

I Analyse bibliographique

Hépatite aiguë chez l'enfant due à l'hépatite E du rat

CABALLERO-GOMEZ J, PEREIRA S, RIVERO-CALLE I *et al.* Acute hepatitis in children due to rat hepatitis E virus. *J Pediatr*, 2024;114:125.

La majorité des hépatites de l'enfant sont d'origine virale. Il existe cinq virus hépatotropes majeurs (virus de l'hépatite A à E) mais dans un grand nombre de cas, le virus à l'origine d'une hépatite aiguë n'est pas identifié. On parle alors d'hépatite virale d'origine inconnue. Ces dernières années, de nouveaux virus, notamment la co-infection adenovirus-SARS-CoV-2, ont été identifiés comme pouvant donner des hépatites aiguës chez l'enfant. Chez l'adulte, le virus de l'hépatite E du rat, rapporté chez l'Homme en 2018, est une cause émergente d'hépatite aiguë en Asie, Amérique du Nord mais également en Europe. Les rongeurs sont le principal réservoir de ce virus mais il a également été détecté chez des chiens, des chats errants et des cochons en Espagne. Le mode de transmission reste inconnu. Plusieurs cas d'infection ont été décrits chez l'adulte mais il y a peu de données en pédiatrie.

Le but de ce travail était d'évaluer la présence du virus de l'hépatite E du rat (ratHEV) chez des patients ayant une hépatite aiguë d'origine inconnue.

Il s'agissait d'une étude prospective réalisée dans une cohorte de patients ayant présenté une hépatite aiguë d'origine inconnue en Espagne entre septembre 2022 et septembre 2023. Les critères d'inclusion étaient des enfants de moins de 18 ans avec des manifestations cliniques et biologiques d'hépatite aiguë, avec un taux d'ALAT au moins supérieur à trois fois la normale, sans cause retrouvée parmi la recherche des virus hépatotropes ainsi que le CMV et l'EBV. Dans certains cas, une hépatite auto-immune était également recherchée, avec la réalisation d'une biopsie hépatique en cas de forte suspicion.

Les analyses moléculaires, recherche d'ARN ratHEV, étaient réalisées à partir d'une sérothèque prélevée au même moment que les autres sérologies.

Au total, onze patients ont été inclus dans l'étude. L'âge médian était de 11 ans avec 54,5 % de garçons. Une hospitalisation était nécessaire dans 72,7 % des cas en raison de signes cliniques invalidants (fièvre, diarrhée, vomissements, asthénie). Les taux de transaminases étaient en moyenne entre 10 et 20 fois la normale, le dosage de la bilirubine totale à cinq fois la normale, aucun n'avait d'insuffisance hépatocellulaire.

Le virus ratHEV a été mis en évidence dans deux cas (18,2 %). Le premier patient était une fille immunocompétente de 11 ans, vivant en ville, n'ayant pas été en contact avec des animaux et en particulier des rongeurs. Le 2^e patient était un

enfant immunodéprimé traité pour un lymphome, vivant dans une zone rurale, n'ayant pas été non plus en contact avec des animaux. Les signes cliniques étaient une fièvre prolongée, des céphalées et un ictère. L'évolution était favorable dans les deux cas.

Ainsi, la recherche de ratHEV en cas d'hépatite aiguë sans étiologie retrouvée ne doit pas être limitée aux adultes. Elle pourrait permettre d'apporter un diagnostic dans 20 % des cas des hépatites aiguës d'origine inconnue. La détection de ce virus est importante car des cas d'hépatite chronique à ratHEV ont été décrits.

Un traitement oral à la demande par sebetralstat pour les crises d'angioedème héréditaire

RIEDL MA, FARKAS H, AYGÖREN-PÜRSÜN E *et al.* Oral sebetralstat for on demand treatment of hereditary angioedema attacks. *N Engl J Med*, 2024: in press

L'angioedème héréditaire (AOH) est une maladie rare de transmission autosomique dominante, le plus souvent en rapport avec une mutation du gène *SERPINC1* qui code pour le C1 inhibiteur. Il existe des maladies de type 1 (déficit en C1 inhibiteur) et type 2 (dysfonction avec activation incontrôlée de la kallikréine). Les patients présentent des épisodes aigus, récurrents et imprévisibles d'angioedème pouvant toucher toutes les zones du corps avec surtout des œdèmes cutanés des mains, pieds et visage, une atteinte de la muqueuse digestive ou encore des voies aériennes supérieures. Ces épisodes peuvent durer de 1 à 5 jours. Le traitement préventif repose sur une prophylaxie par berotralstat après l'âge de 12 ans. Les traitements des crises aiguës actuellement disponibles doivent être administrés par voie intraveineuse ou sous-cutanée, ce qui en complique l'utilisation. Or on sait que la mise en place d'un traitement précoce limite la progression des œdèmes.

Le sebetralstat est un inhibiteur oral de la kallikréine plasmatique qui a été développé pour le traitement des crises d'AOH.

Le but de ce travail était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du sebetralstat en comparaison d'un placebo en prise orale à la demande, en cas de crise d'AOH.

Il s'agissait d'un essai randomisé de phase III, en double aveugle, placebo-contrôle réalisé dans 17 pays entre février 2022 et juin 2023. Les participants inclus étaient ceux avec un AOH de type 1 ou 2 confirmé, de plus de 12 ans, ayant fait au moins deux crises dans les 3 mois précédents l'inclusion. Ils étaient randomisés selon un schéma de double *cross-over* pour recevoir soit du sebetralstat à 300 mg, à 600 g ou

un placebo selon les six séquences possibles. Une 2^e dose du traitement attribué pouvait être administrée 3 heures après la première prise.

Le critère de jugement principal était une amélioration des symptômes après la prise du traitement, évaluée par une échelle de changement d'état de sept points allant de "très amélioré" à "aggravation des symptômes" avec une baisse d'au moins deux points 12 heures après la prise du traitement. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la réduction de la sévérité et la résolution complète de la crise.

Au total, 136 participants (> 12 ans et jeunes adultes) ont été randomisés dans une des six séquences. L'amélioration des symptômes avec 300 mg ou 600 mg de sebetralstat était plus rapide qu'avec le placebo ($p < 0,001$ et $p = 0,001$) avec un temps médian d'amélioration de 1,61 heures (IQ: 0,78-7,04), 1,79 heures (IQ: 1,02-3,79) et 6,72 heures (1,34 à > 12) respectivement.

Le temps de réduction de la sévérité d'une crise était également plus rapide avec 300 mg et 600 mg de sebetralstat par rapport au placebo ($p = 0,004$ et $p = 0,003$) avec un temps médian de 9,27 heures (IQ: 1,53 à > 12), 7,75 heures (2,19 à > 12) et > 12 heures (6,23 à > 12) respectivement. Enfin, la résolution complète des symptômes était plus rapide avec 300 mg

et 600 mg de sebetralstat par rapport au placebo ($p = 0,002$ et $p < 0,001$). Une résolution complète à 24 heures était observée dans 42,5 % des cas avec 300 mg de sebetralstat, dans 49,5 % des cas avec 600 mg de sebetralstat et dans 27,4 % des cas avec le placebo.

Le sebetralstat était bien toléré, il n'y avait significativement pas plus d'effets secondaires qu'avec le placebo. Aucun effet indésirable sévère n'était rapporté.

La prise de sebetralstat par voie orale permet, chez les patients avec un AOH, une amélioration plus rapide des symptômes, une diminution de la sévérité et une résolution complète plus rapides des crises par rapport au placebo, avec un profil de sécurité rassurant. Il s'agit de résultats importants dans cette maladie où le pronostic vital peut être engagé en cas d'atteinte des voies aériennes supérieures.



J. LEMALE

Service de Gastroentérologie
et Nutrition pédiatriques,
Hôpital Trousseau, PARIS.