	Vomissements Diarrhée (plus marqués chez les 3-5 ans)	1 prise par jour À prendre avec de la nourriture Redonner la prise entière de Maviret si vomissement dans les 3h suivant la prise
SOF/VEL : Epclusa	Tous	12 semaines	Vomissements (plus marqués chez les 3 à 5 ans)	1 prise par jour Redonner la prise entière d'Epclusa si vomissement dans les 3h suivant la prise
SOF/LDV : Harvoni	1, 4, 5, 6	12 semaines (8 semaines si génotype 1 et naïf de traitement)	Céphalée Fièvre	1 prise par jour À partir de 35 kg

Tableau I.

laire [9]. L'élimination virale marquée par la disparition persistante de l'Ag HBs est rare [8].

Les indications de traitement sont rares chez l'enfant, car la plupart du temps, l'infection est asymptomatique avec des transaminases normales. Une biopsie hépatique peut être réalisée lorsqu'il existe une cytolysé hépatique persistante depuis plus de 1 ou 2 ans, après avoir éliminé les autres causes possibles de cytolysé. Si les transaminases restent élevées de façon prolongée, *a fortiori* si la biopsie montre une inflammation modérée ou sévère ou la présence de fibrose, il est indiqué de débiter un traitement contre l'hépatite B [9].

Les analogues nucléos (t) idiques à haute barrière de résistance, à savoir l'entecarvir (ETV) et le ténofovir disoproxil fumarate (TDF), sont désormais le traitement de première intention, tant chez l'adulte que chez l'enfant [7]. Ils bloquent la transcription du génome du VHB et inhibent ainsi la réplication virale. Il y a peu de résistances, comparativement aux analogues nucléos (t) idiques de première génération à faible barrière de résistance (ex : lamivudine) qui ne sont plus recommandés. L'interféron, qui n'est que moyennement toléré et nécessite des injections sous-cutanées, n'est plus utilisé [7].

L'entecarvir, commercialisé sous le nom de Baraclude, a obtenu l'indication en pédiatrie (à partir de l'âge de 2 ans) en 2014. Il est remboursé depuis 2017. Peu d'effets indésirables sont associés à ce traitement.

Le ténofovir disoproxil fumarate, commercialisé sous le nom de Viread, a obtenu l'indication en pédiatrie en 2014, à partir de 2 ans. Il est remboursé depuis 2014 chez l'adolescent de plus de 12 ans et depuis 2020 à partir de 2 ans. Le TDF peut entraîner une ostéoporose et avoir une toxicité rénale (tubulopathie, diminution progressive de la clairance de la créatinine).

POINTS FORTS

■ Hépatite C chronique :

- Il est recommandé de traiter par antiviraux à action directe les enfants et adolescents ayant une hépatite C chronique.
- Le traitement est à débiter sans urgence mais avant la fin de la puberté.
- Les antiviraux à action directe ont l'AMM à partir de 3 ans.
- Le traitement, d'une durée de 8 à 12 semaines en fonction de la molécule, permet d'obtenir la guérison dans la plupart des cas.
- Les deux combinaisons recommandées sont glecaprevir/pibrentasvir (Marviret) et sofosbuvir/velpatasvir (Eclupsa).

■ Hépatite B chronique :

- Peu d'indications de traitement chez l'enfant.
- Le traitement est possible par entecarvir (Baraclude) ou ténofovir (Viread) en une prise orale par jour, pour une très longue durée.
- L'interféron, qui nécessite des injections sous-cutanées, n'est plus utilisé.

L'ETV et le TDF se prennent en une prise par jour. La durée du traitement est longue, variable selon le patient. Le traitement est arrêté après disparition de l'Ag HBe et l'apparition d'anticorps anti-HBe. Chez l'enfant initialement porteur de l'Ag HBe et sans cirrhose, il pourra être envisagé d'arrêter le traitement si la charge virale est indétectable et après séroconversion HBe depuis au moins 1 an [7], sans attendre la disparition de l'Ag HBs (qui ne se produira peut-être jamais).

Remerciements au Dr Florence LACAILLE pour la relecture.

BIBLIOGRAPHIE

1. SPERRY AB, BENNETT A, WEN J. Hepatitis B and C in Children. *Clin Liver Dis*, 2022; 26:403-420.
2. LEUNG DH, SQUIRES JE, JHAVERI R *et al*. Hepatitis C in 2020: A North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020;71:407-417.
3. PAWLOTSKY JM, NEGRO F, AGHEMO A *et al*. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*, 2020;73:1170-1218.
4. Haute Autorité de Santé. Recommandations de prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. 11/01/2024. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/recommandations_vhc_2023_09_21.pdf.
5. JONAS MM, LOK ASF, McMAHON BJ *et al*. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 2016;63:307-318.
6. COFFIN CS, SCHREIBER RA. Hepatitis B in Children—The Pursuit of a Hepatitis Free Future Generation. *J Pediatr*, 2021;237:9-11.
7. Haute Autorité de Santé. Recommandations de prise en charge des personnes infectées chroniquement par le virus de l'hépatite B. 21.09/2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/argumentaire_vhb_2023_09_21.pdf.
8. SOKAL EM, PAGANELLI M, WIRTH S *et al*. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines. *J Hepatol*, 2013;59:814-829.
9. STINCO M, RUBINO C, TRAPANI S *et al*. Treatment of hepatitis B virus infection in children and adolescents. *World J Gastroenterol*, 2021;27:6053-6063.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.