



Brief Review Article

Évolution du Traitement de l'Hépatite Virale C au Cameroun

Evolution of the treatment of viral hepatitis C in Cameroon

Essi Marie-José¹, Edoou Vanina Doris¹, Tatiana Mossus¹, Zobo Léa Odile¹, Bitye Esther Andriane¹, Yaya Ahidjo¹, Fouwou N. Charifa¹, Ntsama MA. Larissa¹, Njoya Oudou^{1,2}

¹Laboratoire de Recherche sur les Hépatites virales et la communication en santé - Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales
²Centre Hospitalier et Universitaire de Yaoundé

Mots clés : Lutte contre l'HVC ; Accès aux médicaments ; Réduction morbi-mortalité ; Cameroun.

Keywords: HCV control; Access to medicines Morbidity and mortality reduction; Cameroon

RÉSUMÉ

D'après l'OMS, le Cameroun est une zone de haute endémicité pour l'hépatites C, et les personnes vivant avec le virus (PvVHC) sont encore nombreuses. L'hépatite C est une cause majeure de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire et ceci pose de fait un problème de santé publique. Face à cela, les décideurs de santé publiques ont pris plusieurs mesures en vue d réduire le réservoir de virus que constituent les PvVHC à sa plus simple expression. Par une recherche documentaire, nous avons voulu revoir le chemin parcouru dans l'évolution du traitement de l'Hépatite C au Cameroun

Les décideurs de santé publique et les praticiens ont réussi en six ans années de prise de décisions éclairées, à inverser le vécu et le devenir des PvVHC. Alliant les négociations de propriété intellectuelle, aux alliances stratégiques de subventions financières, et à un renforcement permanent et continu des capacités des prescripteurs. La prévention primaire et le diagnostic précoce restent néanmoins les parents pauvres de cette belle avancée. La prise en charge de l'hépatite C peut être citée comme un bon modèle de réussite de santé publique.

ABSTRACT

According to WHO, Cameroon is an area of high endemicity for hepatitis C, and people living with the virus (PIHCV) are still numerous. Hepatitis C is a major cause of cirrhosis and hepatocellular carcinoma and this poses a public health problem. Faced with this, public health decision makers have taken several steps to reduce the reservoir of viruses that is constituted by the PIHCV to its simplest expression. Through a literature search, we wanted to review the progress made in the evolution of Hepatitis C treatment in Cameroon. Public health decision-makers and practitioners have succeeded in six years of informed decision-making, to notably change the conditions of PIHCVs. Combining intellectual property negotiations, strategic alliances of financial subsidies, and a permanent and continuous capacity building. Primary prevention and early diagnosis remain meanwhile the weak aspect of of this great advance. The management of hepatitis C can be cited as a good model for public health success.

INTRODUCTION

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), environ 71 millions d'individus sont porteurs chroniques de l'Hépatite virale C (1) avec une répartition particulièrement importante en Afrique sub-saharienne. Les pays les plus touchés sont l'Égypte et ceux de l'Afrique Centrale (2). Sa prévalence est de 13% au Cameroun (3). Pour lutter contre cette maladie, le pays a successivement mis en place des stratégies issues des recommandations de l'OMS. Par ailleurs, de tous les traitements et en matière de révolution médicale, celui de l'hépatite virale C a montré des avancées considérables au fil des années.

MÉTHODOLOGIE

Au cours de l'année 2018, une recherche documentaire secondaire a été menée. A cet effet, les données issues essentiellement de la littérature ont été exploitées. Étaient inclus dans l'étude, tous les médicaments utilisés pour la prise en charge de l'Hépatite virale C au Cameroun, et exclu tout procédé impliqué dans le diagnostic et le suivi de la maladie.

L'article propose une analyse des démarches d'amélioration d'accès aux nouvelles molécules de prise en charge de l'HVC au Cameroun. L'insistance est portée sur la double contrainte que constitue l'exceptionnelle évolution de l'efficacité des traitements, et l'accès à ces molécules pour le Cameroun en

compliance aux ADPIC. L'article, construit à partir de données empiriques met d'abord en évidence l'histoire du médicament, par rapport aux institutions internationales de préqualification. De là il analyse les conséquences de cette réponse de santé publique, avant d'en tirer certaines conclusions opérationnelles.

Il exploite largement la littérature existante, s'appuie principalement sur des enquêtes directes qualitatives.

RÉSULTATS

Rappels sur l'hépatite virale C

Le virus de l'hépatite C (VHC) est caractérisé par une importante variabilité génétique, dont la plus évidente est sa division en sept génotypes notés de 1 à 7 (4). Il est à l'origine de deux formes de l'infection de la maladie : la forme aiguë étant généralement asymptomatique, n'est que très rarement associée à une maladie engageant le pronostic vital. Toutefois pour environ 60 à 80% des personnes infectées, l'infection évoluera vers la chronicité (1). Ceci est directement lié à la survenue de complications telles que la cirrhose du foie et le carcinome hépatocellulaire ; d'où la nécessité de la mise en place d'un protocole thérapeutique comportant les substances actives adéquates.

Médicaments utilisés contre le VHC

En 1991, l'interféron alpha, molécule physiologique associant des propriétés antivirales, immunomodulatrices et antiprolifératives, a été découvert comme traitement de l'hépatite virale C (5). La même année, la *Food and Drug Administration* (FDA) approuve l'Interféron α -2b recombinant sous le nom d'INTRONA (6). Dès lors, d'autres spécialités furent commercialisées à savoir : et VIRAFERON (Interféron α -2b) et ROFERON (Interféron α -2a) en 1996. Avec cette monothérapie utilisée à la dose de 3 millions d'unités 3 fois par semaine pendant un an, le taux de réponse virologique prolongée restait faible, de l'ordre de 15 % (7). De plus, le traitement avait pour principal effet indésirable, le syndrome pseudo-grippal se manifestant par la fatigue, la fièvre, les frissons, l'irritabilité, les douleurs musculaires (8). Il est dès lors utilisé en bithérapie à la Ribavirine.

Une décennie après la découverte de l'interféron standard, son homologue pégylé (INF-Peg) était introduit dans la prise en charge de la maladie (5). Celui-ci avait montré des avancées significativement plus importantes que l'interféron standard de par sa conjugaison à la molécule de polyéthylène glycol, qui serait à l'origine de l'augmentation de la demi-vie d'une part et de la diminution de l'immunogénicité de l'anticorps d'autre part. L'amélioration de la pharmacocinétique entraînait la prise d'une seule injection par semaine au lieu de 3 comme avec l'interféron standard, améliorant indéniablement la tolérance du malade (7). Quelques spécialités de l'INF-Peg connues sont : PEGINTRON et VIRAFERONPEG (INF-Peg α -2b) et PEGASYS (INF-Peg α -2a).

Plus tard, l'adjonction de la ribavirine à la pégylation permet de multiplier les succès dans la prise en charge (PEC) de la maladie. Cette bithérapie dont l'efficacité

varie entre 50% pour les génotypes 1 et 4 et 80% pour les génotypes 2 et 3, nécessitait un bilan initial extensif comprenant la détermination du génotype du VHC, l'estimation du degré de fibrose et un suivi régulier comprenant de nombreuses analyses biologiques (4). Concernant les effets indésirables, la concentration plasmatique maximale basse de l'INF-Peg contribuerait à diminuer le syndrome pseudo-grippal, tandis que la ribavirine serait à l'origine d'anémie, de toxicité dermatologique et de reprotoxicité (9). Pourtant jusqu'au début des années 2010, la bithérapie associant les interférons pégylés à la Ribavirine était le *gold standard* thérapeutique de l'Hépatite virale C dans le monde entier (6).

En 2011, des traitements ayant une activité antivirale directe ont révolutionné la prise en charge de l'Hépatite C (1). La première génération était des inhibiteurs de la protéase virale découverts en deux vagues. Il s'agissait de : Bocéprevir (VICTRELIS) et Téléprevir (INCIVO), uniquement destinés aux patients de génotype 1 et utilisés en trithérapie associée au *gold standard*. En ce qui concerne les effets indésirables, le Téléprevir utilisé uniquement dans les trois premiers mois de traitement, entraînait une augmentation significative des risques de diarrhées, de nausées et d'anémie et la toxicité dermatologique se manifestant par des éruptions cutanées (6). Avec le Bocéprevir, utilisé après une phase de bithérapie d'un mois, le problème principal était l'anémie à 29 % sous bithérapie et 49 % sous trithérapie. Alors que la ribavirine était déjà connue pour sa capacité à provoquer une anémie hémolytique, au point que les médecins ont dû décider d'administrer de l'EPO (érythropoïétine) à leurs patients (8).

Cependant leur commercialisation a été récemment arrêtée suite à l'arrivée de nouveaux traitements constituant la deuxième génération d'antiviraux à action directe (ADD) pangénotypique. En effet, plusieurs classes d'ADD permettant des options thérapeutiques sans interféron, sont disponibles pour traiter le VHC. On retrouve les inhibiteurs de la polymérase NS5B, les inhibiteurs de la protéine NS5A, et les inhibiteurs de la protéase NS3/NS4A (10). On peut citer parmi les dénominations communes internationales : Sofosbuvir (SOVALDI), Simeprevir (OLYSIO), Daclatasvir (DAKLINZA). Le Sofosbuvir en particulier, inhibiteur de polymérase analogue nucléotidique, est considéré comme le *Blockbuster* du géant pharmaceutique américain Gilead qui l'introduisit sur le marché sous le nom de SOVALDI en 2013 (11). La base du traitement consistait à l'associer à d'autres AAD ou avec l'INF-Peg, de manière à obtenir une efficacité importante à une barrière de résistance élevée. Cette association enregistre aujourd'hui des taux de guérison à 95% avec une durée de traitement de 12 semaines (1). Des combinaisons disponibles sur le marché sont notamment : Sofosbuvir et Lédipasvir (HARVONI) introduite en 2014 et Sofosbuvir et Velpatasvir (EPCLUSA) en 2015 (12).

Presque 30 ans après la découverte du VHC, des progrès considérables ont été effectués pour arriver à un traitement quasi total de l'hépatite virale C. Le tableau ci-dessous montre l'évolution de la thérapie pendant cette période.

Tableau I : Progression dans le traitement anti-VHC

Années	Médicaments utilisés
1991	Interféron alpha standard
1998	INF/Ribavirine
2001	INF-Peg/Ribavirine
2011	Bocéprevir/INF-Peg/Ribavirine ; Téléprevir/INF-Peg/Ribavirine
Depuis 2014	Associations au Sofosbuvir (Recommandation OMS)

Le revers de la médaille a montré qu'après sa mise sur le marché en 2013, en France, le Sofosbuvir à lui seul était accessible dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour un coût exorbitant de 56 000 euros pour un traitement de 12 semaines (11). En 2016 aux Etats-Unis, le SOVALDI coûtait 64 680 US\$ et HARVONI, 72 765 US\$ (13). Ce prix qui était déjà très élevé pour les pays développés présageait l'incapacité à accéder au médicament princeps pour les pays du Sud. Pourtant permettre un accès universel à ces AAD à des prix abordables signifierait négocier des licences pour l'obtention de formes génériques, ceci avec pour mission l'éradication de l'hépatite C au niveau mondial. C'est dans cette optique que le laboratoire de recherches Gilead Sciences a signé un accord avec le génériqueur de marque Mylan en 2014, permettant l'exploitation d'une forme générique du Sofosbuvir dans plusieurs pays dont le Cameroun (2).

Évolution de la prise en charge de l'Hépatite virale C au Cameroun

Pour ce pays dont l'industrie pharmaceutique n'est encore qu'au stade embryonnaire, l'évolution de la PEC des pathologies en général et de l'Hépatite virale C en particulier, a toujours été dépendante des progrès des grandes firmes américaines, asiatiques et européennes. Ainsi au cours des années, le Cameroun a utilisé l'interféron alpha standard, en passant par l'INF-Peg associé à la Ribavirine et enfin les ADD. Toutefois, l'introduction de telles molécules dans les schémas thérapeutiques constituait un réel défi économique pour le système national de santé. En effet jusqu'en 2013, le traitement à base d'INF-Peg combinée à la Ribavirine était la pierre angulaire du traitement contre la maladie et coûtait à chaque malade plus de 2 millions de FCFA. Et sachant que le salaire minimal interprofessionnel garanti est de 36 270 FCFA, il était clair qu'un camerounais moyen ne serait pas capable de s'offrir un tel traitement. Mais suite aux négociations entre Gilead et Mylan, le Ministère de la Santé Publique publiait un communiqué portant sur les nouvelles tarifications du protocole de traitement de l'Hépatite virale C en fonction des génotypes. Les molécules utilisées étaient réparties de la manière suivante.

Tableau II : Tarification des protocoles thérapeutiques anti-VHC en 2016

Génotypes	Molécules actives	Coût du traitement
1 et 4	Sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 90mg (HARVONI) (Boîte de 28 cp/mois)	840 000 FCFA
	Sofosbuvir 400mg + Ribavirine 200mg (Boîte de 168 cp/mois) + INF-Peg alpha 180µg inj (1 Amp)	1 044 000 FCFA
2 et 3	Sofosbuvir 400mg (Boîte de 28 cp/mois) + Ribavirine 200mg (Boîte de 168 cp/mois)	450 000 FCFA

En janvier 2018, une nouvelle révision de ces prix a eu lieu. Elle annonçait une diminution de près de 60%. Aujourd'hui, on passe ainsi d'un traitement de 2 millions de FCFA initialement à un coût minimal de 120 mille FCFA.

La présente figure est l'illustration de toutes ces améliorations du traitement anti-VHC au Cameroun, tant sur le plan pharmacologique que sur le plan économique.

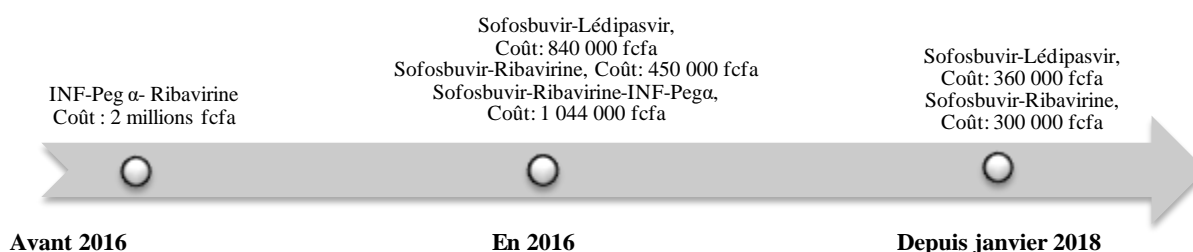


Figure 1 : Améliorations du protocole anti-VHC au Cameroun

DISCUSSION

Ce travail était une recherche documentaire secondaire centrée sur l'évolution des protocoles thérapeutiques de l'Hépatite virale C au Cameroun. Il est ressort qu'au cours des années, la prise en charge de cette maladie a connu d'importantes avancées.

En général, les traitements avaient et ont de nombreux effets indésirables. Et parmi tous les protocoles qui ont montré une efficacité, la monothérapie à l'interféron alpha était la plus colligée aux effets indésirables. Ceux-ci étaient souvent dose-dépendants. Cependant, de la même manière, une réduction des doses diminue la probabilité d'obtenir l'éradication virale. Pour autant, une bonne observance est cruciale pour obtenir cette éradication. Ainsi une évaluation des comorbidités telles que les autres affections virales (VIH, VHB), le syndrome métabolique (diabète, HTA, dyslipidémie et surpoids) et la consommation excessive d'alcool doivent être réalisés avant de débiter le traitement VHC pour limiter le risque de progression vers une hépatopathie fibrosante malgré la guérison virale. Gérer au mieux tous les désagréments, les effets secondaires du traitement anti-VHC est donc essentiel. C'est à travers notre capacité à y être toujours attentifs, à les prévenir et à les traiter efficacement que se construit l'alliance soignant-soigné qui conduit au succès thérapeutique.

CONCLUSION

La lutte contre l'Hépatite virale C au Cameroun comme partout dans le monde, a connu une évolution remarquable. En effet, on est passé au fil des années d'une pathologie difficilement curable à la toxicité et aux coûts élevés, à une guérison plus rapide avec moins d'effets indésirables, et surtout plus accessible financièrement pour tous.

RÉFÉRENCES

1. Organisation mondiale de la santé. Hépatite C [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. Essi MJ., Njoya O., Ngono MR., Miambe Steve. Propriété intellectuelle et traitement des Hépatites Virales B et C au Cameroun : Une étude des enjeux. Health Sciences and Diseases. 2015 Sep; 1.
3. Njoya O., Essomba N., Essi MJ., Kowo M., Luma H., Tzeuton C., et al. Therapeutic Response to Pegylated Interferon α -2a and Ribavirin in Genotype 4 Chronic Hepatitis C in Sub Saharan Africans. JSM Gastroenterol Hepatol. 3rd ed. 2015; 1041.
4. Riou J. La séroprévalence du virus de l'hépatite C en Afrique : Une revue systématique avec méta-analyse. [Paris]: Université Paris-Est Créteil; 2016.
5. La source canadienne de renseignements sur le VIH et l'Hépatite C (CATIE). Un bref historique de l'hépatite C : 1989 - 2018. CATIE; 2018.
6. Martinet JP. Hépatite virale C, après la pénurie, gérer l'opulence. XIVème Colloque; 2015; Orval.
7. Boyer N., Marcellin P. L'interféron pégylé : Nouveau progrès dans le traitement de l'hépatite chronique virale C. Gastroentérologie Clin Biol. 2000 Sep; 24(8-9): 767-9.
8. Melin P. Effets indésirables des traitements de l'hépatite C. Hépatant J D'information Sur Hépat. 2012; 53: 8-9.
9. Medini A., Dhalluin-Vernier V., Simo AC., Pauwels A. Comment gérer au mieux les effets indésirables du traitement anti-VHC ? Lett L'Hépatogastroentérologie. 2011 Jan; XIV(1):18-22.
10. Foucher J. Le traitement de l'hépatite C en 2018. 2018; 265-6.
11. Hau E., Roche J., Defretin A. Sofosbuvir, le nouveau médicament de Gilead : un grand espoir pour les personnes vivant avec l'hépatite C, mais combien y auront accès ? Médecins du Monde; 2013.
12. Bourlière M. Traitements actuels et futurs de l'hépatite C. Journée nationale de lutte contre les hépatites virales; 2016 mai; Paris.
13. MapCrowd. Mourir à ce prix : Déni d'accès aux génériques du VHC. MapCrowd; 2016 Nov. Report No.: 2.