

# Hépatite C en Égypte

Arnaud Fontanet  
Institut Pasteur  
Cnam  
Collège de France

## THE LANCET Gastroenterology & Hepatology



### Comment

End-stage liver disease in eastern Europe and central Asia  
See page 8

### Articles

Infliximab vs cidofovir for acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT trial)  
See page 15

### Review

Pathogenesis and novel treatment options for non-alcoholic steatohepatitis  
See page 56

# Virus de l'hépatite C (VHC)

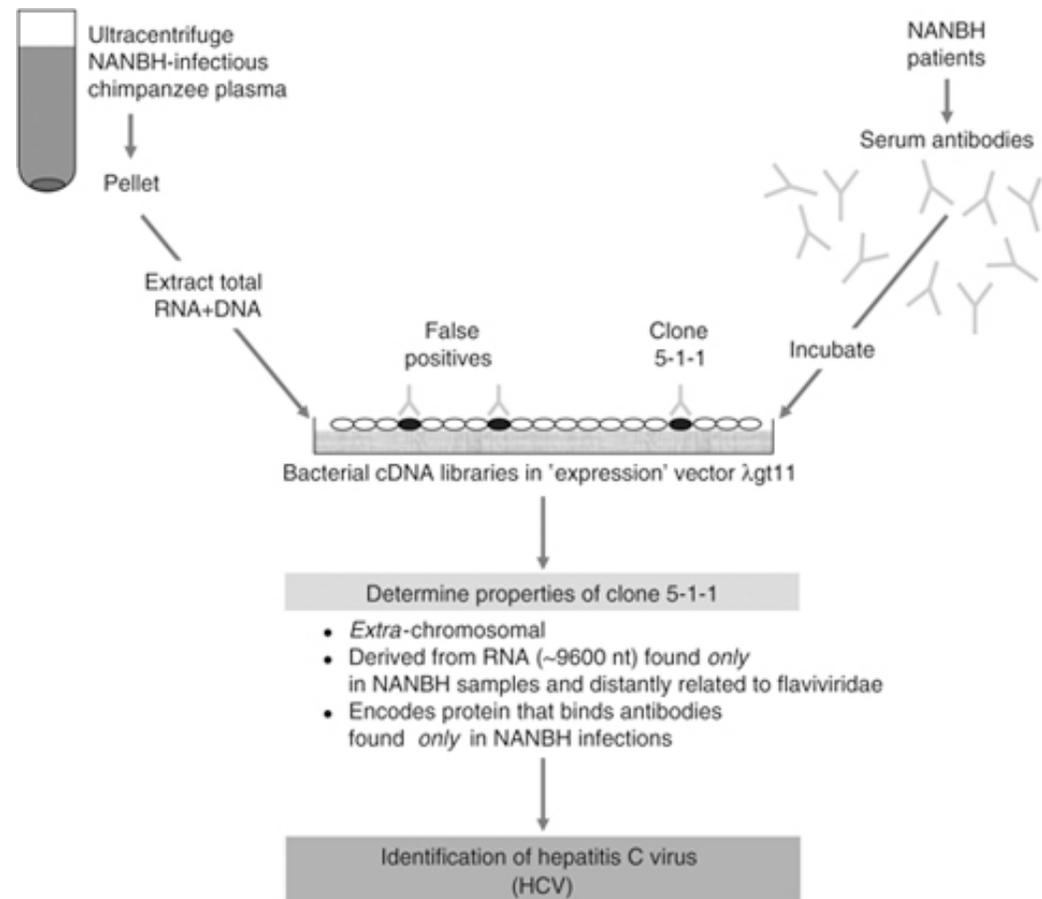
## Notions préalables

# Découverte du VHC

- Hépatite non-A non-B post-transfusionnelle :
  - Agent transmissible
  - Injections, transfusions, toxicomanie
  - Infection aiguë: bénigne
  - Passage fréquent à la chronicité
  - Risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire

# Découverte du VHC

- Hépatite non-A non-B post-transfusionnelle:
  - Agent transmissible
  - Injections, transfusions, toxicomanie
  - Infection aiguë: bénigne
  - Passage fréquent à la chronicité
  - Risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire

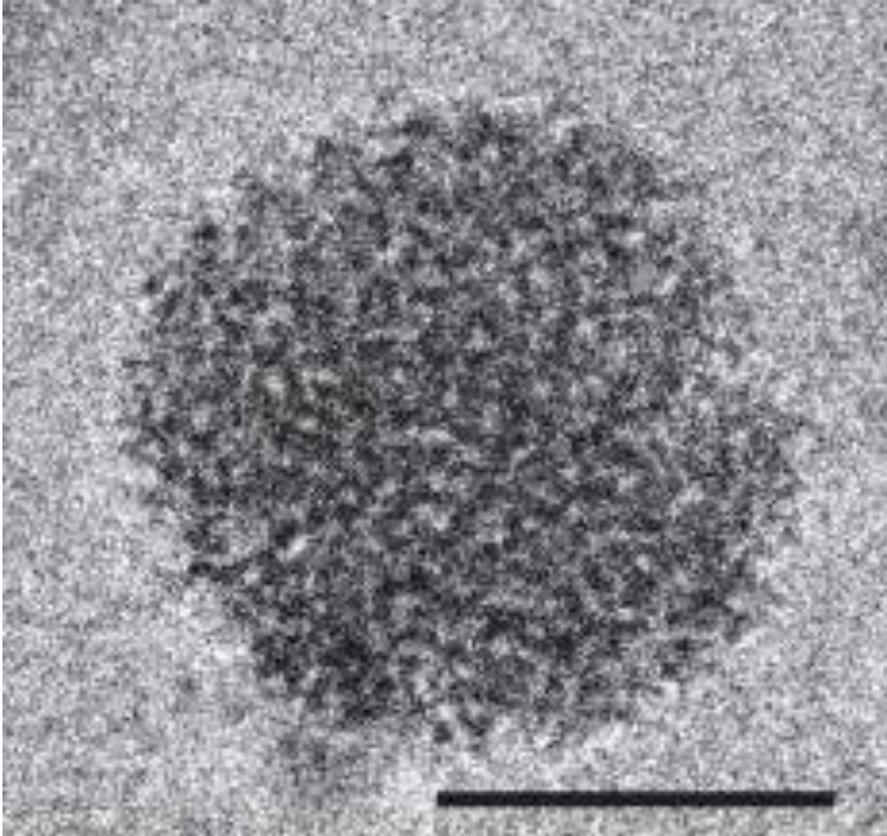


(Choo et al., Science, 1989)

(Houhgton, Liver Int, 2009)

(Dienstag JL, Gastroenterology, 1983)

# Le virus



- Virus à ARN
- Famille des *Flaviviridae*
- Cibles: hépatocytes
- >10 mille milliards de particules virales produites par jour

(Lindenbach & Rice, Nat Rev Microbiol, 2013)

# Transmission du VHC:

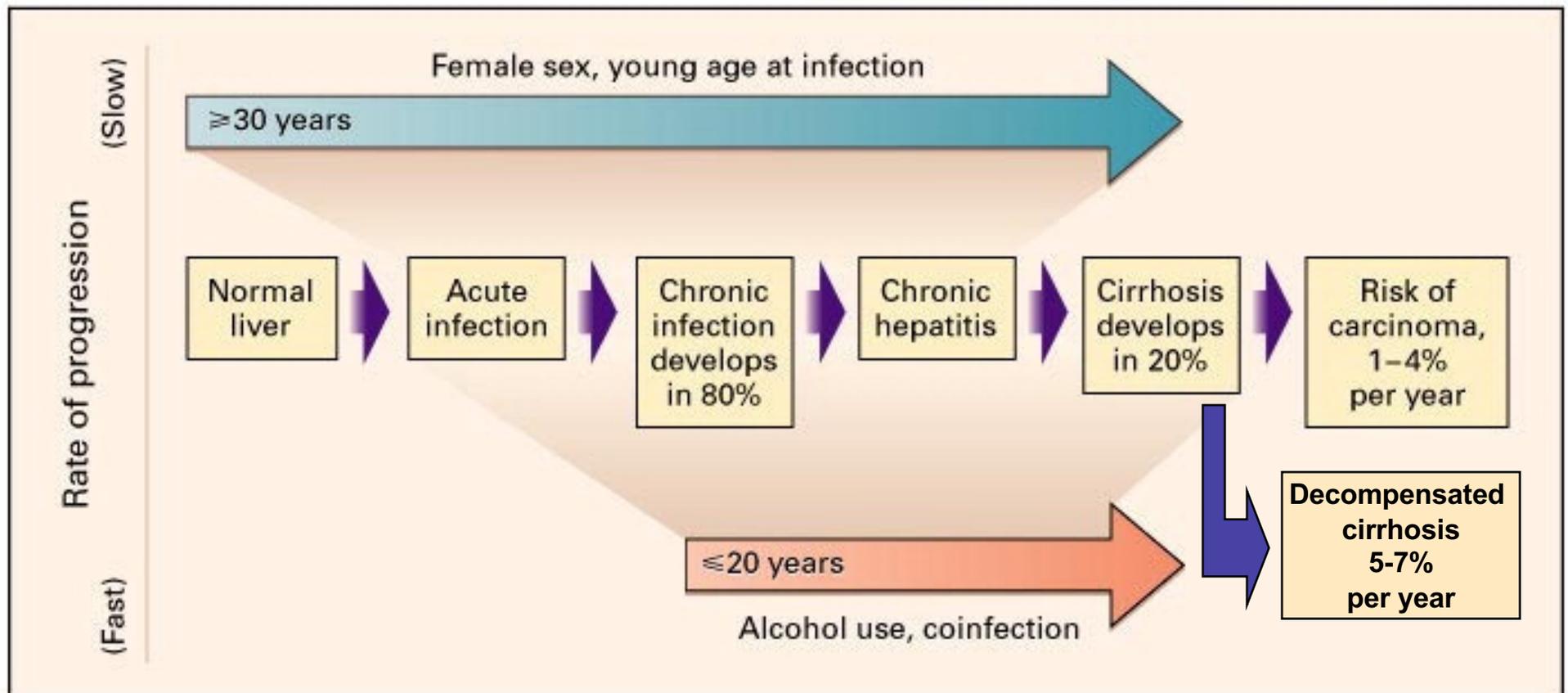
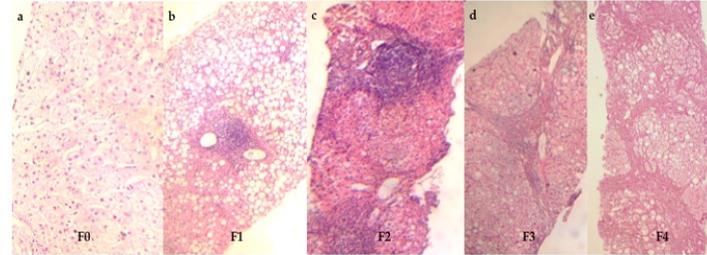
## Contact avec le sang d'une personne infectée



- Transfusion sanguine
- Injections médicales
- Procédures invasives: chirurgie, endoscopie, ...
- Toxicomanie par voie intraveineuse
- Tatouage, acupuncture, body-piercing, rasage, ...
- Mère-enfant
- Sexuelle

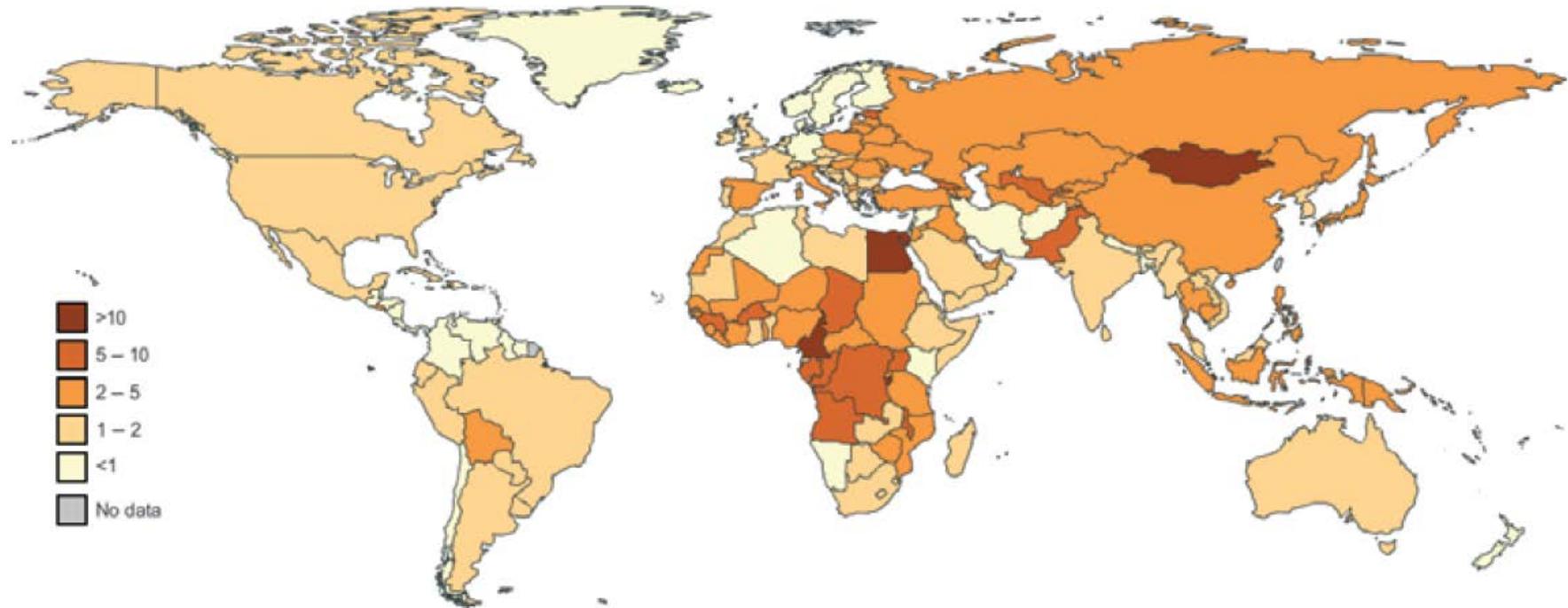
(Thursz & Fontanet, Nature Rev Gastroenterol Hepatol, 2013)

# Histoire naturelle de l'infection par le VHC



(Adapté de Lauer & Walker, NEJM, 2001)

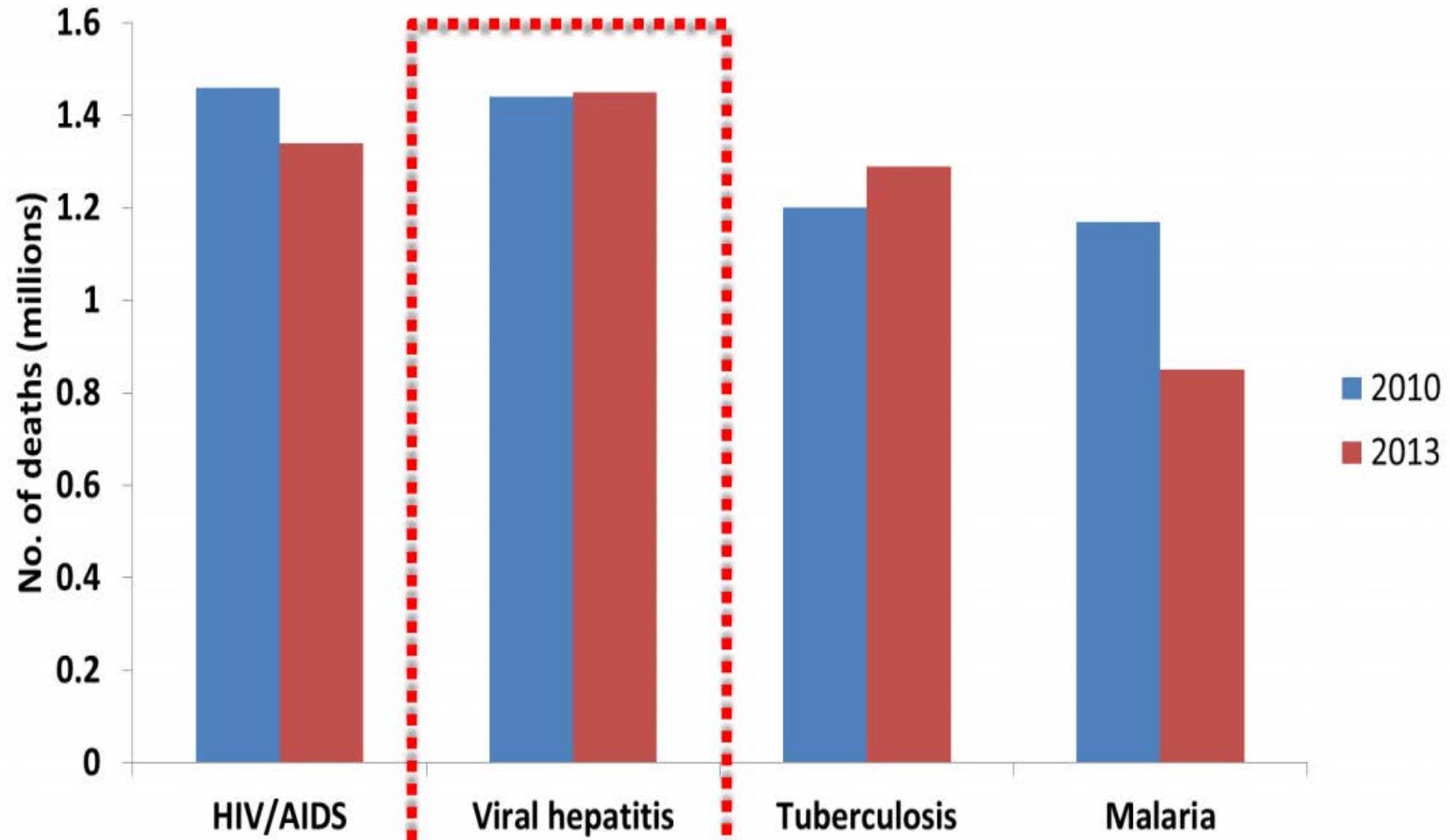
# Prévalence du VHC - monde



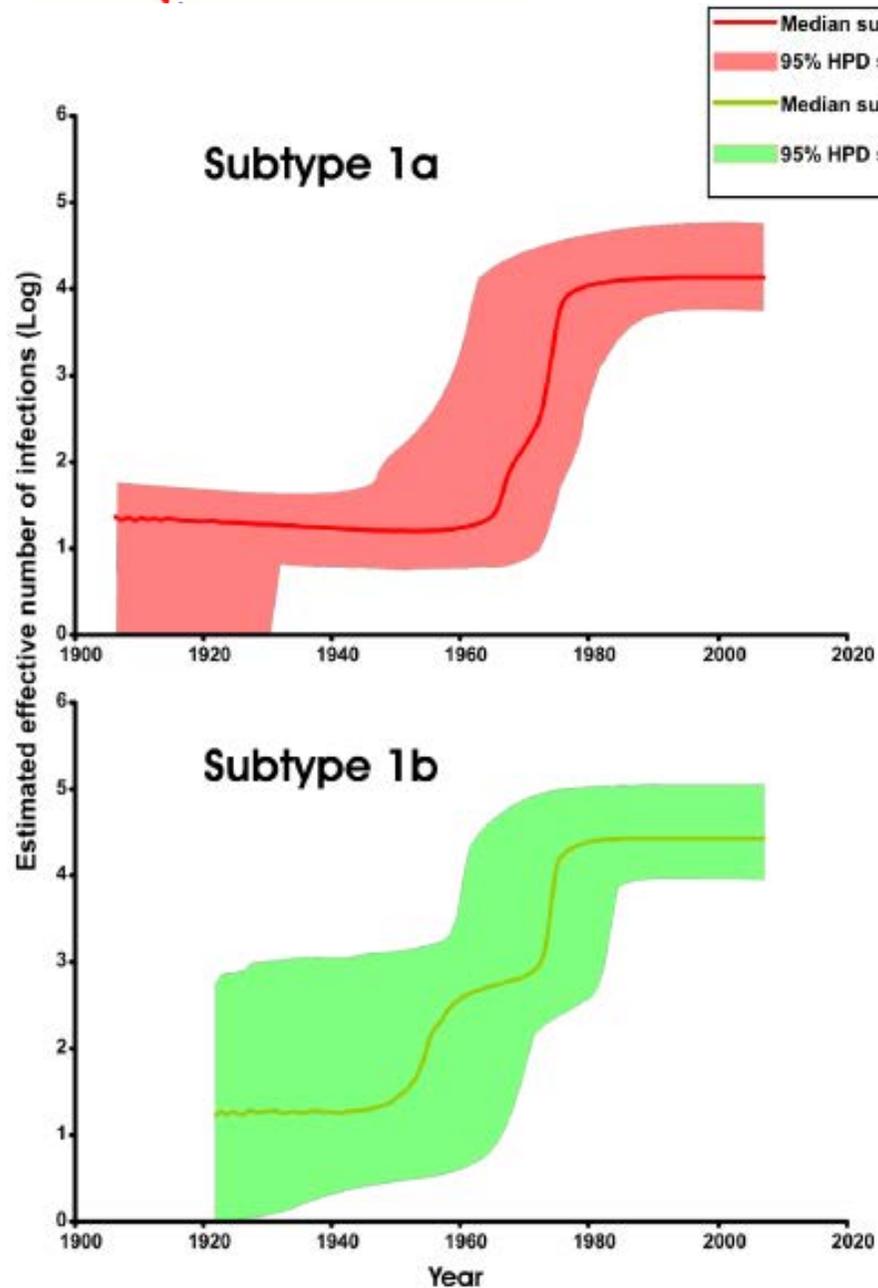
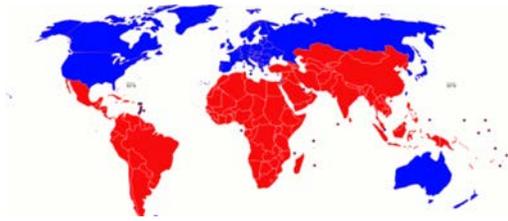
Hepatitis C global prevalence 2010 (%)

- 80 millions d'infections chroniques en 2014
- Prévalence plus élevée dans les pays à ressources limitées
- Incidence inconnue (Lavanchy, Clin Microbiol Infect, 2011)
- Environ 350000 décès par an (Gower et al., J Hepatol, 2014)  
(Perz et al. J Hepatol, 2006)

# Nombre de décès / année, Global Burden of Disease Study, 2010 et 2013

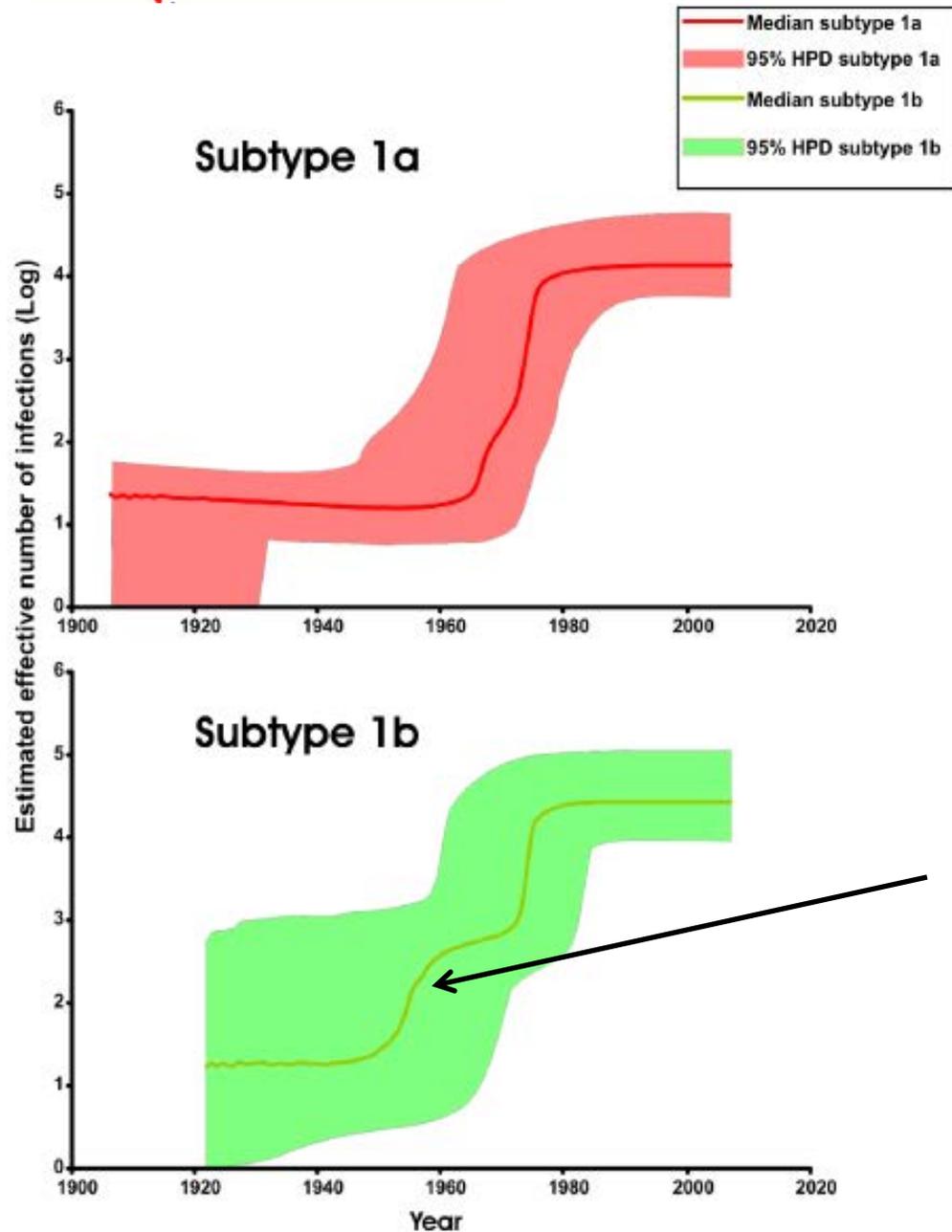


# Pays industrialisés: expansion au 20<sup>ème</sup> siècle



(Magiorkinis G. et al, PLoS Medicine, 2009)

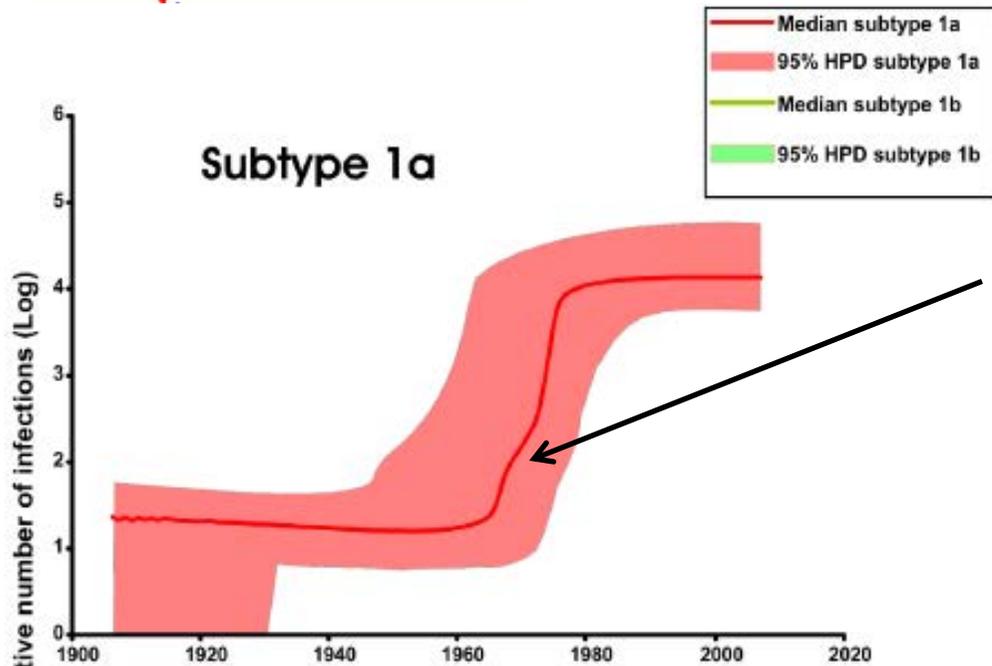
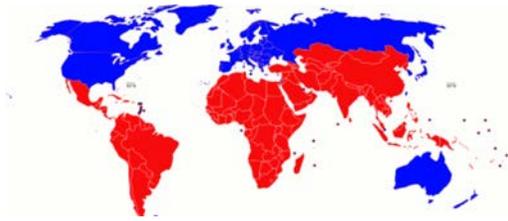
# Pays industrialisés: expansion au 20<sup>ème</sup> siècle



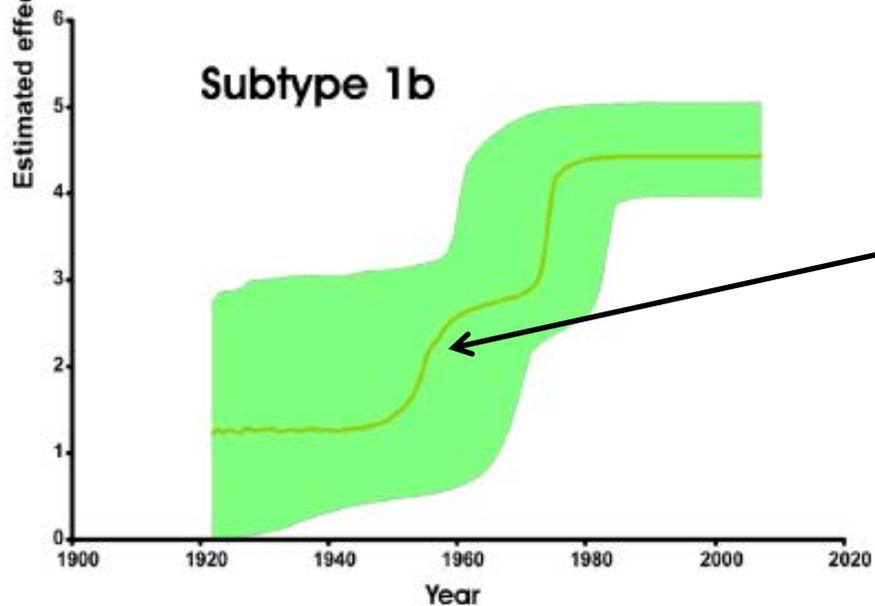
Transfusions & injections à visée médicale

(Magiorkinis G. et al, PLoS Medicine, 2009)

# Pays industrialisés: expansion au 20<sup>ème</sup> siècle



Héroïne aux Etats-Unis et en Europe

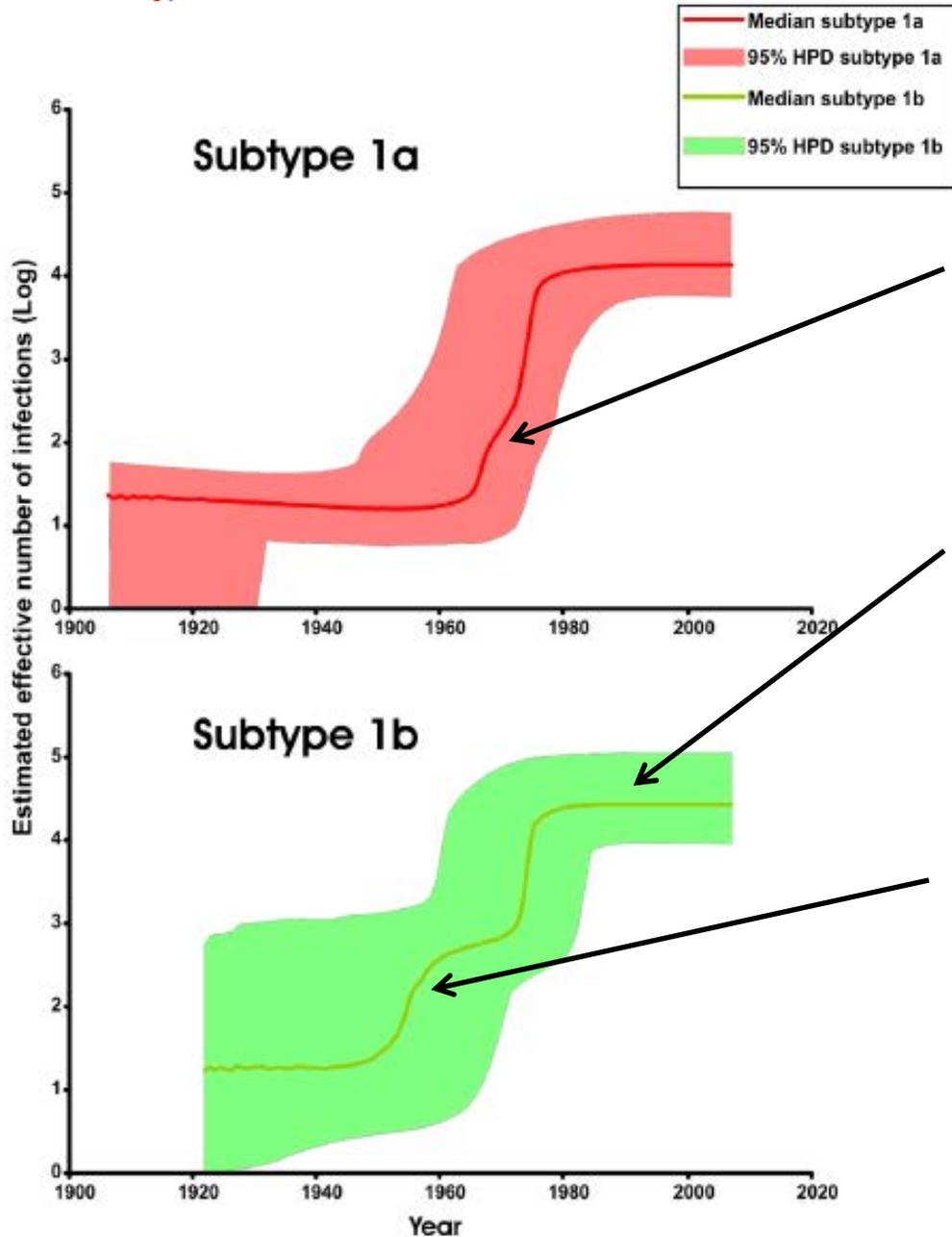


Transfusions & injections à visée médicale

(Magiorkinis G. et al, PLoS Medicine, 2009)



# Pays industrialisés: expansion au 20<sup>ème</sup> siècle

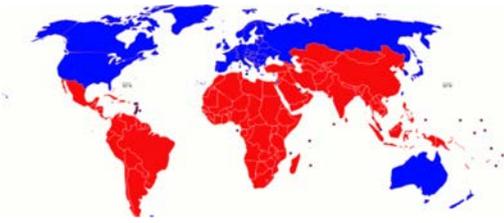


Héroïne aux Etats-Unis et en Europe

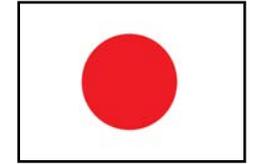
Prise de conscience de la transmission par  
voie parentérale,  
Sélection des donneurs de sang,  
Inactivation virale des facteurs de coagulation

Transfusions & injections à visée médicale

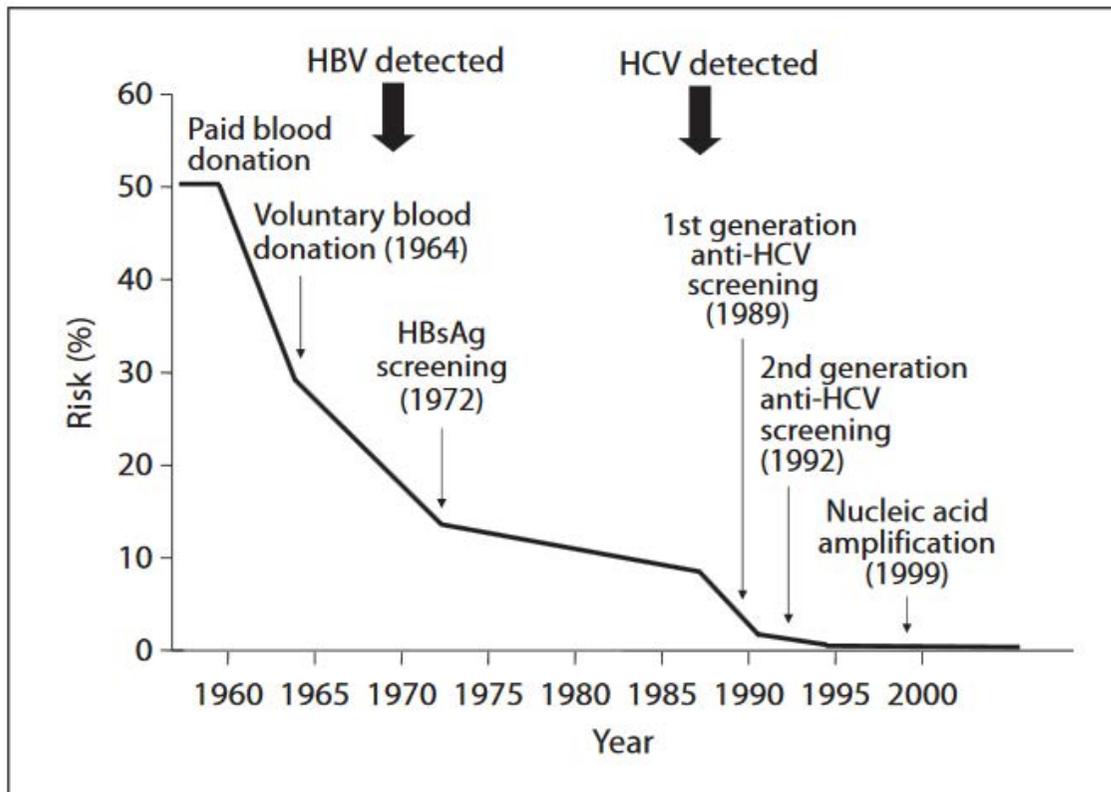
(Magiorkinis G. et al, PLoS Medicine, 2009)



# Pays industrialisés: expansion au 20<sup>ème</sup> siècle



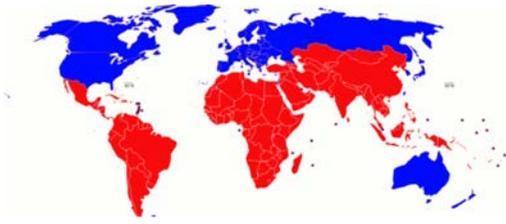
## Risque hépatite virale / transfusion sanguine, Japon 1950 - 2000



(Chung et al, Intervirology, 2010)

Risque résiduel  
lié aux transfusions sanguine:  
**0.1- 2.3 par million de dons  
de sang**

(Reviewed in Prati et al, J Hepatol, 2006)



## Autres procédures: chirurgie, endoscopie, cathétérisation cardiaque,...

- Dans les pays industrialisés, presque toutes les épidémies avec transmission de patient à patient sont dues à des défauts d'asepsie **pendant la préparation ou l'administration d'injections médicales** (anesthésie dans la moitié des épidémies):
  - Ré-utilisation d'une seringue avec plus d'un patient,
  - Ré-utilisation d'un flacon avec d'autres patients.

(Alter M, Semin Liv Dis, 2011)

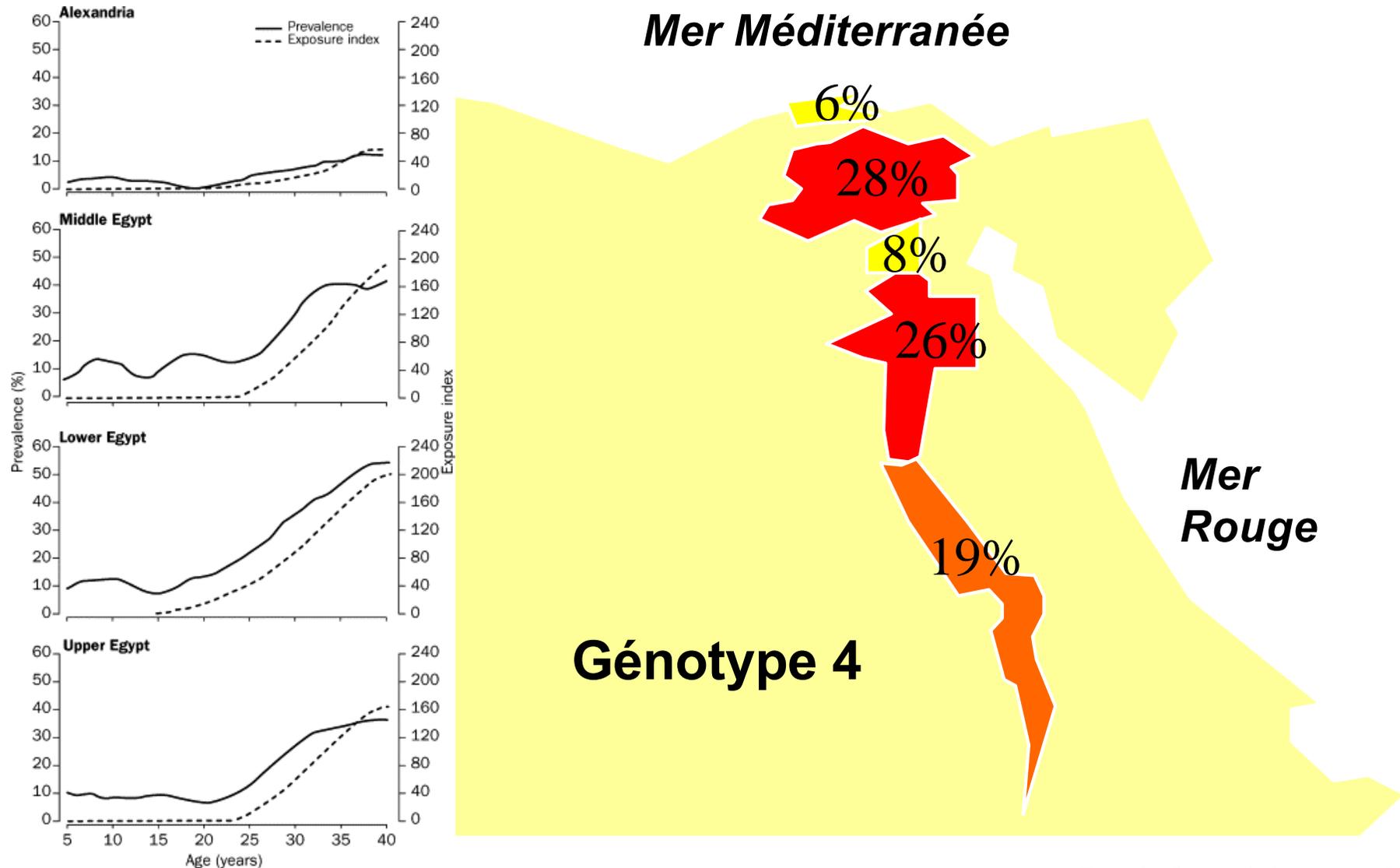
(Patel PR, JAMA, 2006)

(Fischer GE, CID, 2010)

(Gutelius B, Gastroenterology, 2010)

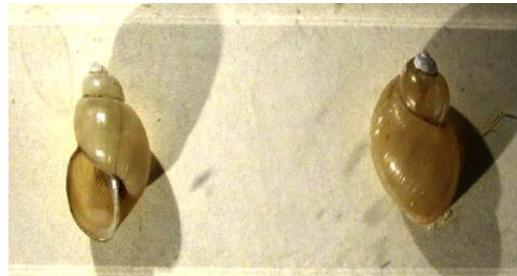
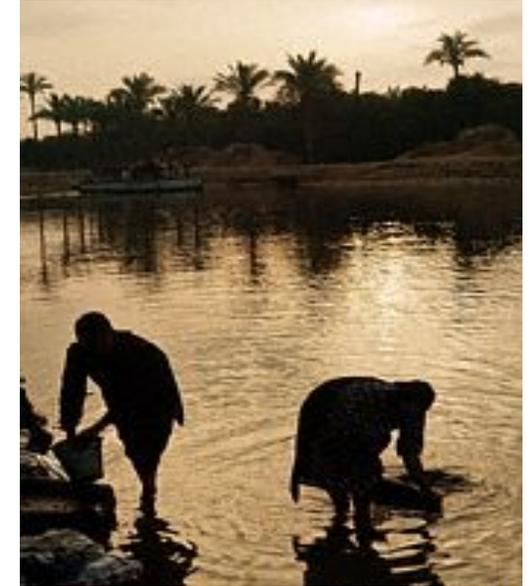
# Hépatite C en Égypte: origine de l'épidémie

# Proportion avec anticorps anti-VHC parmi les 10-50 ans, enquête nationale, Égypte, 1996



(Frank C et al, Lancet, 2000)

# Bilharziose en Égypte



Bullin (*Bulinus truncatus*)



Œuf de schistosome  
(*S. hematobium*)

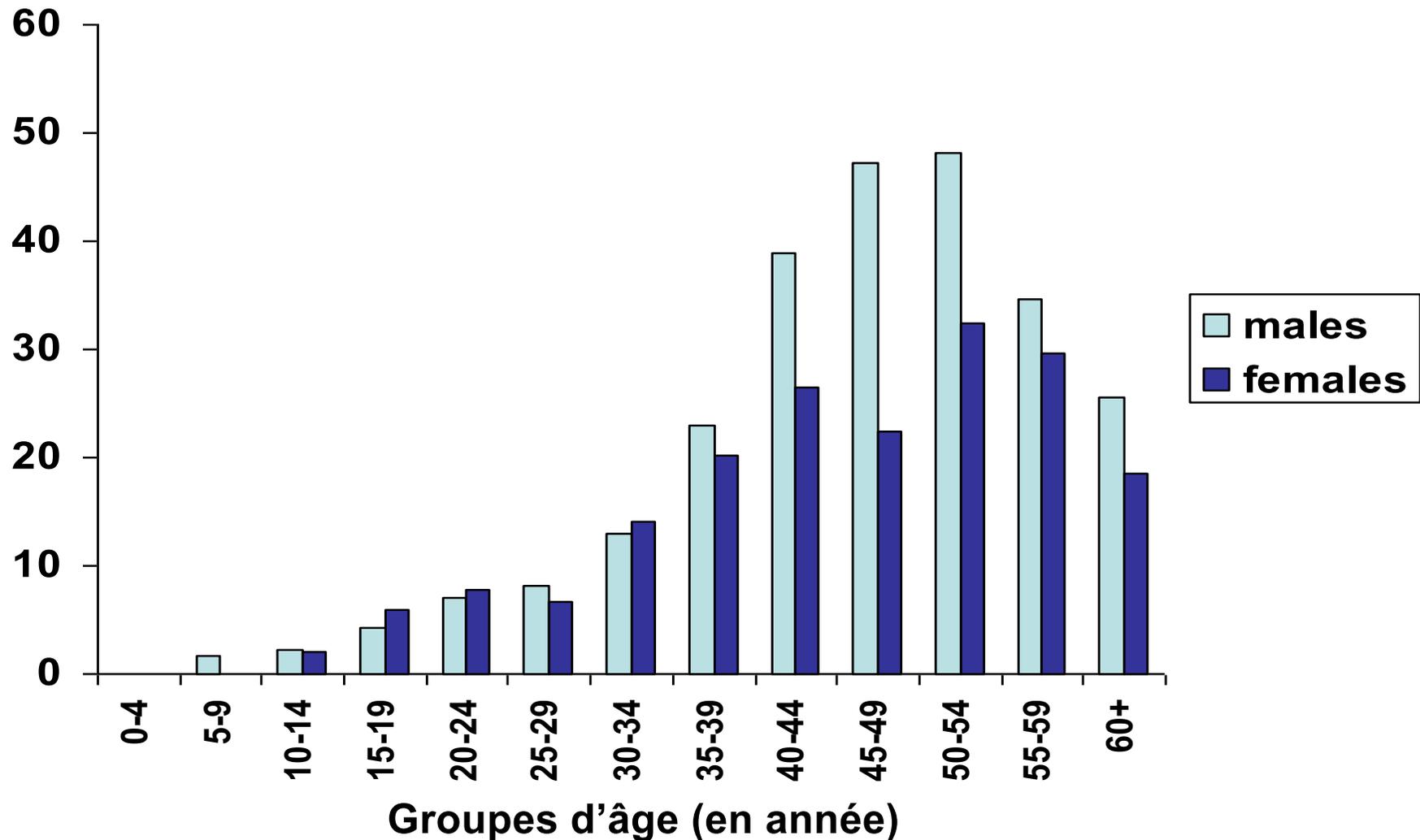


Parasites adultes

(Photos: Ziskind, Néphrol et Thér., 2009)

# Prévalence des anticorps anti-VHC (%) par âge et par sexe, Zwyat Razin, 2002 (n = 4020)

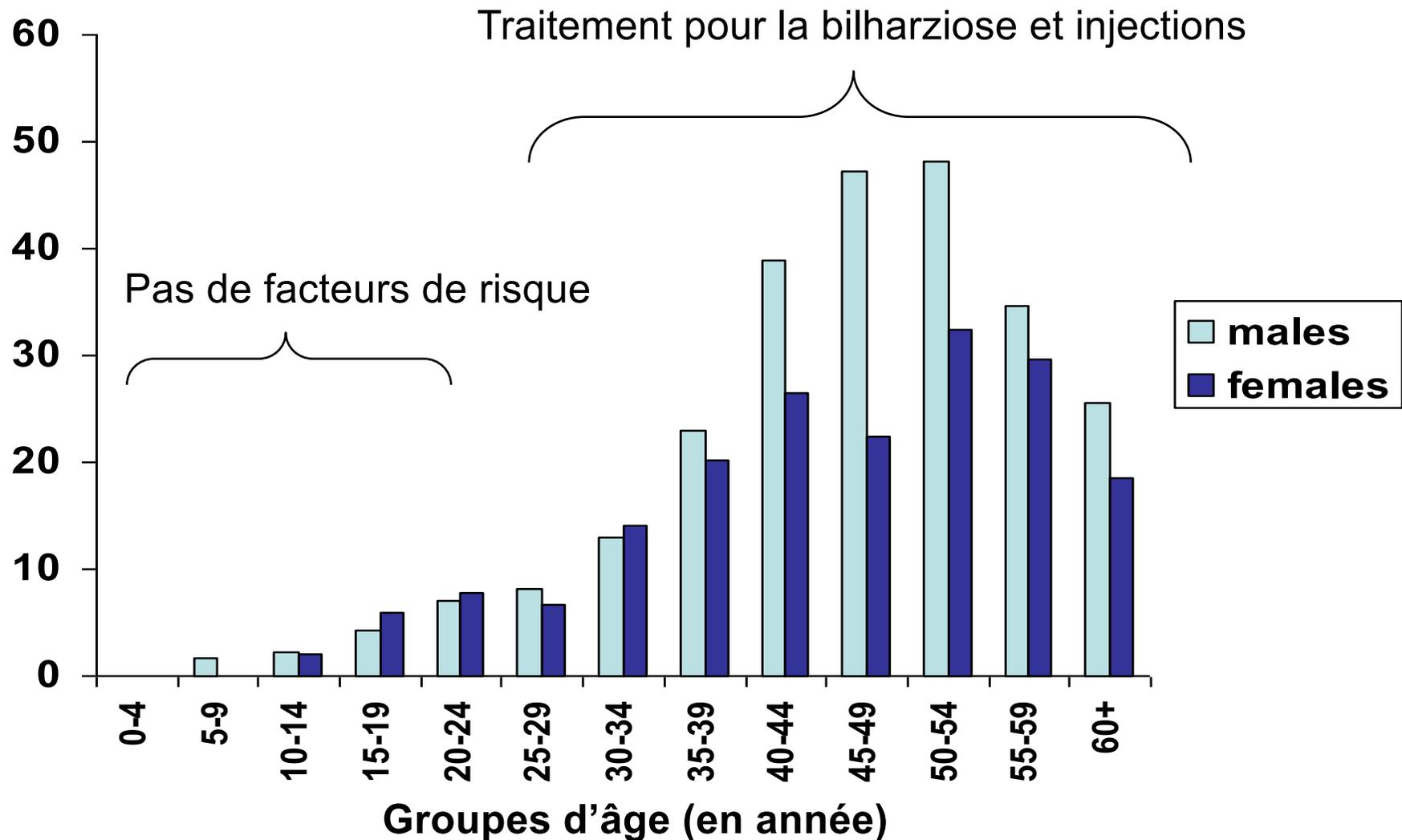
Prévalence des anticorps anti-VHC (%)



(Arafa et al, J Hepatol, 2005)

# Prévalence des anticorps anti-VHC (%) par âge et par sexe, Zwyat Razin, 2002 (n = 4020)

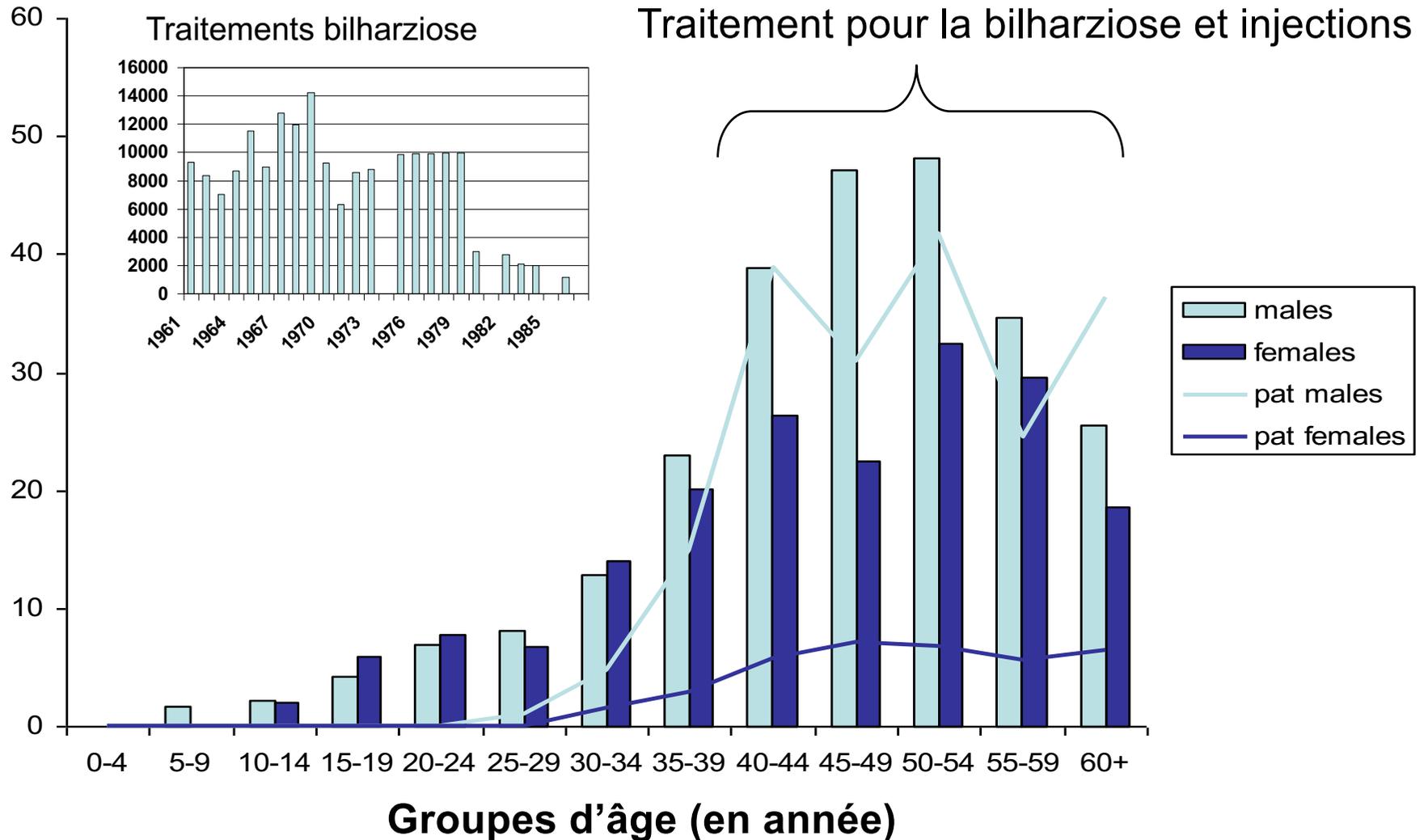
## Prévalence des anticorps anti-VHC (%)



(Arafa et al, J Hepatol, 2005)

# Prévalence des anticorps anti-VHC (%) par âge et par sexe, Zwyat Razin, 2002 (n = 4020)

## Prévalence des anticorps anti-VHC (%)



(Arafa et al, J Hepatol, 2005)

# Recette pour un désastre

An example of how easily HCV could have infected so many individuals during PAT campaigns is shown by excerpts from a WHO report:<sup>20</sup> “Patients are grouped according to weight and appropriate dose and are lined up in queues for admission in turn for injection . . . The stranger to mass therapy with Tartar Emetic is certainly to be confounded by the speed and apparent safety of the administration of the drug. . . . The skilful doctor began injecting at 9.20 am and completed 504 injections of men, women and children by 10.10 am. Allowing for a 10-min rest, the time taken for each injection was thus just under 5 s. . . . This remarkable performance is being repeated at various tempos all over Egypt . . .” and “The used syringe is placed in an ‘out’ tray, from which it is taken by the nurse, washed through and boiled for a minute or two. As soon as the syringe is cold, it is filled with a volume of the drug solution. . . . It is then placed in the ‘in’ tray. . . . There are usually 20 to 30 syringes in rotation.”

(Maegraith, Rapport OMS, Genève, 1964)

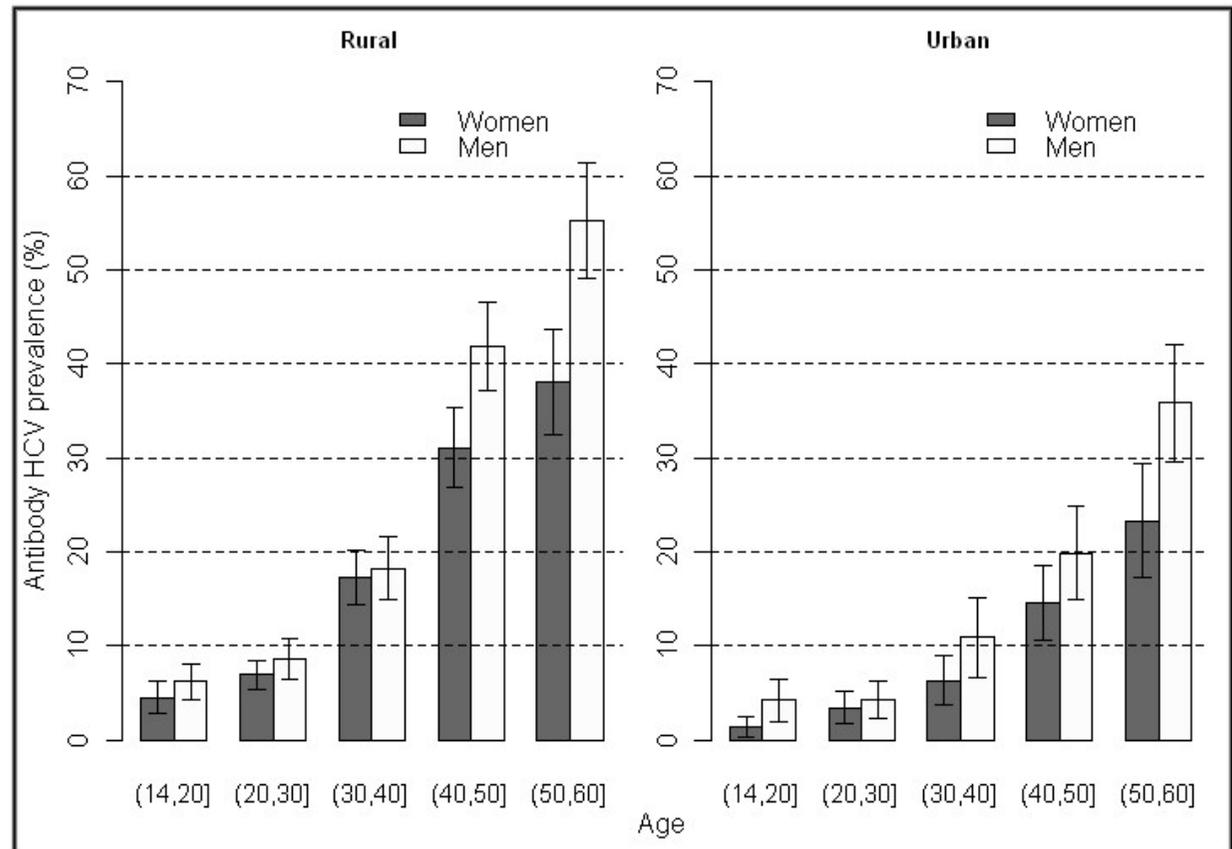
# Ampleur de l'épidémie de nos jours

# Prévalence des anticorps anti-VHC, EDS Égypte, 15-59 ans, 2008 (n=11,126)

Prévalence des Ac anti-VHC:  
14.7% (95% CI = 13.9% -15.5%)

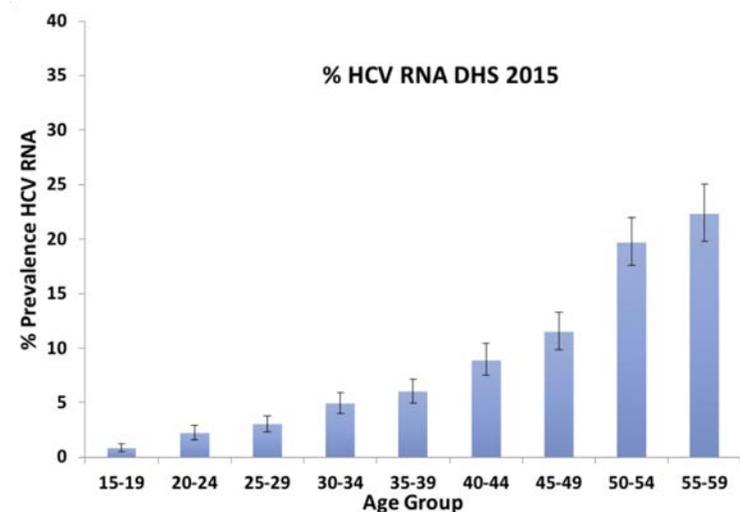
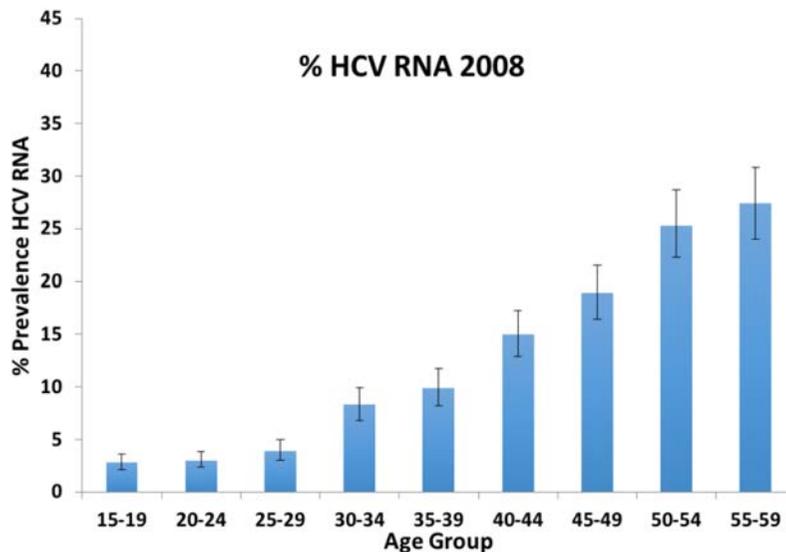
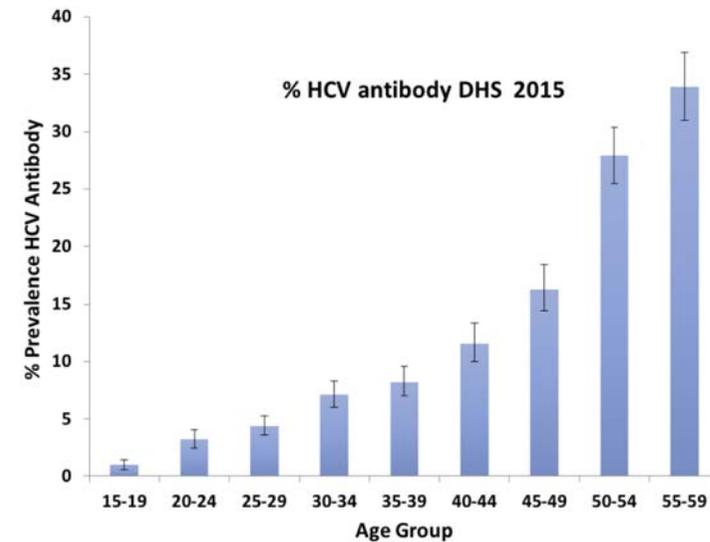
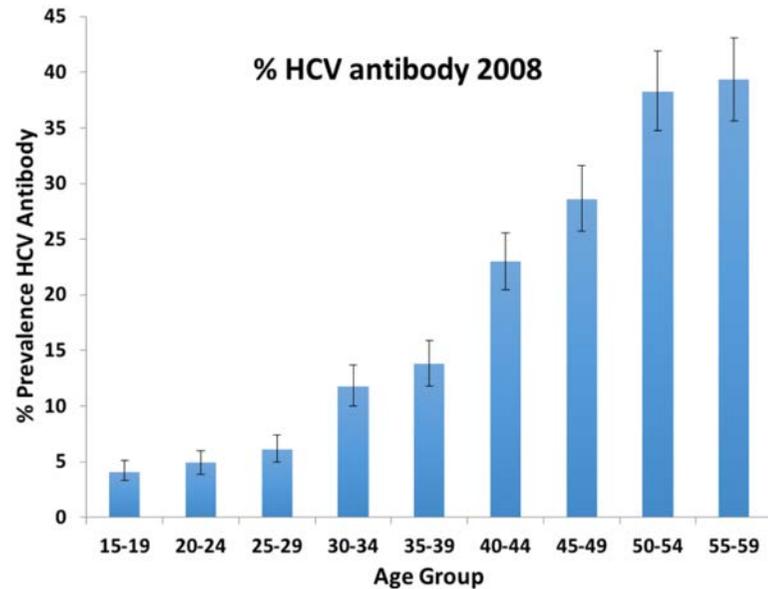
Prévalence de la virémie VHC:  
9.9% (95% CI = 9.4% -10.5%)

→ 6 millions d'infections  
chroniques VHC

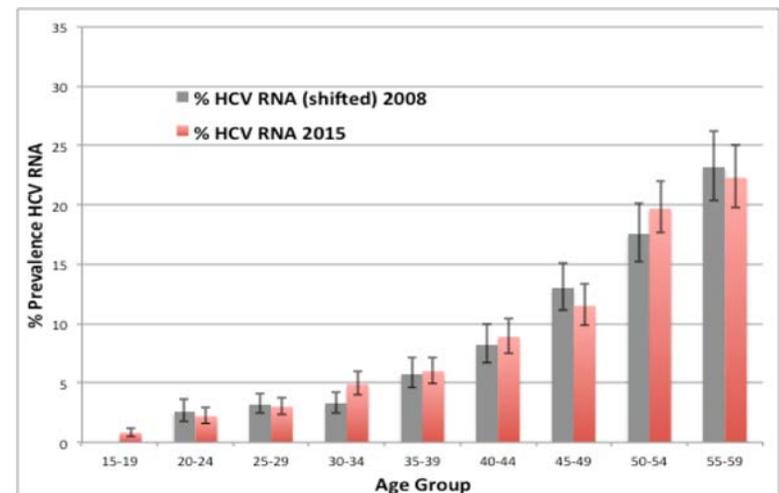
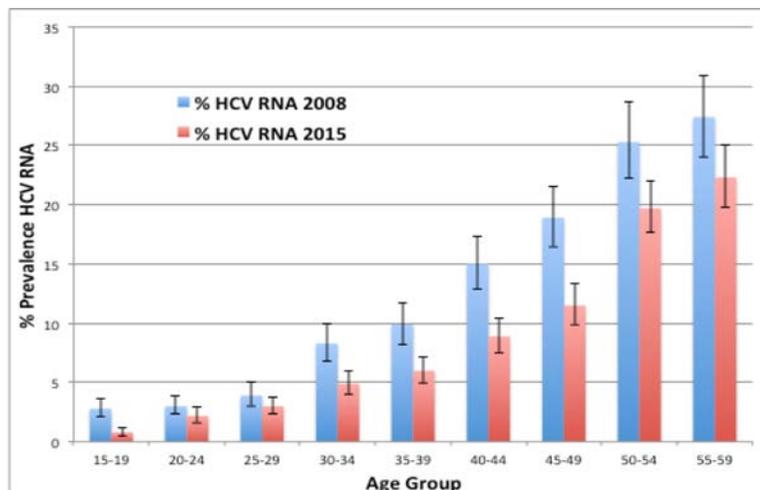
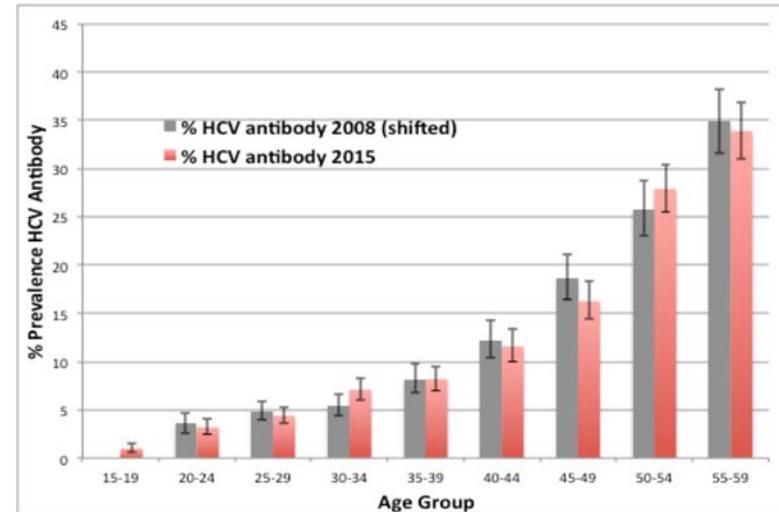
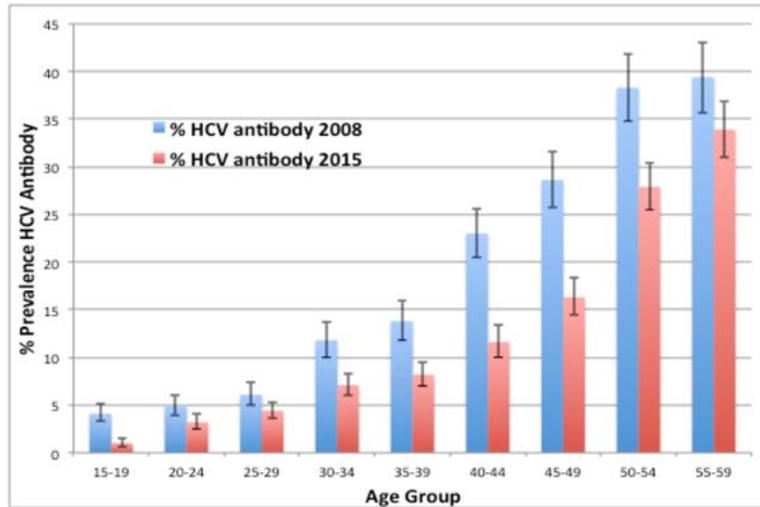


(Guerra et al., J Viral Hepatitis, 2012)

# Prévalence VHC, 15-59 ans, EDS 2008 et 2015, Égypte

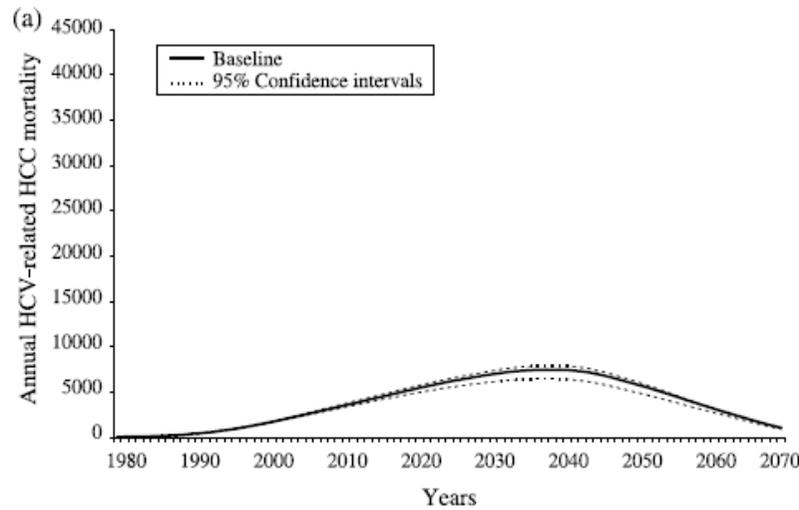


# Prévalence VHC, 15-59 ans, EDS 2008 et 2015, Égypte

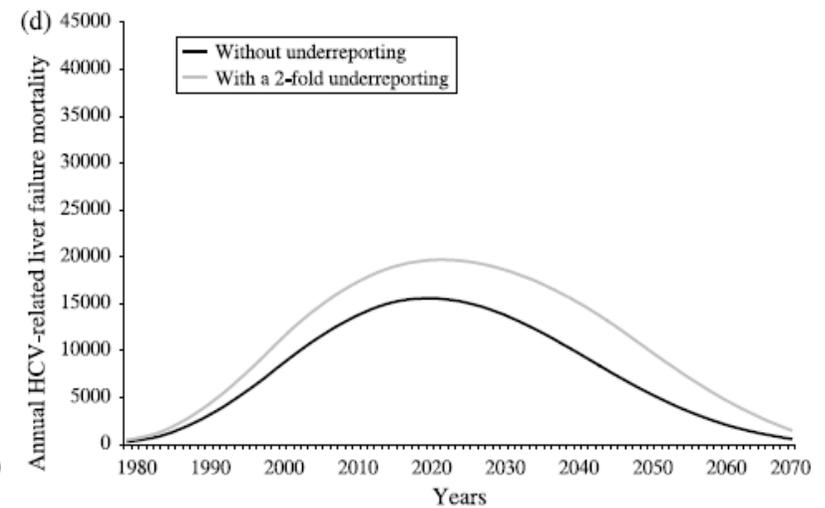
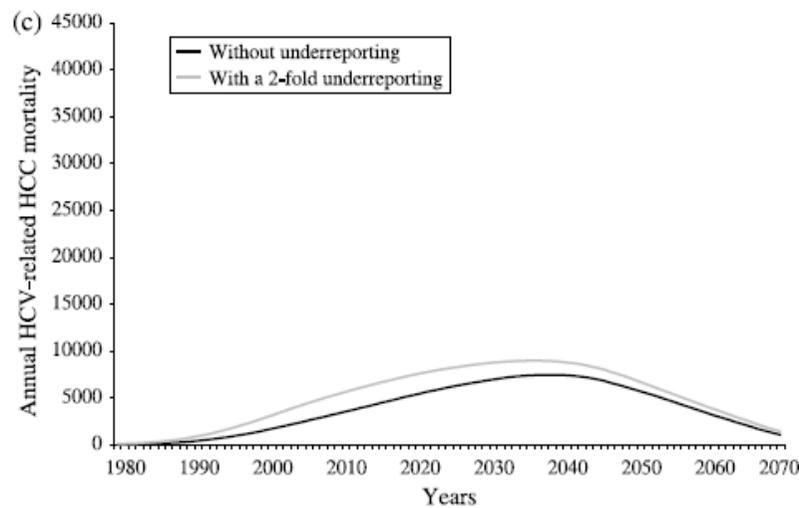
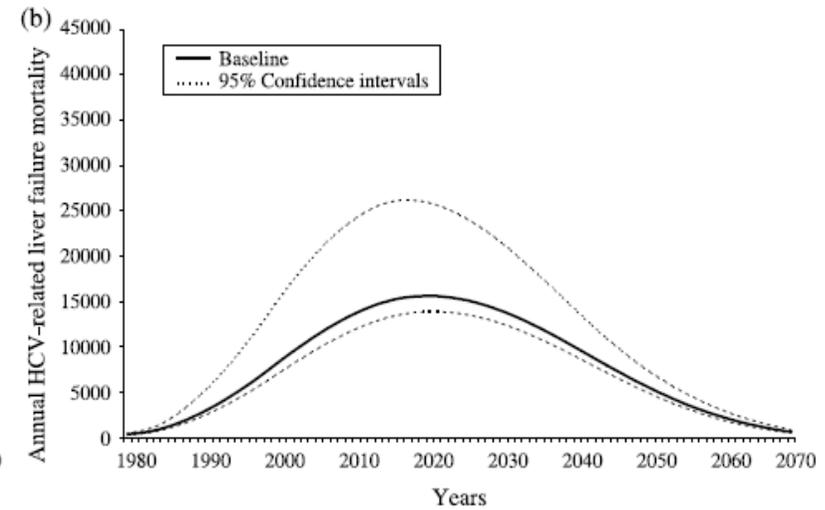


# Mortalité par cancer (CHC) et cirrhose du foie, Égypte, 1980-2070

Mortalité CHC

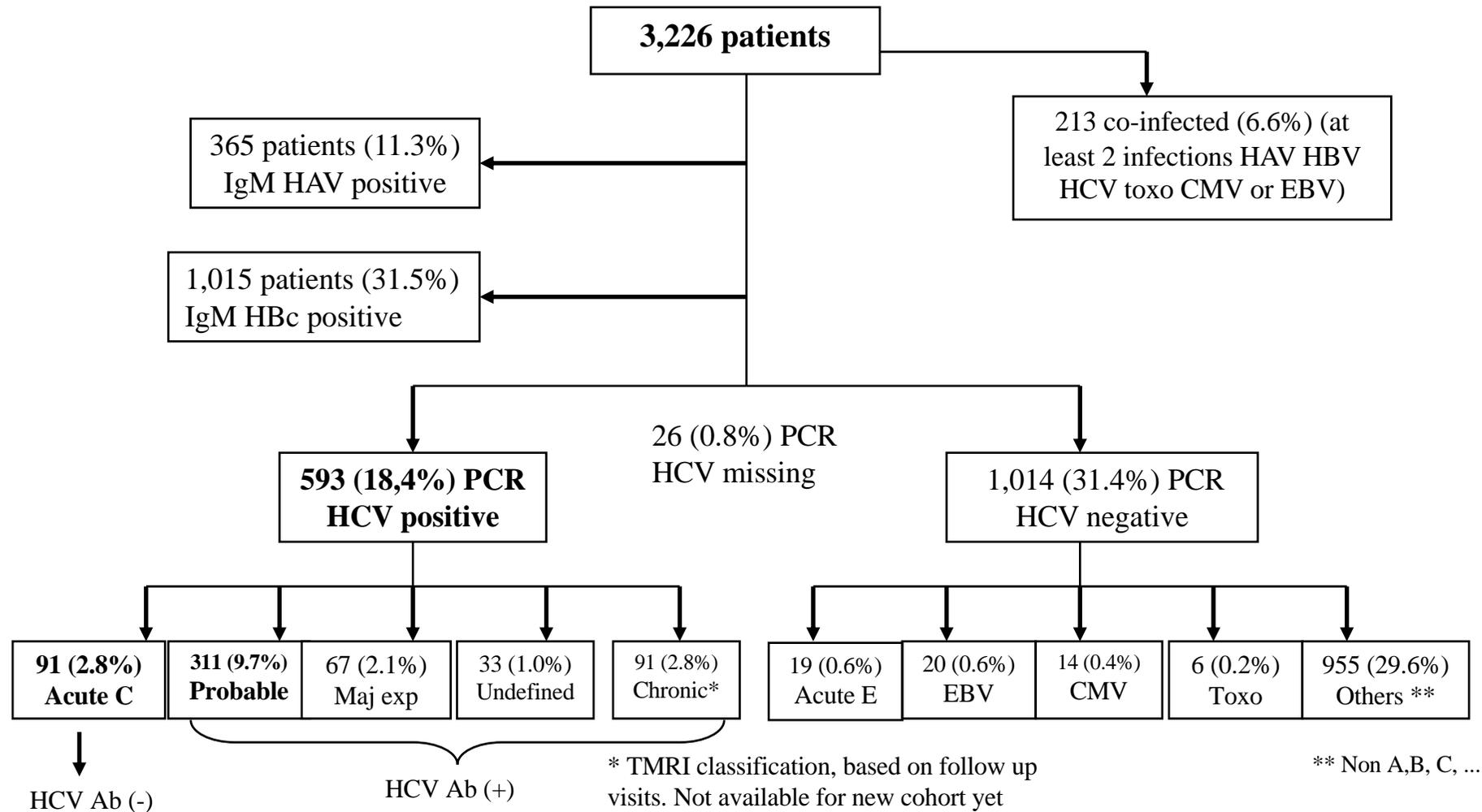


Mortalité cirrhose



# Transmission de l'hépatite C de nos jours

# Surveillance hépatites virales, Fever hospitals, Le Caire, 2002-2012



# Facteurs associés avec une hépatite aiguë C, analyse univariée, Le Caire, 2002-7

|                                   | Hépatite aiguë C<br>N=94<br>n (%) | Hépatite aiguë A<br>N=94<br>n (%) | Famille<br>N=94<br>N (%) | OR (95%CI)            | Valeur P         |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------|------------------|
| <b>Admission hôpital</b>          | <b>15 (16.0)</b>                  | <b>3 (3.2)</b>                    | <b>5 (5.3)</b>           | <b>3.8 (1.6-8.8)</b>  | <b>0.002</b>     |
| <b>Chirurgie</b>                  | <b>8 (8.5)</b>                    | <b>2 (2.1)</b>                    | <b>1 (1.1)</b>           | <b>5.3 (1.4-20.1)</b> | <b>0.01</b>      |
| <b>Sutures</b>                    | <b>21 (22.3)</b>                  | <b>6 (6.4)</b>                    | <b>3 (3.2)</b>           | <b>5.1 (2.2-11.5)</b> | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Injections intra-veineuses</b> | <b>9 (9.6)</b>                    | <b>1 (1.1)</b>                    | <b>3 (3.2)</b>           | <b>4.3 (1.3-14)</b>   | <b>0.01</b>      |
| Injections intra-musculaires      | 13 (13.8)                         | 12 (12.8)                         | 18 (19.1)                | 0.8 (0.4-1.7)         | 0.63             |
| <b>Perfusions intra-veineuses</b> | <b>13 (13.8)</b>                  | <b>5 (5.3)</b>                    | <b>4 (4.3)</b>           | <b>3.3 (1.3-8.5)</b>  | <b>0.01</b>      |
| Endoscopie                        | 1 (1.1)                           | 0                                 | 0                        | ---                   | ---              |
| Transfusion sanguine              | 0                                 | 0                                 | 0                        | ---                   | ---              |
| Accouchement                      | 4 (14.3)                          | 1 (3.6)                           | 1 (3.6)                  | 6.6 (0.7-60.9)        | 0.06             |
| <b>Césarienne</b>                 | <b>3 (10.7)</b>                   | <b>0</b>                          | <b>0</b>                 | <b>---</b>            | <b>0.05</b>      |
| Extraction dentaire               | 12 (12.8)                         | 11 (11.7)                         | 5 (5.3)                  | 1.5 (0.7-3.4)         | 0.3              |

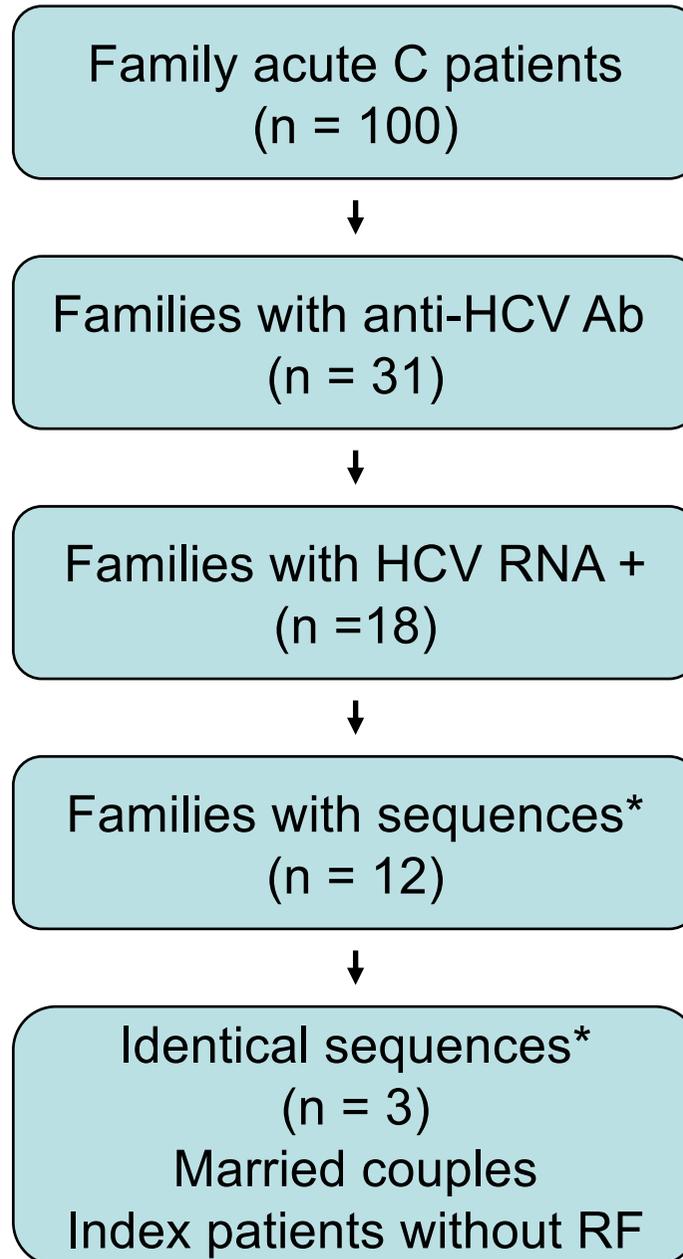
(Paez A et al, PLoS One 2009)

# Facteurs associés avec une hépatite aiguë C, analyse multivariée, Le Caire, 2002-7

|                            | OR ajusté (95% CI)<br>N=275 | P value |
|----------------------------|-----------------------------|---------|
| Injections intra-veineuses | 5.0 (1.2 – 20.2)            | 0.02    |
| Sutures                    | 4.2 (1.6 – 11.3)            | 0.004   |
| Toxicomanie                |                             | 0.01    |
| Jamais                     | 1                           |         |
| Sniffing                   | 4.4 ( 1.6 – 12.1)           |         |
| Injections                 | 7.9 ( 1.4 – 43.5)           |         |
| Illettré                   | 3.9 (1.8 - 8.5)             | 0.001   |

(Paez A et al, PLoS One, 2009)

# Transmission intra-familiale du VHC



\*330 nucleotides NS5b

\*>99% homology

(Paez et al, Gut, 2010)

# Études de transmission du VHC

- Procédures liées au soin +++
  - Injections médicales et perfusions intraveineuses
  - Sutures et chirurgie
  - Soins dentaires: gencives
  - Soins obstétricaux
- Toxicomanie par voie intraveineuse

Arafa et coll., J Hepatol, 2005

Paez et coll. PLoS One, 2009

Paez et coll. Gut, 2010

Mostafa et coll., Liver Int, 2010

# Transmission intra-familiale du VHC

- Limitée :  $\approx 10\%$  des cas incidents
- Mode de transmission inconnu (possiblement lié aux soins)
- Pourrait être en relation avec un facteur génétique, notamment pour les infections pédiatriques
- Pas d'arguments pour modifier les recommandations de prévention de la transmission intra-familiale du VHC

Mohammed et al, Hepatology, 2005  
Plancoulaine et al, Gut, 2008  
Laouénan et al, Hum Genetics, 2009  
Paez et al, Gut, 2010

# Nombre moyen d'injections à risque liées aux soins par personne et par an par région, 2000 et 2010

| Region  | Mean 'n <sub>u</sub> ', 2000 | Mean 'n <sub>u</sub> ', 2010 |
|---------|------------------------------|------------------------------|
| AFR D   | 0.40                         | 0.04                         |
| AFR E   | 0.32                         | 0.05                         |
| AMR B   | 0.02                         | 0.05                         |
| AMR D   | 0.21                         | 0.05                         |
| EMR D   | 2.96                         | 0.57                         |
| EUR B   | 0.07                         | 0.25                         |
| EUR C   | 1.37                         | 0.13                         |
| SEAR B  | 0.59                         | NA                           |
| SEAR D  | 2.94                         | 0.14                         |
| WPR B   | 0.69                         | 0.17                         |
| Overall | 1.35                         | 0.16                         |

Proportion de réutilisation:  
40% en 2000  
à 6% en 2010

NA: Not available.

doi:10.1371/journal.pone.0080948.t004

(Pepin et al, PLoS One, 2013)



# Traitement de l'hépatite C





# Le traitement: années 1990



- Interféron pégylé et ribavirine
- Long: 6 mois à un an
- Pénible: fatigue, syndrome grippal, dépression
- Cher: >20000 euros
- Efficacité moyenne: taux de guérison entre 40% et 80% selon le génotype.
- Peu de données sur le génotype 4

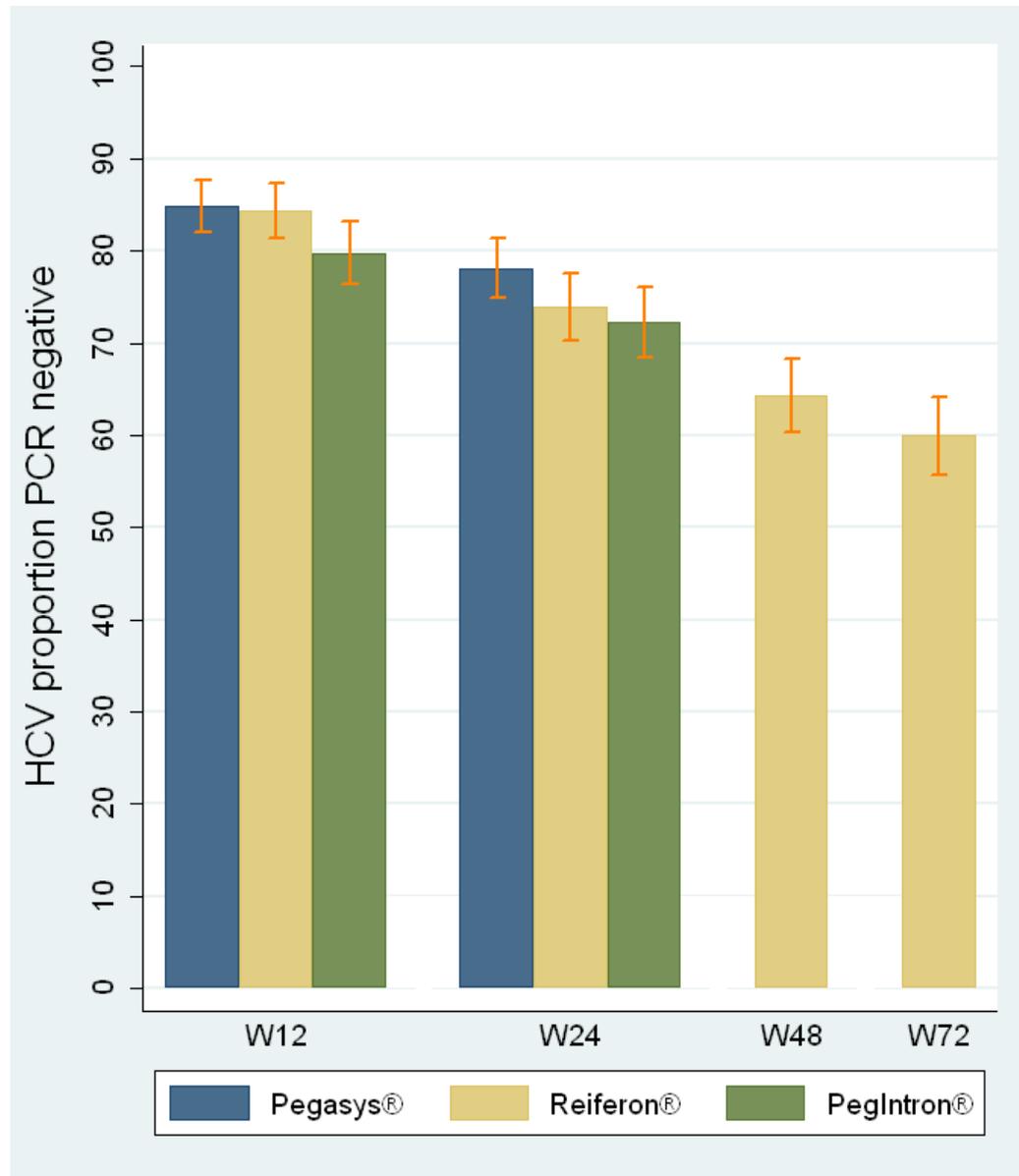
# Efficacité de l'interféron pégylé et de la ribavirine sur l'hépatite chronique C de génotype 4

Taux de guérison estimé à 61.0% (IC à 95% = 50.7% - 70.6%)

(El Makhzangy H. et al., J Med Virol, 2009)

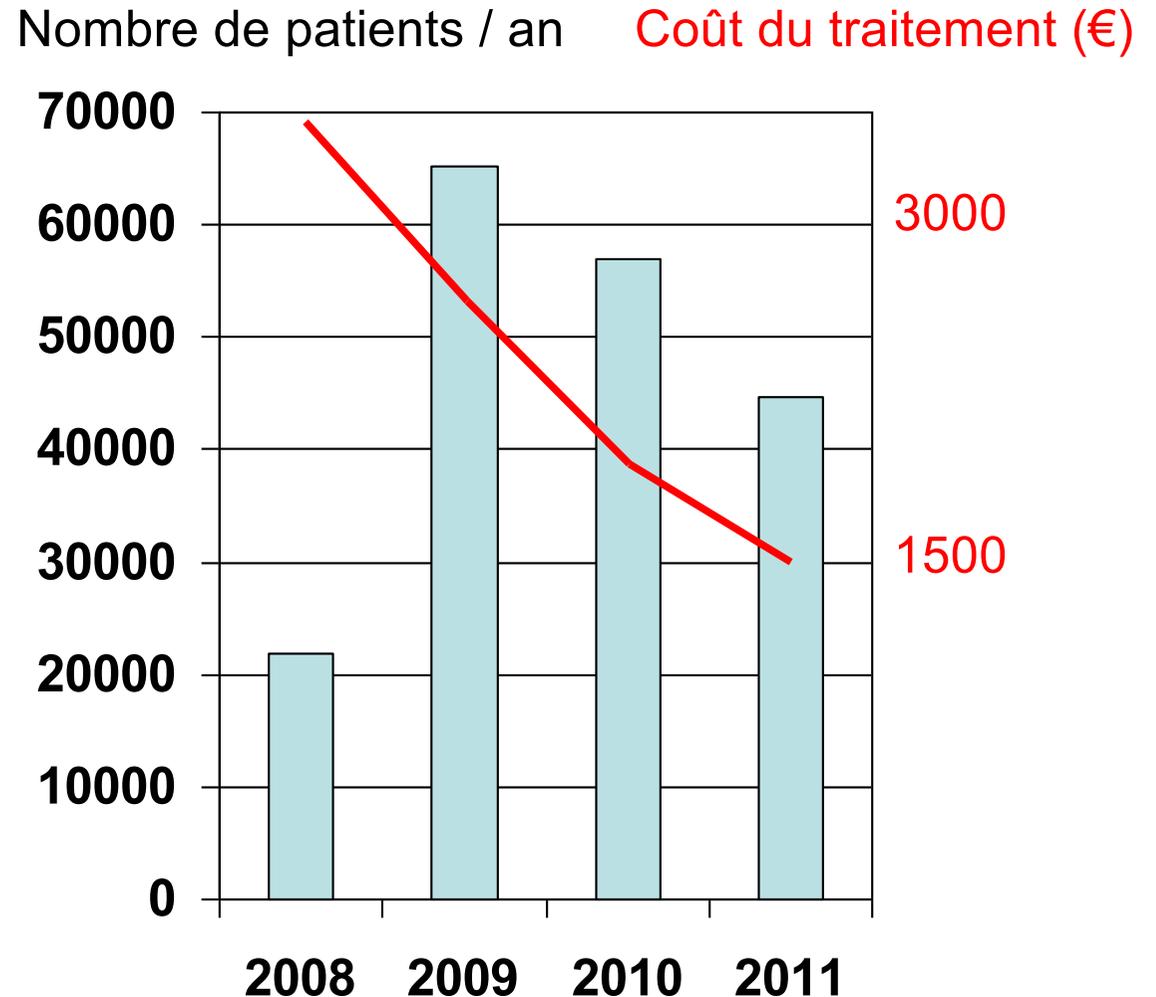


# Comparison de l'efficacité des traitements avec interféron pégylé en Égypte (n≈1500)

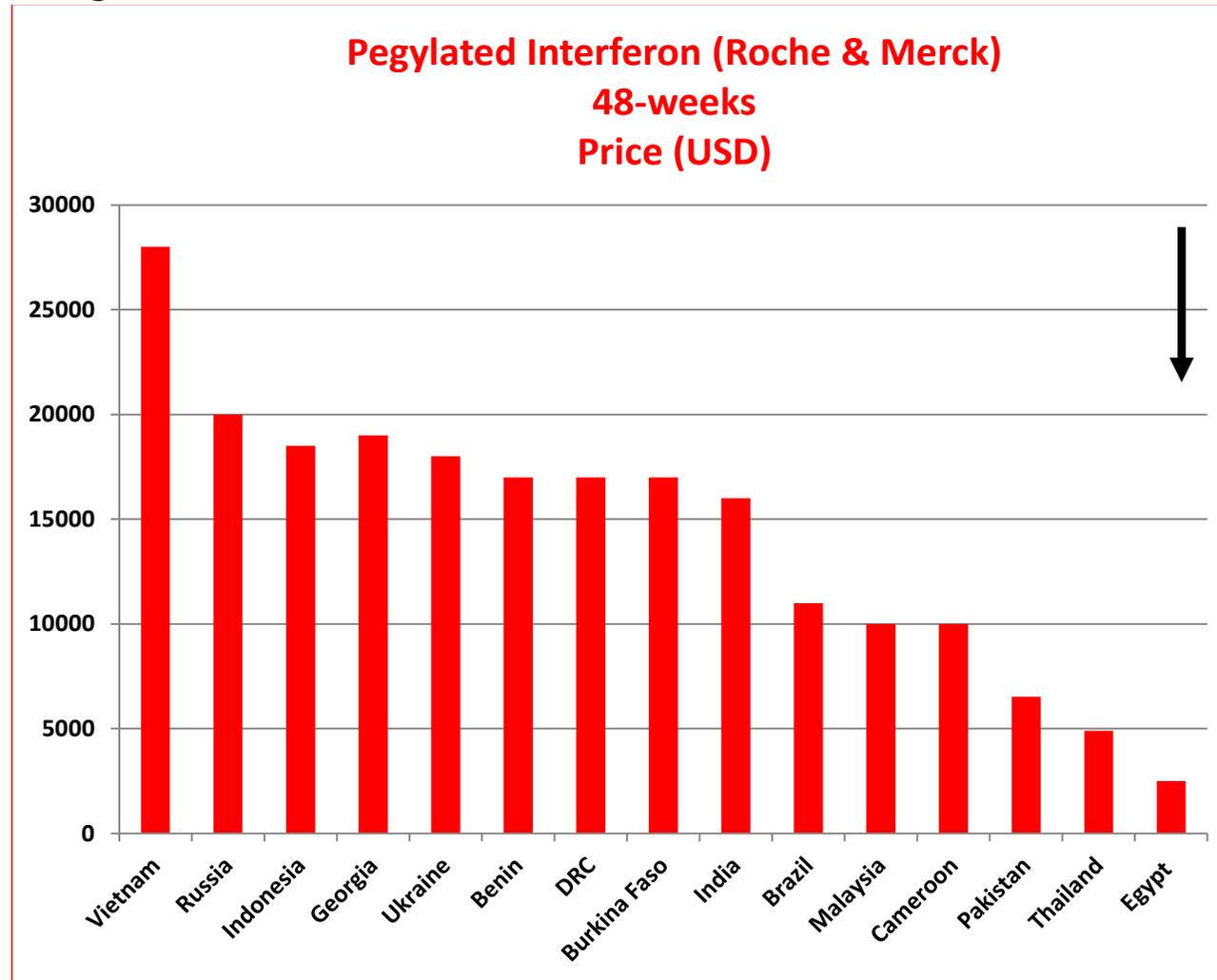


# Évolution des coûts du traitement en Égypte, 2008-2011

- **Biosimilaire** de l'interféron pégylé produit par Minapharm<sup>©</sup> (Reiferon Retard<sup>®</sup>)
- Négociations sur les prix  
→ Coûts divisés par **15**
- Coût d'un traitement complet (48 semaines de PEG-IFN + ribavirine): **1500 €**

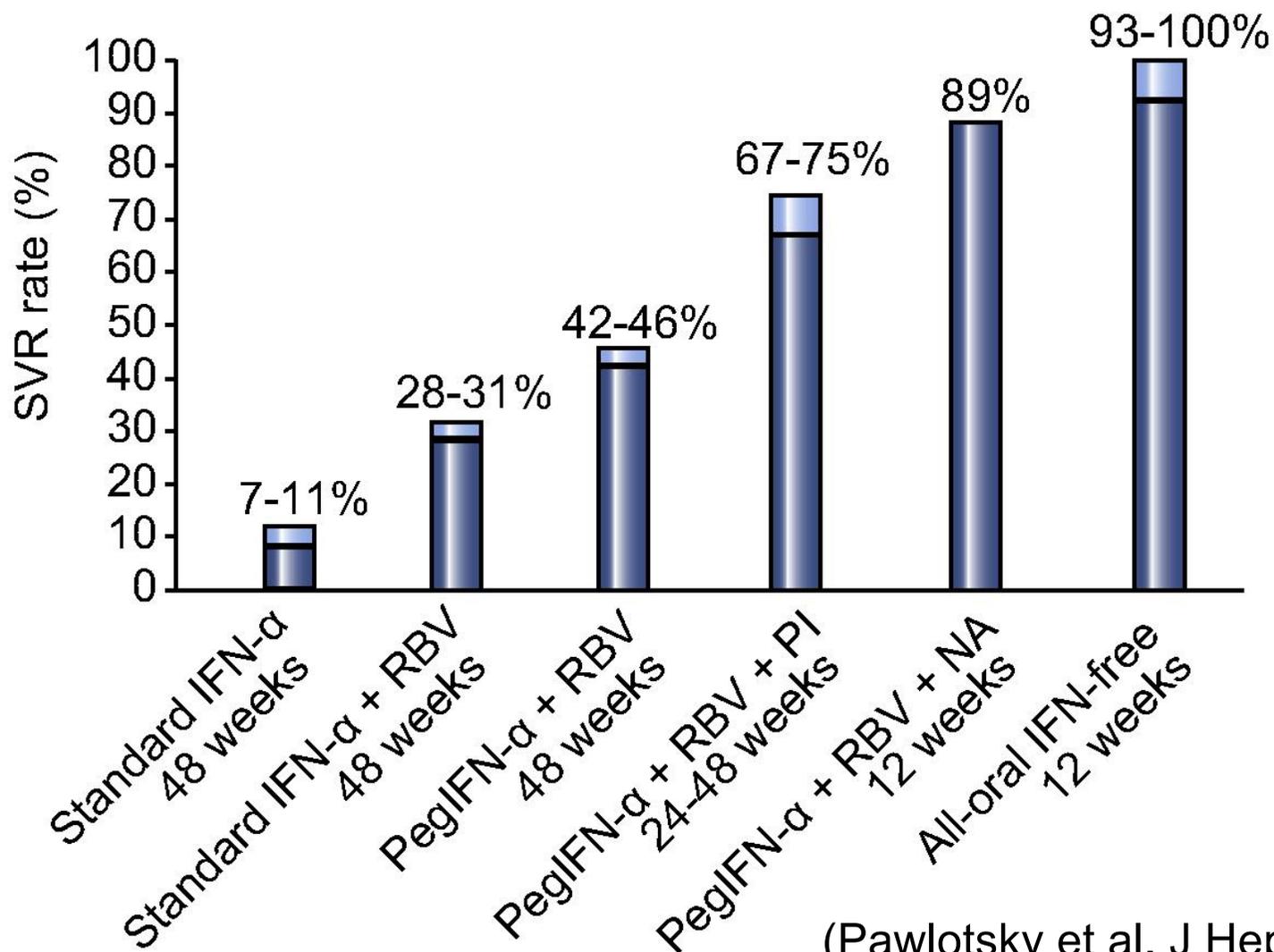


# Coût de l'interféron pégylé dans les pays à ressources limitées



(Source: MSF, 2012)

# Progrès de l'efficacité des traitements anti-VHC, 1986-2015



(Pawlotsky et al. J Hepatol, 2015)

# Accord avec Gilead sur le sofosbuvir, 2014, Égypte

The image is a screenshot of a web browser displaying a Reuters news article. The browser's address bar shows the URL: [www.reuters.com/article/2014/03/21/us-hepatitis-egypt-gilead-sciences-idUSBREA2K1VF20140321](http://www.reuters.com/article/2014/03/21/us-hepatitis-egypt-gilead-sciences-idUSBREA2K1VF20140321). The browser's search bar contains the text "egypt gilead". The page header features the Reuters logo and navigation links for HOME, BUSINESS, MARKETS, WORLD, POLITICS, TECH, OPINION, BREAKINGVIEWS, MONEY, LIFE, PICTURES, and VIDEO. Below the header is a "REUTERS VIDEO" banner with the text "The Latest in Business, Finance & Technology News" and a collage of images. The main article title is "Gilead offers Egypt new hepatitis C drug at 99 percent discount". The byline reads "BY MAGGIE FICK AND BEN HIRSCHLER" and the location/date is "CAIRO/LONDON | Fri Mar 21, 2014 4:10pm EDT". The article includes social media sharing options (Twitter, LinkedIn, Facebook, Email, Print) and a "RELATED TOPICS" section with a link to "Health". The main text of the article states: "(Reuters) - Gilead Sciences, facing mounting criticism over the high price of its new hepatitis C pill Sovaldi, has offered to supply the medicine to Egypt at a 99 percent discount to the U.S. price. While the drug will still cost \$900 for a 12-week course of treatment, that is a fraction of the \$84,000 charged for a course of treatment in the United States. The high price tag in America prompted questions from U.S. lawmakers on Friday, after". To the right of the article is a "MOST POPULAR" section with five links: "Obama offers military help to eastern Europe allies worried by Russia", "For fallen soldiers' families, Bergdahl release stirs resentment", "Ukraine army targets separatists in new offensive in east", "Donald Sterling sued over alleged sexual harassment of former aide", and "Burglars snort man's ashes, thought it was cocaine". At the bottom of the page, there is another "REUTERS VIDEO" banner. The browser's taskbar at the bottom shows various application icons and the system clock displaying "22:13".

Gilead offers Egypt new hepatitis C drug at 99 percent discount

BY MAGGIE FICK AND BEN HIRSCHLER  
CAIRO/LONDON | Fri Mar 21, 2014 4:10pm EDT

9 COMMENTS | [Tweet](#) 192 | [Share](#) 72 | [Share this](#) 8+1 25 | [Email](#) | [Print](#)

RELATED TOPICS  
[Health »](#)

(Reuters) - Gilead Sciences, facing mounting criticism over the high price of its new hepatitis C pill Sovaldi, has offered to supply the medicine to Egypt at a 99 percent discount to the U.S. price.

While the drug will still cost \$900 for a 12-week course of treatment, that is a fraction of the \$84,000 charged for a course of treatment in the United States.

The high price tag in America prompted questions from U.S. lawmakers on Friday, after

MOST POPULAR

- [Obama offers military help to eastern Europe allies worried by Russia](#) | VIDEO
- [For fallen soldiers' families, Bergdahl release stirs resentment](#)
- [Ukraine army targets separatists in new offensive in east](#)
- [Donald Sterling sued over alleged sexual harassment of former aide](#)
- [Burglars snort man's ashes, thought it was cocaine](#)

# Recrutement des patients

- Site web en octobre 2014



- Janvier 2015:

- 738423 inscriptions en 3 mois
- $\approx$  450000 (60%) examinés
- 202521 bilans complétés
- 33942 (17%) avaient F3/F4 compensées



(David Degner for the NYT)

- Environ 150000 patients traités en 2015

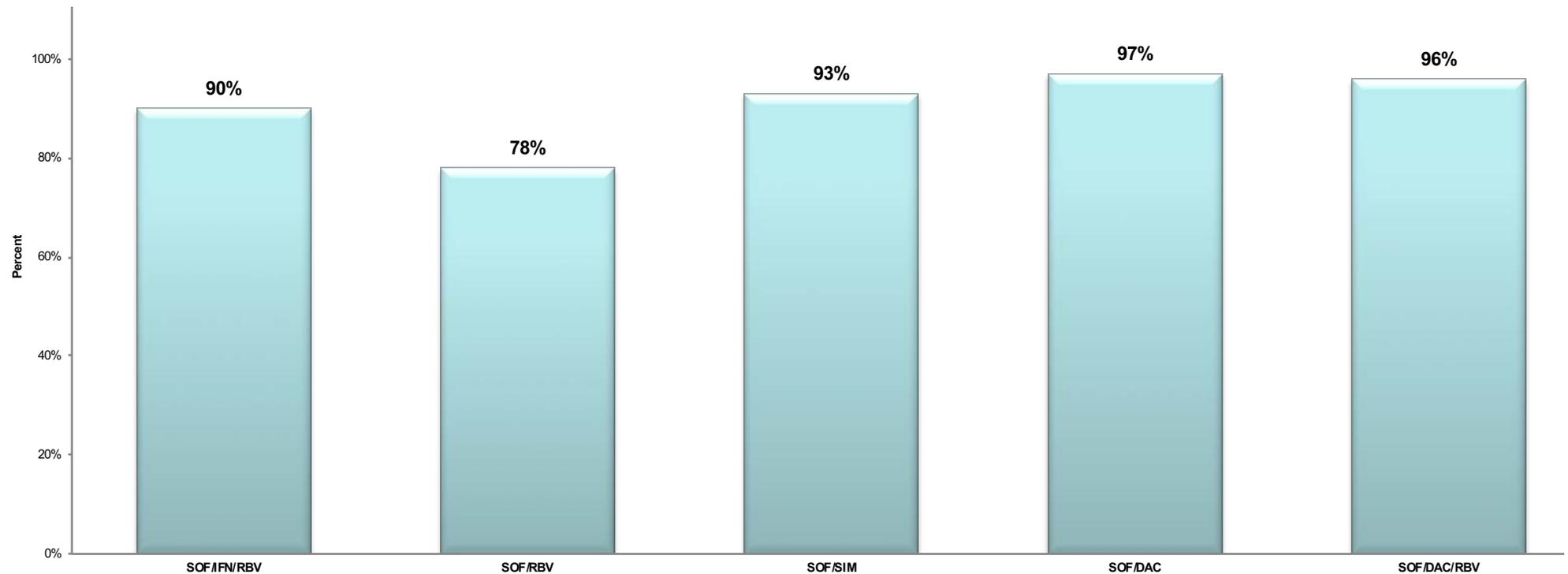


# Mesures anti-détournement



- Identification des flacons par des code-barres
- Retour du flacon pour en avoir un autre

# Effacité du traitement en « vie réelle »

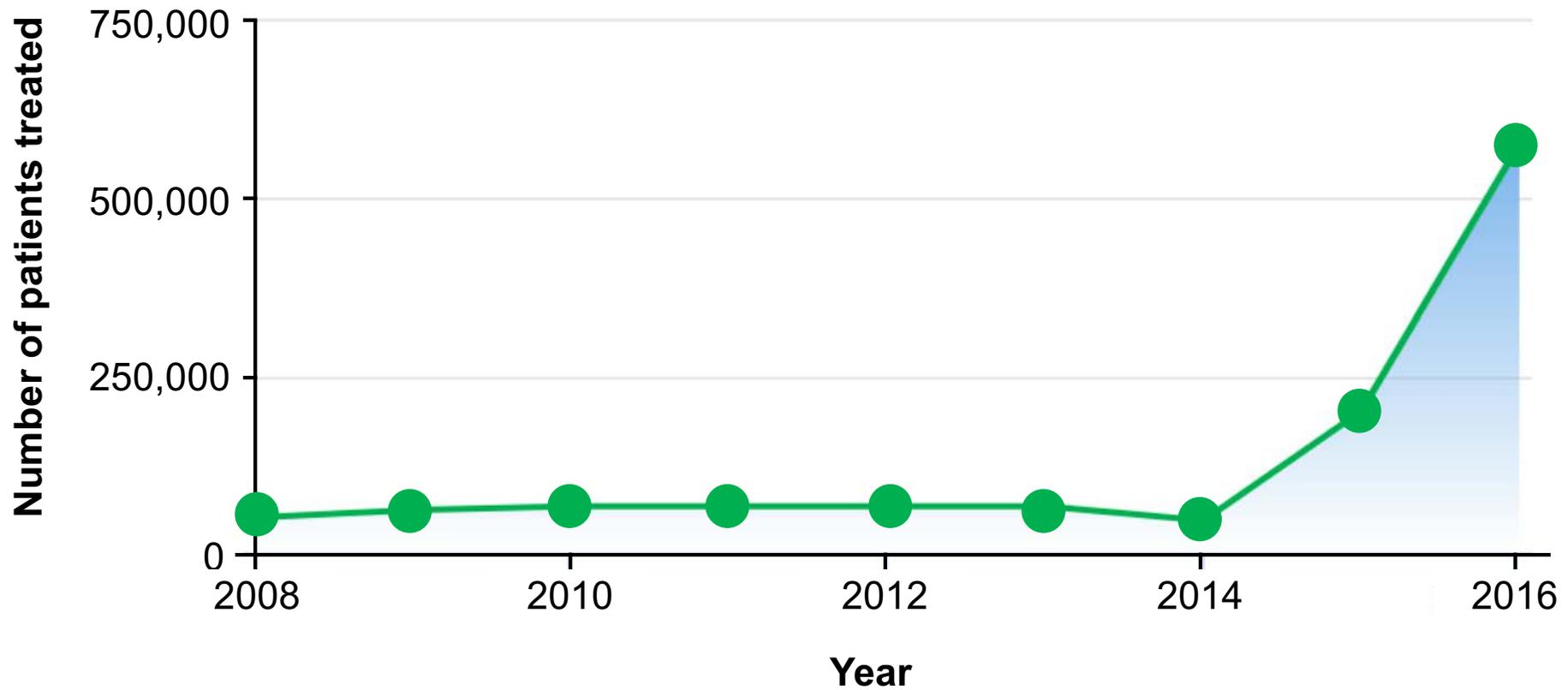


Elsharkawy et al., Aliment Pharmacol Ther 2017  
Eletreby et al., Liver International 2016

# Traitements du programme national

- Coût des traitements (12 semaines)
  - Sofosbuvir/Daclatasvir:
    - Marque: 388 euros
    - Génériques: 76 euros
- Traitements utilisés:
  - Formes non compliquées: SOF/DAC 12 semaines
  - Formes avancées: SOF/DAC/RBV 12 semaines
  - Re-traitement:
    - Échec SOF/DAC: SOF/SIM/DAC/RBV 12 semaines
    - Échec SOF/SIM: SOF/DAC/RBV 12 semaines

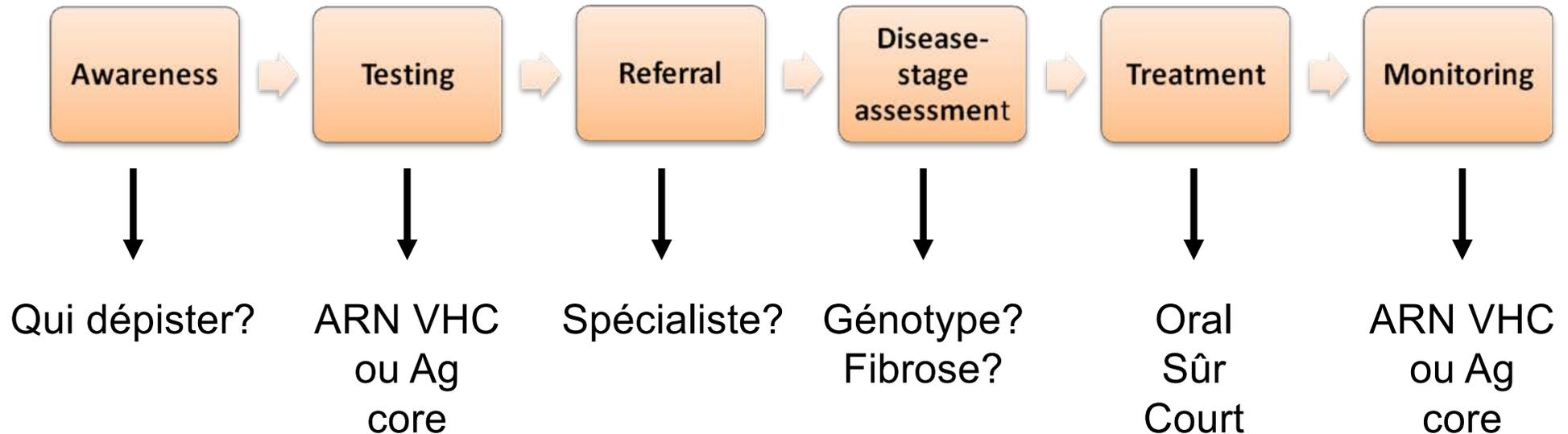
# Nombre de patients traités 2008-2016



# Prise en charge des traitements

- Répartition:
  - Programme national de traitement (55%)
  - Assurances fonctionnaires (26%)
  - Compagnies (17%)
  - Armée et police (2%)
- Budget gouvernemental:
  - 200 millions de dollars / an

# Simplification de la prise en charge



## « Test and Treat »:

- Traitement oral
- Court (8 semaines)
- Sûr
- Pan-génotypique
- Suivi PCC
- Coût abordable

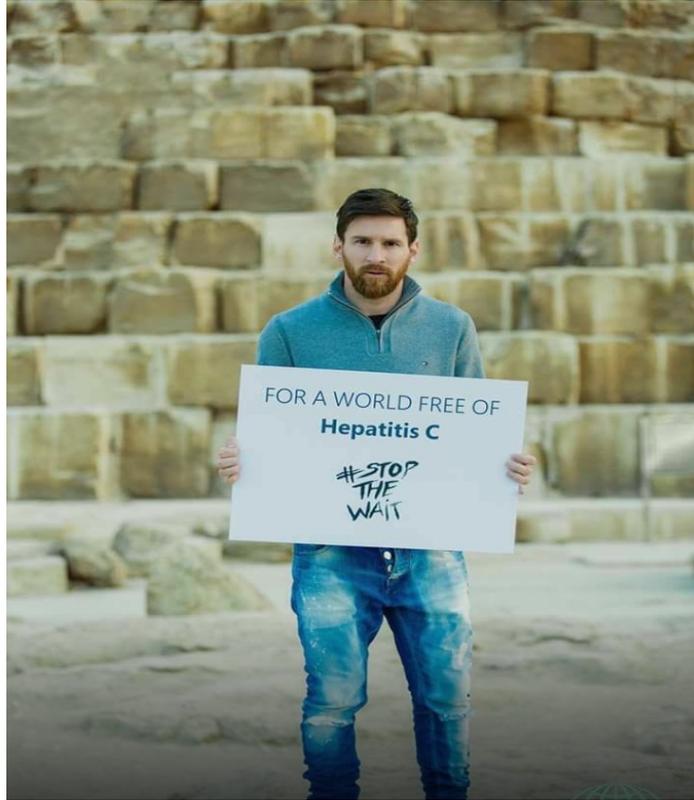
(POC - VHC) (M. Albert, IP)



# En route vers l'élimination

Campagne nationale de dépistage  
(1 oct 2018 – présent)

# Communication



دورك منتهاش

١٠٠ مليون  
صحة  
بصحتنا نبني بكرة

فرصتك الان  
التحليل و العلاج **بالمجان**  
www.stophcv eg

١٥٣٣٥



## Suez



## Aéroport du Caire



(Pictures: courtesy  
Prof. Gamal Esmat)

## Visites à domicile



## Universités



(Pictures: courtesy Prof. Gamal Esmat)

## Usines



## Bédouins



(Pictures: courtesy Prof. Gamal Esmat)

## Églises



## Conférences



(Pictures: courtesy Prof. Gamal Esmat)

١٠٠ مليون  
صحة

26.85 مليون مواطن من بداية الحملة



**27**  
**millions**  
**dépistés**  
**entre**  
**1/10/2018 et**  
**15/1 /2019**



# Remerciements



## Paris

### **IP, Emerging Diseases Epidemiology Unit**

Claire Rekacewicz, Loïc Chartier

Lenaig LeFouler, Adela Paez, Adeline Bernier,  
Elisabeth Delarocque-Astagneau, Arnaud  
Fontanet

### **IP, Immunobiologie des Cellules Dendritiques**

Melissa Laird, Armanda Casrouge

Stéphanie Thomas, Darragh Duffy, Matthew Albert

### **INSERM U785**

François Rimlinger, Valérie Thiers

### **ATIP-AVENIR INSERM U995**

Dorothee Obach, Sylvie Deuffic-Burban, Yazdan  
Yazdanpanah.

**Hôpitaux:** Cochin (Stanislas Pol), Tenon (Philippe  
Bonnard), et Beaujon (Pierre Bedossa)

## Cairo

### **Ministry of Health**

Nasr El Ayed, Amr Khandeel, Sahar El  
Shourbagy

### **Fever Hospitals**

Hisham El Dakhsh, Hassan Kamel, Salah  
Abdel Monem, Abdelhak Abdel Rahman

### **Tropical Medicine and Research Institute**

Mai El Daly, Sherif El-Kafrawy, Gamal Esmat  
Mohammed Abdel-Hamid

### **Ain Shams University**

Amira Mohsen, Maha El Gaafary, Mostafa El  
Hoseiny, Noha Sharaf ,Aya Mostafa, Mohsen  
Gadallah, Rasha Saleh, Mona Rafik, Mostafa  
K Mohamed

<http://www.hepnile.org/>