

---

# 12

## Aspects médico-économiques du dépistage et du traitement

Les données actuelles d'incidence, ainsi que les estimations par modélisation de la morbidité et mortalité futures liées au VHC convergent pour confirmer le poids social de l'hépatite C en France. L'infection concernerait directement 1,15 % de la population française (Desenclos et coll., 1996). Parmi les personnes contaminées, seulement 20 % environ guériront spontanément, 80 % développeront une hépatite chronique, puis éventuellement une cirrhose et un cancer hépatocellulaire. Une étude française laisse entrevoir une augmentation constante de l'incidence de la mortalité par hépatocarcinome jusqu'en 2020, même en présence de traitements efficaces, et établit clairement le rôle majeur de l'infection à VHC dans cette augmentation (Deuffic et coll., 1999). Les répercussions individuelles et le poids social de l'infection à VHC ne sont pas sans avoir un impact économique pour le système de santé français et pour la société.

Les décideurs, tout comme les professionnels de santé, ont pris conscience que le critère d'efficacité médicale ne peut à lui seul définir l'action publique et que toute décision clinique d'engager un traitement ou une investigation diagnostique revient implicitement à sacrifier la possibilité de consacrer les ressources ainsi consommées à d'autres usages, c'est-à-dire à ne pas satisfaire d'autres besoins ou les besoins d'autres individus. Les analyses de type coût-efficacité ou coût-bénéfice sont alors des outils pertinents pour l'aide à la décision. L'analyse coût-efficacité permet de comparer des alternatives médicales sur la base d'un coût par unité d'efficacité produite (nombre d'années de vie sauvées ou nombre d'années de vie sauvées ajustées sur la qualité de vie). L'analyse coût-bénéfice revient à comparer les coûts des programmes médicaux à leurs bénéfices mesurés en quantités monétaires (Drummond et coll., 1998). La difficulté d'évaluer l'ensemble des effets positifs et négatifs sur le plan monétaire d'un programme de santé et surtout la difficulté d'apprécier un critère qui repose sur la capacité à payer de la société n'ont pas été favorables au développement de ce type d'approche. Dans le domaine de la santé, ce sont principalement des études coût-efficacité qui ont été développées. Elles ont ainsi contribué à mieux informer, dans le cadre des politiques publiques, sur le niveau d'investissement collectif qui est effectivement souhaitable dans ce domaine.

Les questions qui se posent aujourd'hui en termes de santé publique dans le contexte de l'infection à VHC sont : Qui dépister ? Qui traiter ? À quel coût ?

Les premiers travaux ont logiquement porté sur le coût du dépistage de l'hépatite C dans les dons de sang pour les établissements de transfusion sanguine. Au cours des dix dernières années, l'impact majeur du scandale du sang contaminé par le VIH dans notre pays a mis la transfusion sanguine en première ligne des préoccupations et des politiques de sécurité sanitaire.

Avec le développement de l'épidémie à VHC, s'est posée la question de l'élargissement du dépistage à d'autres groupes de populations à risque de contamination par le VHC, en fonction de la prévalence de l'infection dans ces populations, des modalités optimales du dépistage, ainsi que de l'éventuel bien fondé de son extension à la population générale. Dans ce contexte précis du dépistage, où les stratégies peuvent associer plusieurs tests diagnostiques en parallèle ou en série, avec des sensibilités et spécificités propres, et également s'appliquer à différentes populations caractérisées par une certaine valeur de la prévalence du virus recherché, le décideur se trouve confronté à un phénomène récurrent en matière de santé : la loi des rendements décroissants. Ainsi, plus le dépistage est étendu à des groupes de population où la prévalence de l'affection recherchée est faible, ou bien plus la stratégie de dépistage multiplie les tests afin de réduire le « risque résiduel » d'erreurs (faux négatifs notamment) dans une même population, plus il faudra consacrer de ressources pour identifier un cas supplémentaire.

Plus récemment, l'introduction des bithérapies anti-VHC s'est accompagnée d'un intérêt croissant pour les coûts engendrés par la prise en charge des patients infectés par le VHC. Plusieurs études ont montré que l'introduction des traitements anti-VHC, si elle s'accompagnait dans l'immédiat d'une augmentation des dépenses, pouvait être génératrice d'économies à long terme comparée à l'absence de traitement.

Dans ce chapitre sont présentés les principaux travaux d'évaluation économique qui se sont efforcés de contribuer à la définition de politiques optimales en matière de dépistage et de traitement de l'hépatite C, ainsi que les données économiques indispensables à la prise en compte du coût du dépistage et de la prise en charge de l'infection à VHC.

## **Aspects économiques du dépistage de l'hépatite C**

Une difficulté de l'évaluation économique des stratégies de dépistage tient à ce que les chercheurs sont conduits à se concentrer sur le dépistage du VHC, de façon indépendante des éventuelles investigations complémentaires qui peuvent être pratiquées, soit pour d'autres motifs, soit pour décider d'un traitement éventuel en cas de dépistage vrai positif. En pratique, la frontière entre dépistage et investigations diagnostiques est bien sûr moins nette, et ceci peut rejaillir sur les stratégies de dépistage elles-mêmes.

## Dépistage et diagnostic de l'infection par le VHC

Jusqu'à l'introduction de tests sérologiques spécifiques, la caractérisation d'une hépatite non A-non B présumée C reposait sur un diagnostic d'exclusion justifiant la terminologie : sur la base du contexte épidémiologique, de la constatation d'une élévation des alanine aminotransférases (ALAT) supérieure à deux fois les valeurs normales pendant plus de six mois consécutifs, et de l'exclusion des autres causes d'élévation chronique des transaminases d'origine virale et non virale (médicamenteuse, auto-immune...). Depuis l'identification en 1989 (Choo et coll., 1989) du virus de l'hépatite C, les avancées technologiques se sont succédées et ont permis de disposer de tests sérologiques et virologiques de plus en plus performants. Le test sérologique Elisa (*Enzyme linked immunosorbent assay*) qui permet de mettre en évidence la présence d'anticorps (Ac) anti-VHC a été commercialisé en 1989. Depuis 1996, des tests de troisième génération sont proposés, avec une sensibilité supérieure à 97 % (Marcellin et coll., 1993 ; Janot et coll., 1994 ; Kao et coll., 1996). Toutefois, l'existence d'Ac anti-VHC dans un sérum ne permet pas de distinguer la présence actuelle du virus d'un contact ancien avec le virus ayant évolué vers la guérison. De plus, les Ac anti-VHC apparaissent tardivement, entre un à trois mois après la contamination. Des tests de validation, appelés tests RIBA (*Recombinant immunoblot assay*), permettent de confirmer le résultat d'un test Elisa lorsque ce dernier est positif ou douteux. Cependant, ils n'ont pas la même sensibilité que les tests immunoblots utilisés pour le VIH (Al Meshari et coll., 1995 ; Couroucé et coll., 1995). De façon simultanée, des techniques permettant la détection directe de séquences d'ARN du VHC ont été mises au point. Ces méthodes d'amplification des gènes, appelées PCR (*Polymerase chain reaction*), peuvent faire la preuve de l'existence d'une répllication virale, même en l'absence de détection d'anticorps (Lunel et coll., 1995 ; Gerken, 1996).

Ainsi, avant l'apparition des tests de détection des Ac anti-VHC, le dosage des ALAT était l'unique « test diagnostique » pour les hépatites non A-non B. Ceci explique entre autre que plusieurs études ont évalué les stratégies reposant sur une sérologie VHC en comparant cette stratégie à la pratique alors en cours, le dosage des ALAT (Busch et coll., 1995 ; Vergnon et coll., 1996 ; Rotily et coll., 1997 ; Saily et coll., 1997 ; Lapane et coll., 1998). Ces études recommandaient a fortiori d'écarter les ALAT dans le dépistage du VHC. Les stratégies de dépistage recourant aux ALAT en première intention étaient totalement disqualifiées, en termes de coût-efficacité, ceci s'expliquant par la faible sensibilité des ALAT. La sensibilité du dosage des ALAT a été évaluée lors d'une enquête portant sur une cohorte de 6 283 personnes ; 60 % des individus ARN (+) avaient des ALAT élevées (Dubois et coll., 1996).

Cette confusion, qui revient à considérer les ALAT comme un test de dépistage, ne fait que refléter les pratiques alors observées en matière de dépistage du VHC. Le dosage des ALAT est en effet une pratique courante dans notre système de santé et sert souvent de base à divers diagnostics associés à la

présence d'un problème hépatique chez un patient. S'il faut refuser l'utilisation des ALAT pour le dépistage de masse du VHC, une recommandation utile pourrait néanmoins être de conseiller aux médecins, notamment de ville, la réalisation d'un Elisa pour la recherche du VHC en cas de constat d'ALAT élevées chez un de leurs patients.

### Coût des tests de dépistage du virus de l'hépatite C

Une étude française a évalué le coût des tests diagnostiques pour le VHC à partir d'une enquête rétrospective auprès de onze établissements hospitaliers français. Les coûts estimés ne concernent donc que les établissements publics. Cette étude a été réalisée en 1995 (Ducret et coll., 1998). Ducret et ses collaborateurs ont estimé le coût des tests réalisés dans la pratique en se référant, d'une part, à la comptabilité analytique de chaque établissement, d'autre part, en comparant ces coûts à la valorisation de la nomenclature des actes professionnels (tableau 12.I). Les auteurs précisent qu'en 1997, la cotation de la sérologie VHC a été modifiée (B102 à B70) et la détection du génome viral du VHC par PCR a été cotée (B250). Les études de type coût-efficacité se réfèrent le plus souvent à la valorisation du B pour estimer le coût des tests de dépistage.

**Tableau 12.I : Sensibilité, spécificité et coût des tests de dépistage (d'après Ducret et coll., 1998)**

Tests	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Références bibliographiques	Coût en euros Prix 1995
<b>ALAT</b>	60 (30-60)	99	Guh, 1995 ; Dubois 1996	B25 CA 2,7-7,1 AM 6,8
<b>Elisa 3</b>				B102 CA 10,8-28,6 AM 28
Hémodialysés	100	100	Stuyver, 1996	
Hépatite chronique	97,2 (92-99)	100	Marcellin, 1993 ; Kao, 1996	
Panel de sérums	98,9 (94-100)	-	Janot, 1994	
<b>RIBA 3</b>				B180 CA 18,9-49,4 AM 49,4
Hémodialysés	78,8 (65-89)	80	Al Meshari, 1995	
Hépatite chronique	100	100	Marcellin, 1993 ; Couroucé, 1995	
<b>PCR</b>	99 (90-99)	99,9	Seme, 1996 Lunel, 1995 Gerken, 1996	B300-B600 CA 47,5-120,7 AM 82,3-164,6

CA : Comptabilité analytique ; AM : Assurance maladie ; B : Lettre clé de la valorisation des actes biologiques fournie par l'Assurance maladie

Note : les valeurs intrinsèques des tests ont été évaluées par rapport à la détection de l'ARN du VHC par PCR et en fonction du type de population : patients ayant une hépatite chronique, hémodialysés, et panel de sérums constitué par le laboratoire (comprenant des donneurs de sang, des patients à risque, des patients ayant une hépatite chronique).

La sensibilité et la spécificité des tests ont été calculées par rapport à la technique de biologie moléculaire, PCR, considérée à ce jour comme la mesure de référence la plus appropriée en l'absence d'un réel « *gold standard* ». Les différences de valeur de sensibilité du test Elisa s'expliquent par le fait que la sensibilité a été estimée à partir d'échantillons plus ou moins grands de sérums ; elle est donc soumise à des fluctuations d'échantillonnage.

Contrairement à la sensibilité et à la spécificité, qui sont des paramètres intrinsèques de la validité des tests, la valeur prédictive positive (VPP) d'un test, c'est-à-dire la probabilité qu'un sujet soit réellement porteur du VHC quand le test est positif, et sa valeur prédictive négative (VPN), c'est-à-dire la probabilité qu'un sujet soit réellement non porteur du VHC quand le test est négatif, sont dépendantes de la prévalence de la maladie dans la population testée. La VPP d'un test performant (dont la sensibilité et la spécificité sont égales respectivement à 99 % et 95 %) est de 95 % si le risque est présent dans la moitié des individus, elle tombe à 17 % et 2 % seulement si la prévalence du risque dans la population décroît à 1 % et 1 ‰ respectivement. Il en découle logiquement que l'application de stratégies de dépistage à des risques résiduels de plus en plus faibles nécessite de consentir des ressources supplémentaires de plus en plus importantes pour identifier un cas supplémentaire et s'accompagne de ce fait d'une détérioration du ratio coût-efficacité du dépistage qui peut rapidement devenir exponentiel. La distinction entre coût moyen et coût marginal est essentielle, dans la mesure où ce que l'on cherche à évaluer, lorsque l'on compare des stratégies entre elles, est la mesure des écarts entre l'efficacité, c'est-à-dire l'amélioration de santé au niveau de la population visée, et le coût supplémentaire nécessaire pour produire cette amélioration de l'état de santé. La différence entre coût moyen (coût total de la stratégie divisé par l'efficacité produite par cette même stratégie) et coût marginal (supplément de coût résultant de la production d'une unité supplémentaire d'efficacité) a donc toute son importance lorsque l'on cherche à déterminer la stratégie qui permettra de maximiser un résultat médical sous une contrainte donnée de ressources. C'est à la seconde notion, celle de coût marginal, qu'il faut se référer pour définir les seuils d'investissements optimaux, c'est-à-dire au-delà desquels la collectivité peut considérer que les ressources ne sont plus dépensées de façon socialement utile et produiraient plus de bien-être si elles étaient affectées à un autre programme.

### Évaluation du coût-efficacité du dépistage de l'hépatite C

Les premières études de type coût-efficacité qui se sont intéressées au dépistage du VHC ont cherché à répondre à la question du « comment dépister ? »

#### **Réponses à la question du « comment dépister ? »**

Dans le contexte du dépistage des donneurs de sang, Vergnon et coll. (1996) ont évalué le coût et l'efficacité d'une stratégie de dépistage reposant sur un dosage des ALAT et la recherche d'anticorps anti-HBc et anti-VHC. Le coût

global annuel du dépistage était estimé à 8,55 millions d'euros. Sur la base d'une prévalence du VHC chez les donneurs de sang estimée à 0,3 %, 105 dons infectés pour 100 000 étaient détectés avec la stratégie reposant sur le dosage des ALAT et la recherche d'Ac anti-HBc *versus* 285 dons infectés avec la stratégie incluant la recherche des anticorps anti-VHC. Le coût additionnel de la recherche des anticorps anti-VHC était de l'ordre de 2 960 euros par don dépisté. L'analyse de sensibilité sur la prévalence (valeurs retenues entre 0,05 % et 1 %) estimait la variation du ratio coût-efficacité marginal entre 815 et 13 040 euros. Les résultats de cette étude étaient favorables à un dépistage reposant sur le dosage des ALAT, la recherche d'Ac anti-HBc et anti-VHC.

Sailly et coll. (1997) ont étudié l'efficacité d'un dépistage systématique des virus VIH, VHB, VHC et HTLV (*Human T cell leukemia virus*) chez les donneurs de sang. Le dépistage du VHC reposait sur la réalisation d'un test Elisa suivi d'un test de confirmation en cas de résultat positif. Le coût global annuel engendré par la mise en œuvre d'une telle sécurité virologique était estimé de l'ordre de 51 millions d'euros pour les quatre virus étudiés, le coût du dépistage du VHC était quant à lui estimé à 15 millions d'euros. Le coût moyen par séroconversion évitée était de 14 620 euros pour le VHC, soit plus du double que pour le VHB (6 555 euros) mais beaucoup moins que pour le VIH (138 000 euros) et le HTLV (> 1,22 million d'euros). Dans cette étude, seuls les coûts moyens étaient estimés. D'autre part, cette étude ne cherchait pas à comparer différentes stratégies de dépistage du VHC, mais des stratégies de dépistage de différents virus.

Toujours dans le cadre de la recherche d'une réponse à la question « comment dépister ? » Lapane et coll. (1998) ont comparé des stratégies de dépistage reposant soit sur la recherche de facteurs de risque dans la population dépistée, soit sur le dosage des ALAT suivi d'un test Elisa en cas d'ALAT augmentées. Les auteurs ont utilisé la base de données du *National hepatitis screening survey* (NHSS), comprenant 13 997 individus. Cette étude montrait d'une part que la stratégie reposant sur le dosage des ALAT avait une faible sensibilité (63 %) et que d'autre part, les deux stratégies reposant sur la recherche de facteurs de risque étaient plus coût-efficaces que le dosage des ALAT. Ce résultat est particulièrement pertinent dans le cadre du dépistage des donneurs de sang. Il témoigne de la nécessité d'améliorer la sélection des donneurs à partir de questionnaires adaptés sur les facteurs de risque.

Rotily et coll. (1997) ont quant à eux comparé les ratios coût-efficacité de différentes stratégies de dépistage correspondant aux diverses combinaisons envisageables des tests disponibles pour le VHC, et ce pour différents niveaux de prévalence. Les stratégies de dépistage reposaient sur le dosage des ALAT, les tests sérologiques Elisa et RIBA, et la recherche de l'ARN du VHC par PCR. Les tests étaient réalisés soit seuls, soit en série, soit en parallèle. L'analyse montrait dans un premier temps que, quelle que soit la prévalence dans la population dépistée, les stratégies commençant par des ALAT en

première intention suivies d'un test de confirmation (Elisa ou PCR) se révélaient toujours « dominées » : il existait toujours d'autres stratégies permettant à la fois de dépister plus de cas vrais positifs et ceci pour un coût par vrai positif dépisté plus faible. Dans un deuxième temps, la stratégie reposant sur un Elisa seul était la plus coût-efficace, et ce quelle que soit la prévalence ; le coût par cas vrai positif dépisté passant d'environ 1 295 euros dans la population des transfusés (avec une prévalence estimée de l'ordre de 7 %) à 7 965 euros en population générale (pour une prévalence de porteurs de l'ordre de 1,2 %). Une comparaison entre le coût que représenterait un dépistage ciblé sur l'ensemble des populations à risque envisagées (transfusés avant 1991, usagers de drogue par voie intraveineuse – UDVI –, hémodialysés) et le coût total d'un dépistage de masse montrait que, quelle que soit la stratégie retenue, celui-ci était supérieur à un milliard d'euros et qu'un dépistage ciblé sur les principales populations à risque diminuait considérablement le coût total en le ramenant à 50 millions d'euros (51 millions d'euros pour la stratégie Elisa). Les ratios coût-efficacité obtenus dans cette analyse étaient favorables à un dépistage ciblé du VHC sur les groupes à risque.

Ces études n'avaient pas a priori l'ambition de répondre à la question : « faut-il ou non dépister l'hépatite C ? » ou plus précisément à la question de savoir à quelles conditions, compte tenu des contraintes d'allocation des ressources, il est possible de donner une réponse positive à cette question. Plus modestement, en admettant le bien-fondé d'un dépistage, ces évaluations médico-économiques ont permis de contribuer à définir les stratégies opérationnelles de la réalisation du dépistage (tableau 12.II). Ainsi, ces études n'ont pas évalué les conséquences du dépistage en termes de prise en charge thérapeutique efficace des patients dépistés, ni le bénéfice du dépistage en termes de survie ou d'années de vie ajustées sur la qualité de vie. Or, les analyses coût-efficacité ne peuvent répondre à la question du bien-fondé ou non de décider d'une politique de dépistage systématique qu'en reliant l'évaluation économique du dépistage à celle des traitements, et donc de leur impact potentiel commun en termes de modifications de l'histoire naturelle de la maladie et de la morbidité et mortalité qui lui sont associées.

Du point de vue des politiques publiques, la recherche de l'allocation optimale des ressources est l'objectif à atteindre pour s'assurer que l'on ne peut pas dépenser de façon plus socialement utile les ressources dont on dispose. Cependant, d'autres critères tout aussi importants, notamment les aspects éthique et équitable de tel ou tel programme de santé, doivent s'intégrer au processus de décision. Pour cela, l'économiste peut tenter d'appréhender ces autres critères dans sa démarche d'évaluation. Ainsi, lorsqu'on évalue le coût et l'efficacité d'un dépistage ciblé, on doit aussi chercher à évaluer les conséquences positives ou négatives d'un tel dépistage, par exemple ses répercussions en termes de réduction de la transmission du virus ou de la sensibilisation au dépistage chez des populations moins à risque de contamination, en

**Tableau 12.II : Évaluations économiques de stratégies de dépistage du VHC (en considérant que 1 US\$ = 1 €)**

Auteurs	Population	Virus	Stratégies de dépistage	Critères d'efficacité	Ratio coût-efficacité marginal (euros)
Vergnon, 1996	Donneurs	VHC, VHB	ALAT, anti-HBc	Vrais positifs	Référence
Sailly, 1997	Donneurs	VHB, VHC, VIH, HTLV	ALAT, anti-HBc et anti-VHC Elisa 2, test de confirmation	Vrais positifs	2 173 Non calculé
Laplane, 1998	Population générale	VHC	Fonction de : prévalence > 7 %, facteur de risque, ALAT élevées	Vrais positifs	Dominée 285 4 310
Kaur, 1996	Population générale	VHC	Elisa, RIBA, ALAT	Vrais positifs	Non calculé
Rotily, 1997	Différentes populations définies par la prévalence dont : population générale 1,2 % UDVI (prévalence 80 %)	VHC	Stratégies combinant ALAT, Elisa, RIBA et PCR dont : Elisa Elisa + Elisa Elisa Elisa + Elisa	Vrais positifs	120 5 800 6 553 397 000
Busch, 1995	Donneurs	VHC	ALAT, Elisa Elisa, ALAT	QALYs	87 900 7 931 000
Loubière, 2001	Donneurs	VHC	Elisa Elisa + PCR sur pools Elisa + PCR sur dons	Années de vie sauvées	Référence 85 millions 891 millions
Pereira, 2000	Donneurs	VHC	Elisa Elisa + PCR	Années de vie sauvées	Référence 1,1 million
Ducret, 1998	Hémodialysés	VHC	Stratégies combinant ALAT, Elisa et PCR dont : ALAT, PCR	Années de vie sauvées	142 000
Jusot, 2001	Transfusés dont : Cas incidents chez < 40 ans Cas prévalents chez < 40 ans	VHC	Stratégies combinant ALAT, Elisa et PCR dont : ALAT, PCR av. et ap. transfusion Elisa, PCR ap. transfusion	Années de vie sauvées	460 000 122 000
Loubière, 2003	Population générale Transfusés UDVI	VHC	Traitement cirrhose Elisa, PCR Traitement cirrhose Elisa, PCR Elisa, Elisa Elisa, PCR	Années de vie sauvées	3 476 4 933 15 300 240 250 3 825 4 897

UDVI : Usagers de drogue par voie intraveineuse ; QALYs : années de vie sauvées ajustées sur la qualité de vie



d'autres termes, évaluer les répercussions d'un dépistage ciblé dans une population plus large, voire en population générale. La prise en compte de ces effets externes (externalités) nécessite dans le cadre du dépistage de disposer, d'une part, de données sur l'incidence en population générale et, d'autre part, de modèles dynamiques de transmission du virus. Si de tels modèles existent déjà pour le VHB (Micks et coll., 1989), ils sont encore en cours d'élaboration pour le VHC (Salomon et coll., 2002).

### ***Tentatives de réponse à la question du « bien fondé du dépistage »***

Les études plus récentes ont bénéficié d'une meilleure connaissance sur l'histoire naturelle et modifiée de l'infection à VHC. Aujourd'hui, il est clairement établi qu'un traitement anti-VHC est plus efficace lorsqu'il est prescrit en début de maladie, avant son évolution vers des complications. Or, les analyses coût-efficacité ne peuvent répondre à la question du bien-fondé ou non de décider d'une politique de dépistage systématique qu'en reliant l'évaluation économique du dépistage à celle des traitements, et donc de leur impact potentiel commun en termes de modifications de l'histoire naturelle de la maladie et de la morbidité et mortalité qui lui sont associées. Afin de prendre en compte l'impact à long terme des cas d'infection au VHC « évités », l'économiste a recours au modèle de Markov, qui permet de décrire la progression d'un individu vers les différents états de santé associés à la maladie. Beck et Pauker (1983) sont les premiers à introduire le modèle de Markov dans l'analyse clinique.

Une telle approche permet ainsi d'exprimer les conséquences à long terme des stratégies de dépistage en termes de coût par année de vie sauvée ou coût par QALYs (années de vie ajustées sur la qualité de vie), et de comparer ces résultats à ceux d'autres programmes sanitaires. Les coûts de suivi des patients dans les différents états de la maladie ont été évalués de façon précise dans deux études françaises (Ducret et coll., 1998 ; Jusot et Colin, 2001). Les coûts des différents états prennent en compte un ensemble de coûts : hospitalisation, tests biologiques, visites chez le médecin et examens complémentaires. Le détail n'est pas présenté dans le tableau 12.III, seul le coût global de prise en charge dans chaque état est donné.

Sur la base d'une analyse de décision intégrant un modèle de Markov et les données de coûts de suivi de l'infection à VHC issues de l'étude de Ducret et coll. (1998), Loubière et coll. (2001) ont évalué le rapport coût-efficacité de l'introduction de la PCR dans le dépistage du VHC dans les dons de sang. L'analyse montrait que, du fait même du caractère limité du risque résiduel post-transfusionnel avec les tests sérologiques existants (de l'ordre de 1/250 000 dons dans le cas du VHC), l'adjonction de la PCR sur des pools de sang correspondait, chaque année, à un investissement additionnel global de plus de 16 millions d'euros afin de détecter potentiellement 11 des 14 dons faux négatifs annuels actuellement attendus avec les tests Elisa. Le coût additionnel par année de vie potentiellement sauvée grâce à l'introduction de

**Tableau 12.III : Coûts annuels de suivi des patients dans les différents états de l'infection à VHC**

États	Ducret, 1998 Coûts 1995 (euros)	Jusot, 2001 Coûts 1995 (euros)
Biopsie et bilan	992	
Biopsie (hors bilan)		18
Hépatite chronique	579	579
Rémission	163	163
Cirrhose	1 400	1 400
Cirrhose décompensée	11 500	11 500
Cancer	10 400	10 400
Transplantation (1 <sup>re</sup> année)	92 700	38 100
Transplantation (années suivantes)	7 900	7 900

la PCR était d'un ordre de grandeur très élevé : 85 millions d'euros par année de vie sauvée si la PCR s'applique à des pools de 50 dons ; près de dix fois plus si le dépistage par PCR est effectué sur chaque don. La décision prise par les pouvoirs publics français en octobre 2000 d'adopter systématiquement la PCR au dépistage du VHC dans les dons de sang revient de fait à appliquer le « principe de précaution » pour une dépense s'élevant entre 3 500 et 35 000 fois le PNB par habitant pour sauver une année de vie potentielle de plus, grâce à une amélioration de la sécurité transfusionnelle. À titre de comparaison, la prise en charge thérapeutique d'une hépatite C permet des gains d'années de vie pour un investissement inférieur à deux fois le PNB par habitant.

Cette question du jusqu'où la collectivité est disposée à payer pour une réduction supplémentaire du risque résiduel en transfusion sanguine est au cœur des débats actuels en matière de sécurité transfusionnelle. En France, elle a été auparavant posée au travers de l'introduction systématique du test de l'antigène p24 pour compléter le dépistage du VIH dans les dons de sang. L'étude de Djossou et coll. (1999) concluait qu'un changement de stratégie « ne se justifiait pas », et que l'ajout du test Ag p24 était parmi les moins bonnes stratégies. L'étude espagnole sur l'évaluation de l'introduction de la PCR pour le dépistage du VHC dans les dons de sang obtenait des résultats similaires à ceux de l'étude française en termes de ratio coût-efficacité (1,1 million de dollars par année de vie sauvée) (Pereira et Sanz, 2000) (tableau 12.II).

En dehors du cadre spécifique des dons de sang, des études françaises ont évalué le coût-efficacité de différentes stratégies de dépistage du VHC, en reliant les résultats du dépistage à ceux d'une prise en charge thérapeutique. Ducret et coll. (1998) ont évalué le coût-efficacité de différentes stratégies de dépistage du VHC dans la population des hémodialysés ; Jusot et Colin (2001)

se sont intéressés à la population des transfusés. Les deux équipes ont réalisé une première enquête rétrospective sur les pratiques de dépistage dans chaque population concernée. Par la suite, elles ont estimé le coût des stratégies de dépistage, coût quantifié en utilisant la cotation par la nomenclature générale des actes professionnels, les tarifs de la sécurité sociale pour l'activité ambulatoire et les prix de revient des actes pour le secteur hospitalier, ainsi que le coût du traitement de l'hépatite C évalué sur la base des coûts d'achat des thérapeutiques dans le secteur hospitalier.

Les deux principales stratégies de dépistage du VHC chez les hémodialysés associaient le dosage des ALAT et la sérologie VHC. Cependant, la stratégie qui présentait le meilleur ratio coût-efficacité était une stratégie associant un dosage des ALAT régulier suivi d'une PCR en cas de résultat augmenté (142 000 euros par année de vie sauvée) (Ducret et coll., 1998). Le dosage des ALAT, dans le cas précis des hémodialysés, apparaît clairement comme un indicateur biologique devant inciter à la réalisation d'un test de dépistage du VHC. En revanche, une étude de Saab et coll. publiée en 2001 a conclu que la stratégie reposant sur un test sérologique Elisa était la stratégie la plus coût-efficace pour le dépistage des patients hémodialysés comparée à deux autres stratégies, l'une reposant sur le dosage répété des ALAT suivi d'un test Elisa en cas de résultat augmenté, l'autre sur une recherche répétée de l'ARN du VHC. Ce résultat est à interpréter avec prudence du fait des choix des indicateurs retenus. L'étude ne donne aucun résultat sur l'efficacité des stratégies (par exemple nombre de patients dépistés par chacune des stratégies étudiées). Les ratios calculés sont en fait des coûts moyens par patient dépisté ; ils ne prennent pas en compte les conséquences à long terme du dépistage. Ces résultats ne peuvent pas être comparés aux résultats de Ducret et coll.

Chez les patients transfusés, l'enquête sur les pratiques de dépistage du VHC a montré que les stratégies les plus fréquemment prescrites associaient le dosage des transaminases, une sérologie VHC et une confirmation par un test immunoblot ou PCR (Jusot et Colin, 2001).

- Pour les cas incidents, la stratégie la plus coût-efficace était la stratégie reposant sur un dosage des ALAT avant et après transfusion avec une confirmation par PCR en cas d'élévation des ALAT (avec un ratio coût-efficacité de 460 000 euros par année de vie sauvée chez les transfusés de moins de 40 ans).
- Pour les cas prévalents, la stratégie la plus coût-efficace reposait sur une sérologie VHC validée par une PCR chez les transfusés de moins de 40 ans (avec un ratio de 122 000 euros). Les auteurs concluaient que les résultats de l'analyse coût-efficacité étaient à peu près au même niveau que pour la transfusion autologue dans le cadre du pontage coronarien ou de la pose d'une prothèse de hanche.

Récemment, une étude française a évalué le coût-efficacité des recommandations françaises relatives au dépistage du VHC (Loubière et coll., 2003). Les auteurs ont comparé quatre stratégies : une stratégie de référence (ni dépistage

ni traitement), une stratégie reposant sur le traitement des seuls cas symptomatiques (donc en l'absence de dépistage) et deux stratégies reposant sur le dépistage du VHC (un test Elisa confirmé soit par un deuxième Elisa, soit par une PCR) suivi d'une prise en charge thérapeutique des patients détectés positifs. Afin d'exprimer les résultats en termes de coût par année de vie sauvée, les auteurs ont tenu compte de la répartition par âge et de la mortalité naturelle dans chaque population étudiée (population générale, transfusés et UDVI). Cette étude (tableau 12.II) montre que dans la population des transfusés, le traitement des cas symptomatiques est clairement plus coût-efficace que le dépistage (15 300 euros *versus* 240 250 euros par année de vie sauvée). Dans cette population plutôt âgée et présentant un taux de mortalité très élevé, les gains attendus du dépistage en termes de survie sont assez réduits. En revanche, chez les UDVI, la stratégie consistant en un traitement tardif est moins efficace et plus coûteuse que les stratégies de dépistage. En effet, il s'agit d'une population jeune, fortement exposée au virus de l'hépatite C, et pour laquelle les bénéfices d'un dépistage en termes d'années de vie sauvées sont tout à fait perceptibles. Le résultat le plus intéressant concerne le dépistage de masse. Dans la population générale, si le traitement des cas symptomatiques est à première vue le plus coût-efficace, le dépistage systématique suivi d'une prise en charge thérapeutique précoce permet d'allonger l'espérance de vie pour un coût additionnel relativement peu élevé (environ 5 000 euros). La prise en compte de la répartition par âge de la population, de la mortalité naturelle et de l'efficacité des nouveaux schémas thérapeutiques a permis d'obtenir une estimation des bénéfices attendus en termes d'années de vie sauvées et des coûts de suivi de la population dépistée.

## Discussion

Ces différentes études montrent que le dépistage de l'infection à VHC avec les tests sérologiques de troisième génération a permis une nette diminution du risque résiduel en transfusion sanguine et permet à ce jour de dépister efficacement les personnes contaminées par le VHC, pour un coût comparable à d'autres programmes de santé publique (tableau 12.IV). Adjoindre un test supplémentaire afin de réduire le nombre de faux positifs, notamment par la recherche de la présence de l'ARN du VHC par PCR, peut s'avérer pertinent dès lors que la réalisation de ce test fournit une information indispensable pour passer à la phase de traitement. En revanche, dans le cas bien spécifique du dépistage des donneurs de sang, où le risque résiduel avec le test Elisa est déjà très faible, l'introduction de nouveaux tests, comme la PCR, pour réduire le nombre de faux négatifs s'accompagne d'un coût additionnel excessivement élevé.

Toutefois ces études évaluant le coût-efficacité de stratégies de dépistage du VHC montrent certaines limites.

- D'une part, elles ne prennent pas en compte la fréquence du dépistage. À ce jour, la population la plus concernée par l'infection et donc par son dépistage

**Tableau 12.IV : Comparaison des ratios coût-efficacité entre différents programmes de santé publique**

Programmes	Auteurs, années	Ratio coût-efficacité (euros)
Dépistage VHC chez les transfusés	Jusot, 2001	118 373/année de vie sauvée
Dépistage VHC chez donneurs (PCR)	Loubière, 2001	85 millions/année de vie sauvée
Traitement du VHC		
IFN 6 mois (à 20 ans)	Bennet, 1997	530/année de vie sauvée
IFN 6 mois (à 70 ans)		70 820/année de vie sauvée
IFN 12 mois	Shiell, 1999	14 500/année de vie sauvée
IFN + ribavirine 12 mois	Wong, 2000	16 800/année de vie sauvée
Dépistage du cancer du sein	de Koning, 1991	33 000/année de vie sauvée
Traitement du cancer du sein	Hillner, 1993	98 764/année de vie sauvée
Traitement du cancer de l'ovaire	Berger, 1998	12 000/année de vie sauvée
Prévention des infections opportunistes chez les patients infectés par le VIH	Yazdanpanah, 2003	18 700 et 54 500*/QALY

\* suivant la prophylaxie utilisée ; QALY : année de vie sauvée ajustée sur la qualité de vie

est la population des usagers de drogues. Il serait intéressant de répercuter les bénéfices d'un dépistage répété dans le temps dans cette population, de définir la fréquence optimale et l'adhérence de cette population spécifique à un tel programme de santé publique. Ceci n'a pas été étudié à ce jour.

- D'autre part, aucune étude n'a intégré le coût d'une campagne publique d'incitation au dépistage. Il s'agit d'un coût fixe et il n'est pas nécessaire de le répercuter lorsqu'on compare des stratégies de dépistage entre elles. En revanche, lorsqu'on compare une stratégie de dépistage à l'option ne rien faire, il est nécessaire d'évaluer l'ensemble des coûts issus de chaque stratégie.

Les premières évaluations économiques du dépistage du VHC présentées ont utilisé un critère d'efficacité spécifique – le nombre de vrais cas dépistés – et non standardisé. Un tel critère ne permet pas de comparer des programmes préventifs et curatifs entre eux, voire des programmes sanitaires à des programmes non sanitaires. Les critères d'efficacité évaluant le gain d'espérance de vie sont plus à même de répondre à cet objectif. Le besoin d'un dénominateur commun dans le cas de l'analyse coût-efficacité peut être dépassé en prenant en considération la valeur monétaire des conséquences spécifiques à chaque programme (analyse coût-bénéfice).

## Aspects économiques de la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C

Avec l'apparition de nouveaux schémas thérapeutiques, la littérature scientifique s'est intéressée plus particulièrement à l'évaluation économique d'alternatives thérapeutiques pour le traitement de l'hépatite C.

### **Traitement de l'infection par le VHC**

En 1986, l'interféron (IFN) est mentionné pour la première fois dans le traitement des hépatites non A-non B. Depuis, de nombreux progrès ont été enregistrés dans le domaine thérapeutique. En 1991, l'IFN alpha obtient l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'hépatite chronique C. Depuis 1996, les deux IFN alpha-2a et 2b sont disponibles en médecine de ville pour le traitement ambulatoire en relais du traitement hospitalier. Avec l'IFN alpha, seuls 15 à 20 % des malades traités peuvent être considérés comme des répondeurs prolongés au traitement. En 1999, une première AMM a été donnée pour l'association IFN alpha-2b et ribavirine, en octobre 2000 pour l'association IFN alpha-2a et ribavirine. Avec l'association de l'interféron alpha et de la ribavirine, ce sont plus de 50 % des patients traités qui répondent à long terme au traitement. Depuis 2001, un nouvel interféron, l'IFN pégylé, a reçu l'AMM en bithérapie avec la ribavirine. L'interféron pégylé associe un interféron classique avec une molécule de polyéthylène glycol. Cet interféron se libère plus lentement dans le sang et a une action plus prolongée, ce qui permet de substituer une seule injection aux trois injections quotidiennes que nécessite l'interféron alpha. La dernière conférence de consensus sur le traitement de l'hépatite C, en février 2002, recommandait le traitement des patients naïfs (n'ayant jamais été traités) par une bithérapie interféron pégylé et ribavirine, et ce en l'absence de contre-indications.

### **Coût des traitements**

En 1995, l'étude française de Ducret et coll. (1998) avait évalué le coût de l'interféron en milieu hospitalier et en médecine de ville ; le coût moyen d'un traitement interféron alpha pendant 12 mois était estimé autour de 3 050 euros, le coût en médecine de ville étaient de 4 050 euros. Depuis 1995, aucune étude n'a évalué le coût du traitement du VHC en milieu hospitalier. Si on ne peut disposer d'une évaluation du coût actuel du traitement de l'hépatite C en milieu hospitalier, on dispose néanmoins des prix des traitements vendus en médecine de ville. À partir des prix unitaires des médicaments et des posologies de référence des AMM, on estime en moyenne que la bithérapie interféron alpha et ribavirine a multiplié par deux le coût du traitement (environ 9 000 euros pour 12 mois). L'arrivée de l'interféron pégylé a multiplié également par deux le coût d'une bithérapie.

### **Évaluation du coût-efficacité du traitement de l'hépatite C**

204 L'évaluation du coût-efficacité du traitement de l'hépatite C est effectuée pour l'interféron seul et pour l'association interféron-ribavirine.

### **Évaluation du schéma thérapeutique interféron seul**

En comparant trois stratégies de prise en charge (interféron alpha pendant soit six mois, soit douze mois, soit douze mois avec interruption de traitement à trois mois en cas de non réponse) à l'absence de traitement, Joliot et coll. (1996) ont établi la supériorité du traitement par interféron alpha pendant six mois par rapport à l'absence de traitement puisque celui-ci permettait une économie nette dès lors qu'on prenait en compte les coûts de prise en charge des cirrhoses qui ne seraient pas « évitées » en l'absence de traitement. Le traitement par interféron alpha pendant douze mois comparé à l'absence de traitement entraînait un ratio coût-efficacité de 8 080 euros par cirrhose évitée. Michel et coll. (1996) ont montré que le coût moyen par cas de cirrhose évité faisait plus que doubler dès lors qu'on traitait systématiquement toutes les formes d'hépatites plutôt que les seules formes actives (respectivement 90 250 euros *versus* 45 887 euros), ce qui correspond à un coût marginal considérable de la première stratégie par rapport à la seconde, de l'ordre de 780 000 euros par cirrhose supplémentaire évitée.

Les résultats des évaluations françaises du traitement de l'infection à VHC par interféron alpha convergent pour suggérer que la prise en charge thérapeutique de cette infection est globalement coût-efficace, comparée, d'une part, à l'absence de traitement du VHC, d'autre part, à d'autres stratégies couramment pratiquées pour d'autres pathologies, même en considérant un traitement empirique par interféron seul.

Les études étrangères ont cherché à évaluer l'impact des facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement en termes de ratio coût-efficacité (tableau 12.V). L'intérêt du traitement en fonction de l'âge du patient au moment de la mise sous traitement a été évalué (Bennett et coll., 1997). Pour un patient âgé d'une vingtaine d'années, le coût additionnel par année de vie sauvée supplémentaire était estimé à 530 euros, ce coût était multiplié par douze (70 820 euros) dès lors que le patient était âgé de plus de 70 ans. Wong et coll. (1998) ont comparé différentes modalités de décision de la mise en œuvre du traitement par interféron. Cette étude a permis de montrer que la stratégie reposant sur la réalisation d'une PCR présentait le meilleur ratio coût-efficacité marginal (4 870 euros/QALY – QALY = nombre d'années de vie sauvées ajusté sur la qualité de vie –), mais conduisait à ne pas traiter 36 % des répondeurs potentiels à long terme. Par comparaison, la mise sous traitement systématique de tous les porteurs d'une hépatite chronique C impliquait une détérioration significative du ratio coût-efficacité (14 200 euros/QALY). La stratégie reposant sur une biopsie initiale était beaucoup plus coûteuse (> 41 900 euros/QALY), ne laissait échapper que 6 % de répondeurs potentiels à long terme, mais augmentait le nombre de décès lié au caractère potentiellement iatrogène de cette procédure diagnostique (18 décès pour 100 000 biopsies).

**Tableau 12.V : Évaluations économiques du traitement des patients infectés par le VHC**

Auteurs, date	Tt	Stratégies thérapeutiques	Critère d'efficacité	Stratégie de référence	Ratio coût-efficacité marginal (euros)
Joliot, 1996	IFN	IFN 6 mois IFN 12 mois IFN 3 mois + 9 mois	Cirrhoses évitées	Abstention IFN 6 mois IFN 6 mois	- 4 820 22 510 - 35 600
Michel, 1996	IFN	Traitement HCA Traitement HC	Cirrhoses évitées	Abstention Traitement HCA	45 850 780 000
Bennett, 1997	IFN	IFN 6 mois	Années de vie sauvées âge 20 ans âge 35 ans âge 70 ans	Abstention	530 2 170 70 820
Shiell, 1994	IFN	Traitement HC et Cirr	Années de vie sauvées	Abstention	67 300
Dusheiko, 1995	IFN	Traitement HC	Années de vie sauvées	Abstention	4 200 à 10 300
Shiell, 1999	IFN	IFN 6 mois IFN 12 mois	Années de vie sauvées	Abstention	17 400 14 500
Kim, 1997	IFN	IFN 12 mois IFN 6 mois	QALY	Abstention	6 250 4 720
Wong, 1998	IFN	Mise sous Tt fonction biopsie génotype PCR (ARN $\leq 32 \times 10^5$ )  Traitement de masse	QALY	   PCR ( $\leq 3,5 \times 10^5$ ) PCR ( $\leq 32 \times 10^5$ )	   Dominée Dominée 4 870 14 200
Yonoussi, 1999	IFN Riba	IFN + riba Durée selon le génotype	QALY	Abstention	6 820
Wong, 2000	IFN Riba	IFN 12 mois IFN + riba 6 mois IFN + riba 12 mois	Années de vie sauvées	Abstention Abstention IFN + riba 6 mois	2 150 2 355 2 560
Butin, 2000	IFN Riba	IFN + riba 12 mois	QALY	IFN 12 mois	578-9 939
Sagmeister, 2001	IFN Riba	IFN + riba 6 mois IFN + riba 12 mois	QALY chez génotype non 1 QALY chez génotype 1	∇ la stratégie IFN 12 mois	coût-bénéfice  7 135



Tableau 12.V (suite)

Auteurs, date	Tt	Stratégies thérapeutiques	Critère d'efficacité	Stratégie de référence	Ratio coût-efficacité marginal (euros)
Sennfalt, 2001	IFN Riba	IFN + riba 6 mois	QALY chez génotype non 1	Abstention IFN 12 mois	182
		IFN + riba 12 mois	QALY chez génotype 1	IFN 12 mois IFN + riba 6 mois	5 500 8 920
Stein, 2002	IFN Riba	IFN + riba 12 mois	QALY en fonction génotype, sexe, âge, lésions	Abstention	6 017 (2 510-13 980)
				IFN 12 mois	5 531
Siebert, 2003	PegIFN Riba	PegIFN + riba 12 mois	QALY	IFN + riba 12 mois	(6 600-11 800)

Tt : traitement ; IFN : interféron ; PegIFN : interféron pégylé ; riba : ribavirine ; HC : hépatite chronique ; HCA : hépatite chronique active ; Cirr : cirrhose ; QALY : nombre d'années de vie sauvées ajusté sur la qualité de vie ; PCR (ARN) : nombre de copies par ml pour décision de traiter le patient

Note : coût-bénéfice = stratégie à la fois moins chère et plus efficace ; le signe - devant la valeur du ratio signifie que la stratégie permet de réduire le coût par rapport à la stratégie de référence.

### Évaluation du schéma thérapeutique interféron plus ribavirine

Les seules études publiées sur le coût-efficacité de la bithérapie IFN alpha et ribavirine sont étrangères. Une des premières études coût-efficacité comparant monothérapie et bithérapie montrait que le traitement par interféron alpha et ribavirine, quoique a priori deux fois plus coûteux, permettait une amélioration significative de l'efficacité thérapeutique pour une détérioration limitée du ratio coût-efficacité par rapport au traitement de 12 mois par interféron seul : le coût par année de vie supplémentaire sauvée grâce au passage de la mono à la bithérapie était en effet estimé dans cette étude autour de 2 560 euros (Wong et coll., 2000). Younossi et coll. (1999) ont montré que le fait d'associer le génotype à la stratégie thérapeutique, en termes de durée de traitement, permettait d'obtenir un ratio coût-efficacité additionnel de la bithérapie de l'ordre de 7 500 dollars (6 820 euros) par QALY. L'équipe suisse de Sagmeister a montré elle aussi que traiter les patients ayant une hépatite chronique selon le génotype était la meilleure stratégie en termes de rapport coût-efficacité (Sagmeister et coll., 2001). Chez les patients non génotype 1, le traitement par IFN et ribavirine pendant seulement 6 mois dominait toutes les stratégies alors que pour les patients ayant un génotype 1, un traitement par bithérapie pendant 12 mois était le plus coût-efficace (7 135 dollars/QALY). Stein et coll. (2002) ont comparé les ratios coût-efficacité de la bithérapie avec l'absence de traitement dans un premier temps, et avec une monothérapie IFN de 12 mois dans un deuxième temps. Les auteurs ont tenu compte à la fois du génotype, du sexe, de l'âge et des lésions

hépatiques. Le ratio coût-efficacité le plus faible était obtenu en présence d'un génotype 2 ou 3, chez une femme âgée de moins de 40 ans et présentant des lésions modérées, tous ces facteurs étant associés à une meilleure réponse au traitement.

Des études ont montré l'efficacité d'une bithérapie associant l'interféron pégylé à la ribavirine (Lindsay et coll., 2001 ; Reddy et coll., 2001). Une seule étude a récemment évalué le coût additionnel de ce nouveau schéma thérapeutique (Siebert et coll., 2003). Les conclusions étaient favorables à l'interféron pégylé en combinaison avec la ribavirine comparé à l'interféron standard alpha-2b en association avec la ribavirine : réduction de l'incidence des complications, amélioration de la qualité de vie, augmentation de l'espérance de vie pour un ratio coût-efficacité situé entre 6 600 et 11 800 euros par QALY. D'autre part, les auteurs montraient que l'association de l'IFN pégylé avec une dose de ribavirine administrée en fonction du poids du patient apparaissait plus coût-efficace que l'association IFN pégylé + ribavirine à dose fixe.

### **Discussion**

Nous avons peu de données concernant les nouveaux traitements de l'infection à VHC. Des combinaisons thérapeutiques associant l'IFN pégylé, la ribavirine et l'amantadine sont en cours d'évaluation. Si ces combinaisons apparaissent efficaces, elles devront être également évaluées sur le plan de leur rapport coût-efficacité. Aussi, les coûts directs du traitement de l'infection à VHC estimés sur la base d'un traitement par IFN, voir IFN et ribavirine sont probablement sous-estimés au regard des associations thérapeutiques à venir. De plus, les nouvelles indications de mise sous traitement ont évolué vers une extension de ces indications (par exemple l'élargissement du traitement anti-VHC aux patients atteints de cirrhose, aux usagers de drogues actifs et aux patients coinfectés par le VIH). L'arrivée de nouveaux marqueurs de fibrose va peut être également modifier les modalités de mise sous traitement. Ces nouvelles « procédures » devront être évaluées sur le plan de leur rapport coût/bénéfice.

Dans la pratique, certaines attitudes thérapeutiques peuvent différer, de manière justifiée ou non, de celles reconnues par la communauté scientifique. Ainsi, un patient non répondeur ou rechuteur après un premier traitement est souvent, sauf contre-indications majeures, retraité, soit avec le même traitement à la même dose, soit avec un dosage augmenté, soit avec un autre traitement. Or, les différentes études que nous avons analysées n'ont pas pris en compte le retraitement. D'autre part, des études ont montré que si le traitement ne s'accompagnait pas d'une réponse virale, une amélioration histologique pouvait néanmoins survenir (Bonis et coll., 1997), de même qu'une réduction du risque d'évolution de la cirrhose vers l'hépatocarcinome (Poynard et coll., 1997). Or, les études sélectionnées n'ont pas choisi de référentiel commun à la réponse au traitement de l'infection au VHC. Dans ce

contexte, il est difficile de comparer avec rigueur les différentes évaluations médico-économiques.

On peut également souligner que les estimations du coût par année de vie sauvée avec le traitement par interféron alpha diffèrent nettement, de 67 300 euros (Shiell et coll., 1994) à des valeurs environ dix fois moindres (10 300 et 4 200 euros) (Dusheiko et Roberts, 1995). Cette différence s'explique en partie par les différentes hypothèses émises sur le taux de progression de l'hépatite chronique C vers la cirrhose et le choix du taux de mortalité ; elle s'explique pour l'essentiel par la prise en compte, dans le deuxième cas, des coûts indirects liés à la morbidité qui augmente d'autant les économies permises par le traitement.

**En conclusion**, l'évaluation socio-économique du dépistage et de la prise en charge de l'infection à VHC montre que le dépistage de l'hépatite C est coût-efficace avec des ratios dans des ordres de grandeur tout à fait acceptables. De la même manière, le traitement par interféron alpha seul et interféron plus ribavirine est coût-efficace et peut-être même coût-bénéfice lorsque le traitement par interféron seul pendant 6 mois est comparé à l'absence de traitement.

Une limite majeure des évaluations économiques concerne l'estimation des coûts, à savoir quels coûts doivent être considérés. La plupart des évaluations économiques n'estiment que les coûts directs des stratégies, c'est-à-dire l'ensemble des ressources consommées et des dépenses directement attribuables au programme (coût des tests ou des traitements, coût des visites, coût des médicaments...). Les coûts indirects recouvrent la valeur des conséquences de la maladie ou de l'action de santé qui ne sont pas prises en compte dans les coûts directs. Ces coûts désignent d'une part, la perte de productivité qui peut être liée à la mortalité précoce, à la réduction du temps de travail, au changement de poste de travail pour une fonction moins pénible, et aussi à la perte de loisirs supportée par le patient ou son entourage à cause de la maladie ou de sa participation à un programme de santé. Certes, ces coûts ne sont pas faciles à estimer, notamment l'absentéisme ou la réduction de la performance au travail, cependant, ne pas prendre en compte les coûts indirects associés au programme peut conduire à sous-estimer, voire à surestimer, le coût réel du programme. Ainsi, une étude canadienne a évalué les coûts directs et indirects du traitement de l'infection à VHC dans une cohorte de 1 000 nouveaux infectés (Shiell et Law, 2001). Les coûts directs sur toute la durée de vie des individus ne représentaient au final que 28 % du coût total actualisé.

La non prise en compte de l'ensemble des coûts associés à un programme de santé peut par conséquent biaiser l'évaluation de l'efficacité économique d'une innovation médicale. Cette mise en garde est nécessaire et des solutions ont été proposées pour une meilleure compréhension des coûts associés à un programme de santé. Une autre difficulté réside dans la mesure du bénéfice. En ne prenant pas en compte la qualité de vie des patients dans chaque état de

santé, l'analyste peut surestimer le bénéfice associé au programme évalué. D'une part, certains programmes peuvent n'avoir que peu d'influence sur l'espérance de vie des patients mais améliorer considérablement leur qualité de vie au décours de la maladie et de son traitement. D'autre part, un traitement peut avoir à la fois un bénéfice en termes d'espérance de vie et également s'accompagner d'effets secondaires très importants qui peuvent détériorer la qualité de vie du patient traité. Bien que la qualité de vie soit une composante importante de la mesure du bénéfice d'une intervention médicale, son évaluation objective est rarement de mise dans les études sur l'hépatite C (Moatti et coll., 1995). En effet, les études ayant mesuré l'impact du traitement sur la qualité de vie des patients infectés par le virus C ont eu recours à des panels d'experts médicaux pour évaluer la qualité de vie des patients. Or, la perception du retentissement d'une maladie par le médecin peut considérablement différer de celle du patient. Cette divergence d'appréciation a été soulignée pour des pathologies telles que l'arthrose, le diabète ou l'hypertension artérielle, et a été retrouvée pour l'infection au VHC (Desmorat, 1998). L'évaluation de la qualité de vie des patients doit donc reposer sur une évaluation précise à partir de questionnaires de qualité de vie spécifiques et si possible validés. Une amélioration des connaissances dans le perçu par le patient de sa qualité de vie au cours de l'évolution de l'infection à VHC et de la prise en charge de son infection permettra une évaluation plus fine des avantages socio-économiques procurés par le dépistage et la prise en charge de l'infection.

Le passage d'un indicateur de résultat médical (nombre unité d'efficacité médicale gagné) à un indicateur intégrant l'« utilité » associée aux résultats en ajustant sur la qualité de vie revient à proposer un arbitrage entre survie et qualité de cette survie (indicateur QALY). L'intérêt d'un tel indicateur est notamment de rendre possible les comparaisons entre des programmes différents ou entre différents secteurs. Cependant cet indicateur présente certaines limites : un indicateur unique de résultat intégrant la qualité de vie ne peut rendre compte de l'ensemble des dimensions de la qualité de vie ; les arbitrages entre espérance de vie et qualité de vie doivent être indépendants l'un de l'autre, ce qui est rarement vérifié ; mais surtout, se pose le problème de l'agrégation des préférences individuelles (notamment quand les individus diffèrent considérablement) (Johannesson, 1999 ; Brouwer et Koopmanschap, 2000 ; Dolan et Edlin, 2002). Si l'indicateur QALY n'apparaît pas comme le meilleur indicateur socio-économique, il découle d'une approche très intéressante : la révélation des préférences individuelles par rapport aux conséquences de différents programmes et leur probabilité de succès. Les économistes ont cherché à développer des outils plus pertinents et basés sur cette approche. La mesure de la « disposition à payer » des patients pour différents programmes de santé en est un. Les études évaluant la disposition à payer des individus expriment les résultats d'un programme non plus sous la forme d'une efficacité médicale, mais par une valorisation monétaire de ce résultat (la somme que l'individu est prêt à payer pour accéder à ce

programme). Cette approche se révèle particulièrement séduisante dans son adéquation avec la théorie économique du bien-être (Bala et coll., 1998 ; Shackley et Donaldson, 2002). À ce jour, aucune étude de type « *Willingness to pay* » n'a été réalisée pour l'infection à VHC. Cette approche pourrait s'avérer intéressante en transfusion sanguine en rendant plus transparent l'effort financier que les individus seraient prêts à consentir pour réduire le risque résiduel en transfusion.

Les évaluations économiques du dépistage et du traitement de l'infection à VHC doivent donc s'appuyer sur ces nouvelles approches : intégrer l'évaluation des coûts indirects monétaires et non monétaires, compléter les mesures de survie par des mesures spécifiques de la qualité de vie chez les patients infectés par le VHC et traités, révéler les préférences individuelles des patients, réaliser des analyses de sensibilité sur les paramètres incertains.

## BIBLIOGRAPHIE

- AL MESHARI K, ALFURAYH O, AL AHDAL M, QUNIBI W, KESSIE G, DE VOL E. Hepatitis C virus infection in hemodialysis patients : comparison of two new hepatitis C antibody assays with a second-generation assay. *J Am Soc Nephrol* 1995, **6** : 1439-1444
- BALA MV, WOOD LL, ZARKIN GA, NORTON EC, GAFNI A, O'BRIEN B. Valuing outcomes in health care : comparison of willingness to pay and quality-adjusted life-years. *J Clin epidemiol* 1998, **51** : 667-676
- BECK JR, PAUKER SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making* 1983, **3** : 419-458
- BENNETT WG, INOUE Y, BECK JR, WONG JB, PAUKER SG, DAVIS GL. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon alpha2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997, **127** : 855-865
- BERGER K, FISCHER T, SZUCS TD. Cost-effectiveness analysis of paclitaxel and cisplatin versus cyclophosphamide and cisplatin as first-line therapy in advanced ovarian cancer. A European perspective. *Eur J Cancer* 1998, **34** : 1894-1901
- BONIS P, IOANNIDIS J, CAPPELLERI J, KAPLAN M, LAU J. Correlation of biochemical response to interferon alfa with histological improvement in hepatitis C : a meta-analysis of diagnosis test characteristics. *Hepatology* 1997, **26** : 1035-1044
- BROUWER WB, KOOPMANSCHAP MA. On the economic foundations of CEA. Ladies and gentlemen, take your positions ! *J Health Econ* 2000 **19** : 439-459
- BUSCH MP, KORELITZ JJ, KLEINMAN SH, LEE SR, AUBUCHON JP, SCHREIBER GB. Declining value of alanine aminotransferase in screening of blood donors to prevent posttransfusion hepatitis B and C virus infection. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *Transfusion* 1995, **35** : 903-910
- BUTI MM, CASADO A, FOSBROOK L, WONG JB, ESTEBAN DR. Cost-effectiveness of combination therapy for naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000, **33** : 651-658

CHOO QL, KUO G, WEINER AJ, OVERBY LP, BRADLEY DW, HOUGHTON H. Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989, **244** : 359-362

COUROUCÉ AM, BARIN F, BOTTE C, LUNEL F, MAISONNEUVE P, MANIEZ M, TREPO C. A comparative evaluation of the sensitivity of seven anti-hepatitis C virus screening tests. *Vox Sang* 1995, **69** : 213-216

DE KONING HJ, VAN INEVELD BM, VAN OORTMARSSSEN GJ, DE HAES JC, COLLETTE HJ et coll. Breast cancer screening and cost-effectiveness ; policy alternatives, quality of life considerations and the possible impact of uncertain factors. *Int J Cancer* 1991, **49** : 531-537

DESENCLOS JC, DUBOIS F, COUTURIER F, PILLONEL J, ROUDOT-THORAVAL F et coll. Estimation du nombre de sujets infectés par le VHC en France, 1994-95. *BEH* 1996, **5** : 22-23

DESMORAT H. Hépatite C et qualité de vie. *Réseaux Hépatites* 1998, **9** : 6-7

DEUFFIC S, POYNARD T, VALLERON AJ. Correlation between hepatitis C virus prevalence and hepatocellular carcinoma mortality in Europe. *J Viral Hepat* 1999, **6** : 411-413

DJOSSOU F, SALMI LR, LAWSON-AYAYI S, HUET C, PEREZ P et coll. Cost-benefit analysis of screening strategies by human immunodeficiency virus in French blood donor. *Transfus Clin Biol* 1999, **6** : 180-188

DOLAN P EDLIN R. Is it really possible to build a bridge between cost-benefit analysis and cost-effectiveness analysis ? *J Health Econ* 2002, **21** : 827-843

DRUMMOND M, STODDARD G, TORRANCE G, O'BRIEN B. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. *Economica*, Paris 1998

DUBOIS F, DESENCLOS J, MARIOTTE N, GOUDEAU A. Séroprévalence et facteurs de risque de l'hépatite C dans un échantillon national de volontaires à un examen de santé de la Sécurité Sociale. *BEH* 1996, **5** : 17-19

DUCRET N, MERCIER S, COLIN C, VERGNON P, LAROCHE C et coll. Étude nationale des pratiques de dépistage de l'hépatite C chez les patients hémodialysés. *Néphrologie* 1998, **19** : 217-222

DUSHEIKO G, ROBERTS J. Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon alfa : An economic appraisal. *Hepatology* 1995, **22** : 1863-1873

GERKEN G. Clinical evaluation of a single reaction, diagnostic polymerase chain reaction assay for the detection of hepatitis C virus RNA. *J Hepatol* 1996, **24** : 33-37

GUH JY, LAI H, YANG CY, CHEN SC, CHUANG WL et coll. Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 1995, **69** : 459-465

HILLNER B, SMITH T, DESH D. Assessing the cost-effectiveness of adjuvant therapies in breast cancer using decision analysis model. *Breast Cancer Res Treat* 1993, **25** : 97-105

JANOT C, COUROUCÉ AM, BARIN F, LUNEL-FABIANI F, TREPO C, BOTTE C. Screening tests of anti-HVC antibodies used in France. Analysis of sensitivity. *Transfus Clin Biol* 1994, **1** : 295-301

JOHANNESSON M. On aggregating QALYs : a comment on Dolan. *J Health Econ* 1999, **18** : 381-386

JOLIOT E, VANLEMMENS C, KERLEAU D, LE GALES C. Analyse coût-efficacité du traitement de l'hépatite chronique C. *Gastroenterol Clin Biol* 1996, **20** : 958-967

JUSOT JF, COLIN C. Cost-effectiveness analysis of strategies for hepatitis C screening in French blood recipients. *Eur J Public Health* 2001, **11** : 373-379

KAO JH, LAI MY, HWANG YT, YANG PM, CHEN PJ et coll. Chronic hepatitis C without anti-hepatitis C antibodies by second-generation assay. A clinicopathologic study and demonstration of the usefulness of a third-generation assay. *Dig Dis Sci* 1996, **41** : 161-165

KAUR S, RYBICKI L, BACON B, GOLLAN J, RUSTGI V et coll. Performance characteristics and results of a large-scale screening program for viral hepatitis and risk factors associated with exposure to viral hepatitis B and C : results of the national hepatitis screening survey. *Hepatology* 1996, **24** : 979

KIM WR, POTERUCHA JJ, THERNEAU TM, DICKSON ER et coll. Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997, **127** : 866-874

LAPANE K, JAKICHE A, SUGANO D, WENG C, CAREY W. Hepatitis C infection risk analysis : who should be screened ? Comparison of multiple screening strategies based on the National hepatitis surveillance group. *Am J Gastroenterol* 1998, **93** : 591-596

LINDSAY KL, TREPO C, HEINTGES T, SHIFFMAN ML, GORDON SC et coll. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001, **34** : 395-403

LOUBIÈRE S, ROTILY M, DURAND-ZALESKI I, COSTAGLIOLA D. Including polymerase chain reaction in screening for hepatitis C virus RNA in blood donations is not cost-effective. *Vox Sang* 2001, **80** : 199-204

LOUBIÈRE S, ROTILY M, MOATTI JP. Prevention could be less cost-effective than cure : the case of HCV screening policies in France. *Int J Technol Assess Health Care* 2003 (sous presse)

LUNEL F, MARIOTTI M, CRESTA P, DE LA CROIX I, HURAUX JM, LEFRERE JJ. Comparative study of conventional and novel strategies for the detection of hepatitis C virus RNA in serum : amplicor, branched-DNA, NASBA and in-house PCR. *J Virol Methods* 1995, **54** : 159-171

MARCELLIN P, MARTINOT-PEIGNOUX M, GABRIEL F, BRANGER M, DEGOTT C et coll. Chronic non-B, non-C hepatitis among blood donors assessed with HCV third generation tests and polymerase chain reaction. *J Hepatol* 1993, **19** : 167-170

MICHEL P, MERLE V, GOURIER C, HAUCHAIN P, COLIN R, CZERNICHOW P. Efficience comparée de trois stratégies de prise en charge de l'hépatite chronique C : influence sur le risque de cirrhose à 8 ans. *Gastroenterol Clin Biol* 1996, **20** : 47-54

MICKS RA, CULLEN RW, JACKSON MA, BURRY F. Hepatitis B virus vaccine. Cost-benefit analysis of its use in children's hospital. *Clinical Pediatr* 1989, **28** : 359-365

MOATTI JP, AUQUIER P, LE COROLLER AG, MACQUART-MOULIN G. QALYS or not QALYS : that is the question ? *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995, **43** : 573-583

- PEREIRA A, SANZ C. A model of the health and economic impact of posttransfusion hepatitis C : application to cost-effectiveness analysis of further expansion of HCV screening protocols. *Transfusion* 2000, **40** : 1182-1191
- POYNARD T, BEDOSSA, OPOLON P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997, **349** : 825-832
- REDDY KR, WRIGHT TL, POCKROS PJ, SHIFFMAN M, EVERSON G et coll. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001, **33** : 433-438
- ROTILY M, LOUBIÈRE S, NIXON J, BOURLIÈRE M, HALFON P, MOATTI JP. Analyse socio-économique de différentes stratégies de dépistage de l'hépatite chronique C dans la population française. *Gastroenterol Clin Biol* 1997, **20** : S33-S40
- SAAB S, BREZINA M, GITNICK G, MARTIN P, YEE HF Jr. Hepatitis C screening strategies in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001, **38** : 91-97
- SAGMEISTER M, WONG JB, MULLHAUPT B, RENNER EL. A pragmatic and cost-effective strategy of a combination therapy of interferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001, **13** : 483-438
- SAILLY J, LEBRUN T, COUDEVILLE L. Approche coût-efficacité du dépistage des virus VIH VHB VHC HTLV chez les donneurs de sang en France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1997, **45** : 131-141
- SALOMON JA, WEINSTEIN MC, HAMMITT JK, GOLDIE SJ. Empirically calibrated model of hepatitis C virus infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2002, **156** : 761-773
- SEME K, POLJAK M. Evaluation of the Amplicor HCV test : experiences after 1 year of routine use in a diagnostic laboratory. *Infection* 1996, **24** : 140-143
- SENNFALT K, REICHARD O, HULTKRANTZ R, WONG JB, JONSSON D. Cost-effectiveness of interferon alfa-2b with and without ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 2001, **36** : 870-876
- SHACKLEY P, DONALDSON C. Should we use willingness to pay to elicit community preferences for health care ? New evidence from using a 'marginal' approach. *J Health Econ* 2002, **21** : 971-991
- SHIELL A, BRIGGS A, FARRELL G. The cost-effectiveness of alpha interferon in the treatment of chronic active hepatitis C. *Med J Aust* 1994, **160** : 268-272
- SHIELL A, BROWN S, FARRELL CG. Hepatitis C : an economic evaluation of extended treatment with interferon. *Med J Aust* 1999, **171** : 189-193
- SHIELL A, LAW M. The cost of hepatitis C and the cost-effectiveness of its prevention. *Health Policy* 2001, **58** : 121-131
- SIEBERT U, SROCZYNSKI G, ROSSOL S, WASEN J, RAVENS-SIEBERER BM et coll. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 2003, **52** : 425-432
- STEIN K, ROSENBERG W, WONG J. Cost effectiveness of combination therapy for hepatitis C : a decision analytic model. *Gut* 2002, **50** : 253-258



STUYVER L, CLAEYS H, WYSEUR A, VAN ARNHEM W, DE BEENHOUWER H et coll. Hepatitis C virus in a hemodialysis unit : molecular evidence for nosocomial transmission. *Kidney Int* 1996, **49** : 889-895

VERGNON P, COLIN C, JULLIEN A, BORY E, MATILLON Y et coll. Évaluation médico-économique du dépistage des hépatites C et non-A non-B non-C sur les dons du sang. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1996, **44** : 66-79

WONG J, BENNETT W, KOFF R, PAUKER S. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C : risks, benefits and costs. *JAMA* 1998, **280** : 2088-2093

WONG JB, POYNARD T, LING MH, ALBRECHT JK, PAUKER SG. Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon alpha-2b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *Am J Gastroenterol* 2000, **95** : 1524-1530

YAZDANPANAH Y, GOLDIE SJ, PALTIEL AD, LOSINA E, COUDEVILLE L et coll. Prevention of human immunodeficiency virus-related opportunistic infections in France : a cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis* 2003, **36** : 86-96

YOUNOSSI ZM, SINGER ME, MCHUTCHISON JG, SHERMOCK KM. Cost effectiveness of interferon alpha-2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999, **30** : 1318-1324