

Hépatites aiguës pédiatriques sévères d'origine inconnue

Pr Mathie LORROT

Sorbonne Université. Service de Pédiatrie Générale,
Equipe Opérationnelle d'Infectiologie, Hôpital Armand-Trousseau (Paris)
mathie.lorrot@aphp.fr

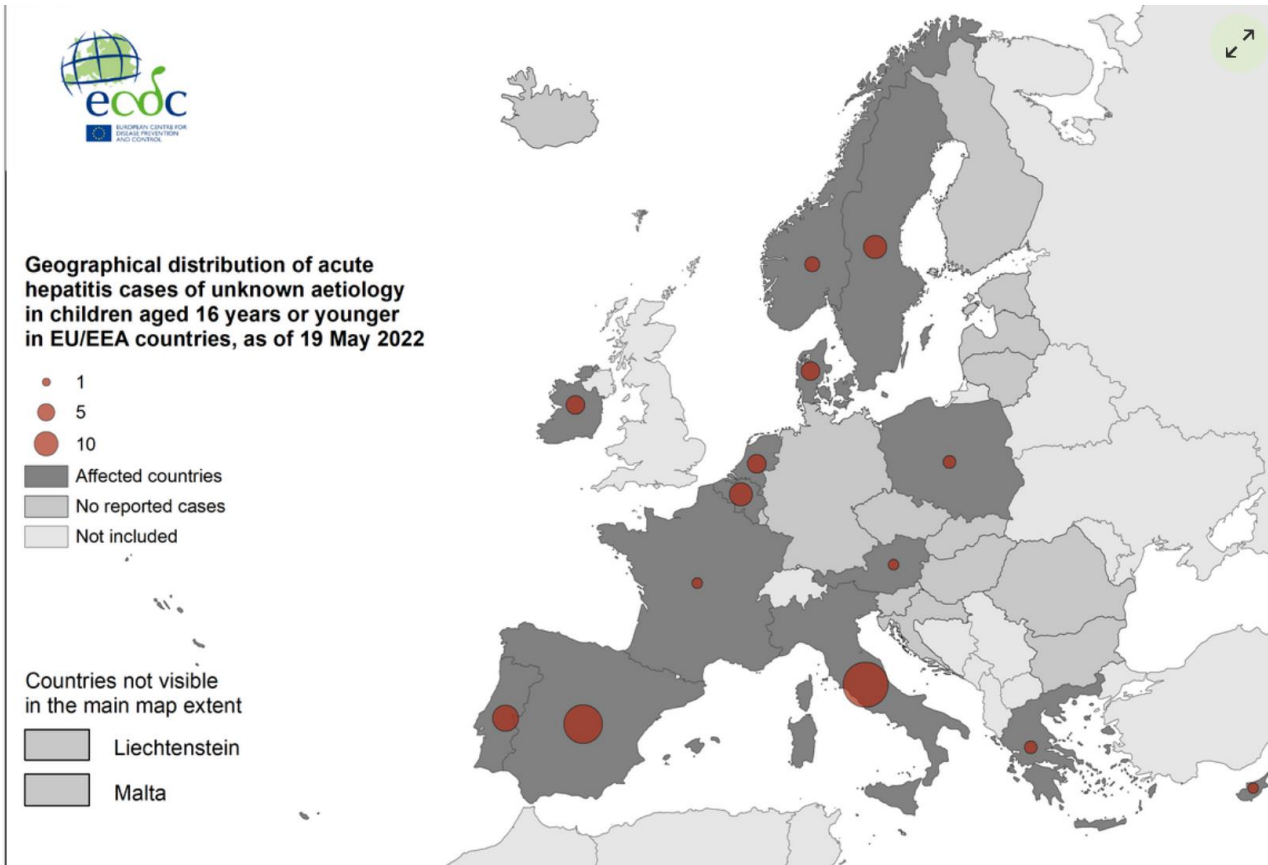
DES MIT Mars 2023

Hépatites aiguës pédiatriques sévères d'origine inconnue



- **5 avril 2022:** UK signale une augmentation de cas d'hépatites aiguës d'origine inconnue chez des enfants < 10 ans antérieurement bien portants (exclusion des hépatites virales A, B, C, D and E et d' autres causes connues d'hépatite aiguë)
- **12 mai 2022:**
- UK: 176 enfants < 10 ans avec hépatite d'origine inconnue (11 enfants nécessitant une transplantation hépatique)

Point 19 mai 2022



313 cas dans 16 pays en dehors UE + UK:

[Argentina](#) [9], [Brazil](#) [44], [Canada](#) [11], [Costa Rica](#) [2], [Indonesia](#) [14], [Israel](#) [12], [Japan](#) [12], [Malaysia](#) [1], [Mexico](#) [21], [Moldova](#) [1], [Palestine](#) [1], [Panama](#) [2], [Serbia](#) [1], [Singapore](#) [1], [South Korea](#) [1] and the [United States](#) [180]

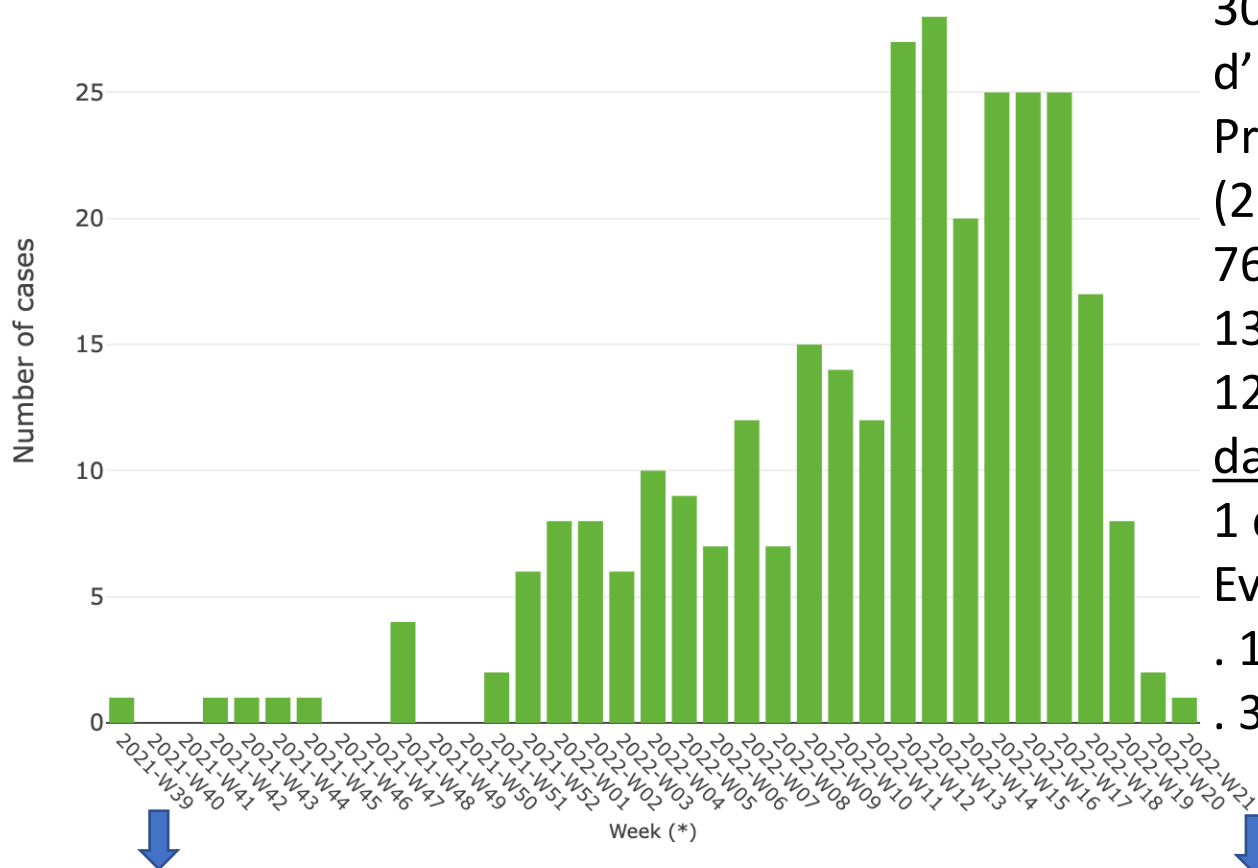
614 cas dans le monde avec 14 décès:

([Ireland](#) , [Indonesia](#), [Mexico](#), [Palestine](#) and [United States](#)).

Situation update, 31 May 2022



Number of cases per week by date of onset of illness or date of hospitalisation

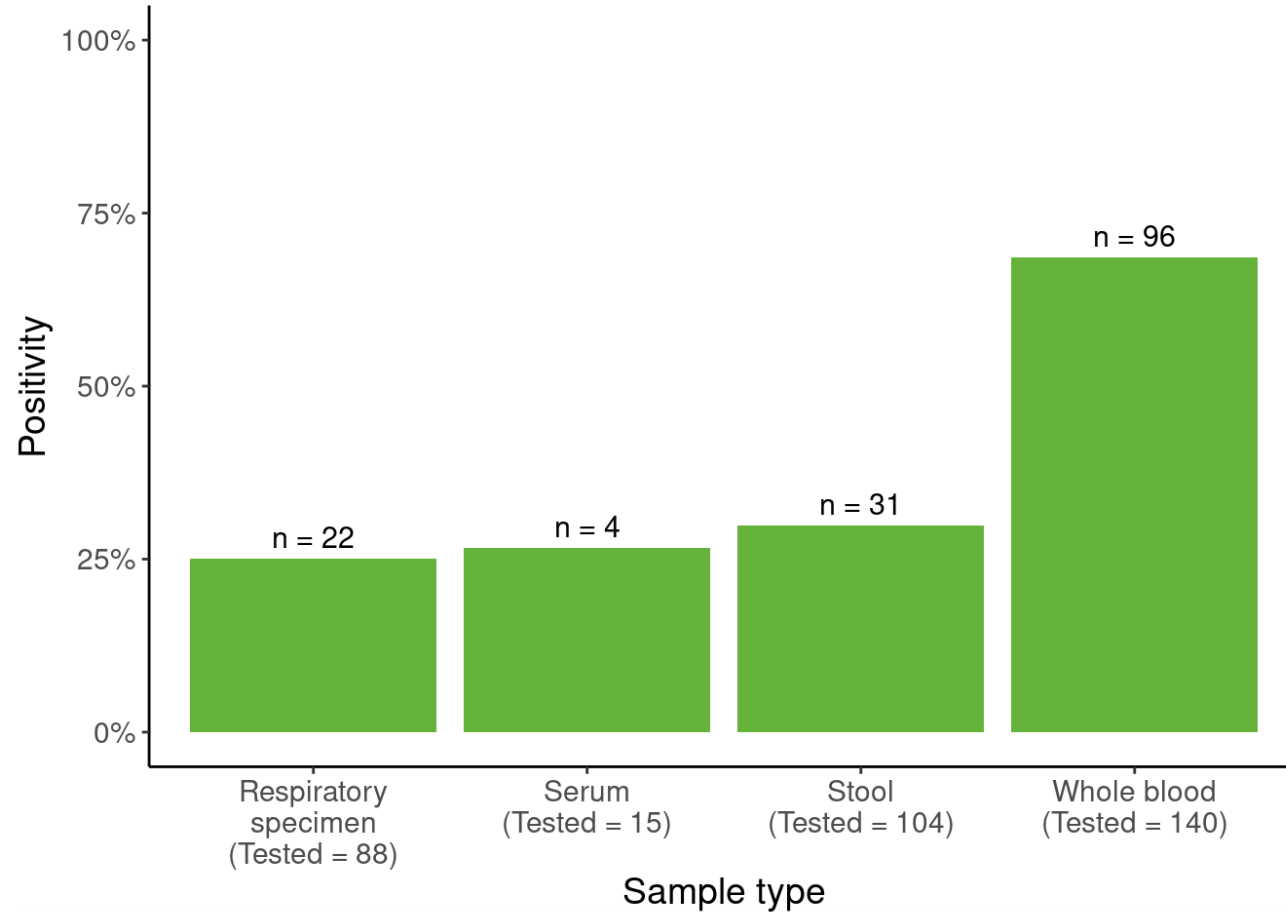


305 cas chez enfants < 16 ans dans 17 pays d'Europe + UK (650 cas dans le monde 2/06)
Principalement UK (155), Espagne (34), Italie (29), Pays Bas (14), Belgique (14), Portugal (15)
76, 1 % des cas < 5 ans
13,6 % (n=23) en Unité de soins intensifs
12 % (n=14) transplantations hépatiques (36 dans le monde 2/06)
1 décès (9 dans le monde 2/06)
Evolution connue pour 180 enfants:
. 148 favorable
. 31 en cours de traitement

Semaine 39: du 27 septembre au 3 octobre 2021

Semaine 21: du 23 au 29 mai 2022

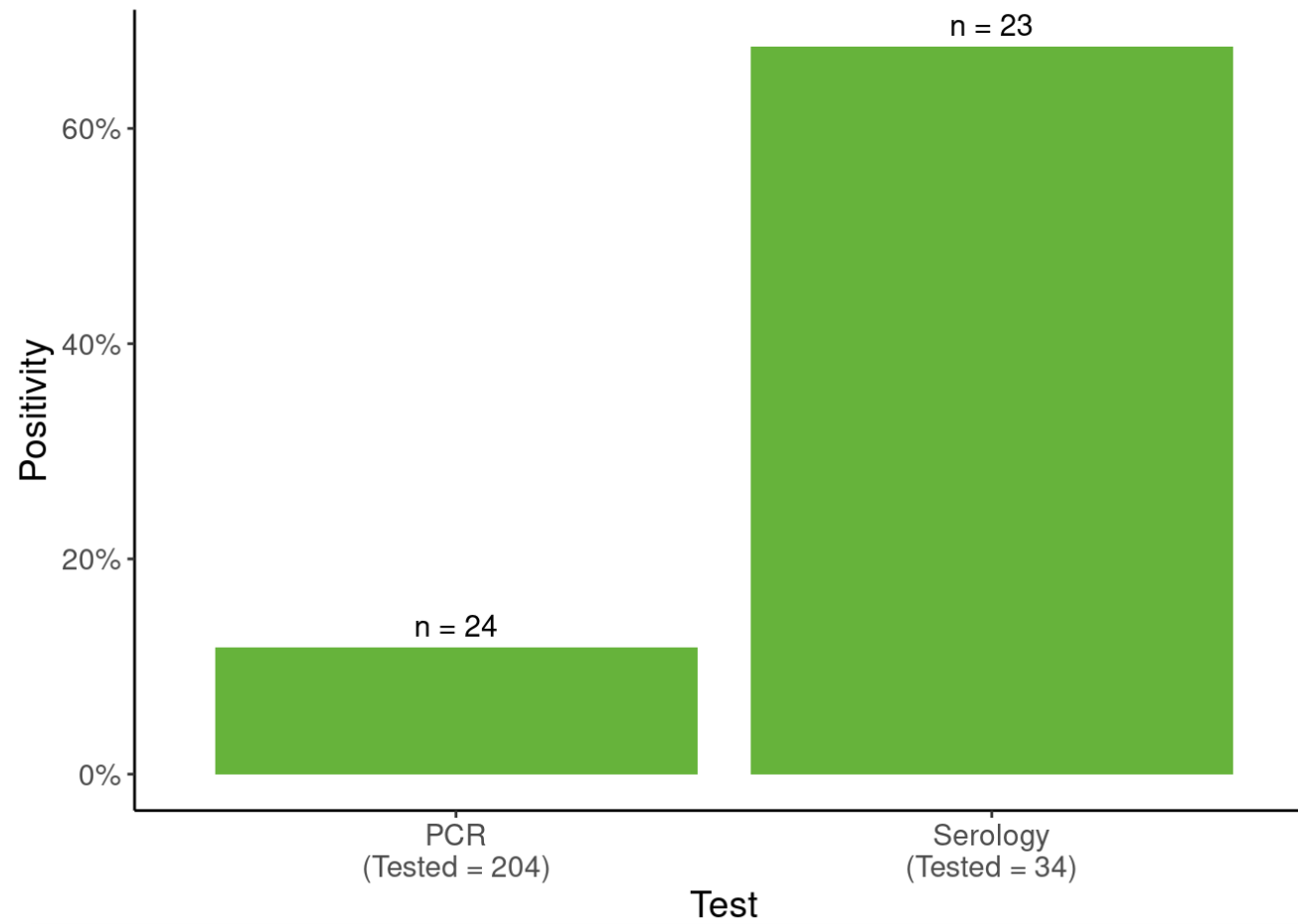
Adenovirus test positivity (*) by specimen type



Tests pour adénovirus (20/05/22)
181 cas testés
Positifs dans 60 % des cas (sur 110 testés)
Plus forte positivité dans le sang

Sérotypage effectué dans 4 cas:
Sérotypage 40 (1), 41 (2), autre (1)

SARS-CoV-2 testing (*)

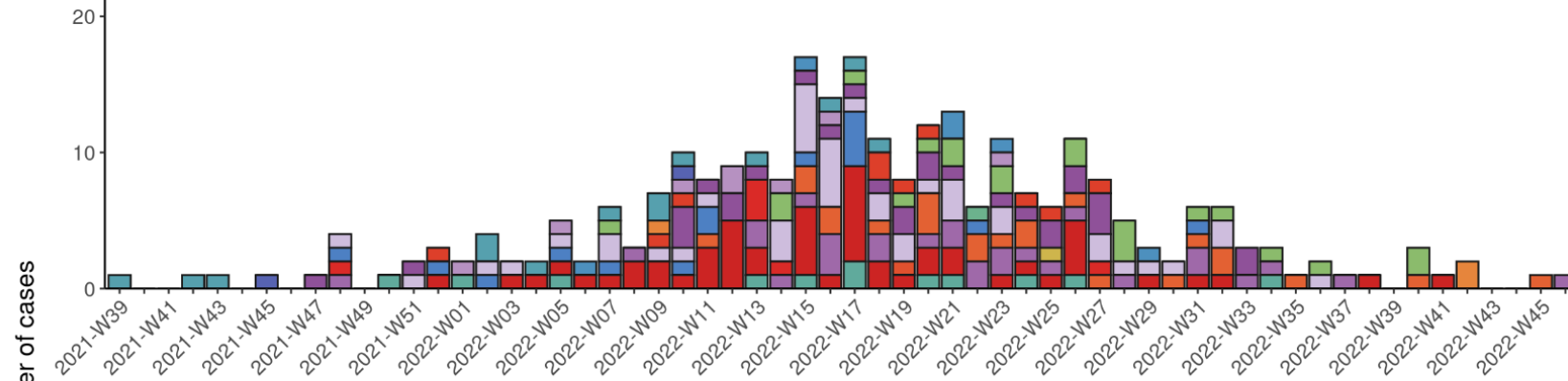


Données ECDC 24 novembre 2022

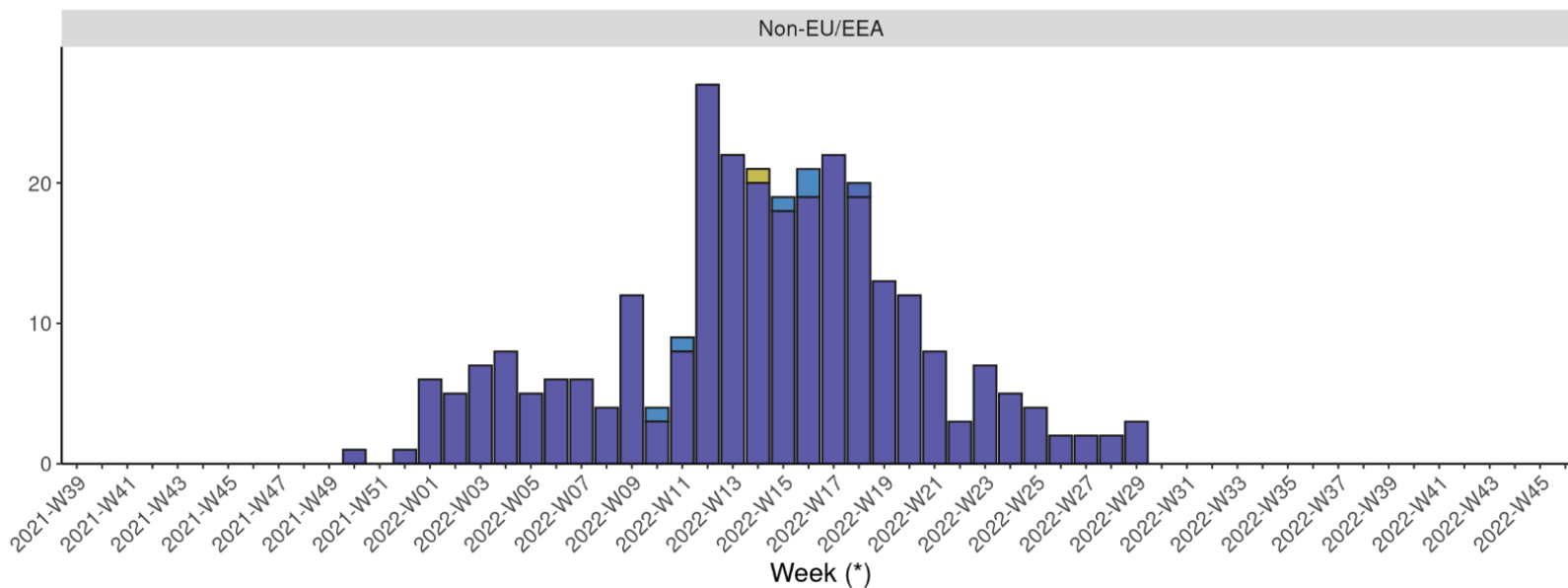
- 572 cas chez enfants < 18 ans dans 22 pays d'Europe + UK
- Principalement UK (280) , Espagne (54), Italie (50), Pays Bas (16), Belgique (14), Portugal (28), Autriche (6), France (10), Grèce (21) , Luxembourg (1), Pologne (23)
- 75, 5 % des cas < 5 ans
- 27 % (n=100) en Unité de Soins Intensifs
- 7,5 % (n=24) transplantations hépatiques /pour 320 enfants avec évolution connue
- Evolution connue pour 405 enfants:
 - 7 décès



Données ECDC 24 novembre 2023



Non-EU/EEA

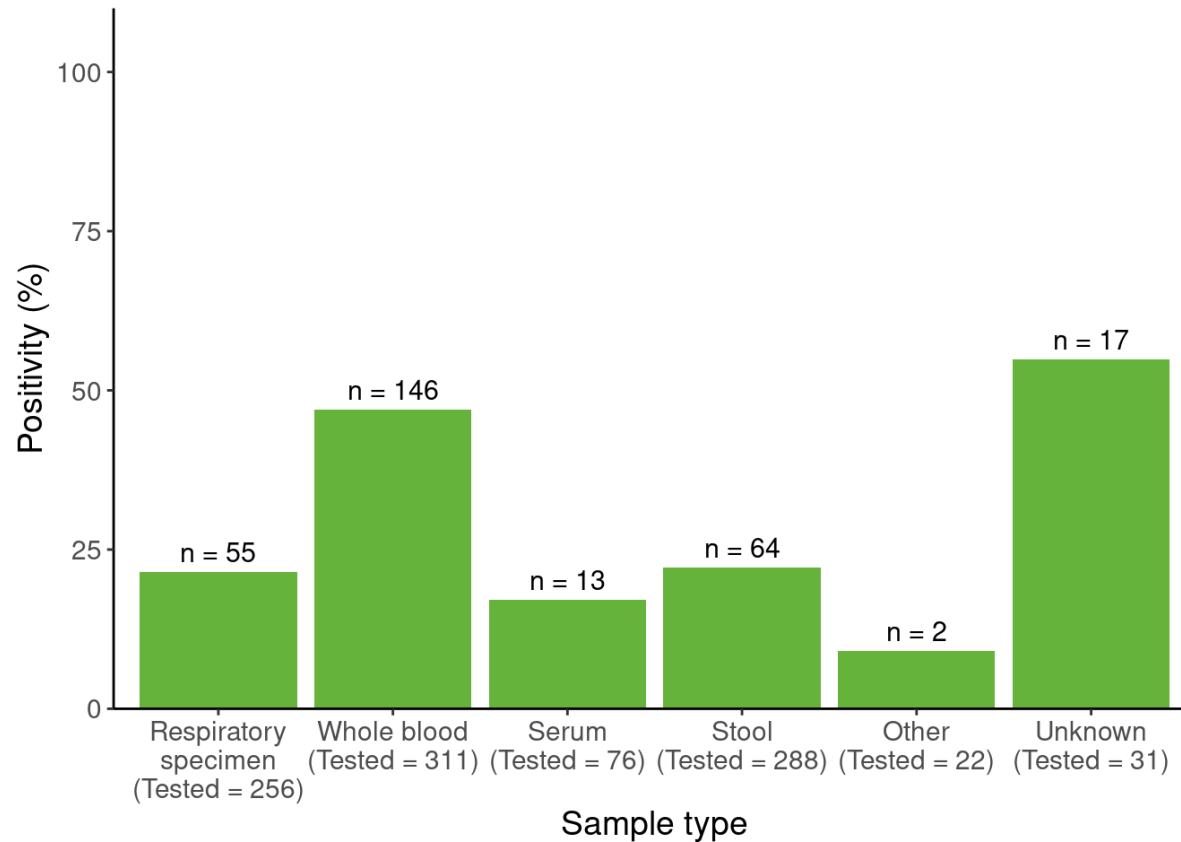


Situation update, 31 May 2022



- Etiologie encore inconnue
 - Adénovirus retrouvé dans 75 % des cas testés au Royaume Uni
 - Mais l'adénovirus n'est pas habituellement associé à des cas aussi graves chez des enfants bien portants
 - Sévérité inhabituelle d'une infection à adénovirus (habituellement bénigne)
 - Dette immunitaire ?
 - Co-infection avec Sars CoV- 2 ?
 - Complication d'une infection antérieure par le Sars CoV- 2 ?
- Cas rares et sporadiques, non liés
- Pas de lien avec le vaccin COVID-19 (majorité des enfants non vaccinés)
- Pas d'évidence pour une transmission interhumaine

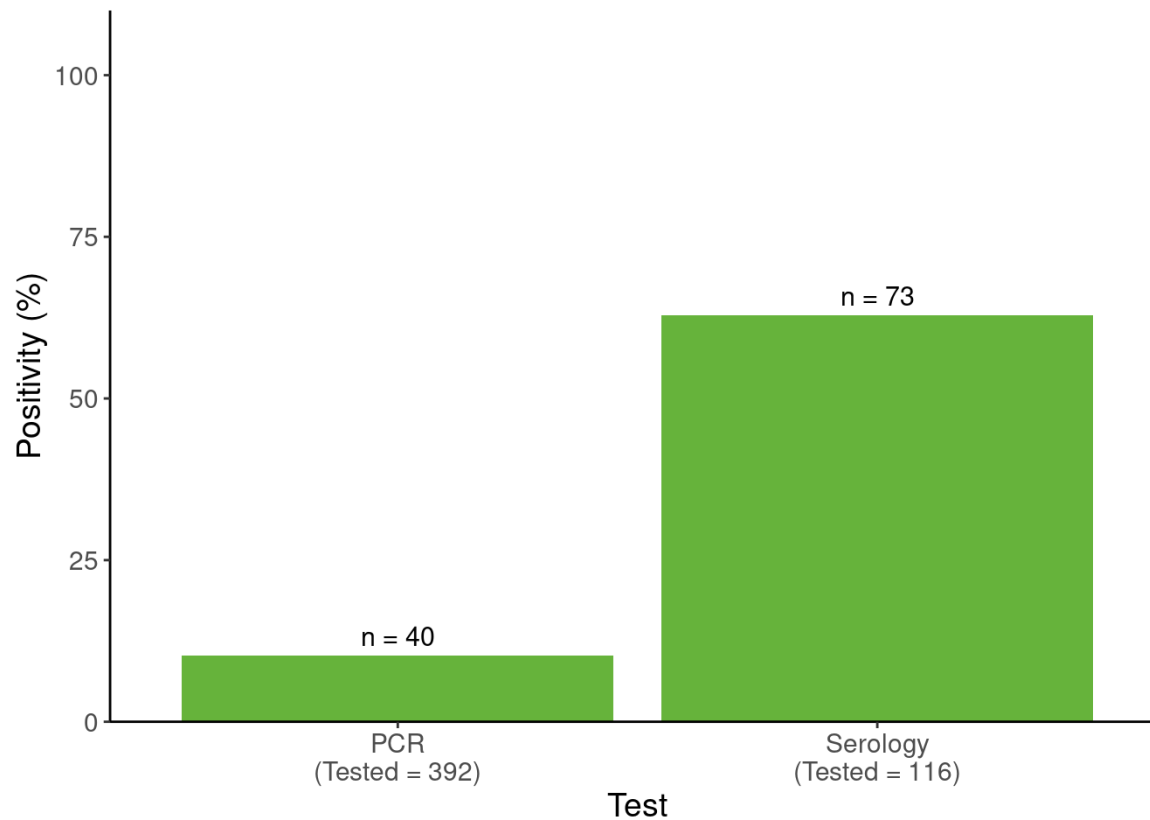
Adenovirus test positivity (*) by specimen type



Tests pour adénovirus (20/05/22)
457 cas testés
Positifs dans 51,6 % des cas
Plus forte positivité dans le sang

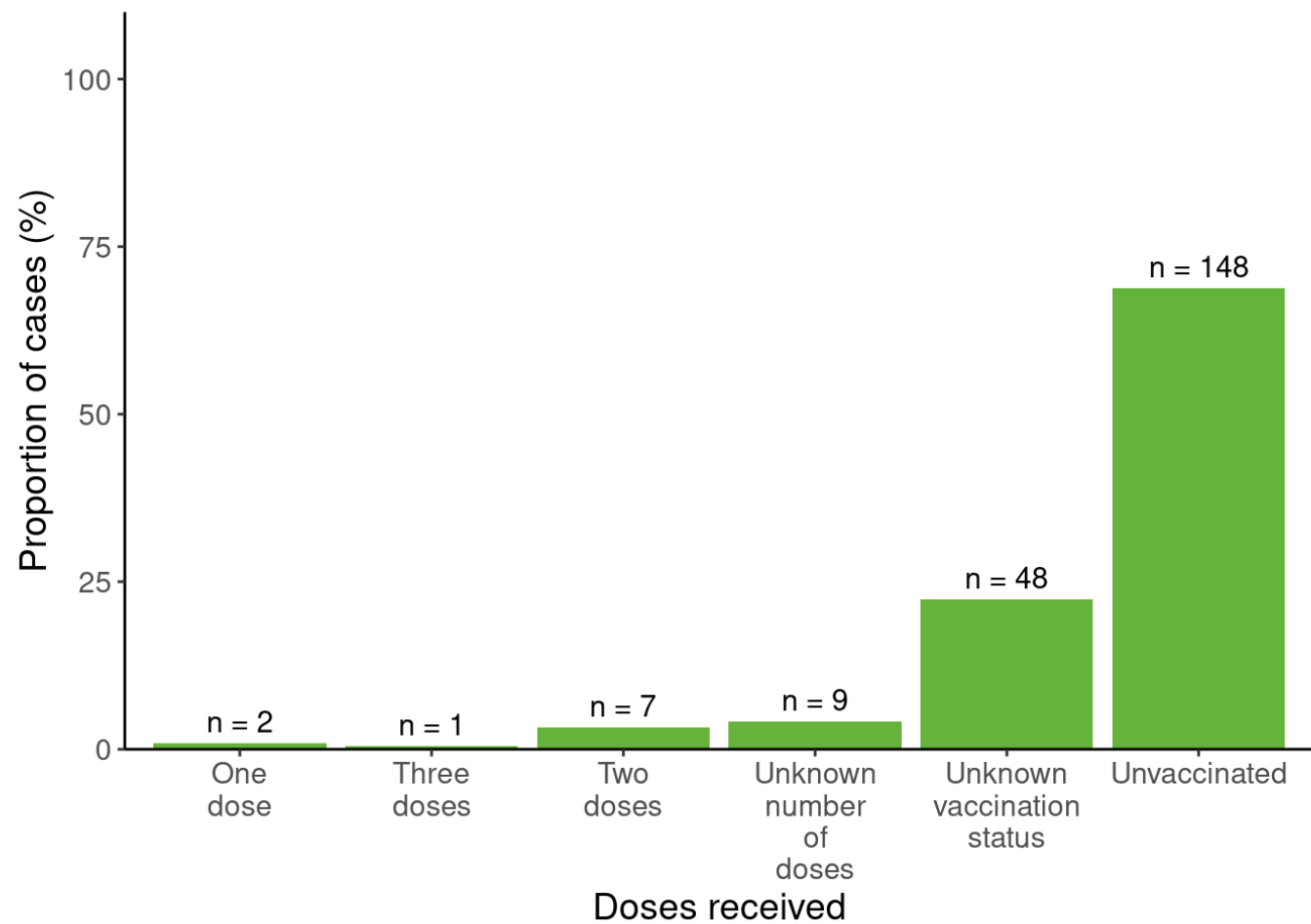
Sérotypage effectué dans 4 cas:
Sérotype 40 (1), 41 (2), autre (1)

SARS-CoV-2 testing (*)



Parmi les the 73 enfants avec une sérologie positive SARS-CoV-2,
- 21 (28.8%) avaient un résultat positif pour l'adénovirus sur un échantillon
- 48 (65.8%) un résultat positif pour un autre pathogène.

SARS-CoV-2 current vaccination status





Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children - Multi-country

WHO working case definition

- **Confirmed case:** Not available at present
- **Probable case:** A person presenting with an acute hepatitis (non hepatitis A-E¹) with serum transaminase >500 IU/L (AST or ALT), who is 16 years and younger, since 1 October 2021
- **Epidemiologically linked:** A person presenting with an acute hepatitis (non hepatitis A-E¹) of any age who is a close contact of a probable case, since 1 October 2021

¹ If hepatitis A-E serology results are pending, but other criteria are met, these can be reported and will be classified as “pending classification”. Cases with other explanations for their clinical presentation are discarded. Delta testing is not required, as it is only undertaken in persons who are HBsAg positive to establish presence of co-infection.



Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children - Multi-country

- Au 8 juillet 2022
 - 1 010 cas probables ont été rapportés par 35 pays dans [cinq régions OMS](#), sans qu'il ne soit possible de savoir s'ils représentent un excès de cas ou s'il s'agit du nombre habituel de cas dans la plupart des pays.
 - 22 décès
- [Aux Etats-Unis](#), les cas rapportés ne semblent pas représenter un excès par rapport aux années antérieures.

ORIGINAL ARTICLE

A Case Series of Children with Acute Hepatitis and Human Adenovirus Infection

L. Helena Gutierrez Sanchez, M.D., Henry Shiao, M.D., Julia M. Baker, Ph.D., Stephanie Saaybi, M.D., Markus Buchfellner, M.D., William Britt, M.D., Veronica Sanchez, Ph.D., Jennifer L. Potter, M.P.H., L. Amanda Ingram, M.P.H., David Kelly, M.D., Xiaoyan Lu, M.S., Stephanie Ayers-Millsap, M.P.H., Wesley G. Willeford, M.D., Negar Rassaei, M.D., Julu Bhatnagar, Ph.D., Hannah Bullock, Ph.D., Sarah Reagan-Steiner, M.D., Ali Martin, B.S., Michael E. Rogers, D.O., M.P.H., Anna M. Banc-Husu, M.D., Sanjiv Harpavat, M.D., Ph.D., Daniel H. Leung, M.D., Elizabeth A. Moulton, M.D., Ph.D., Daryl M. Lamson, B.S., Kirsten St. George, Ph.D., Aron J. Hall, D.V.M., Umesh Parashar, M.D., Adam MacNeil, Ph.D., Jacqueline E. Tate, Ph.D., and Hannah L. Kirking, M.D.

18 août 2022

- Grande Bretagne du 1er/01/22 au 1er/04/22
- 44 enfants < 10 ans
- Age médian de 4 ans (entre 1 et 7)
- Ictère 93%, Vomissements 54 %, diarrhée 32 %
- 27/30 + adénovirus (90%)
- Défaillance hépatique 6 patients (14 %)
- Pas de décès

ORIGINAL ARTICLE

Clinical Spectrum of Children with Acute Hepatitis of Unknown Cause

Chayarani Kelgeri, M.D., Michael Couper, M.B., Ch.B., Girish L. Gupte, M.D., Alexandra Brant, M.Sc., Mitul Patel, M.D., Lauren Johansen, M.B., B.S., Joseph Valampampil, M.D., Evelyn Ong, F.R.C.S., Hermien Hartog, Ph.D., M.T.P.R. Perera, M.D., Darius Mirza, M.S., F.R.C.S., Indra van Mourik, M.D., Khalid Sharif, F.R.C.S., F.C.P.S., and Jane Hartley, M.Med.Sc., Ph.D.

18 août 2022

- US
- 9 enfants
- Age médian 35 mois (entre 13 mois et 6, 5 ans)
- 89 % des enfants + pour adénovirus
- Biopsie hépatique:
 - hépatite pour 6 enfants
 - pas de mise en évidence de l'adénovirus
 - PCR adéno +pour 3 enfants (50%)
 - Séquençage: différentes souches d'adénovirus 41

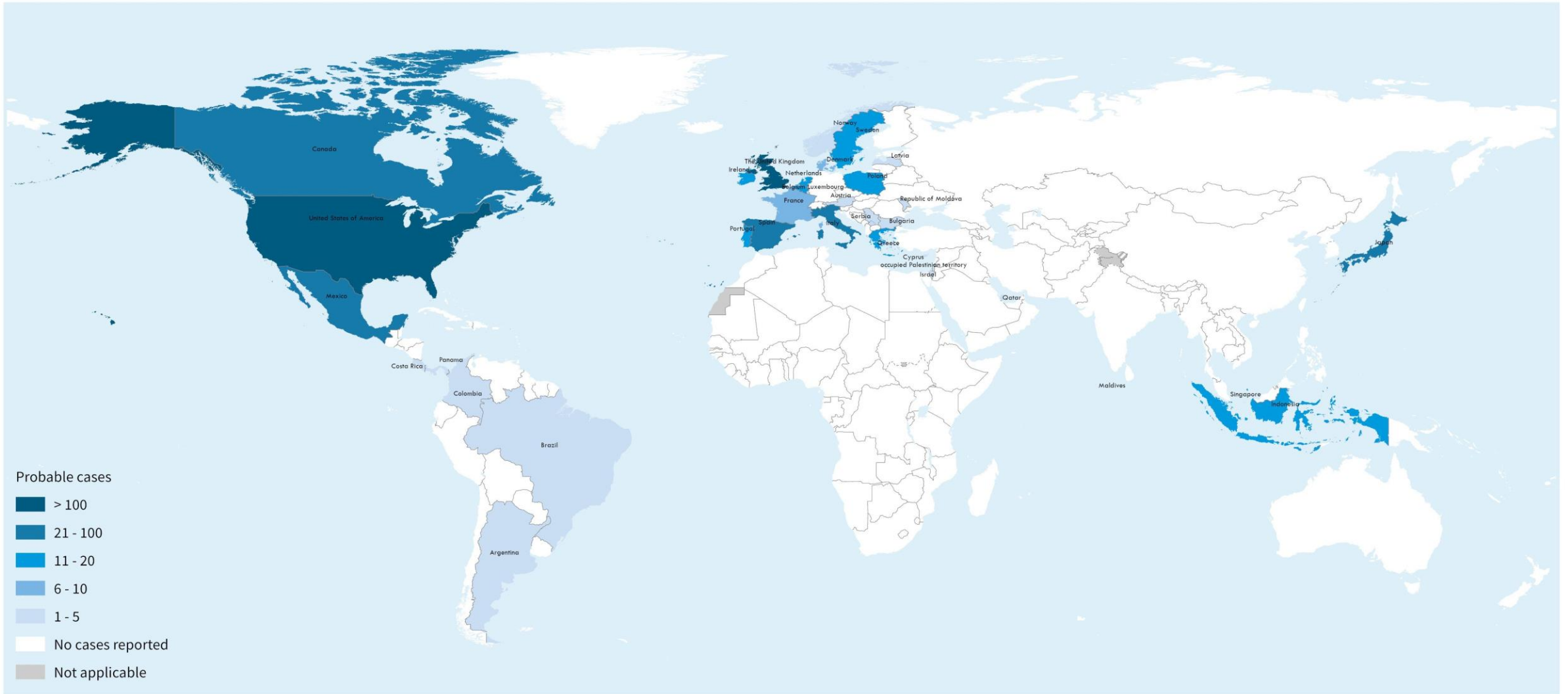
Présentations cliniques variées

- Symptômes modérés à formes graves
- Signes spécifiques: Ictère, conjonctives jaunes, urines foncées, selles pâles, encéphalopathie hépatique
- Signes non spécifiques: nausée, vomissements, perte d'appétit
- Signes systémiques: fièvre, myalgies, léthargie



Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children - Multi-country

- 1010 cas probables (et 22 décès) entre le 5 Avril et le 8 juillet 2022
- Evolution le plus souvent favorable sous traitement
- Transplantation hépatique pour 46 enfants avec cas probables (5%)
- 48% des cas probables en Europe (484 cas dans 21 pays)
 - 272 cas (27% des cas): Grande Bretagne et Ireland du Nord
 - USA (n=435, 334 cas (33% des cas))
 - Western Pacific Region (n=70), South-East Asia Region (n=19) and Eastern Mediterranean Region (n=2)



The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

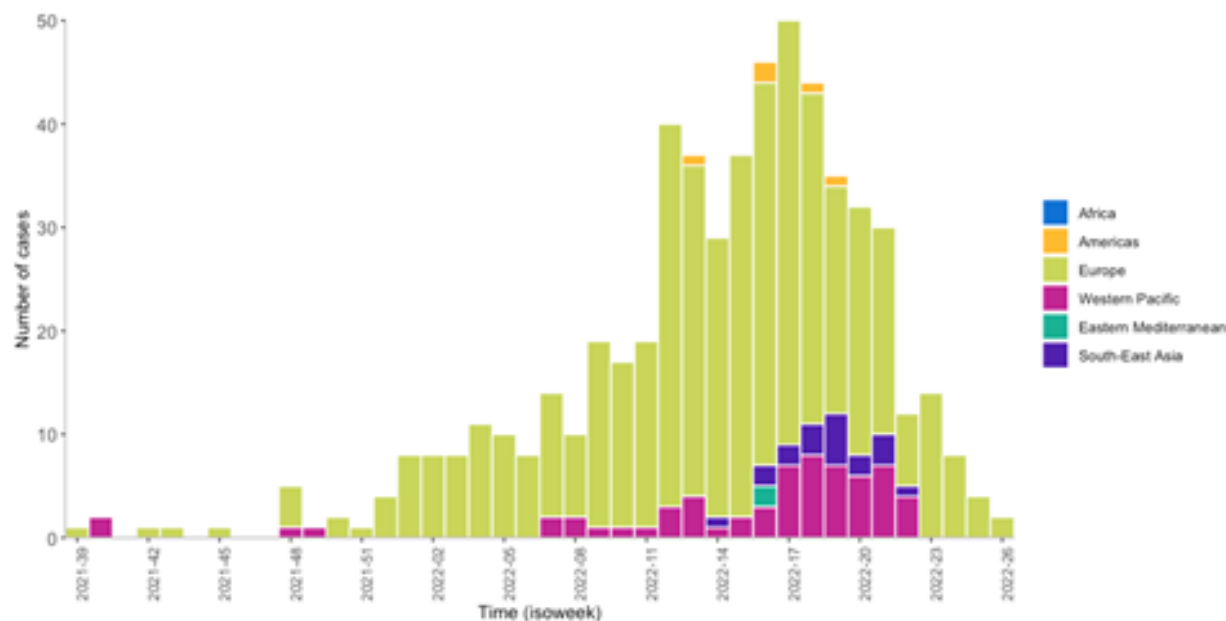
Data Source: World Health Organization
 Map Production: WHO Health Emergencies Programme
 Map Date: 12 July 2022

Table 1. Distribution of probable cases of severe acute hepatitis of unknown aetiology in children by WHO Region since 1 October 2021, as of 8 July 2022, 5 PM CEST

WHO Region	Probable cases	Cases requiring liver transplants	SARS-CoV-2 positive by PCR (Number of positive cases)	Adenovirus positive by PCR [‡] (Number of positive cases)	Adenovirus type 41 (Number of positive cases)	Deaths
Americas	435	24	18	9	1	13
Eastern Mediterranean	2	0	Not available	1	Not available	1
Europe	484	22	54	193	30	2
Southeast-Asia	19	0	Not available	Not available	Not available	6
Western Pacific	70	0	6	6	0	0
Cumulative*	1010	46	78	209	31	22

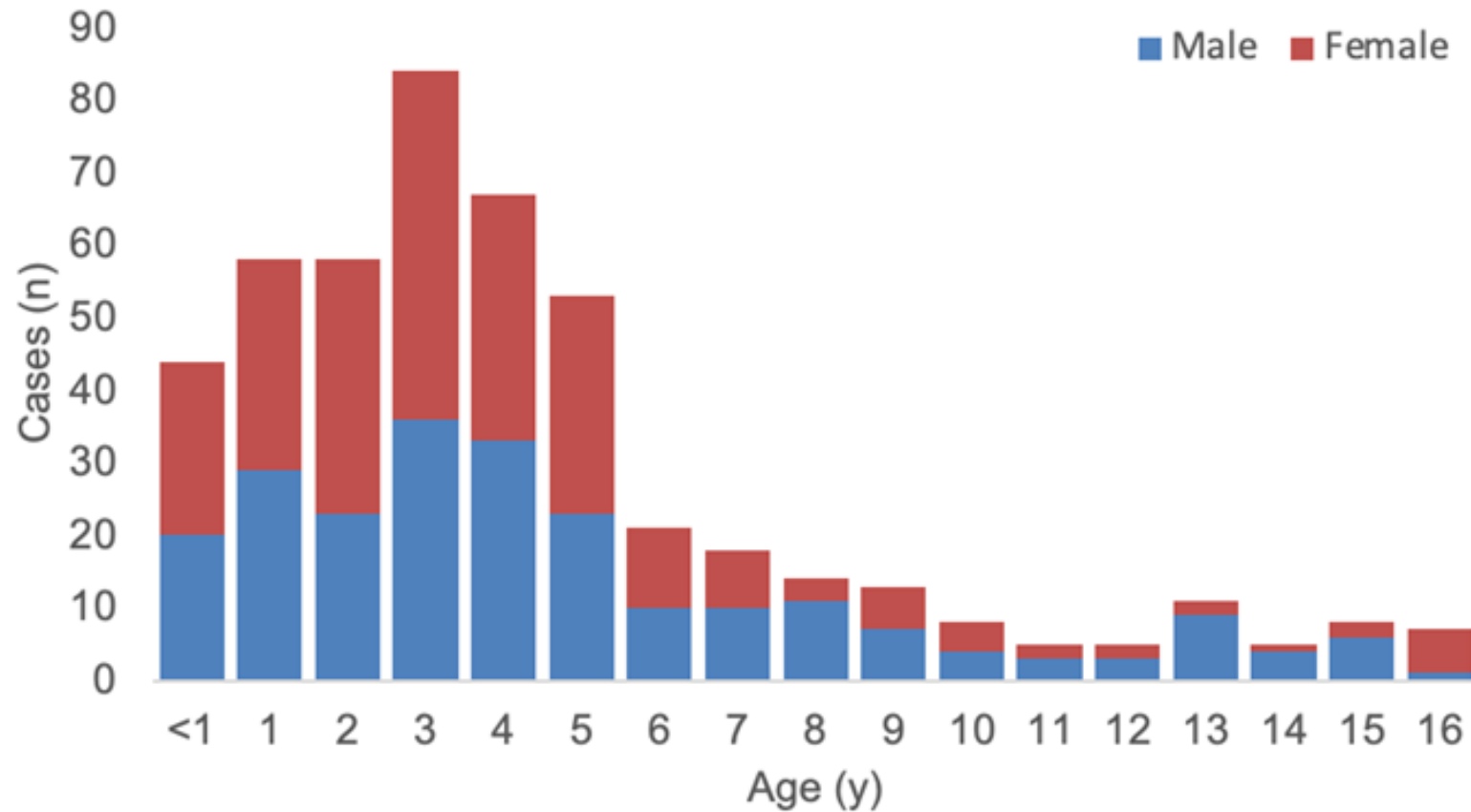
*The information included in this table contains data notified under IHR (2005), including from The European

Figure 2. Epidemiological curve of probable cases of severe acute hepatitis of unknown aetiology with available data, by week, by WHO region, as of 8 July 2022 (n=571), 5 PM CEST



Note: Figure 2 includes cases for which dates of symptom onset, hospitalization, or notification were reported to WHO (n= 571). The date of symptom onset was used when available (n=384). If unavailable, the week of hospitalization (n=163), or the week of notification (n=24), was used.

Figure 3. Age and gender distribution of reported probable cases of severe acute hepatitis of unknown aetiology with available data, as of 8 July 2022 (n=479) 5 PM CEST




Hépatites aiguës pédiatriques d'origine inconnue

A télécharger

- Définition de cas
- [Conduite à tenir](#)
- Questionnaire clinique et biologique



 Rechercher une actualité, une publication, un document...

[AZ Index](#)

 L'info accessible à tous

Maladies et traumatismes >

Déterminants de santé >

La santé à tout âge

Coronavirus (COVID-19)

 Publications

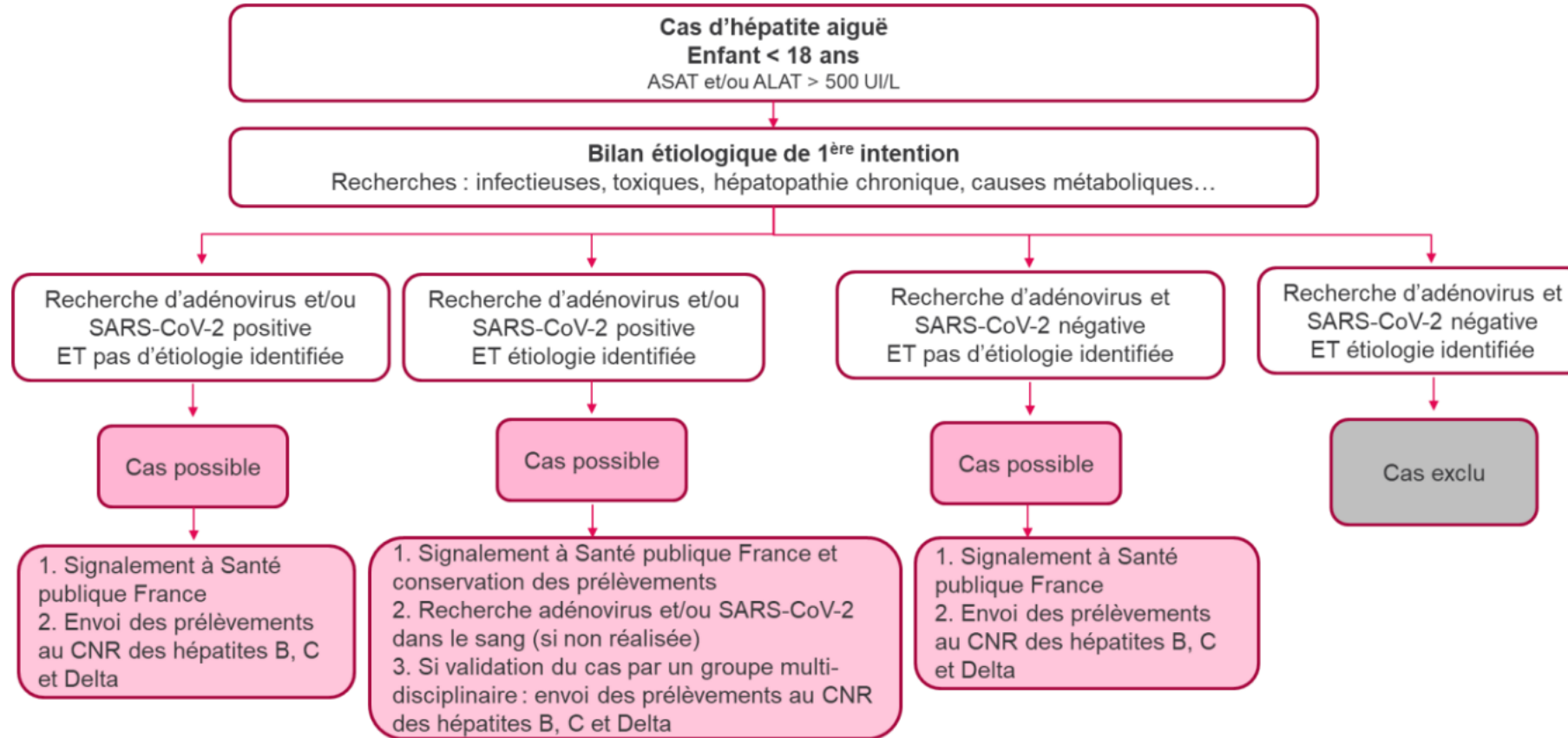


En France 23/05/2022

4 centres de transplantation hépatique pédiatrique
(Bicêtre, Necker, Lyon, Marseille)

Définition de cas pour l'investigation de cas pédiatriques d'hépatite aiguë "d'étiologie inconnue"

(23/05/2022)



En France 26/10/2022

4 centres de transplantation hépatique pédiatrique
(Bicêtre, Necker, Lyon, Marseille)



Définition de cas pour l'investigation de cas pédiatriques d'hépatite aiguë "d'étiologie inconnue"

(23/05/2022)

Dix cas possibles ont été signalés depuis le 3 mai 2022

- 4 filles et 6 garçons âgés de 2 mois à 14 ans avec un tableau d'hépatite aiguë entre le 1er janvier et le 7 juillet 2022.
- 6 enfants présentaient au moins un examen microbiologique positif à Adenovirus associé ou non à une maladie sous-jacente connue ou en cours d'exploration
- 1 enfant présentait une infection à SARS-CoV-2
- 3 enfants avec aucune étiologie n'était retrouvée lors du bilan initial recommandé.
- Aucun de ces enfants n'a été transplanté et aucun n'est décédé.
- Pour 4/10 enfants, les analyses complémentaires réalisées (analyses de métagénomique) n'ont pas permis d'identifier un autre agent pathogène qui aurait pu provoquer une hépatite aiguë.

En France 26/10/2022

4 centres de transplantation hépatique pédiatrique
(Bicêtre, Necker, Lyon, Marseille)



Définition de cas pour l'investigation de cas pédiatriques d'hépatite aiguë "d'étiologie inconnue"

(23/05/2022)

La majorité des signalements reçus par Santé publique France concernait

- concernaient des enfants présentant des pathologies sous-jacentes connues ou en cours d'exploration et
- ne correspondaient donc pas à la définition de cas en lien avec le signal international.
- Ces données étaient différentes de celles observées au Royaume-Uni où les enfants présentant une hépatite aiguë étaient, pour la majorité, en bonne santé par ailleurs.

Sur l'avis des experts hépato-pédiatres, hépatologues et virologues ayant participé au groupe de travail et aux réunions multidisciplinaires, les cas ayant été rapportés par le circuit de signalement, ne représentaient pas un événement inhabituel en France.

En France 26/10/2022

4 centres de transplantation hépatique pédiatrique
(Bicêtre, Necker, Lyon, Marseille)



Définition de cas pour l'investigation de cas pédiatriques d'hépatite aiguë "d'étiologie inconnue"

(23/05/2022)

Face à l'absence d'excès de cas identifié en France et à la diminution très importante du nombre de cas signalés par le Royaume-Uni depuis le mois de juin 2022, ce circuit spécifique de signalement des cas est suspendu depuis le 01/10/22.

Poursuite de la surveillance syndromique et les liens avec les partenaires hépato-pédiatres, hépatologues et virologues sont maintenus pour détecter tout signal inhabituel.

COVID-19 en pédiatrie – Lien avec Hépatites?

- **Adénovirus: coïncidence?**
- 41F=infection banale, commune, cycle épidémique EDV
- **Dette immunitaire?**
- **Co-infection ? Sars-CoV-2..., pic Omicron..**
- **Manifestation MIS-C?**

Traitements?

Pas de recos, experts:

- cidofovir? +/-
- Corticoïdes : ++

THE LANCET Gastroenterology & Hepatology

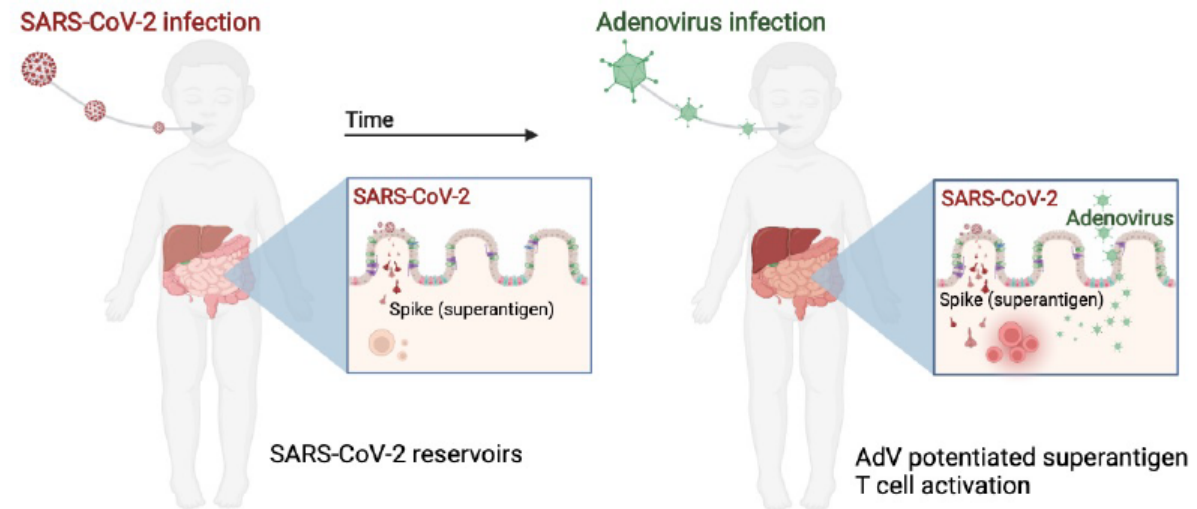


Figure 1. Hypothesis of AdV potentiated SARS-CoV-2 superantigen-mediated pathology in severe, acute hepatitis. Following infection with SARS-CoV-2 virus, viral reservoirs have been reported and could over time lead to repeated super-antigen mediated immune cell activation as shown in Multisystem inflammatory syndrome, MIS-C. If such viral reservoirs are present and a child is subsequently infected with AdV, this superantigen-mediated effect could be much more pronounced and potentially give rise to immunopathology such as the recently reported acute, severe hepatitis which is why evidence of such immunopathology should be investigated in these cases.

Rôle des mycotoxines ?

ACUTE HEPATITIS OF UNKNOWN ORIGIN IN CHILDREN

Recent hepatitis outbreak in children may have a foodborne toxin as its cause

Roland Salmon, ¹ Stephen Palmer²

Lettre BMJ 2022:377

Cause de ces hépatites non élucidée

Rôle des mycotoxines contenues dans des aliments qui auraient été consommés par les jeunes enfants (lait, jus de pomme, concentré de tomates, noisettes, cacahuètes....)?

Souligne l'importance de réaliser une investigation rapide sur place (visite du cas index et enquête des cas au domicile) avec des questionnaires standardisés pour élucider le/les causes/s possible

En conclusion: Hépatites aiguës pédiatriques

- « Epidémie » semble s'être arrêtée
- Etiologie non élucidée
- Réactivité des systèmes d'alerte et de surveillance au niveau national, européen et mondiale, portée par l'expérience de la pandémie de COVID-19
- A suivre....