

L'hépatite C: la prise en charge chez l'enfant

Hanaa Mostapha Badrane

Professeur d'hépatologie Institut National de foie Université de Menofeya
L'Egypte

www.aframed2017.org

AFRAMED
/ HÉPATITES

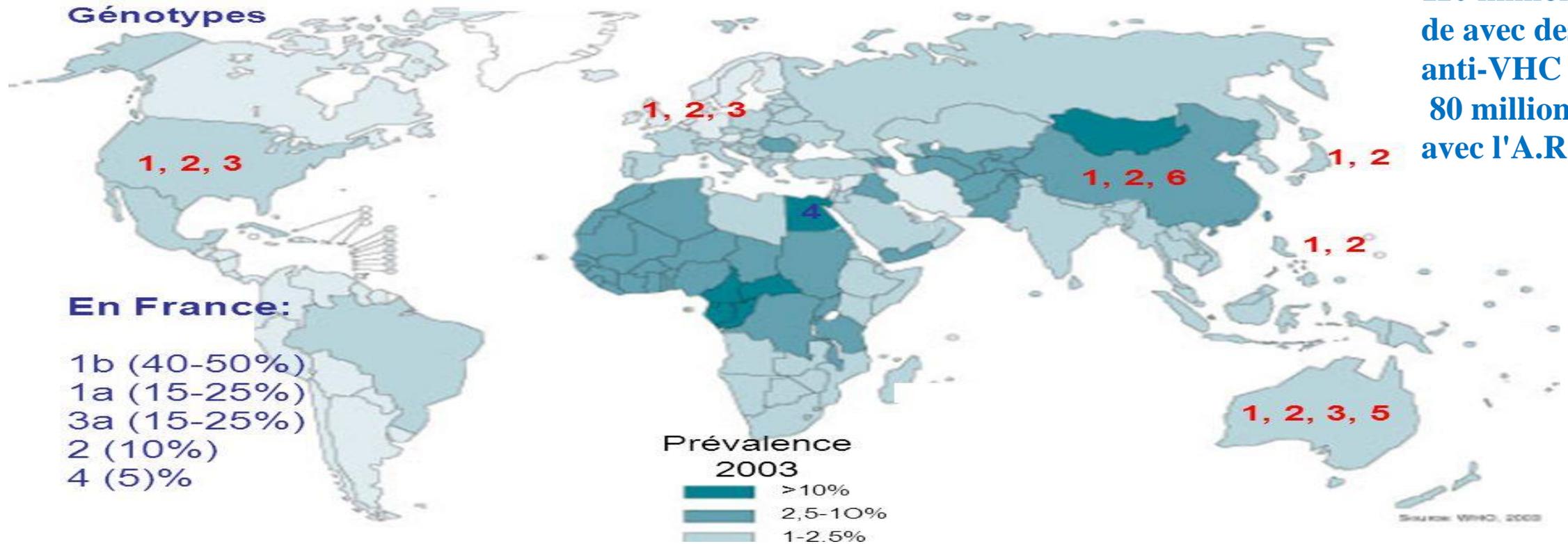
2^e
AF

AFRAVIH

Virus de l'Hépatite C : épidémiologie

répartition mondiale

110 millions
de avec des
anti-VHC
80 millions
avec l'A.R.N.



Il existe en 6 génotypes qui diffèrent dans leur réponse au traitement génotype 1 est le plus prévalent globalement

Région de la Méditerranée orientale: 2,3% de la population (15 millions)

Région européenne: 1,5% de la population (14 millions)

Région du Pacifique occidental: 1% de la population (14 millions)

Région africaine: 1% de la population (11 millions)

Région des Amériques: 1% de la population (7 millions)

Région de l'Asie du Sud-Est: 0,5% de la population (10 millions)

- La prévalence pédiatrique mondiale d'anti-VHC a été évaluée à 11 millions, étant la plus haute dans les pays sous développés et plus faible dans les pays à revenus élevés, avec 6 millions d'enfants virémiques
- Les résultats préliminaires d'une revue systématique récente de séroprévalence d'anticorps VHC chez les enfants, basée sur des études de 24 pays ont estimé que 13.2 (11.5-21.2) million d'enfants âgés entre 1 et 15 ans sont infectés par le VHC dans le monde entier
- Aux États-Unis seulement $\approx 0.2\%$ d'enfants âgés de 6 à 11 ans et $\approx 0.4\%$ d'enfants l'âge 12 à 19 ans Seulement 5-15 % d'enfants HCV-INFECTÉS sont identifiés

Modes de transmission parentérale du VHC



Le mode le plus fréquent globalement

Dans les pays sous développés la circoncision est toujours pratiquée et représente un risque de transmission

La transfusion sanguine et produits sanguins ainsi que la chirurgie et la transplantation d'organes étaient plus impliqués avant le dépistage systématique des anticorps VHC le risque d'infection post-transfusionnelle par le VHC a chuté abruptement.



Ces modes peuvent être sources d'infection chez les adolescents

Une séroprévalence accrue du VHC a été retrouvée dans l'entourage familial des sujets atteints d'hépatite C chronique. La contamination n'était pas due à un contact de personne à personne, mais à une situation à risque commune aux deux personnes



Le risque de la transmission verticale est 5.8%

Parmi le VHC ARN. positif chez les mères mono-infectées

10.8 % parmi les mères co-infectées par VHC-VIH

l'ARN du VHC positif.

Les seuls facteurs liés à l'augmentation du risque de TME pour lesquels il y a la preuve scientifique adéquate sont la charge virale et la co-infection de VIH

Autres facteurs:

- l'amniocentèse
- moniteur fœtal via le cuir chevelu,
- la rupture prolongée de membranes
- l'anoxie fœtale autour du temps d'accouchement,
- génotype3
- facteurs Génétiques:

1. Mère: L'allèle DRB104??? est un facteur protecteur contre la transmission verticale

Le ligand C1 protecteur,
DQA101 favorise la chronicité chez l'enfant

KIR3DS1 persistence de l'infection,

2. Enfant: CC génotype de IL28B
clairance

KIR2DS3 favorise la clairance.

le polymorphisme DQB103 favorise la

Les enfants à risque accru d'infection par hépatite C

- les prématurés
- les hémophiliacs
- des patients avec thalassémie, hémoglobinopathies
- les enfants avec des maladies malignes
- les transplantatés d'organe
- Maltraitance à enfants
- Tous les enfants nés à des mamans séropositives ainsi que la fraterie des enfants VHC positives doivent être dépistés pour le VHC(AASLD 2017)

Wirth S 2012 WJG2012 Jan14; 18(2): 99-104



Le diagnostic de l'infection par le virus C

chez l'enfant né de mère séropositive pour le VHC

- **repose sur la recherche du virus dans le sang (PCR). proposé entre l'âge de 3 mois et 12 mois, ou plutôt entre 12 et 18 mois en recherchant la disparition de anticorps anti-VHC.**
- **Si un test de dépistage VHC Anticorps est pratiqué chez l'enfant avant l'âge de 12 mois, il est en effet très souvent positif et témoigne seulement de la présence d'anticorps de la mère transmis à l'enfant.**
- **La disparition des anticorps dont la présence est régulièrement observée à la naissance ne se fait qu'après 12 à 18 mois.**
- **Si la recherche d'ARN viral est positive, l'enfant est infecté. Une surveillance est nécessaire.**

La transmission Périnatale du VHC

266 enfants nés aux mamans to VHC RNA + (tous les enfants anti-VHC+)

Naissance

(sang du cordon)

VHC RNA +

18

VHC RNA -

248

A 4 mois

VHC RNA -

16

VHC RNA +

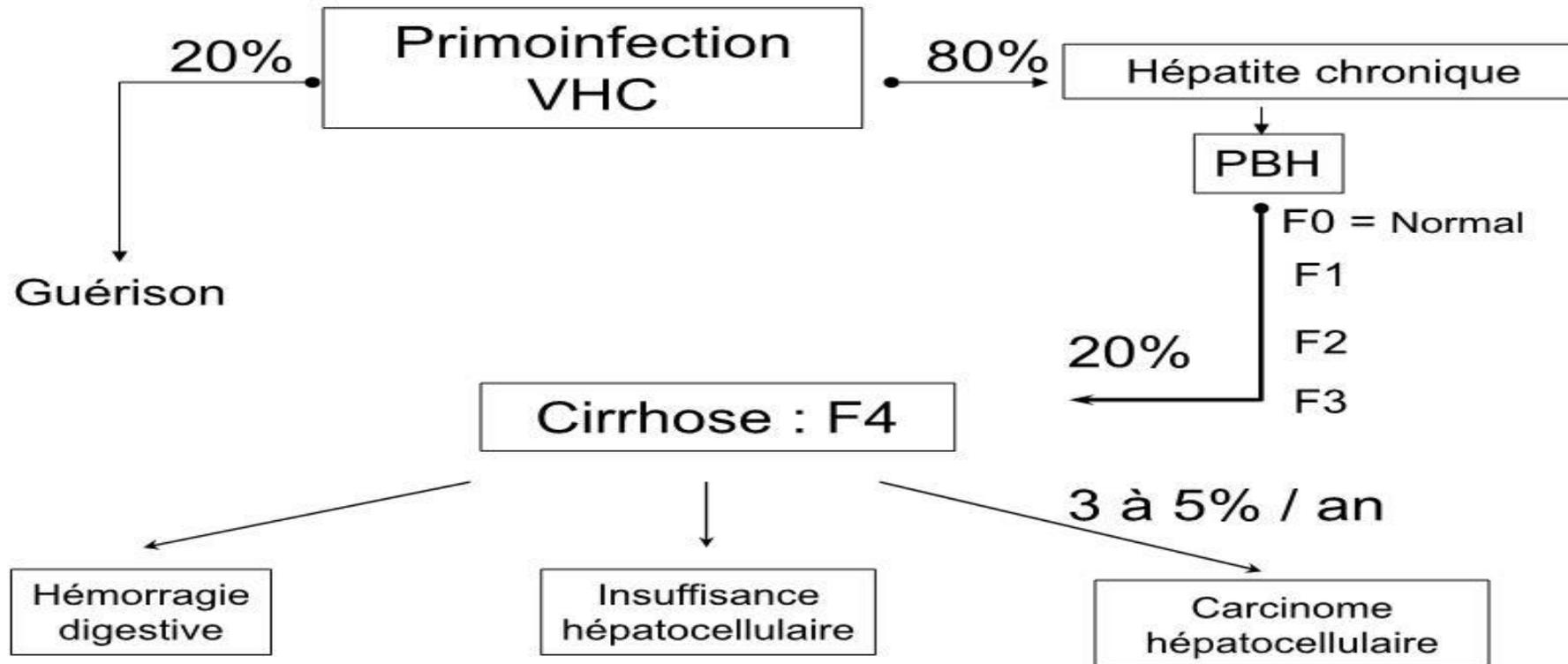
2+6 = 8*

HCV RNA -

242

* Restent infectés à 18 mois

Hépatite C : histoire naturelle



- Ainsi, le cours naturel d'infection HCV pédiatrique est CCC par:
 - Un taux relativement élevé de clairance virologique spontanée $\approx 20\%$ MTCT
 - Une évolution clinique asymptomatique (la majorité d'enfants est cliniquement bien) $\approx 50\%$ MTCT virémie intermittente, des transaminases normaux)
 - La plupart des enfants n'ont pas de fibrose ou un stade précoce.
 - Sur des biopsies de foie de suivi des progressions insidieuses de maladie hépatique sont démontrées
 - l'infection active chronique avec virémie persistante et fréquente et ALT anormal $\approx 30\%$ MTCT [Parmi les enfants co-infectés VIH/VHC la progression de fibrose à la cirrhose peut être plus accélérée
 - la cirrhose se développe en 1-2 % d'enfants avec VHC chronique
 - La progression à la maladie du foie chronique sévère et CHC l'apparition au moins 20-30 ans après l'infection.
 - Il n'y a aucun effet sur la croissance

Les facteurs d'aggravation de la fibrose hépatique

- Âge
- sexe masculin
- coinfection avec le VIH ou le VHB
- génotype 3
- consommation d'alcool et/ou de cannabis
- syndrome métabolique (surpoids ou obésité, diabète
- Certain polymorphisme (IL28)
- des toxines exogènes
- défaillance cardiaque congestive

Les manifestations extra-hépatiques

VHC – Affections extrahépatiques



Lichen Planus Plaques

www.medscape.com



Fig 2: Leukocytoclastic Vasculitis

Reproduced with permission from Current Medicine Inc., 2003

VHC – Affections extrahépatiques

Vascularite/cryo

- Arthralgies
- Fatigue ++ >> asthénie invalidante
- Diabète et IR
- Purpura (ITP), PCT
- Lichen Plan
- Troubles Neuro-Cognitifs
- Atteintes rénales (GMP)
- Ulcération cornée
- NH Lymphoma
- Neuropathie périphérique...

AASLD guidance

- les enfants VHC-infectés font souvent face à la discrimination et la stigmatisation à l'école et les garderies faute de compréhension inadéquate de VHC.
- Les familles ne devraient pas être forcées de divulguer le statut d'infection d'un ENFANT VHC et les enfants ne devraient être limités d'aucune activité d'enfance ordinaire

La prise en charge: L'évaluation initiale d'enfants avec l'infection VHC chronique

Exclure les autres causes de maladie
ou des infections
Concomitante VHB, VIH

l'évaluation de gravité de maladie

- l'examen physique
- Bilan Hépatique l'albumine, les aminotransferase la bilirubine, le ratio normalisé international (INR) et la numération plaquettaire tous les 6 à 12 mois.
- Échographie abdominale
- Évaluation de la fibrose

la détection des manifestations extrahepatic

vacciner tous les enfants nonimmunisés: VHA, VHB
Vaccin pneumococcal pour les cirrhotiques)

La prise en charge: L'évaluation pour le traitement

- **Age**
- **Poids**
- **Éviter le surpoids**
- **Co-infection**
- HBsAg, HBcAb,
- **VIH**
- **Co-morbidité**
- **Insuffisance rénale**

La présence ou non d'une cirrhose doit être diagnostiquée car elle influence la durée et le choix des médicaments

La ponction-biopsie hépatique n'est pas recommandée en cas d'hépatite virale chronique C sans comorbidité, quel que soit le résultat des méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose)

Pour la cirrhose

Dépistage du CHC (Échographie abdominale et AFP semestrielles

Dépistage des varices par endoscopie

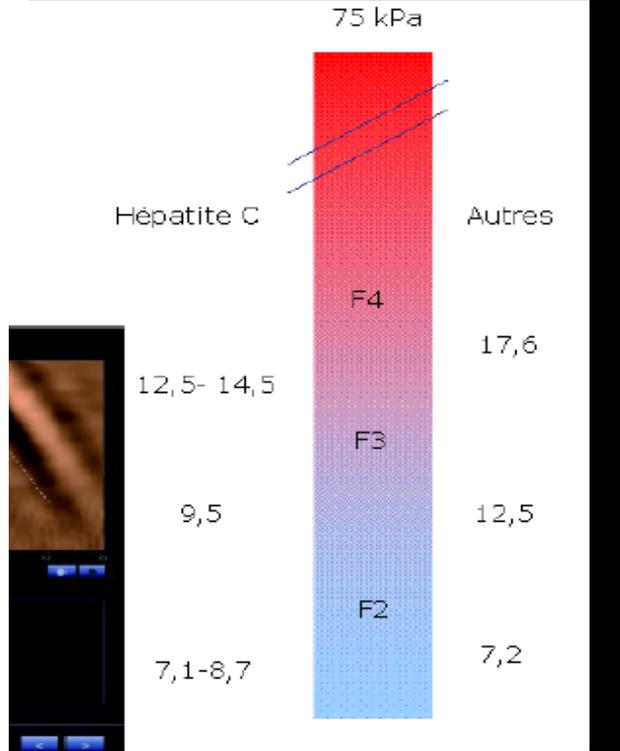
**Charge Virale
PCR(≤25 IU/ML)**

Génotype

ATCD/Trt

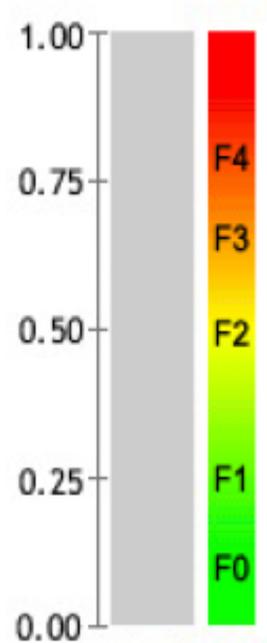
Estimation de la fibrose par les méthodes non invasives

Élastographie



Fibrotest

FibroTest	METAVIR <i>Stade de fibrose estimé</i>	Knodell <i>Stade de fibrose estimé</i>	Ishak <i>Stade de fibrose estimé</i>
0.75-1.00	F4	F4	F6
0.73-0.74	F3-F4	F3-F4	F5
0.59-0.72	F3	F3	F4
0.49-0.58	F2	F1-F3	F3
0.32-0.48	F1-F2	F1-F3	F2-F3
0.28-0.31	F1	F1	F2
0.22-0.27	F0-F1	F0-F1	F1
0.00-0.21	F0	F0	F0



test	Nombre de patients	maladie	AUROC	Références
fibrotest	116	Maladie hépatique chronique	-0.73	de Lédighen et al
TE	116	Maladie hépatique chronique	0.88	

Résultats des Biopsies hépatiques chez les enfants

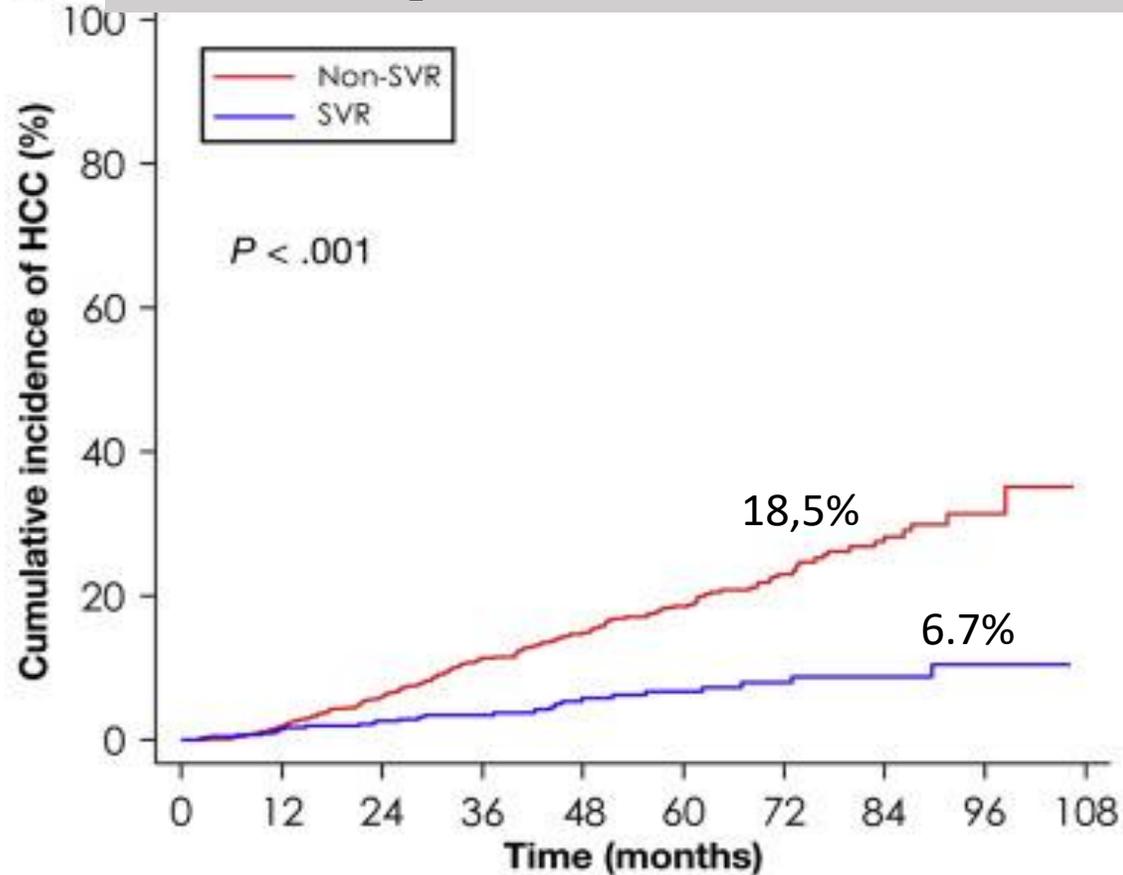
Type of infection	Patients (n)	Age, yr (mean ± SD or range)	Grading of necroinflammatory activity			Staging of fibrosis				Ref.
			mean HAI ± SD	Minimal/mild	Moderate/severe	mean ± SD	No/low grade	Severe/cirrhosis	Cirrhosis	
HCV	30	11.5 ± 3.6	4.2 ± 2.5	29 (97)	1 (3)	1.2 ± 0.9	28 (93)	2 (7)	0	Fangrat <i>et al</i> ⁴ Pokorska-Spiewak <i>et al</i> ^[52]
HCV	44	8.6 ± 4.1	-	32 (73)	12 (27)	-	39 (89)	5 (11)	-	Mohan <i>et al</i> ^[43]
HCV	44	14.5 ± 4.0	-	33 (75)	11 (25)	-	35 (80)	9 (20)	-	Mohan <i>et al</i> ^[43]
HCV	112	8.6 (1-19)	-	-	-	-	107 (96)	5 (4)	1 (1)	Guido <i>et al</i> ^[79]
HCV	80	9.1 ± 4.8	-	62 (78)	17 (21)	-	66 (83)	13 (16)	1 (1)	Guido <i>et al</i> ^[80]
HCV	121	9.8 ± 3.7	5.1	72 (60)	49 (40)	-	114 (94)	7 (6)	2 (2)	Goodman <i>et al</i> ^[46]
HCV	42	13.4 ± 4.1	-	30 (71)	12 (29)	-	37 (88)	5 (12)	-	Mohan <i>et al</i> ^[42]
HCV	109	8.8 ± 4.2	3.3 ± 1.5	-	-	1.36 ± 0.5	105 (97)	4 (3)	-	Kage <i>et al</i> ^[81]
HBV/ HCV	10	12.6 ± 2.7	6.2 ± 3.0	7 (70)	3 (30)	1.7 ± 0.8	9 (90)	1 (10)	0	Pokorska-Spiewak <i>et al</i> ^[52]

Traitement

- Éviter l'évolution vers la cirrhose et les complications
- Éradication virale: RVS: absence de VHC ARN < 25 UI/ml) 12 -24 semaines après arrêt du traitement
- Le traitement permet de réduire le risque de transmission de l'infection
- Réduire les symptômes et les manifestations systémiques

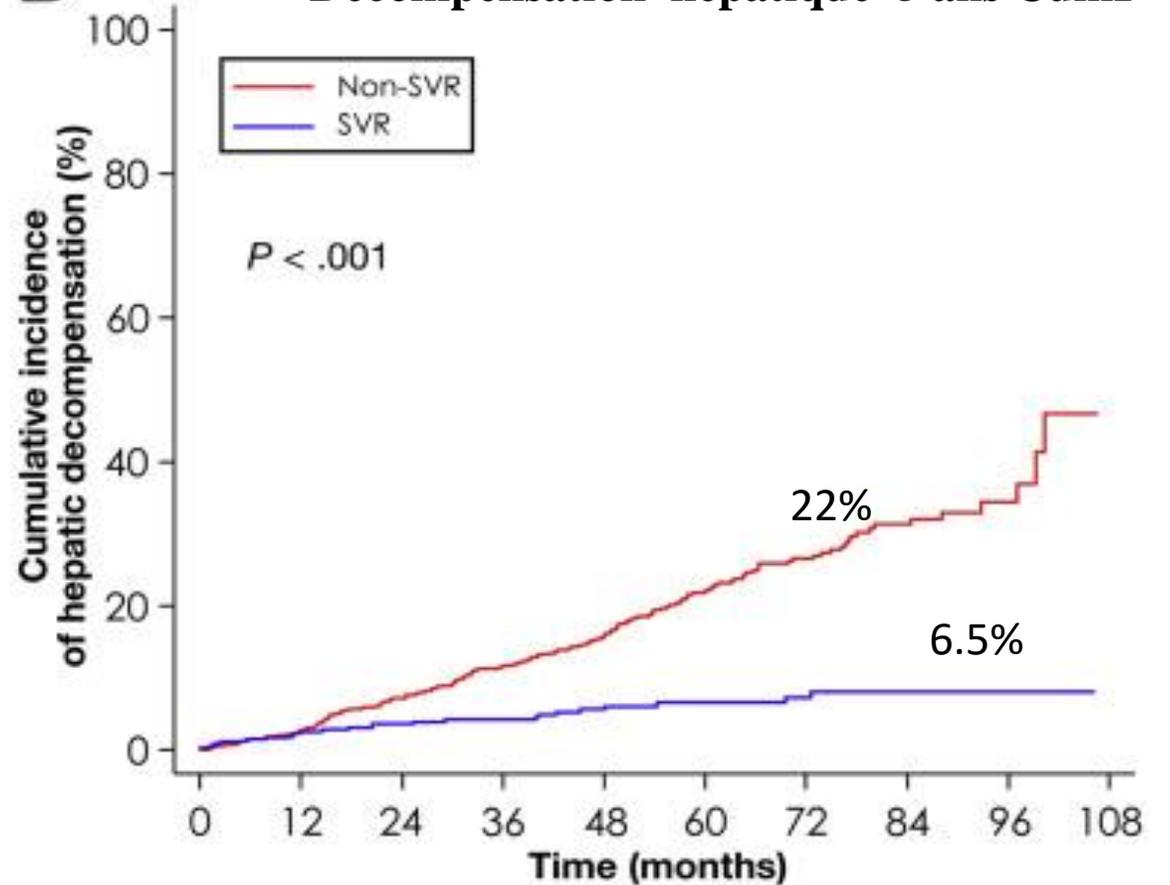
Incidence des complications hépatiques selon RVS

A Carcinome hépatocellulaire 5-ans CumI



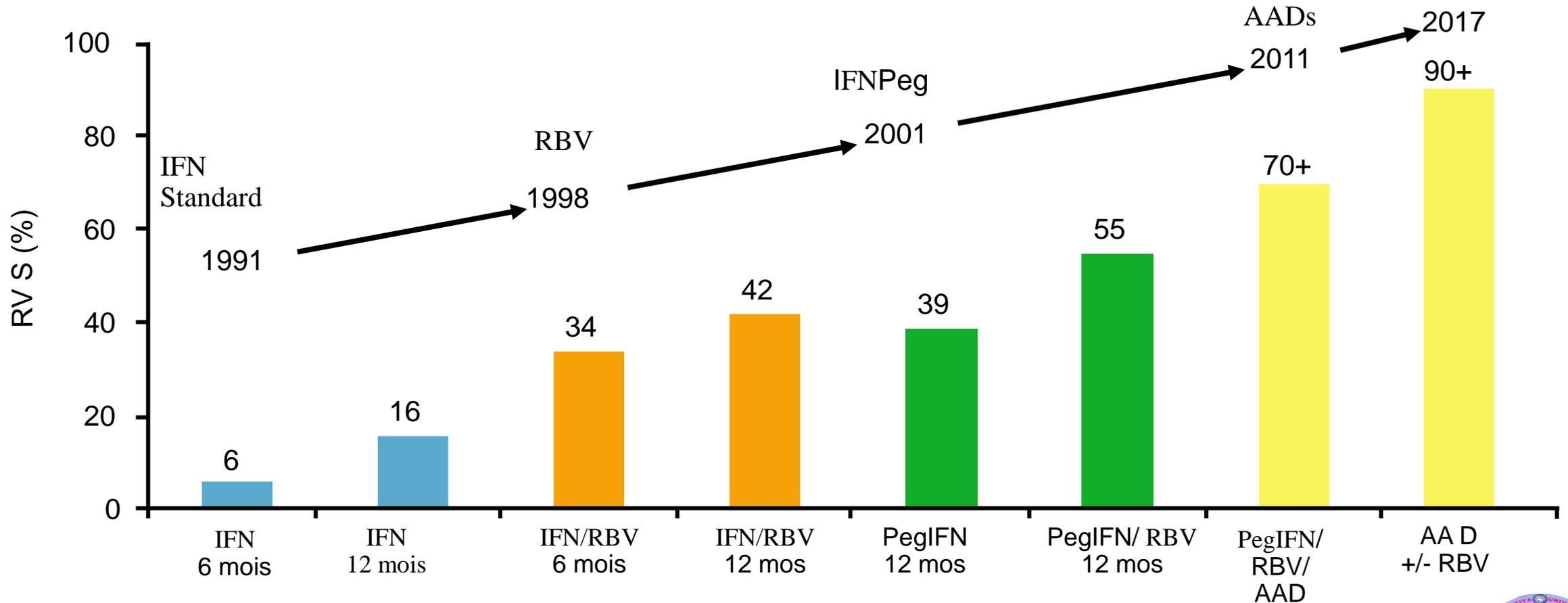
	Number at risk (events)														
Non-SVR	1033 (17)	866 (34)	731 (38)	562 (20)	447 (17)	311 (14)	192 (10)	99 (3)	26 (1)	2					
SVR	653 (8)	483 (5)	381 (3)	296 (6)	221 (2)	174 (2)	123 (1)	73 (1)	30 (0)	3					

B Décompensation hépatique 5 ans CumI



	Number at risk (events)														
Non-SVR	1032 (25)	859 (38)	722 (31)	574 (26)	448 (27)	301 (16)	189 (10)	104 (3)	28 (3)	2					
SVR	645 (14)	474 (5)	373 (2)	292 (4)	223 (2)	173 (1)	124 (1)	75 (0)	31 (0)	3					

L'évolution de la thérapie contre le VHC



Adapted from the US Food and Drug Administration, Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, April 27-28, 2011, Silver Spring, MD.



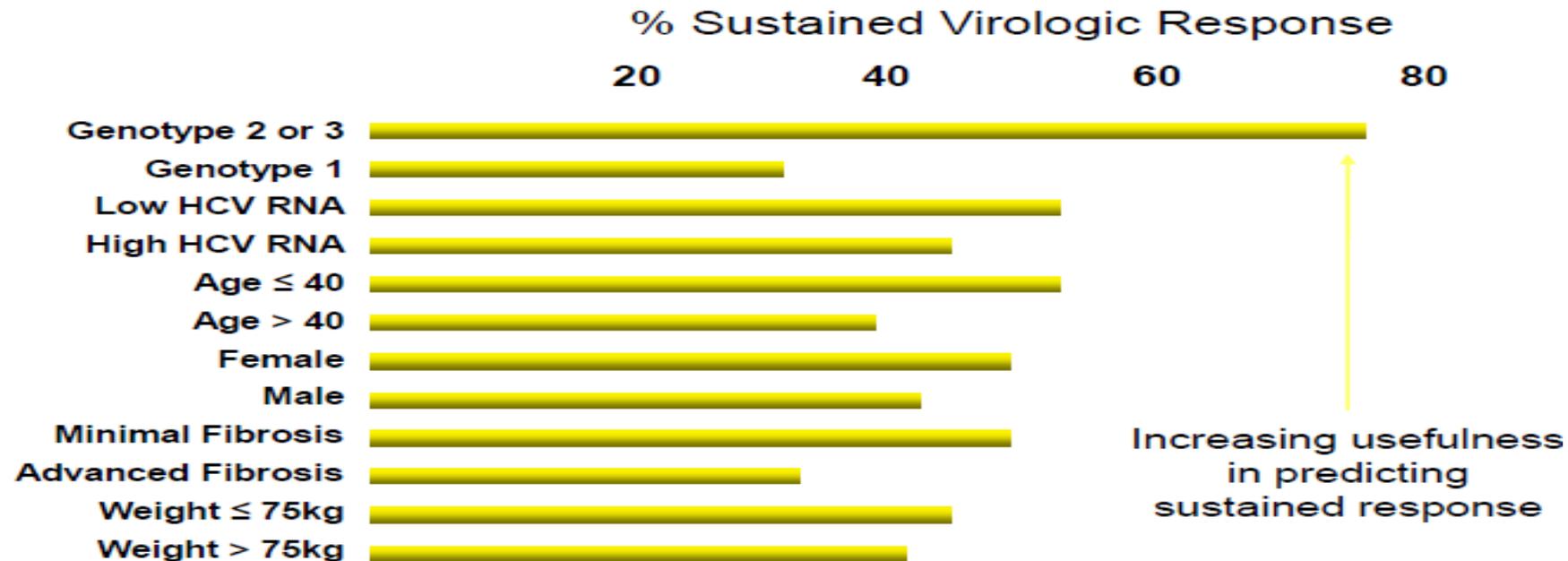
Les médicaments approuvés pour le traitement du VHC chez l'enfant

Médicaments	génotype	âge	posologie	Route D'administration
Interféron α -2b	1-6	3-18	6x10 ⁶ IU/m ² 3 fois/semaine	SC
Interféron pégylé α -2a	1-6	5-18	100 μ g/m ² /semaine	SC
Interféron pégylé α -2b	1-6	3-18	1.5 μ g/Kg	Sc
ribavirine	1-6	1-18	15 mg/kg/J 2 prise	oral
Sofosbuvir	2,3*	12-17	400mg/J	oral
ledipasvir/ sofosbuvir	1-4*	12-17	90/400mg/j	oral

* Approuvé en 2017 par le FDA pour les adolescents qui pèsent > 35 kg

Les facteurs qui influencent la réponse virologique virale soutenue

Factors influence Virologic Response Rates



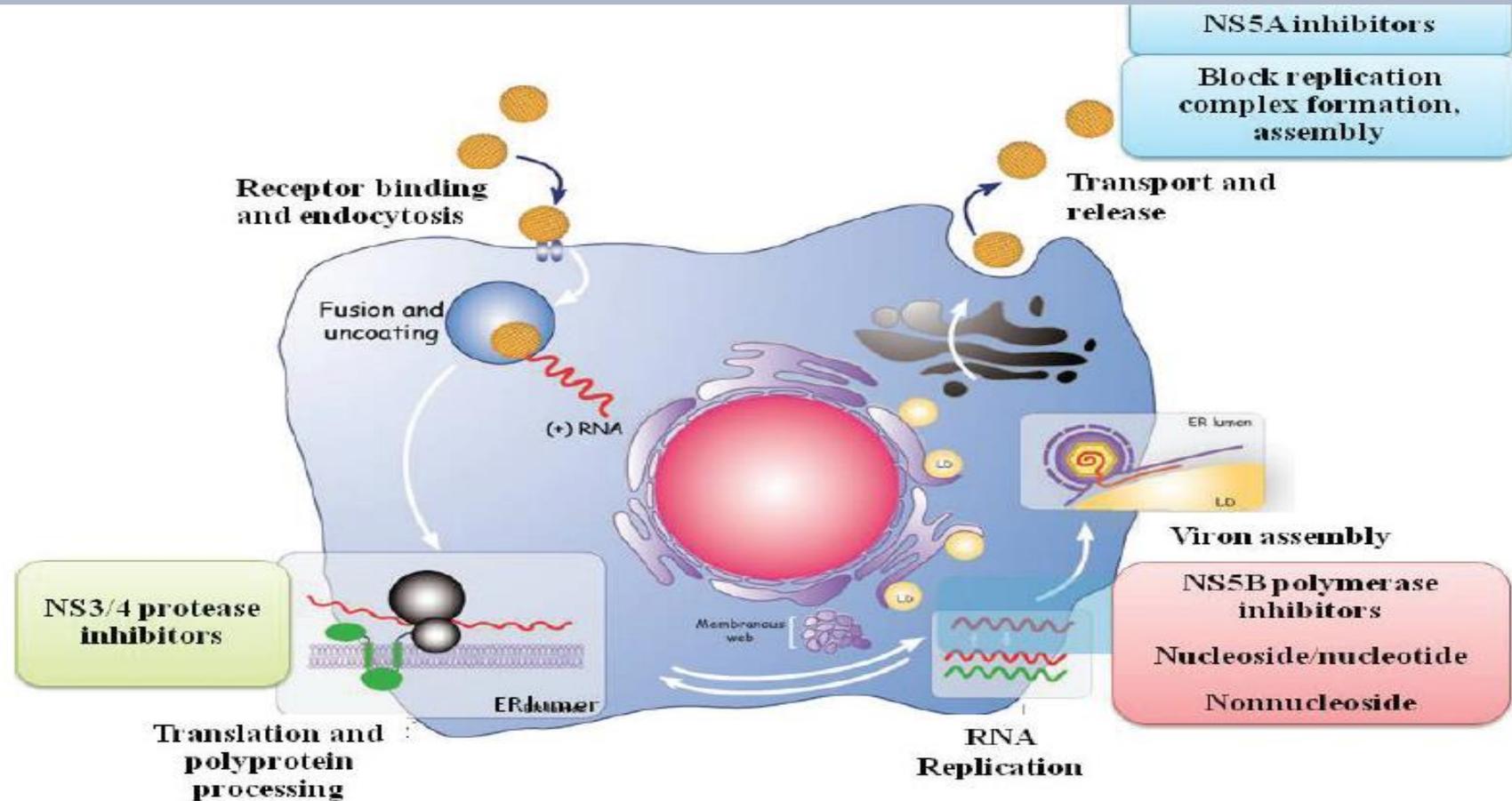
Résultats de l'interféron Pegylé+Ribavirine chez les enfants atteints de CHC géotypes 1-4

Etude	Indolfi 2016[Schwarz 2011	Sokal 2010	Wirth 2010
Type IFN Peg	α-2b	α-2a	α-2a	α-2b
posologie	1.5 µg/Kg	180 µg/1.73 m2	100 µg/m2	60 µg/m2
No	64	55	65	107
GT 1 & 4	26 (40.6)	45 (81.2)	47(72.3%)	77 (71.9
GT 2 & 3	38 (59.4	10 (18.8	18(18.7%)	30 (28.1
RVS GT 1 & 4	14/26 (53.8)	21/45 (47)	27/47(57%)	42/77(54.5)
RVS GT 2 & 3	37/38(97.4%)	8/10 (80	16/18(89%)	28/30 (93
Rechute	1/64 (1.6)	9/55 (16.4	0	28/30 (93
Rebond Virologique	1/64 (1.6)		0	
Interruption du traitement	1/12 (8.3)		10/65 (15.4)	0
Absence de réponse au traitement	12/64(18,7%)		8/65 12.3)	
Effets undesirables	0	4/55 (7.3	2/65(3)	1/107().9%)

Résultats de l'interféron Pegylé+Ribavirine chez les enfants atteints de CHC génotype 4

Étude	Al Ali 2010[El-Karaksy 2016	Megahed 2017	Shaker 2013
Type IFN Peg	α-2b		α-2b	α-2b
posologie	1.5 µg/Kg	1.5 µg/Kg	1.5 µg/Kg	1.5 µg/Kg
No	12	66	46	33
RVS	9/12(75%)	28/66(42.4%)	23/46(50%)	11/33(33.3%)
Rechute Récidive	1/12 (8.3)	1/66 (1.5)	1/46 (2.1)	NR
Rebond Virologique			1/46 (2.1)	
Interruption du traitement	1/12 (8.3)	37/66 (56)	4/46 (8.7)	0
Absence de réponse au traitement		36/66 (54.5)	4/46 (8.7)	
Effets indésirables	1/12 (8.3)	1/66 (1.5)	0	0

Antiviraux à action directe



Les agents anti-viraux directs (DAAs)

Inhibiteur de protéase 1	Inhibiteur de protéase 2	Inhibiteur de NS5A	Inhibiteur de polymérase Nuc	Inhibiteur de polymérase non Nuc
Telaprevir	Sémiprevir	daclatasvir	sofosbuvir	dasabuvir
Boceprevir	Paritaprevir	ledipasvir	uprefosbuvir	
	Grazoprevir	ombitasvir		
		elbasvir		
	glecaprevir	velaptasvir		
	voxilaprevir	pibrentasvir		
		Ruzasvir		

Characteristic	Protease Inhibitor ⁺	Protease Inhibitor ⁺⁺	NS5A Inhibitor	Nuc Polymerase Inhibitor	Non-Nuc Polymerase Inhibitor
Resistance profile	●	●	●	●	●
Pangenotypic efficacy	●	●	●	●	●
Antiviral potency	●	●	●	●	●
Adverse events	●	●	●	●	●

Stratégie AAD

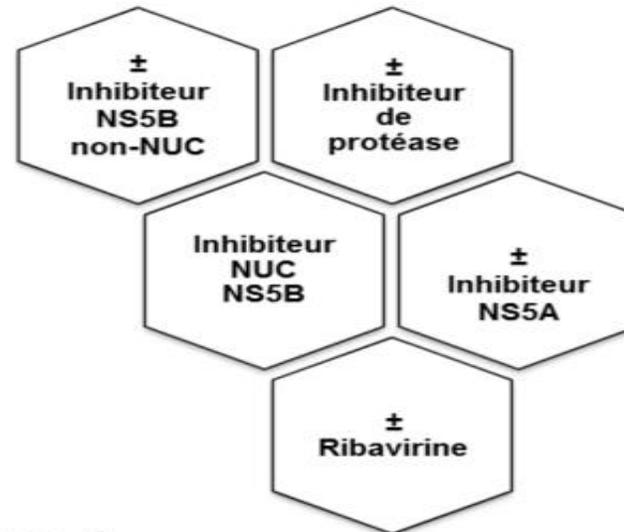
Stratégie DAA

- Adapter en fonction de:
 - Recommandations
 - Disponibilité

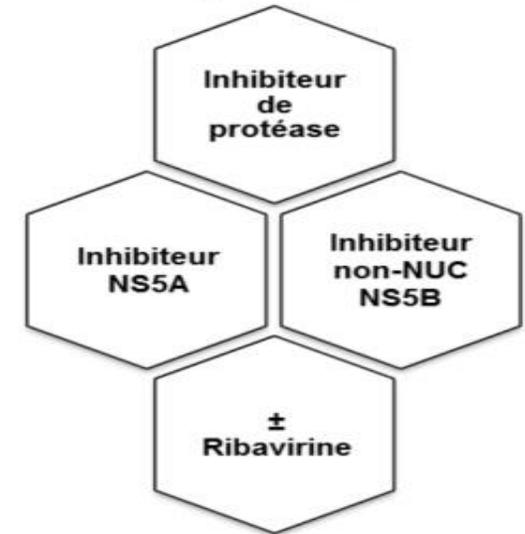
Option 3



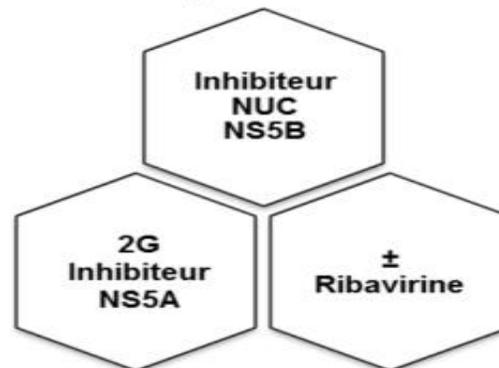
Option 1



Option 2



Option 4



24 semaines

16 semaines

12 semaines

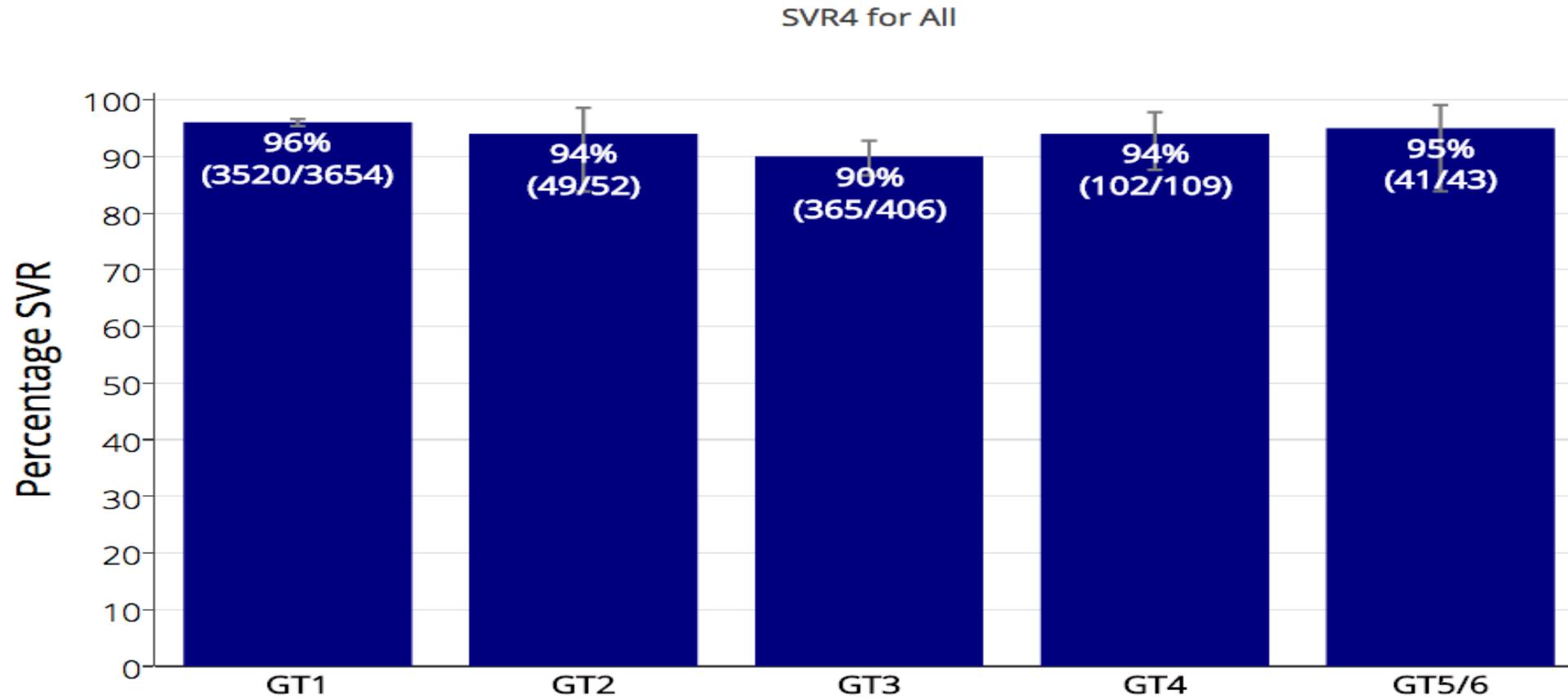
± Ribavirine

8 semaines

Les nouveaux AAD et combinaisons fixes

Médicaments		Présentation	Posologie
Ribavirine		Comprimés à 200 ou 400 mg	1000 mg/j si poids < 75 kg 1200 mg/j si poids ≥ 75 kg
Sofosbuvir	(Sovaldi®)	Comprimés à 400 mg	1 comprimé par jour
Simeprevir	(Olysio®)	Comprimés à 150 mg	1 gélule par jour
Daclatasvir	Daklinza®	Comprimés à 30, 60 ou 90 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Ledipasvir	Harvoni®	Comprimés avec Sofosbuvir 400 mg Ledipasvir 90 mg	1 comprimé par jour
Dasabuvir	Exviera®	Comprimés à 250 mg	1 comprimé matin et soir
Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir	Viekirax®	Comprimés avec Paritaprevir 75 mg, ritonavir 50 mg et Ombitasvir 12,5 mg	2 comprimés une fois par jour
Grazoprevir + Elbasvir	Zepatier®	Comprimés avec Grazoprevir 100 mg et Elbasvir 10 mg	1 comprimé par jour
Sofosbuvir + Velpatasvir	Epclusa®	Sofosbuvir 400 mg et Velpatasvir 100 mg	1 comprimé par jour
Glecaprevir + Pibrentasvir	Mavyret	glecaprevir (100mg) and pibrentasvir (40mg),	3 comprimés une fois par jour total dose of G/P 300/120mg
Sofosbuvir + Velpatasvir+ Voxilaprevir	Vosevi	Sofosbuvir 400 mg, velpatasvir 100 mg, and voxilaprevir 100 mg	1 comprimé par jour

Résultats publiés de RVS SOF+LDV and SOF+DCV



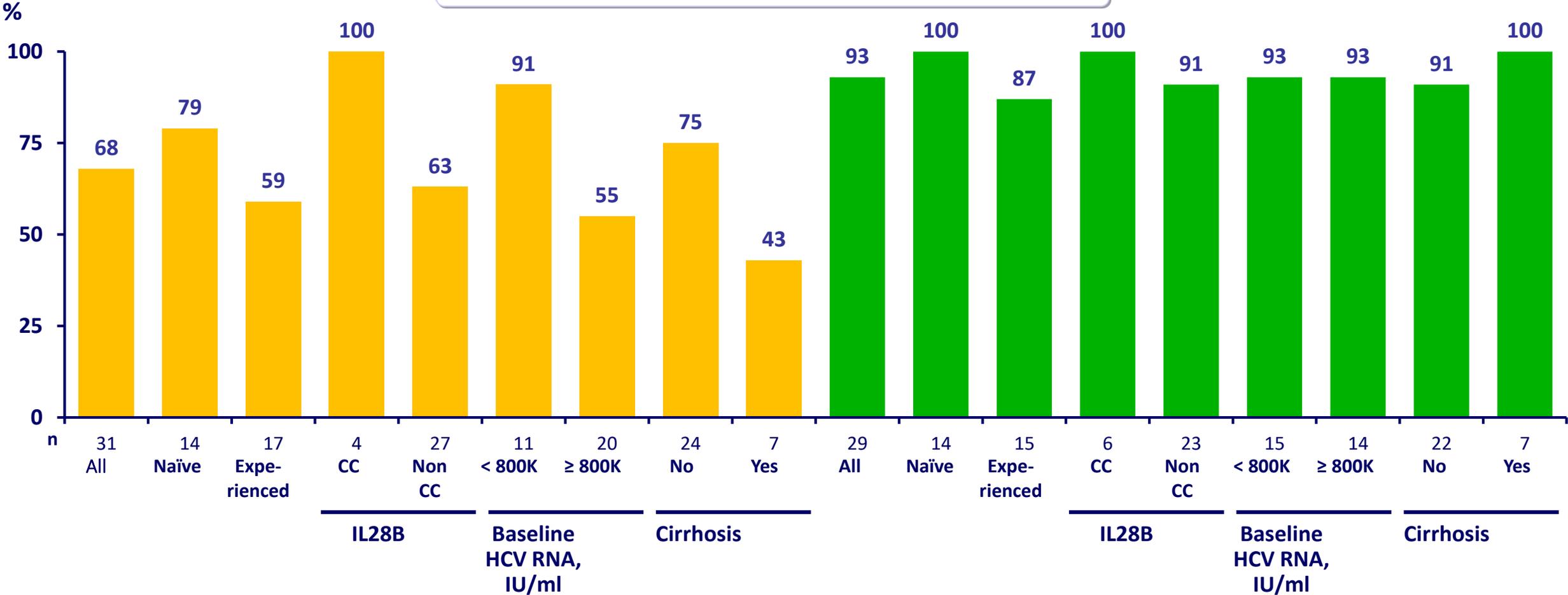
Andrew hill High sustained virological response rates using generic direct antiviral treatment for Hepatitis C REDEMPTION-1
International Liver Congress 2016 13-18 April, Barcelona, Spain



Egyptian Ancestry Study: SOF + RBV for HCV genotype 4

SVR₁₂ (HCV RNA < 25 IU/ml)

■ SOF + RBV 12W
 ■ SOF + RBV 24W



Essais des Agents anti-viraux directs chez les enfants VHC génotypes 1 et 4

Etude	Balistreri 2017	Leung 2017
	Ledispavir/ sofosbuvir ± Riba	Ombi/Parita/Rito±dasa± Riba
posologie	90/400	150/100/25 + 250 + 15 / Kg
Age	12-17	12-17
No	100	38
G1&4	100	38
RVS G1&4	98	100
Rechute		
Rebond Virologique	0	0
Interruption du traitement	0	0
Effets undesirables	0	0

Bithérapie à DAA

- 35 enfants VHC+. PCR+, age (5-8ans) âge moyen $10,24 \pm 2,9$
- 22 garçon 13 petite fille
- Sofosbuvir 400mg+Ribavirine 10-15 mg/KG
- Durée totale 24 semaines
- RVS 97,14%, EVR:100% ETR:100%
- Génotypes 3 77,15%, 1:17,14%, 2:5,71% untypable
- Effets indésirables céphalée 22/35(86%)

J Coll Physicians Surg Pak. 2017 Jul;27(7):423-426. doi: 2657.



Éssais en cours d' AAD chez les enfants CHC

- 1-NCT03067129 A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Subjects With Genotypes 1-6 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection 3 - 18 years of age receive the pediatric formulation of GLE/PIB
- 2- The Safety and Efficacy of Sofosbuvir & Daclatasvir Combined Therapy for Treatment of Egyptian Children and Adolescents With Chronic Hepatitis C (HCV)-Genotype 4 8-18 years
- 3- NCT03022981 Sofosbuvir/Velpatasvir in Adolescents and Children With Chronic HCV Infection 3 Years to 17 Years
- 4- NCT02175758 Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Ribavirin in Adolescents and Children With Genotype 2 or 3 Chronic HCV Infection 3 Years to 17 Years
- 5- NCT02249182 Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination +/-Ribavirin in Adolescents and Children With Chronic HCV-Infection 3 Years to 17 Years



Choix du traitement pour les enfants CHC

Traiter

1. Prévention de la maladie et son fardeau social
2. Meilleure tolérance et moins d'effets secondaires.
3. Un taux élevé de réponse.
4. Charge virale moins élevée plus favorable à la réponse.
5. Les parents facilitent l'observance.

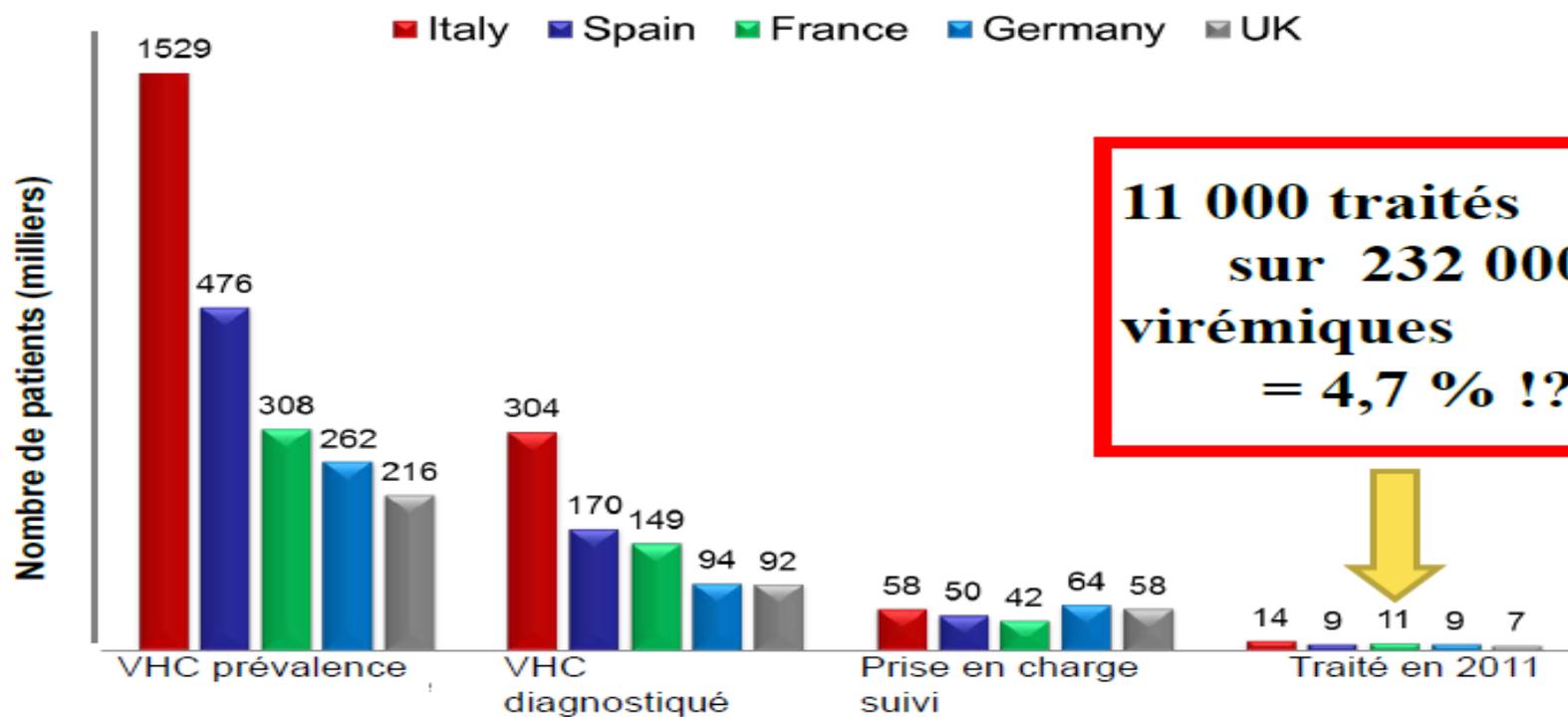
Repousser le traitement

1. Pas Avant l'age 3-4 ans possibilité de clairance spontanée
2. Troubles psychiatrique
3. 3-taux de réponse médiocre surtout pour génotype 1 Et charge virale élevée
4. Des médicaments plus efficaces surtout pour le génotype 1 non répondeurs.
5. Éviter la poussée de croissance pubertaire

La lutte contre le VHC

- Les critères d'indication de traitement uniquement liés à la sévérité de la fibrose hépatique sont **obsolètes**.
- L'accès à **un traitement universel** est un objectif à court terme dans le but d'une **disparition de l'épidémie d'hépatite C avant 2025**. Le but est à **dépister 90%** et à traiter 80% des personnes ayant le VHB et le VHC d'ici 2030

Une petite proportion de patients VHC était traitée (Q4 2011)



Le coût du traitement à DAA

Les médicaments AAD sont parmi les médicaments oraux les plus chères dans l'histoire, avec des prix quotidiens s'étendant de 650 \$ à 1125 \$

Estimated Medication Cost* for Treatment of Genotype 4 Chronic HCV

Regimen and Duration	Cost of Regimen*
Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir + Ribavirin x 12 weeks	\$77,000
Sofosbuvir-Velpatasvir x 12 weeks	\$74,760
Elbasvir-Grazoprevir x 12 weeks	\$54,600
Ledipasvir-Sofosbuvir x 12 weeks	\$94,500

En Égypte, la concurrence des génériques a ramené le prix d'un traitement de 3 mois contre l'hépatite C de 900 dollars (US \$) en 2015 à moins de 200 dollars (US \$) en 2016. Aujourd'hui au Pakistan, ce même traitement ne coûte que 100 dollars (US \$).

Les points à retenir

- **les régimes SANS-IFN (DAA) sont les meilleures options chez les adolescents INFECTÉS par VHC (> 12 ans, poids > 35 kg) indépendamment du stade de maladie du foie et de comorbidités**
- **les enfants ≥ 12 ans qui pèsent > 35 kg chroniquement infectés par le génotype HCV 1 ou 4, sont traités avec la combinaison de ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) avec un comprimé seul administré une fois par jour pendant 12 semaines et à prolonger à 24 semaines en cas de cirrhose compensé ou antécédent de trt par AAD**

- Pour des adolescents infectés par le génotype HCV 2 ou 3 l'association de sofosbuvir et ribavirine 12 à 24 semaines , est actuellement disponible.
- Pour Les d'enfants ayant l' hépatite C chronique, âgés de 3 à 12 ans le traitement devrait être reporté jusqu'à les régimes sans interféron soient approuvées
- La présence de manifestations extrahepatic - comme cryoglobulinémie, glomérulonéphrite ainsi que La présence de Fibrose sévère nécessitent une thérapie antivirale précoce à fin de minimiser la morbidité et la mortalité.

