

AVRIL 2020

RÉPONDRE AUX SOUS-TYPES DE VHC DIFFICILES À TRAITER RÉPANDUS EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE

INTRODUCTION

Toutes les personnes vivant avec le virus de l'hépatite C (VHC) ont droit à un traitement efficace. Pour réaliser ce droit et atteindre l'objectif de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) d'éliminer le VHC en tant que menace pour la santé publique d'ici à 2030, les pays, les donateurs et les chercheurs doivent agir pour garantir que toutes les personnes atteintes du VHC aient accès aux tests et aux antiviraux curatifs à action directe (AAD) dont ils ont besoin. Les derniers AAD pangénotypiques pourraient être plus efficaces pour guérir les sous-types émergents et difficiles à traiter du VHC¹. En 2019, on estimait que **5,5 millions de personnes en Afrique subsaharienne pourraient être infectées par des sous-types difficiles à traiter, représentant la moitié des personnes atteintes de façon chronique du VHC en Afrique subsaharienne et 8 % des patients au niveau mondial**². Des populations de migrants originaires de la région résident également dans le monde, et leur pays de résidence doit également se préparer à diagnostiquer et à traiter.

DES SOUS-TYPES DU VHC DIFFICILES À TRAITER ÉMERGENTS

La reconnaissance tardive des sous-types difficiles à traiter et leur prévalence en Afrique subsaharienne sont le résultat direct de l'échec des essais cliniques requis pour une autorisation réglementaire dans la région. Les données sur l'efficacité des AAD dans les programmes de test et de traitement du VHC des pays subsahariens ne sont disponibles que depuis peu. Les sous-types de génotypes viraux jusque-là considérés comme rares sont répandus en Afrique subsaharienne. Au Rwanda, le **sous-type 4r** a été associé à des taux de guérison inférieurs aux prévisions. L'étude SHARED a rapporté que seuls 56 % (27 sur 48) des patients concernés par un sous-type 4r ont obtenu une réponse virologique soutenue (RVS) ou une guérison véritable après 12 semaines de sofosbuvir/lédipasvir (SOF/LDV). En outre, certains des patients 4r ont été initialement identifiés comme ayant un génotype 1 ou un génotype 1/4 mixte par les tests existants³. Une étude rétrospective menée en France – qui incluait des migrants d'Afrique subsaharienne – a révélé que le sous-type 4r présentait des mutations spécifiques associées à une résistance aux AAD. Il a été démontré que ces mutations augmentaient la résistance aux **inhibiteurs de la NS5A** lédipasvir et daclatasvir (DAC)⁴.

L'analyse d'échantillons provenant de l'Ouganda et de la République démocratique du Congo a identifié d'autres sous-types : 4k, 4p, 4q, 4s, et le génotype 7, dont un sous-type de génotype 7 jusque-là non caractérisé⁵. Une étude de cohorte française connue sous le nom de GEMHEP a également révélé une diversité croissante de sous-types, probablement parmi les migrants originaires d'Afrique subsaharienne. Parmi les patients porteurs du génotype 4, 27,5 % avaient un sous-type 4a, et d'autres sous-types mal compris étaient également observés⁶. Les données relatives à l'efficacité des AAD contre tous ces sous-types nouvellement identifiés font défaut.

Dans une étude réalisée au Royaume-Uni, 47 des 91 personnes d'origine africaine (52%) qui avaient été traitées pour le VHC avaient des sous-types rares ou non caractérisés, étiquetés « **non-1a/1b** » par les chercheurs. La majorité de ces sous-types non-1a/1b (82%) se sont également révélés avoir des profils de résistance à la NS5A, avec seulement 75% (21 sur 28) de ces patients atteignant une RVS. Notamment, les échecs de traitement étaient associés à la combinaison SOF/LDV, et aucun des patients n'avait initialement été traité selon des schémas thérapeutiques d'AAD pangénotypiques plus récents tels que les combinaisons sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) ou glécaprèvir/pibrentasvir (G/P). Au moment de la rédaction du présent rapport, cinq de ces patients avaient commencé un retraitement avec du G/P ou du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, quatre d'entre eux atteignant une RVS7.

LES IMPLICATIONS POUR LE DIAGNOSTIC ET LA GÉNÉRALISATION DU TRAITEMENT

L'accès aux AAD en Afrique subsaharienne reste extrêmement limité pour un certain nombre de raisons : manque de financement des programmes de test et de traitement universels, manque d'enregistrement national des médicaments génériques sous licences volontaires, manque de diagnostic et d'infrastructure de traitement, et manque de données épidémiologiques au niveau national. L'accès à des traitements récents tels que SOF/VEL et G/P, qui pourraient s'attaquer plus efficacement à ces sous-types plus difficiles à traiter, est encore plus limité.

Il est compréhensible que les autorités sanitaires mondiales et les ministères de la Santé nationaux déterminés à lutter contre le VHC aient concentré leurs efforts sur la fourniture de traitements de première ligne à la majorité des

patients. Les préoccupations concernant les sous-types de VHC difficiles à traiter qui prédominent dans les pays d'Afrique subsaharienne ne doivent pas ralentir les efforts pour mettre en œuvre des programmes ambitieux de test et de traitement. L'émergence de ces sous-types devrait plutôt stimuler l'investissement destiné à l'élimination du VHC dans la région, notamment pour déclencher l'adoption des diagnostics et des traitements SOF/VEL et G/P. Le défi de ces sous-types difficiles à traiter fournit également des opportunités opérationnelles pour le développement de nouveaux algorithmes, de combinaisons potentiellement nouvelles d'AAD existants et d'outils de diagnostic sensibles et spécifiques⁸ aux sous-types répandus en Afrique subsaharienne. Les profils de résistance partagés doivent être caractérisés pour les patients vivant en Afrique subsaharienne ou qui en sont originaires, et des essais cliniques doivent être lancés pour tester et déterminer les schémas thérapeutiques optimaux. Attendre que les traitements des patients présentant des sous-types difficiles à traiter échouent est inacceptable.

Recommandations d'action:

Fabricants de génériques :

- Les fabricants doivent immédiatement enregistrer les combinaisons SOF/VEL et G/P pour la production dans tous les pays couverts par des licences volontaires, et négocier des prix abordables avec les gouvernements nationaux, les acheteurs régionaux et les donateurs.

Gouvernements nationaux et donateurs :

- Le traitement universel par des combinaisons d'AAD pangénotypiques en Afrique subsaharienne telles que SOF/VEL et G/P génériques doit être généralisé sans délai.
- Les gouvernements doivent accélérer les autorisations réglementaires nationales, négocier des prix d'accès abordables auprès des fournisseurs et acheter les volumes nécessaires pour répondre aux besoins locaux.
- Les donateurs et les gouvernements doivent soutenir la production et l'achat de SOF/VEL génériques pour atteindre un prix cible ne dépassant pas 120 dollars par traitement (soit le double du meilleur prix disponible pour une combinaison génériques de SOF/DAC), pour le système de santé publique, avec un coût minimal ou nul pour les patients, dans le cadre d'un ensemble complet de services.

Entreprises de diagnostic et donateurs :

- Les donateurs et les fabricants de diagnostics doivent investir grâce à un financement direct dans le développement de tests abordables réalisés localement pour les pays à revenu faible ou à revenu

intermédiaire afin de détecter et trier rapidement les sous-types difficiles à traiter tels que les sous-types 4r et non-1a/1b.

- Les entreprises de diagnostic doivent développer des outils abordables pour identifier et analyser les profils de résistance.

Prestataires de soins :

- Les programmes de traitement doivent confirmer la guérison 12 ou 24 semaines après le traitement et mettre en place des systèmes pour éviter qu'il y ait des perdus de vue avant la confirmation de la RVS.
- Les programmes doivent s'efforcer de trouver des approches adaptées pour les patients afin de maintenir dans le soin ceux n'atteignant pas la RVS; les programmes doivent fournir un retraitement approprié.
- Les praticiens doivent documenter et créer des registres pour les patients 4r et non-1a/1b qui n'atteignent pas la RVS suite à leur premier traitement.
- Les programmes doivent regrouper les profils de résistance des patients et les données de traitement aux niveaux national et régional afin de guider l'élaboration de protocoles de traitement optimaux pour les sous-types difficiles à traiter.

Les données de ce document sont à jour en février 2020. Pour consulter les ressources plus récentes, veuillez vous rendre sur www.treatmentactiongroup.org.

RÉFÉRENCES

- ¹ Treatment Action Group. HCV genotypes. février 2017. <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/hcv-genotypes/>.
- ² Gupta N, Kateera F, Desalegn H, et al. Is resistance to direct-acting antivirals in sub-Saharan Africa a threat to HCV elimination? Recommendations for action. *J Hepatol*. 2019 Dec 10;S0168-8278(19)30644-0. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.017.
- ³ Gupta N, Mbituyumuremyi A, Kabahizi J, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Rwanda with ledipasvir-sofosbuvir (SHARED): a single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Feb;4(2):119–26. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30382-0.
- ⁴ Fourati S, Rodriguez C, Hézode C, et al. Frequent antiviral treatment failures in patients infected with hepatitis C virus genotype 4, subtype 4r. *Hepatology*. 2019 Feb;69(2):513–23. doi: 10.1002/hep.30225.
- ⁵ Davis C, Mgomella GS, da Silva Filipe A, et al. Highly diverse hepatitis C strains detected in sub-Saharan Africa have unknown susceptibility to direct-acting antiviral treatments. *Hepatology*. 2019 Apr;69(4):1426–41. doi: 10.1002/hep.30342.
- ⁶ Semenova T, Nemoz B, Thibault V, et al. Hepatitis C subtype distribution in chronically infected patients with mild liver fibrosis in France: the GEMHEP study. *Epidemiol Infect*. 2019 Jan;147:e234. doi: 10.1017/S0950268819001225.
- ⁷ Childs K, Davis C, Cannon M, et al. Suboptimal SVR rates in African patients with atypical genotype 1 subtypes: Implications for global elimination of hepatitis C. *J Hepatol*. 2019 Dec;71(6):1099–1105. doi: 10.1016/j.jhep.2019.07.025.
- ⁸ Treatment Action Group, Note d'information sur le diagnostic du virus de l'hépatite C (VHC). décembre 2015. <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/hepatitis-c-virus-hcv-diagnostics-fact-sheet/>.