

Prise en charge de l'hépatite C chronique chez l'enfant

Pauline Van Gyseghem, Etienne Sokal (1)

Management of chronic hepatitis C in children

With about 11 million children suffering from chronic hepatitis C infection worldwide, hepatitis C remains a major concern in pediatrics. In children, the main source of transmission is vertical, from the mother to the child around birth. Overall, 80% of infected children will develop a chronic infection, with about 1-2% evolving into hepatic cirrhosis. Pediatric treatments aim to eradicate the virus in order to reduce the transmission risk and prevent tissue damage in the long-term. Classical treatments based on pegylated interferon and ribavirin allow sustained virologic response to be achieved in about 45 to 95% of cases (1). In adults, new direct-acting antiviral (DAA) regimens have been approved in recent years and are now being used in the first-line setting. The first successful study that tested their efficacy in a pediatric population reported a sustained virological response in 97 to 100% of cases (2). If this rate is confirmed in other ongoing studies, disease eradication in the pediatric population should be feasible, enabling us to eradicate the virus reservoir, a latent source of new contaminations and chronic liver diseases.

KEY WORDS

Hépatite C, pédiatrie, traitement, agents antiviraux directs

Avec environ 11 millions d'enfants porteurs chroniques de l'affection dans le monde, l'hépatite C demeure une préoccupation importante en pédiatrie. Chez les enfants, la principale source de transmission est verticale de la mère à l'enfant autour de la naissance. 80% des enfants infectés développeront une infection chronique et parmi eux, 1 à 2% évolueront vers la cirrhose. Le but des traitements en pédiatrie est d'éradiquer le virus pour réduire les risques de transmission et prévenir les dommages tissulaires au long cours. Les traitements classiques à base d'Interféron Pégylé et de Ribavirine permettent d'obtenir une éradication durable du virus dans 45 à 95 % des cas (1), mais ne sont plus d'actualité en raison de l'apparition des agents à action directes, bien plus efficaces et dénués d'effets secondaires. Chez l'adulte, ces nouvelles thérapies (DAA) ont été approuvées depuis quelques années et sont maintenant utilisées en première ligne. Deux études ayant testé leur efficacité dans une population pédiatrique ont rapporté un taux d'éradication durable dans 97 à 100% des cas. Avec un tel taux de guérison, l'éradication de la maladie dans la population pédiatrique est envisageable et permettrait de supprimer ce réservoir, source de nouvelles contaminations et de maladies chroniques du foie.

Que savons-nous à ce propos ?

- Le but des traitements en pédiatrie est d'éradiquer le virus de façon durable
- Les traitements classiques à base d'Interféron Pégylé et de Ribavirine comportent d'importants effets secondaires en plus de ne fournir qu'une réponse suboptimale
- De nouvelles thérapies à base d'agents antiviraux directs ont récemment été approuvées et recommandées chez les adultes

Que nous apporte cet article ?

Cet article évoque les thérapies actuelles et discute de l'intérêt des nouveaux agents antiviraux directs dans la prise en charge de l'hépatite C chronique chez l'enfant.

What is already known about the topic?

- The goal of pediatric treatment is to eradicate the virus in a sustainable manner.
- Conventional treatments based on pegylated interferon and ribavirin are associated with significant side effects, in addition to providing only a suboptimal response.
- New therapies with direct antiviral agents have recently been approved and are recommended in adults

What does this article bring up for us?

This article discusses current therapies and the value of new direct antiviral agents in the management of chronic hepatitis C in children.

INTRODUCTION

L'hépatite C est une inflammation du foie causée par le virus de l'hépatite C (HCV). Dans la population pédiatrique des pays développés, celui-ci se transmet principalement par voie verticale de la mère à l'enfant autour de la naissance et minoritairement par voie horizontale par du matériel ou des dérivés sanguins contaminés. Une partie des enfants infectés chroniquement évolueront vers une cirrhose ou un hépatocarcinome, eux-mêmes sources de décès. Cette évolution péjorative et la contagiosité de la maladie en font un véritable problème de santé publique. Pour ces raisons, la recherche de nouveaux traitements sûrs et efficaces visant une éradication complète du virus reste un domaine d'intérêt majeur actuellement.

ÉPIDÉMIOLOGIE

De nos jours, on compte entre 130 et 150 millions d'individus infectés chroniquement par le virus de l'hépatite C (3) et 3 à 4 millions de personnes sont nouvellement infectées chaque année dans le monde (4). Parmi les personnes infectées de manière chronique, 11 millions (7,3 à 8,5%) sont des enfants de moins de 15 ans (3).

La prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C (HCV) dans la population pédiatrique varie selon les pays, elle est de 0,05 à 0,36 % (5) dans les pays occidentaux et de 1,8 à 5,8% dans les pays en voie de développement. Une autre répartition géographique est celle des génotypes du virus : le 1 (46,2% des infections HCV) est le plus fréquemment retrouvé en Amérique du nord et en Europe, le 3 (30,1% des infections HCV) est présent en majorité dans le sud de l'Asie, le 2 (9,1%) principalement dans l'est de l'Asie. Le 4 (8,3%) est plus prévalent dans le nord de l'Afrique et au Moyen-Orient, le 6 (5,4%) dans l'est de l'Asie et le 5 (<1% des infections HCV) est surtout présent dans le sud et l'est de l'Afrique Subsaharienne (3).

LE VIRUS

Le virus de l'Hépatite C est un virus qui se transmet par voie parentérale et qui appartient à la famille des Flaviviridae. Il s'agit d'un virus à ARN monocaténaire, linéaire de polarité positive et contenu dans une enveloppe. Les protéines issues de sa réplication sont réparties en deux groupes : les protéines structurales, telles que la protéine du core ou les protéines E1 et E2 de l'enveloppe, et les protéines non structurales (NS) NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B (6).

Il existe une grande variabilité au sein du génome du virus de l'hépatite C, on distingue ainsi 6 génotypes principaux définis par les numéros de 1 à 6. Lors du diagnostic, l'identification du génotype du virus en cause est importante car celui-ci va déterminer la réponse à certains traitements antiviraux.

La réplication du HCV a lieu principalement dans les hépatocytes mais elle peut également se faire dans des sites extra-hépatiques comme les cellules mononuclées

du sang périphérique. Celle-ci passe par la génération d'un brin ARN négatif et complémentaire à celui du virus. Si ce brin négatif est détecté dans un prélèvement, cela signe une infection active (6).

TRANSMISSION

Chez les enfants la transmission du virus se fait essentiellement par transmission verticale de la mère à l'enfant autour de la naissance et plus rarement par du matériel ou des dérivés sanguins contaminés administrés par voie parentérale. La transmission verticale est la première source d'infection par l'HCV dans les pays développés tandis que dans les pays en voie de développement, les enfants sont majoritairement contaminés par transmission horizontale (7,8).

En cas de transmission verticale, l'élimination spontanée est plus fréquente pour les génotypes viraux 3 ou 4, alors que pour le génotype 1 l'infection évoluera plutôt vers une forme chronique de la maladie (9).

Pour les mères porteuses du virus, le risque de transmission verticale est d'environ 6%, mais il augmente si la charge virale est > 600 000UI/mL au moment de l'accouchement. Les autres facteurs augmentant ce risque sont : une coinfection avec le virus de l'immuno-déficience humaine (HIV), une épisiotomie lors de l'accouchement, une rupture prolongée de la poche de eaux, une anoxie foetale péri-natale,... (4,10). Lors de l'accouchement, la réalisation d'une césarienne ne réduit pas les risques de transmission. Par après, les mères peuvent allaiter sans risque de transmettre le virus à leur enfant (11).

CLINIQUE

Le temps d'incubation de l'infection par le HCV (soit le temps entre le contact initial avec le virus et le développement de l'inflammation hépatique) varie de 2 à 6 mois semaines (3). Une hépatite C chronique se définit comme l'infection active par le virus de l'hépatite C dont l'ARN reste détectable au-delà de 6 mois.

Chez les jeunes enfants, le taux d'élimination spontanée du virus HCV peut atteindre 20 à 40% des cas quel que soit le mode de transmission (8). Cette élimination spontanée survient majoritairement avant l'âge de 3 ans et très rarement après l'âge de 7 ans (8,12).

Parmi les enfants infectés chroniquement, 75% ne développent pas de symptômes de l'infection et 15% présentent des signes aspécifiques tels que de la fatigue ou de l'anorexie (3). Au niveau hépatique, les taux d'enzymes restent généralement dans des valeurs normales ou sont légèrement augmentés et une hépatomégalie n'est retrouvée que chez 10% des enfants porteurs d'une infection chronique par le HCV (13).

Les enfants souffrant d'une hépatite chronique peuvent développer progressivement une fibrose hépatique dans l'enfance, une hépatite active sévère dans 1 à 6% des cas et une cirrhose dans 1 à 2 % des cas (14,15). La gravité des dégâts hépatiques est corrélée à l'âge du patient au

moment de l'infection et à la durée de celle-ci (15).

La progression de la maladie vers la cirrhose se fait plus rapidement en cas d'infection chez l'enfant par un HCV de génotype 1a, de coinfection virale par le HIV ou le virus de l'hépatite B (HBV) et en cas d'infection transmise de façon verticale. Les autres facteurs pouvant influencer négativement l'évolution de l'hépatite C chronique sont : une consommation alcoolisée concomitante, une stéatose hépatique détectée à la biopsie, la présence d'une maladie hématologique avec surcharge en fer ou d'un cancer (3).

Chez les enfants, la progression de la maladie vers la fibrose hépatique puis la cirrhose se fait plus lentement que chez les adultes, sans doute en partie en raison de l'absence de facteurs de risques concomitants (16). Les patients cirrhotiques sont à risque de développer un hépatocarcinome 20 à 30 ans après l'infection (16).

L'hépatite C chronique a aussi un impact sur la qualité de vie des patients et provoque beaucoup de stress et d'anxiété pour l'entourage. Elle peut également être liée à des troubles de l'apprentissage et des déficits cognitifs (17).

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'hépatite C repose sur la détection des anticorps anti-HCV par immuno-marqueurs et par détection de l'ARN viral par PCR.

La PCR pour l'ARN viral devient positive entre 1 à 2 semaines après le début de l'infection tandis que la détection des anticorps n'apparaît qu'après 6 à 8 semaines. Au stade précoce de l'infection c'est donc la détection de l'ARN viral par PCR qui permet de poser le diagnostic. Une fois les anticorps anti-HCV formés, ceux-ci persistent et ne permettent pas de différencier une infection active par l'HCV d'une infection ancienne. Cette distinction se fera à l'aide de la détection ou non de l'ARN viral par PCR, cette dernière se négativant soit spontanément soit à la suite du traitement (18).

Pour le diagnostic d'infection verticale, le dosage des anticorps HCV n'est pas approprié chez les enfants avant 18 mois en raison du passage transplacentaire des anticorps anti-HCV maternels (19). Le diagnostic peut se faire par PCR chez le sujet plus jeune, mais en pratique, cette recherche n'est pas recommandée à cet âge (19).

La réalisation systématique d'une biopsie pour déterminer le degré d'atteinte hépatique n'est pas recommandée chez les enfants.

TRAITEMENTS

Il n'existe pas, à l'heure actuelle de vaccin pour prévenir l'infection par le virus HCV.

La prévention de l'infection verticale fait partie de la stratégie de l'OMS dans son plan 2030 d'éradication de l'hépatite C, et inclut le traitement des femmes et adolescentes en âge de procréer qui sont porteuses du virus (20).

La phase aiguë de l'infection par le HCV étant très souvent asymptomatique et le virus pouvant encore être éliminé spontanément, il n'y a pas d'indication de traitement pour l'hépatite C aiguë. La recherche de nouvelles thérapies se concentre donc essentiellement sur le traitement de l'infection chronique (4).

En pédiatrie, le but des traitements est d'éradiquer le virus du foie et des sites extra-hépatiques et d'atteindre une réponse virologique durable (ou Sustained Virological Reponse- SVR) qui se traduit par un ARN viral indétectable à 12 ou 24 semaines (21). Cela permet de réduire les risques de transmission et de prévenir les dommages tissulaires au long cours.

Etant donné les bénéfices potentiels du traitement, il n'est pas recommandé d'attendre l'âge adulte pour débiter une thérapie contre le HCV. La réponse au traitement pourrait même être supérieure à celle observée chez l'adulte pour les mêmes protocoles. Cela est sans doute dû à l'absence de facteurs de moins bon pronostic tels que l'alcool, la présence d'autres maladies hépatiques ou de fibrose constituée. La décision de commencer à traiter peut être envisagée plus rapidement si une augmentation des enzymes hépatiques ou une fibrose est constatée (16).

Historiquement, le premier traitement pédiatrique de l'hépatite C reposait sur l'Interféron en monothérapie pendant 24 à 48 semaines et permettait d'obtenir une SVR après 6 mois dans 70% des cas pour les génotypes favorables (2&3) et dans 15 à 36% des cas pour le génotype 1 (21,22). Par la suite, l'ajout de Ribavirine a permis d'augmenter le SVR à 80% pour les génotypes 2 et 3 et jusqu'à 53% pour le génotype 1 (21,23). L'utilisation d'Interféron Pégylé a ensuite permis d'obtenir des taux de SVR de 80 à 96% après 24 semaines (génotypes 2 et 3) et 44 à 59% après 48 semaines (génotype 1) (1,21,24,25). Si l'ARN viral n'était pas devenu indétectable par PCR après 24 semaines de traitement, il était recommandé d'arrêter celui-ci (26).

Actuellement ces traitements sont encore disponibles mais ont été abandonnés en routine (27) (28). En effet, les régimes basés sur l'Interféron comportent des effets secondaires variés et parfois fort sévères, tant sur le plan clinique (fatigue, syndrome grippal, perte de poids, arrêt de croissance, ...) que biologique (neutropénies, atteintes thyroïdienne, ...) (29). Quant à la Ribavirine, elle peut provoquer une anémie hémolytique et est également tératogène, raison pour laquelle les adolescents doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant et 6 mois après le traitement et qu'un test de grossesse est recommandé chez toute fille en âge de procréer avant de commencer à prendre le médicament (29).

De nouvelles thérapies ont été approuvées chez l'adulte et les nouveaux agents antiviraux directs (DAA) sont maintenant utilisés en première ligne. Par exemple, la combinaison Sofosbuvir et Ledipasvir permet d'atteindre une SVR dans plus de 95% des cas chez les adultes atteints d'une infection chronique par le HCV de génotype 1 (30). Les taux de SVR atteints par les DAA sont supérieurs pour les virus de génotype 1 par rapport aux génotypes 2 et 3, à l'inverse des traitements à base d'interféron.

Les DAA ciblent les protéines non structurales du virus et interfèrent avec les différentes étapes importantes à la réplication virale. Il en existe 4 classes : les inhibiteurs de protéase NS3/4A Protease comme le Glecaprevir (AbbVie), le Paritaprevir (Abbott) et le Grazoprevir (Merck), les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la polymérase NS5B tels que le Sofosbuvir (Gilead), les inhibiteurs du NS5A comme le Ledipasvir (Gilead), l'Ombitasvir (AbbVie) et le Daclatasvir (Bristol-Myers Squibb) et enfin, les inhibiteurs non nucléosidiques de la polymérase NS5B comme le Dasabuvir (AbbVie) et le Beclabuvir (Bristol-Myers Squibb) (31).

Historiquement, le Téléprévir et le Boceprevir ont été les premiers à recevoir l'approbation du « US Food and Drug Administration » en 2011 pour le traitement des adultes infectés par le génotype 1 (32), ils ont été retirés du marché en 2015 devant l'arrivée de nouveaux traitements plus sûrs et plus efficaces.

Une première étude parmi la population pédiatrique, avec l'ajout du Téléprévir au traitement classique a été interrompue de même qu'une autre qui étudiait l'ajout du Boceprevir au traitement des enfants de 3 à 17 ans, arrêtée avant le processus d'inclusion au vu de l'arrivée des nouvelles molécules et des régimes sans Interféron.

La première étude aboutie ayant testé l'efficacité des DAA chez les enfants a montré de premiers résultats remarquables. Il s'agissait d'une étude clinique sur l'efficacité de la combinaison de Sofosbuvir et Ribavirin chez les enfants de 12 à 17 ans infectés chroniquement par le HCV de génotype 2 ou 3. Après 12 semaines de traitement, une SVR de 100% a été atteinte chez les enfants porteurs du génotype 2 et une SVR de 97% chez les enfants porteurs du génotype 3 (20,24). Les effets secondaires constatés n'étaient pas différents de ceux rencontrés chez les enfants du même âge et en bonne santé (2,21) et les paramètres de pharmacocinétique et de sécurité étaient comparables à ceux retrouvés dans la population adulte (33). Une étude semblable est actuellement en cours dans une population d'enfants âgés de 3 à 11 ans (34).

Enfin, une étude utilisant la combinaison de Glecaprevir et de Pibrentasvir, présentée en novembre 2018 au congrès de l'*American Association for the Study of Liver Diseases*, a démontré un taux de succès de 100% chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans, pour tous les génotypes de 1 à 6 (35).

D'autres études ont débuté dans le but d'étudier l'efficacité et la sécurité des DAA dans des populations plus jeunes et/ou infectées par d'autres génotypes de HCV (Tableau 1).

Tableau 1. Etudes pédiatriques en cours (36)

Médicaments	Durée (semaines)	Firme	Date	Phase	Nombre de sujets	Âge des sujets (ans)	Génotype HCV
Paritaprevir Ombitasvir Dasabuvir Ribavirin Ritonavir	12 ou 24	AbbVie	Octobre 2015 à Septembre 2019	2	64	3 à 17	1a, 1b, 4
Glecaprevir Pibrentasvir	8, 12 ou 16	AbbVie	Mars 2017 à Septembre 2019	3	110	3 à 17	Tous
Ledipasvir Sofosbuvir	12	Gilead	Aout 2016 à Avril 2019	2	40	12 à 17	1 ou 4
Sofosbuvir Velpatasvir	12	Gilead	Janvier 2017 à Janvier 2020	2	200	3 à 17	Tous
Ledipasvir Sofosbuvir	12 ou 24	Gilead	Novembre 2014 à Aout 2018	2	226	3 à 17	1, 3, 4, 5, 6
Sofosbuvir	12 ou 24	Gilead	Juin 2014 à Avril 2018	2	104	3 -> 17	2 ou 3
Glecaprevir Pibrentasvir	12	AbbVie	Décembre 2017 à Décembre 2020		1000	Tous	Tous

CONCLUSION

Le développement des thérapies à base d'agents antiviraux directs est en train de révolutionner la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C chronique chez l'enfant. Le taux d'éradication obtenu chez l'adulte, confirmé dans les études pédiatriques, permet d'envisager l'éradication de cette maladie dans la population pédiatrique et de supprimer ce réservoir, source de nouvelles contaminations et de maladies chroniques du foie. Les nouvelles molécules permettent également de traiter les patients qui présentaient une contre-indication à l'égard des traitements précédents, ou qui n'ont pas répondu à ces traitements.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Si leur efficacité est confirmée, l'utilisation des thérapies à base d'agents antiviraux directs fera partie intégrante de la prise en charge de l'hépatite C chez l'enfant dans le futur.

RÉFÉRENCES

1. Wirth S, *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005; 41(5):1013-8.
2. Wirth S, *et al.* Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology*. 2017; 66(4):1102-1110.
3. Etienne Sokal, Pilar Nannini. Hepatitis C virus in children: the global picture». *Arch Dis Child*. 2017; 102(7):668-671.
4. Yen H. Pham, Philip Rosenthal. Chronic Hepatitis C Infection in Children. *Advances in Pediatrics*. 2016; 63:173-194.
5. El-Shabrawi MH, Kamal NM. Burden of pediatric hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(44):7880-8.
6. Bartenschlager R, Penin F, Lohmann V, André P. Assembly of infectious hepatitis C virus particles. *Trends Microbiol*. 2011; 19(2):95-103.
7. Pawlowska M, Domagalski K, Pniewska A, Smok B. What's new in hepatitis C virus infections. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(38):10783-9.
8. Yeung LT, To T, King SM, Roberts EA. Spontaneous clearance of childhood hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2007; 14(11):797-805.
9. Borlotti F, *et al.* Long-term course of chronic hepatitis C in children : from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology*. 2008; 134 (7):1900-7.
10. Yeung CY, Lee HC, Chan WT, Jiang CB, Chang SW. Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives. *World J Hepatol*. 2014; 6(9):643-51.
11. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Updated version; Avril 2016.
12. Jara P, *et al.* Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(3):275-80.
13. Alkhouri N, Zein NN. Hepatitis C in children and adolescents: The good, the bad, and the ugly. *Current Hepatitis Reports*. 2008 ; 7:145.
14. Granot E, Sokal EM. Hepatitis C Virus in Children: Deferring Treatment in Expectation of Direct-Acting Antiviral Agents. *Isr Med Assoc J*. 2015; 17(11):707-11.
15. Indolfi G, Guido M, Azzari C, Resti M. Histopathology of hepatitis C in children, a systematic review: implications for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015; 13(10):1225-35.
16. Ohmer S, Honegger J. New Prospects for the Treatment and Prevention of Hepatitis C in Children. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28(1):93-100.
17. Rodrigue JR, *et al.* Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 48(3):341-7.
18. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2012; 55 Suppl 1:S43-8.
19. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2002; 36 (5 Suppl 1):S106-13.
20. Organisation Mondiale de la Santé. Hépatite C. Octobre 2017 ; Aide-mémoire N°164. En ligne : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/fr/>
21. Sokal EM. Direct-acting antivirals for paediatric HCV: we got there. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14(8):452-453.
22. Jacobson K. R., Murray K., Zellos, A. & Schwarz K. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34(1):52-8.
23. European Medicines Agency. Summary of product characteristics. EMA http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000281/WC500034679.pdf
24. Druyts E, *et al.* Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(7):961-7.
25. Sokal EM, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol*. 2010; 52(6):827-31.

26. Di Bisceglie AM, *et al.* Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med.* 2008 Dec 4;359(23):2429-41.
27. Lee CK, Jonas MM. Treating HCV infection in children. *Clinical Liver Disease.* 2015; 5(1):14-16.
28. Joint panel from the American Association of the Study of Liver Disease and the Infectious Disease Society of America Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C. Septembre 2016. En ligne. <http://www.hcvguidelines.org>.
29. Sung H, Chang M, Saab S. Management of Hepatitis C Antiviral Therapy Adverse Effects. *Curr Hepat Rep.* 2011; 10(1):33-40.
30. Gane EJ, *et al.* Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology.* 2014; 146(3):736-743
31. The Hepatitis C Treatment Information Project. En ligne. <http://www.hepctip.ca/daas/>
32. Jacobson IM, *et al.* A practical guide for the use of boceprevir and telaprevir for the treatment of hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2012; 19 Suppl 2:1-26.
33. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology.* 2015; 62(3):932-54.
34. El-Guindi MA. Hepatitis C Viral Infection in Children: Updated Review. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2016; 19(2):83-95.
35. Jonas, M. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Patients with Genotypes 1-6 Chronic HCV Infection: Part 1 of the Dora Study *Hepatology* 2018; 68 S1: 2379
36. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*. En ligne. <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

AFFILIATIONS

- 1 Pr. Etienne Sokal, Service de Gastro-Entérologie Pédiatrique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

Dr. PAULINE VAN GYSEGHEM

Cliniques universitaires Saint-Luc
Pédiatrie
Avenue Hippocrate 10,
B-1200 Bruxelles
pauline.vangysegheem@student.uclouvain.be