

N°203

NOVEMBRE 2006

À LA UNE

ÉDITO

DOSSIER

RENCONTRE

DÉBAT

ACTUALITÉ SCIENTIFIQUE

ENCOURAGEMENT

PAROLE DE CHERCHEUR

VIE DE L'INSTITUT

Particularité de l'hépatite C en Egypte

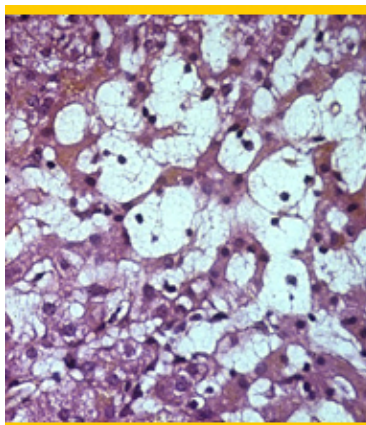
L'histoire de l'hépatite C en Egypte est liée aux campagnes nationales de lutte contre la schistosomiase : du début des années 60 jusqu'au milieu des années 80, près de 7 millions d'égyptiens vivant dans les régions du Delta du Nil et de la Haute Egypte ont été traités par injection intraveineuse de sels d'antimoine avec du matériel à usage multiple. Une proportion très importante des enfants a été infectée par le VHC, virus non identifié à cette époque. Ce traitement a causé une première vague de contamination massive facilitant la dissémination de l'épidémie dans le reste de la population.

Il faudra attendre les années 90 avec l'identification moléculaire du VHC et la mise au point de tests de diagnostic pour se rendre compte de la grande disparité de répartition géographique de l'hépatite C dans le monde : 1 à 2% des adultes infectés dans les pays industrialisés ; 2 à 4% dans les pays à ressources limitées avec des poches plus importantes dans certaines régions d'Asie et d'Afrique centrale. C'est en Egypte qu'on a retrouvé la prévalence la plus élevée : 18% de la population tout âge confondu atteignant jusqu'à 50 % des adultes de plus de 40 ans dans les zones rurales. Ces chiffres ont mobilisé l'attention et c'est alors que les épidémiologistes ont clairement établi le lien entre les personnes traitées contre la bilharziose et la propagation de l'épidémie de l'hépatite C en Egypte.



Figure : prévalence par répartition géographique (National survey, Egyptian Ministry of Health and Population)

Cependant, ces conditions historiques particulières n'expliquent pas tout puisque aujourd'hui encore la prévalence chez les moins de 20 ans reste de 5 à 8% dans certaines zones rurales, ce qui est loin d'être négligeable et démontre la présence



Récidive d'hépatite virale C après transplantation hépatique. Les premières lésions repérées sont des dilatations des sinusoides. La présence d'une stéatose est fréquente (en bas à droite). HES, grandissement x400. Serimedis

Recherche sur les hépatites B et C en France

L'hépatite B : un objet de recherche en santé publique

Hépatite B chronique : traitements et essais cliniques

Hépatite B : les axes de recherche fondamentale

Hépatite C, un problème majeur de santé publique

Particularité de l'hépatite C en Egypte

LES CELLULES DENDRITIQUES, CLÉ DE LA RÉPONSE IMMUNE

Quels sont les mécanismes en jeu dans la clairance du virus et dans l'évolution clinique de l'infection ? Comment le VHC réussit-il à déjouer les réponses immunitaires humorales et cellulaires de l'hôte ?

Récemment intégrée au projet, l'équipe de Matthew Albert, située à l'Institut Pasteur et future Unité Inserm 818 en janvier 2007, cherche à identifier des biomarqueurs prédisant l'évolution de l'infection (clairance v. chronicité) et la réponse au traitement en définissant le rôle des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDCs) dans l'hépatite aiguë. Les pDCs sont en effet une importante source d'interférons de type 1 endogènes, la même molécule utilisée (en bithérapie avec la ribavirine) dans le traitement de l'hépatite chronique.

L'équipe s'intéresse à la fois au comportement des pDCs, et à celui des cellules lymphocytes T lors de la résolution spontanée de l'infection. Ces populations cellulaires influencent-elles cette évolution ?

La cohorte du Caire a permis à l'équipe d'identifier des sujets en phase de

continue du virus. Il est aujourd'hui difficile de savoir si l'épidémie est stabilisée, progresse ou diminue. L'incidence de nouveaux cas est difficilement quantifiable. Il est cependant estimé que l'hépatite C est responsable de près de 18 000 morts par an en Egypte soit environ 60% des cas de mortalité due à une maladie du foie (30 000-34 000 par an).

La situation virologique de l'Egypte est particulière : 95% des porteurs du VHC sont infectés par le génotype 4. Les données épidémiologiques et thérapeutiques concernant les malades infectés par ce génotype étaient quasi inexistantes. L'Egypte était un des pays les plus gravement touchés par l'hépatite C et offrait donc une opportunité d'étude unique pour faire avancer les connaissances sur la maladie et les traitements.

Mise en place d'une collaboration internationale

L'idée de conjuguer les efforts de plusieurs institutions pour lutter contre l'hépatite C en Egypte, est née en 1999 de la volonté de plusieurs spécialistes dont Mostafa K. Mohamed de Ain Shams University au Caire et Christian Bréchet (unité Inserm 785), Bernard Larouzé et Alain-Jacques Valleron (Unité Inserm 707) et Arnaud Fontanet de l'Institut Pasteur. Le projet Hepmed financé par l'Union Européenne avait pour objectif de surveiller la prévalence des hépatites virales dans la région méditerranéenne. Les financements successifs accordés par l'Union Européenne, l'Agence nationale de recherches sur le Sida et les hépatites virales française (ANRS) et plus récemment le Wellcome Trust ont permis de renforcer ce réseau.

En avril prochain, l'Egypte deviendra officiellement un site de recherches ANRS, le premier site ANRS consacré en priorité à la recherche sur l'hépatite C. Dès 1999, l'ANRS a en effet pris en charge les recherches cliniques, physiopathologiques et en santé publique sur l'hépatite C en France et au niveau international, conjointement à sa mission sur le Sida. Le site sera placé, comme tous les autres Sites ANRS dans les pays en développement, sous la responsabilité conjointe d'un coordinateur « Nord » en la personne d'Arnaud Fontanet - chef de l'unité d'Epidémiologie des maladies émergentes à l'Institut Pasteur - et d'un coordinateur « Sud », Mostafa K. Mohamed - du Département de Community medicine, environmental and occupational health à l'Université de Ain Shams. Un engagement fort du gouvernement égyptien a permis de porter ce projet. Les activités de ce site ont débuté en 2001 en s'appuyant sur les structures existantes de la Faculté de médecine de l'université d'Ain Shams et du laboratoire de référence des hépatites virales du National Hepatology and Tropical Medicine Research Institute.

Ce réseau franco-égyptien réunit les compétences complémentaires de différentes disciplines (épidémiologie, virologie, immunologie, économie de la santé), à la croisée des chemins entre recherche fondamentale et translationnelle. Estimer les données de prévalence de l'infection, identifier les facteurs de risque d'infection et évaluer leur rôle dans la persistance de l'épidémie, comprendre les mécanismes d'échappement du virus au système immunitaire, optimiser le traitement de la maladie tels sont les principaux objectifs de cette collaboration.

De l'étude épidémiologique de l'hépatite C

Les efforts conjoints des deux coordinateurs ont permis de mettre en place deux cohortes : un suivi de 200 patients dans deux *fever hospitals* du Caire permettant la surveillance des hépatites aiguës et une cohorte populationnelle de 4 000 personnes dans un village du Delta du Nil pour étudier le stade plus évolué de la maladie. Jusqu'alors, aucune étude de grande ampleur n'avait été effectuée dans une zone de forte endémie. Ces cohortes représentent donc une opportunité unique pour des équipes de différentes disciplines de nourrir la réflexion sur l'histoire naturelle de l'hépatite C et l'ensemble des facteurs (d'ordre immunologiques, virologiques, génétiques etc.) qui interviennent dans les mécanismes de la maladie.

Comment faire pour étudier une maladie dont l'incubation est extrêmement longue ? C'était l'idée maîtresse des travaux d'Arnaud Fontanet et de Mostafa K. Mohamed. « *Nous nous sommes intéressés à deux moments clés de l'histoire naturelle de l'hépatite C qui sont la phase aiguë - au cours de laquelle 15 à 40% des patients se débarrassent spontanément du virus - et la phase de développement des complications qui survient 20 à 30 ans plus tard* », résume Arnaud Fontanet.

séroconversion c'est-à-dire au moment même où leur défense immunitaire se met en place. L'étude consiste à analyser quantitativement et fonctionnellement les pDCs et les cytokines/chemokines produites lors de l'infection chez les patients présentant une hépatite aiguë symptomatique.

Les pDCs ne joueraient-elles pas leur rôle ? Si cette hypothèse reste largement défendue dans la littérature, l'équipe de Matthew Albert en avance une autre : les pDCs jouent pleinement leur rôle et ne sont en aucun cas altérées (cf. article sur les travaux de Jérémie Decalf, rubrique Encouragement) d'où l'intérêt de les prendre comme cible thérapeutique.

L'autre aspect du travail mené par l'équipe sur l'hépatite C concerne les mécanismes par lesquels les cellules T CD8+ sont activées. Les CD8+ jouent un rôle essentiel dans la clairance du virus mais comment ces cellules sont-elles stimulées pour répondre au VHC ? Les travaux de Matthew Albert suggèrent que les cellules dendritiques conventionnelles ne sont pas directement infectées, ce qui impliquerait que l'activation des cellules T CD8+ se fait par une voie indirecte appelée *cross-priming*. Mais quelle est la source d'antigène responsable du « chargement » des DCs en protéines HCV ou comment l'antigène est-il présenté aux cellules T CD8+ ?

Pour comprendre les mécanismes utilisés par le virus pour échapper à la réponse immune, les travaux se sont également concentrés sur le rôle des protéines du VHC dans l'altération de la réponse immune innée, particulièrement dans l'inhibition de la capacité des DCs à initier une réponse T spécifiquement dirigée contre le VHC, ou entraînant une tolérance aux protéines virales. « *Comment les protéines du VHC ont-elles accès au CMH I sur une*

La cohorte du Caire (études ANRS 1213 et 12122)

Les 200 patients de la cohorte du Caire ont été identifiés au moment de l'infection aiguë et ont été suivis pendant deux ans. Cette étude avait un objectif triple :

- 1) identifier les facteurs de risque d'infection parmi les sujets avec hépatite aiguë ;
- 2) étudier le taux de clairance spontanée du virus et les facteurs associés à la clairance ;
- et 3) estimer l'efficacité d'un traitement par interféron pégylé chez les patients toujours virémiques 3 à 6 mois après le début des symptômes.

Cette cohorte était particulièrement intéressante pour identifier les facteurs de risque de transmission. « Une enquête systématique réalisée auprès de chaque patient pour déterminer les sources d'exposition au virus a montré que 60 à 70% de patients ont été infectés lors d'une procédure médicale invasive. En matière de santé publique, la prévention reste donc une priorité », souligne Mostafa Mohamed.

Les équipes d'Arnaud Fontanet et de Mostafa K. Mohamed se sont ensuite intéressées aux facteurs épidémiologiques (par exemple âge et sexe) et cliniques associés à la clairance du virus et ont analysé la proportion des patients qui se débarrassaient spontanément du virus, et ceux qui restaient chroniquement infectés. Résultat : 40% des sujets ont éliminé spontanément le virus alors que 60% ont développé une hépatite chronique. « Ce pourcentage de guérison spontanée est élevé car ces patients présentaient des hépatites aiguës symptomatiques. Il est connu dans la littérature que les patients qui ont une forme symptomatique de l'hépatite aiguë guérissent plus facilement que les patients présentant une hépatite aiguë silencieuse. Le taux de guérison spontanée n'est alors que de 15 à 25 % », explique Arnaud Fontanet. L'équipe de Matthew Albert, future unité Inserm 818 et chef du laboratoire d'Immunobiologie des Cellules Dendritiques à Institut Pasteur, vient de rejoindre le projet grâce au financement du projet ANRS 12135 et se concentrera sur les facteurs immunologiques expliquant l'échappement du virus au système immunitaire. (voir encadré Cellules dendritiques)

Le troisième axe étudié sur cette cohorte est l'efficacité et la réponse au traitement PEG-IFNα proposé aux patients qui maintenaient l'infection au-delà de 6 mois. L'essai clinique ANRS 1213 a démontré que 80% des patients traités répondaient positivement au traitement.

La cohorte du village

La cohorte du village du Delta du Nil permet l'étude du stade avancé de la maladie. Un dépistage des anticorps anti-VHC a été réalisé sur 4 720 habitants de ce village témoin, dont les plus âgés avaient bénéficié du traitement de masse contre la bilharziose dans les années 60. Arnaud Fontanet et Mostafa Mohamed ont mis en évidence la persistance de l'infection dans le village. La prévalence d'anticorps anti-HCV est de 20% chez les adultes, atteignant 50% chez les hommes qui ont plus de 45-50 ans (de l'ordre de 30% chez les femmes, le taux de scolarisation des filles au moment des campagnes de traitement de la bilharziose étant moins élevé). On retrouve des taux atteignant les 5 à 10% chez les 15 à 30 ans et des infections qui démarrent chez l'enfant dès l'âge de 5 ans. En termes d'incidence, on estime qu'il y a environ 3 nouveaux cas pour 1 000 habitants par an.

L'étude sur les facteurs de risque d'infection a confirmé chez les adultes le rôle important des campagnes de traitement de la bilharziose au départ de l'épidémie dans ce village, puis la diffusion du virus dans la population avant tout par des injections intraveineuses données pour raisons médicales, et enfin le rôle joué par quelques procédures médicales, notamment obstétricales. En revanche, chez les enfants, aucun facteur de risque n'a pu être identifié ; seul fait notable, une tendance prononcée au regroupement intra-familial des infections. Trois hypothèses ont été avancées : une source d'exposition commune (par exemple aller chez le même dentiste), une transmission intra-familiale directe entre sujets de la même famille et une prédisposition génétique à l'exposition et à la persistance du virus.

Transmission intra-familiale (étude ANRS 12107)

« La cohorte du village de Zwyat Razin offre une opportunité de documenter la transmission intra-familiale du VHC en zone de forte endémie. Actuellement en Europe et aux Etats-Unis les personnes infectées sont avant tout des toxicomanes qui se contaminent par voie intraveineuse », explique Laurent Abel, responsable de l'unité de Génétique humaine des maladies infectieuses basée à l'Hôpital Necker (Unité Inserm 550).

cellule dendritique ? Deux possibilités sont à envisager : les DCs capturent l'antigène dérivé de cellules apoptotiques (hépatocytes) infectées par un virus résultant dans la présentation de l'antigène HCV par les DCs. L'alternative : les DCs capturent des virions défectueux présents dans la circulation d'individus infectés », explique Matthew Albert.

CARACTÉRISATION DES GÉNOTYPES 4 EN EGYPTE

A ce jour, 6 génotypes du VHC ont été identifiés. Le génotype 4 représente 90% des hépatites C en Egypte. L'étude des génotypes permet de suivre l'évolution de l'épidémie virale C et la répartition des modes de contamination au cours du temps. Le laboratoire mixte Pasteur-Paul Brousse associé au Centre National de Référence pour les hépatites virales B, C et Delta basé à l'hôpital Paul Brousse contribue à la surveillance moléculaire et à l'identification des risques résiduels de transmission de ces virus. Les données moléculaires, par le biais d'analyses phylogénétiques sont utilisées pour tracer l'origine de certaines infections virales et permettent d'affirmer ou d'infirmer des hypothèses concernant les modes de transmission.

L'intérêt d'une telle étude est de suivre la prévalence des types et sous-types du VHC et de surveiller l'émergence de nouveaux sous-types existants. « On s'est rendu compte depuis quelques années qu'il circulait en France et en Europe des génotypes qui n'étaient pas habituellement présents. En France les génotypes les plus fréquents étaient le 1b principalement associé à la transfusion sanguine, puis le 1a, le 3a et en minorité des 2, 4, 5 », explique Valérie Thiers. « Avec la mise en place des tests de dépistage sérologiques, la transmission par voie sanguine a disparu. En revanche la toxicomanie

Laurent Abel et Sabine Plancoulaine (Unité Inserm 550) ont mis en évidence le rôle de la transmission intra-familiale dans l'infection par le VHC. Tout est né de la constatation que la séroprévalence était loin d'être nulle chez les malades trop jeunes pour avoir été infectés au cours du traitement de masse de la bilharziose. Et plus surprenant, l'infection était diagnostiquée chez des enfants en très bas âge (dès 5 ans). Ainsi en arrive-t-on à la question suivante : le fait de vivre sous le même toit qu'un individu infecté augmente-t-il le risque d'être infecté indépendamment du risque conféré par une voie de contagion externe ?

Analyse des corrélations familiales

Laurent Abel et Sabine Plancoulaine se sont intéressés aux corrélations familiales : séropositifs versus séronégatifs, et séropositifs virémiques versus séropositifs non-virémiques. « On a tout d'abord essayé de comprendre pourquoi parmi les individus exposés à un virus, certains étaient infectés (séropositifs) et d'autres non (séronégatifs), et pourquoi parmi les sujets séropositifs certains vont être infectés de façon chronique alors que d'autres vont éliminer le virus suffisamment précocement pour qu'il ne soit plus détectable dans le sang. Pour ce faire, nous avons estimé des corrélations familiales ».

Trois types de corrélations ont été étudiées : la corrélation entre frères et sœurs, entre parents et enfants et entre conjoints. « Le risque pour un enfant d'être séropositif s'il a un frère/sœur séropositif est multiplié par 7 ou 8. Les corrélations entre parents et enfants représentent un facteur 3 et les corrélations entre conjoints sont de l'ordre d'un facteur 2. Les corrélations entre enfants sont les plus parlantes. Elles sont indépendantes et persistent très fortement même si on enlève le fait qu'ils ont des parents communs. Pour des frères et sœurs qui ont moins de 5 ans de différence d'âge la corrélation est de l'ordre de 15 à 20 et diminue – mais reste néanmoins significative – à 4 pour des frères et sœurs qui ont plus de 5 ans de différence. »

Analyse phylogénétique

Cette hypothèse de transmission intra-familiale a été confirmée sur le plan épidémiologique (analyse des corrélations familiales) et virologique (étude phylogénétique des souches virales basées sur la variabilité de la région codant pour NS5b provenant de la même maisonnée) par les équipes de Valérie Thiers, Directrice du laboratoire mixte Pasteur-Paul Brousse associé au Centre National de Référence pour les hépatites virales B, C et Delta basé à l'Hôpital Paul Brousse et de Mohamed Abdel Hamid, Directeur du laboratoire de recherche sur les hépatites virales au NHTMRI au Caire. Les virus d'individus apparentés et vivant sous le même toit ont été séquencés et comparés. Les données moléculaires, par le biais d'analyses phylogénétiques, permettent de confirmer l'hypothèse de la transmission intra-familiale.

« L'objectif de cette collaboration était de faire un état des lieux des souches qui circulaient en Egypte avec une connotation épidémiologique. Nous avons étudié les modes de transmission à l'intérieur d'un village », explique Valérie Thiers qui poursuit : « L'hypothèse est que plus petite est la distance génétique entre deux souches virales, plus la probabilité d'une identité phénotypique est forte – même maison, relation époux, père enfant, même fratrie etc. Lorsqu'on a fait la phylogénie de toutes ces souches, on s'est retrouvé face à un nombre d'isolats groupés complètement inhabituels. Nous avons appliqué le test de Mantel développé par Cyrille Féray (Unité Inserm 481) pour faire des matrices de phénotypes. Le modèle suggère trois voies indépendantes de contamination : au sein des maisonnées, entre mères et enfants et entre enfants d'une même famille ».

Reste à déterminer les facteurs de risque au sein de la maisonnée. La transmission entre des individus vivants sous le même toit pourrait être liée au partage d'objets comme la brosse à dents et être favorisé par une promiscuité forte et des conditions d'hygiène défectueuses. Mais la transmission reste cependant peu documentée et peu comprise. En contacts proches, les deux grandes sources de transmission retrouvées dans d'autres infections sont la salive et le sang au travers de blessures légères. Des études anthropologiques devraient permettre d'analyser avec plus de précision les risques de contamination.

Susceptibilité génétique

Si certains des virus sont similaires chez des apparentés infectés, les souches virales restent différentes dans la majorité des cas. Ces résultats mettent en avant l'intérêt de ce travail au niveau génétique et permettent de rechercher si certaines de ces corrélations

En revanche la toxicomanie reste un facteur de risque qui est difficilement modulable : avec ce type de population, on a une diffusion importante du génotype 3a et on a l'apparition de nouveaux génotypes comme le type 4 par exemple. La modification des facteurs de risque entraîne une modification de prévalence et une arrivée potentielle de nouveaux types et sous-types. Les kits de dépistage sérologique, puisque développés par les pays industrialisés, ont été basés sur les génotypes les plus fréquents dans nos régions c'est-à-dire les génotypes 1, d'où le risque d'être inadaptés à l'émergence de nouveaux types et sous-types. En Egypte, nous avons étudié les modes de transmission à l'intérieur d'un village. Sur 135 échantillons étudiés, nous avons trouvé une majorité de type 4, environ 98%. Nous avons mis en évidence un nouveau sous-type (4u) chez une vingtaine de personnes infectées qui forment un cluster bien séparé. »

EVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE DU TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C EN EGYPTE (ANRS 1279)

Plus de 7 millions d'Egyptiens sont atteints d'hépatite C chronique active. Avec un coût de traitement supérieur à 100 000 euros par individu traité, la lutte contre l'hépatite C est devenue la priorité numéro un du gouvernement égyptien. Quelles sont en terme de coût-efficacité les meilleures stratégies à adopter pour réduire le poids de l'hépatite C en Egypte ? C'est la question sur laquelle Michaël Schwarzsinger (sous la direction de Fabrice Carrat Unité Inserm 707) s'est penché afin de classer par ordre de priorité différents types d'interventions. Faut-il mettre l'accent sur la prévention, le dépistage, le traitement ou d'autres interventions sanitaires dans un contexte de ressources limitées ?

familiales sont expliquées par une prédisposition génétique à l'infection, et d'identifier le ou les gènes en cause. Le fait d'être apparenté à un individu infecté augmente-t-il le risque d'être infecté ? Sera-t-il un jour possible de prédire si une infection à l'hépatite C deviendra chronique et ce grâce à sa signature génétique ?

« Les corrélations intra-familiales suggèrent le rôle important d'une transmission directe par contacts rapprochés pour les frères et sœurs proches en âge. Le fait que cette corrélation persiste quand ils sont plus distants laisse fortement penser qu'il y a une composante génétique en jeu, ce qui semble être confirmé par les corrélations parents enfants. Cette hypothèse est également confortée par le fait que les souches virales sont différentes dans la majorité des apparentés infectés », résume Laurent Abel.

Afin de vérifier cette hypothèse, la prochaine étape consiste en une analyse de ségrégation pour modéliser les distributions familiales observées des infections par le VHC et cibler les familles à génotyper.

« Cette recherche sera menée par une approche familiale. Nous allons mettre en place des modèles mathématiques basés sur le fait d'avoir un gène qui se transmet soit d'une façon dominante, récessive, ou co-dominante et nous allons les comparer pour voir si la distribution observée correspond à un des modèles. Ensuite nous allons réaliser une analyse de liaison génétique par criblage complet du génome, au sein des familles les plus informatives, ce qui permettra de localiser le(s) gène(s) ayant un effet majeur sur la prédisposition à l'infection par le VHC », poursuit Sabine Plancoulaine. Cette étape de marqueurs génétiques permettra de localiser le ou les gène(s) ou régions qui prédisposeraient à l'infection. Un projet va être déposé du Centre National de Génotypage (CNG) d'ici la fin de l'année.

Efficacité du traitement sur le génotype 4 (ANRS 1211)

Les patients du village qui avaient une indication thérapeutique ont été traités par l'association interféron-pégylé et ribavirine pendant un an (les traitements ont été fournis gratuitement par les laboratoires Roche). Le taux de réponse virologique soutenue a ainsi pu être estimé à 61%, intermédiaire entre ceux obtenus contre le génotype 1 (40%) et les génotypes 2-3 (80%).

Stéphanie Thomas

Remerciements

à Stanislas Pol et à tous les chercheurs sollicités pour la préparation de ce dossier
à l'ANRS

« On s'est tout d'abord intéressé à la qualité de vie (QdV) des sujets porteurs chroniques du VHC en population rurale égyptienne. Ils n'ont généralement pas connaissance de leur statut virologique car payant. Contrairement aux études publiées dans les pays riches, on n'a pas trouvé de diminution significative de la QdV chez les sujets porteurs chroniques du VHC. L'analyse des priorités entre stratégies en terme d'années de vie gagnée en bonne santé nous a permis de montrer que la prévention est une stratégie efficace comparée au traitement, car l'infection par le VHC au cours d'actes médicaux reste le risque le plus important de transmission. Le coût de la prévention reste à évaluer par rapport à celui du traitement. Nous avons ensuite réalisé une enquête sur un échantillon représentatif de la population cairote pour comparer les préférences entre trois interventions sanitaires pour des problèmes majeurs de santé publique en Egypte. Il est ressorti de cette enquête que la population voterait pour l'amélioration de la qualité de l'eau, l'amélioration de la qualité de l'air et en dernier lieu du traitement de l'hépatite C mais que sa disposition-à-payer pour ces interventions donnerait le résultat inverse. L'économie c'est un choix politique... »

[imprimer l'article](#)

[envoyer l'article](#)

[imprimer tout le numéro](#) | [nous contacter](#)