



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Évaluation des stratégies de dépistage des personnes infectées
par le virus de l'hépatite C (VHC)

Volet 1. Évaluer l'efficacité des stratégies de dépistage

Date de validation par le collège : septembre 2019

L'argumentaire scientifique de cette évaluation est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication – information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Comment citer ce rapport :

Haute Autorité de Santé. Évaluation des stratégies de dépistage des
personnes infectées par le VHC

Volet 1. Évaluer l'efficacité des stratégies de dépistage.

Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2019

Sommaire

Évaluation des stratégies de dépistage des personnes infectées par le virus de l'hépatite C (VHC)	1
Abréviations et acronymes	5
Effizienz	7
Avis de la HAS	8
1. Présentation de l'évaluation	11
1.1 Saisine	11
1.2 Enjeu de santé publique majeur au niveau mondial	11
1.3 Champ de l'évaluation	12
1.4 Méthode	12
2. Données épidémiologiques sur le virus de l'hépatite C et contexte du dépistage en France	13
2.1 Données épidémiologiques sur le virus de l'hépatite C en France	13
2.2 Synthèse des données épidémiologiques	27
2.3 Le dépistage du VHC en France	29
2.4 Conclusion des données épidémiologiques sur l'hépatite C en France	34
3. Méthode de la revue systématique de la littérature médico-économique	37
3.1 Stratégie de recherche	37
3.2 Critères de sélection des études	38
4. Résultats de la revue systématique de la littérature médico-économique	39
4.1 Revues systématiques	39
4.2 Présentation détaillée de l'étude d'efficacité française	43
4.3 Autres publications originales postérieures aux revues systématiques	51
5. Discussion de la revue systématique de la littérature médico-économique	76
5.1 Discussion de l'étude française au regard de la question d'évaluation	76
5.2 Synthèse des études originales postérieures aux revues de la littérature médico-économique	78
5.3 Enjeux liés à l'élargissement du dépistage	82
6. Recommandations et avis relatifs au dépistage des personnes infectées par le VHC	83
6.1 Stratégies de dépistage des personnes infectées par le VHC	83
6.2 Source des données	83
6.3 Questions d'évaluation et dimensions traitées dans les recommandations internationales et avis	85
6.4 Qualité méthodologique des recommandations internationales sélectionnées	88
6.5 Résultats des recommandations internationales des institutions publiques	90
6.6 Synthèse des données concernant les avis identifiés	96
6.7 Conclusion des recommandations et avis sélectionnés	105
Perspectives	106

Annexe 1. Valeurs d'utilité et sources identifiées dans les études françaises d'efficacité du dépistage	107
Annexe 2. Recherche documentaire	109
Annexe 3. Questions HAS et réponses concernant la méthode et les résultats obtenus de l'étude médico-économique française " <i>Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France</i> ", Deuffic-Burban, 2018.....	113
Annexe 4. Listes des tableaux et figures	119
Références.....	121
Remerciements	127
Fiche descriptive	128

Abréviations et acronymes

AADAntiviraux d'action directe

AcAnticorps

AdV.....Année de vie

AESAccident d'exposition au sang

AFEFAssociation française pour l'étude du foie

ALATAlanine transaminase

ANAES ..Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

ANRS.....Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales

ARNAcide ribonucléique

BMN.....Bénéfice monétaire net

BNM.....Bénéfice net monétaire

CeGIDD .Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic de l'infection par le VIH, les hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles

CNSConseil national du sida et des hépatites virales

DAPDisposition à payer

DGSDirection générale de la santé

EIGÉvénement indésirable grave

HASHaute Autorité de Santé

HSHHommes ayant des rapports sexuels avec des hommes

ISTInfection sexuellement transmissible

LABMLaboratoire de biologie médicale

OMS.....Organisation mondiale de la santé

PASSPermanences d'accès aux soins de santé

PCRAmplification en chaîne par polymérase

PIBProduit intérieur brut

PMSI.....Programme médicalisé des systèmes d'information

PrEPProphylaxie pré-exposition

QALY *Quality-adjusted life year*

RDCRRatio différentiel coût/résultat

RSL.....Revue systématique de la littérature

RVSRéponse virologique soutenue

SNDS.....Système national des données de santé

SpFSanté publique France

TANTest d'amplification des acides nucléiques

TROD.....Test rapide d'orientation diagnostique

UDI.....Usagers de drogues par voie injectable

UNCAM .Union nationale des caisses d'assurance maladie

VHBVirus de l'hépatite B

VHCVirus de l'hépatite C

VIH.....Virus de l'immunodéficience humaine

Efficiency

Le maintien d'un système de santé solidaire et équitable passe par la conciliation de l'amélioration de la qualité du système de santé avec les contraintes fortes de la dépense publique [guide HAS 2011]¹.

Ainsi, les analyses et avis de la HAS portant sur l'efficacité ont pour objectif de contribuer à mieux encadrer les dépenses publiques en matière de santé afin d'éviter de payer un coût manifestement excessif au regard du résultat de santé obtenu, et ce dans un cadre d'aide à la décision publique. Un des objectifs est aussi de permettre de mieux rendre compte auprès des citoyens du coût consenti par le décideur pour un gain en santé.

En d'autres termes, les évaluations médico-économiques servent d'outils d'aide à la décision pour répondre à la question : cette nouvelle intervention (par exemple, politique de dépistage, programme de vaccination, méthode de diagnostic, etc.) justifie-t-elle sa mise en place et son remboursement par la collectivité par rapport à une ou plusieurs alternatives existantes ?

¹ Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2011.

Avis de la HAS

Cet avis a été élaboré sur la base d'une analyse de la littérature (études épidémiologiques françaises, rapports d'agences d'évaluation en santé et de sociétés savantes étrangères, analyses médico-économiques françaises et internationales), afin de répondre à la question portant sur l'efficacité d'un élargissement du dépistage du virus de l'hépatite C (VHC) à un dépistage « universel », par rapport à des stratégies ciblant des populations spécifiques (populations à risque d'infection ou d'exposition au VHC, par tranche d'âge et sexe, etc.).

La mise à jour des données disponibles sur l'épidémiologie et le dépistage actuel indique :

- une prévalence de l'hépatite C chronique en France en baisse et faible par rapport au reste du monde (respectivement de 0,42 % et 0,30 % en 2011 et 2016 en France, vs. 1,00 % en 2014 en moyenne à l'international) ;
- une diminution conséquente du nombre de personnes non diagnostiquées ayant une hépatite C chronique en France (74 102 en 2014 vs. 25 892 en 2016) ;
- une forte baisse du nombre de personnes infectées par le VHC en France (192 700 personnes en 2011 vs. 115 000 en mars 2018) ;
- une prévision en baisse de la mortalité en lien avec hépatite C en France, contrairement au reste du monde ;
- un taux de recours au dépistage des individus à risque d'exposition au VHC relativement bas ;
- une augmentation des réinfections après guérison dans certaines populations ayant un risque élevé d'exposition au VHC.

Le contexte épidémiologique français de l'infection par le VHC a changé ces dix dernières années. Ainsi, les éléments nouveaux présentés (notamment, la baisse du nombre de personnes non diagnostiquées, de la prévalence de l'infection par le VHC et de la mortalité en lien avec l'hépatite C) ne sont pas en faveur d'une extension du dépistage universel en France.

L'analyse des recommandations internationales sur les stratégies de dépistage de l'infection par le VHC met en évidence les points suivants :

- à ce jour, aucune recommandation étrangère ne soutient un dépistage universel, elles ciblent des sous-populations dans lesquelles la prévalence est la plus élevée ;
- l'efficacité d'un élargissement du dépistage du VHC à un dépistage universel par rapport à des stratégies ciblant des populations spécifiques n'est pas démontrée au niveau international ;
- l'expérience du dépistage du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), recommandé en France depuis 2009 pour l'ensemble de la population une fois au cours de la vie, a montré les difficultés de mise en œuvre de ce type de stratégie, conduisant la HAS, dans ses recommandations de 2017, à remettre la priorité du dépistage VIH vers les populations ayant des facteurs de risque.

La revue systématique de la littérature portant sur les études économiques internationales n'a pas permis de conclure à l'efficacité du dépistage universel.

L'analyse critique de l'étude *ad hoc* française financée par l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS ; étude développée par Deuffic-Burban *et al.* en

2018 (57)²), dont la question d'étude était proche de celle de la saisine, conclut à un ratio différentiel coût/résultat (RDCR) de 31 100 € par QALY du dépistage universel (dépistage de toute la population âgée de 18 à 80 ans) par rapport à la stratégie ciblant tous les individus âgés de 40 à 80 ans. Dans les analyses de sensibilité probabilistes (qui font varier les valeurs des données d'entrée de la modélisation de manière aléatoire dans 1 000 simulations différentes), les auteurs concluent que la stratégie universelle a la probabilité la plus forte d'être efficiente à partir d'une disposition à payer par la collectivité d'environ 60 000 € par QALY. En dessous de ce seuil, les stratégies fondées sur les facteurs de risque ou ciblant les individus âgés entre 40 et 80 ans ont des probabilités plus importantes d'être efficaces.

Cependant, compte tenu des différentes limites méthodologiques portant sur des hypothèses fragiles de la modélisation, la transposabilité de ces résultats en pratiques réelles est incertaine et est susceptible de remettre en cause les conclusions sur l'efficacité du dépistage universel. Ces limites portent notamment sur les éléments suivants :

- la fragilité des résultats du modèle particulièrement observable lorsque l'on modifie le délai entre le moment du diagnostic et la mise en œuvre du traitement ; ainsi le RDCR de la stratégie universelle passe d'environ 30 000 € à 280 000 € par QALY lorsque le délai de traitement varie de 0 jour à un an (les auteurs faisant l'hypothèse d'une instauration immédiate du traitement après le diagnostic en analyse de référence) ;
- les hypothèses très fortes de participation au dépistage de la population ciblée sans mise en œuvre d'un programme de dépistage spécifique et en supposant un coût nul d'accès au test de dépistage. L'étude repose sur une hypothèse d'un taux de recours au dépistage uniforme (50 % quel que soit le niveau de risque d'exposition au VHC dans la stratégie universelle). Cette hypothèse apparaît comme peu probable au regard de la littérature, dès lors qu'aucune intervention spécifique n'est envisagée pour atteindre des populations ayant des niveaux d'exposition au risque de VHC et des facteurs de vulnérabilité sociale très variables ;
- la prévalence de l'hépatite C chronique, sur laquelle repose l'évaluation est, comme rappelée plus haut, incertaine et est, en outre, susceptible d'être aujourd'hui plus faible qu'estimée dans cette étude, ce qui conduirait à réduire l'efficacité du dépistage.

² Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, Brouard C, Pillonel J, Le Strat Y, *et al.* *Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France.* J Hepatol 2018;69(4):785-92.

En conclusion

Sur la base des éléments présentés (analyse des données épidémiologiques, d'efficacité, des recommandations étrangères), la HAS est d'avis que :

- l'efficacité de la stratégie universelle par rapport au dépistage ciblant les personnes les plus à risque d'exposition au VHC n'est pas démontrée ;
- au regard des incertitudes entourant l'évaluation du dépistage, un recueil de données dans les programmes de dépistage du virus de l'hépatite C en population générale serait nécessaire (notamment de façon systématique pour permettre un suivi des données épidémiologiques), telle que l'inscription de l'infection par le virus de l'hépatite C sur la liste des maladies à déclaration obligatoire (MDO) dans le système de surveillance français ;
- une intensification du dépistage de la population ciblée pourrait être envisagée pour augmenter le diagnostic des personnes infectées ;
- le taux de recours au dépistage des individus à risque d'exposition au VHC restant relativement bas et les réinfections après guérison dans certaines populations à risque élevé d'exposition au VHC étant en augmentation (établissements pénitentiaires, usagers de produits psychoactifs, notamment chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH)) ; une intensification du dépistage de ces populations, notamment par des interventions comportant une incitation au dépistage intégrée à la prévention, pourrait constituer des alternatives opportunes au dépistage universel afin de réduire les expositions à risque ;
- ainsi, il convient d'engager un second volet d'évaluation, afin d'identifier les conditions favorables et les éléments d'amélioration de la stratégie fondée sur les facteurs de risque (notamment l'analyse critique des études réalisées pour mieux identifier, dépister et traiter les personnes les plus à risque et appréhender les enjeux organisationnels).

1. Présentation de l'évaluation

1.1 Saisine

La Direction générale de la santé (DGS) et l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) ont demandé à la Haute Autorité de Santé (HAS), en juin 2015, de réaliser une évaluation médico-économique des stratégies de dépistage des personnes infectées par le virus de l'hépatite C, à la suite du rapport de recommandations sur la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou C publié en 2014, sous la direction du Pr Dhumeaux et sous l'égide de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) et de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF). Le rapport proposait, entre autres, une extension du dépistage chez les hommes âgés de 18 à 60 ans et chez les femmes enceintes dès la première consultation prénatale (1).

En outre, dans les conclusions du rapport « Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments antiviraux d'action directe (AAD) » en décembre 2016, le Collège de la HAS a élargi le périmètre de traitement par les antiviraux d'action directe, quels que soient le stade de la maladie et le niveau de risque. À cette occasion, le Collège de la HAS indiquait qu'une réévaluation prochaine de la stratégie actuelle du dépistage de l'hépatite C en France était nécessaire : « *L'arrivée des AAD efficaces et bien tolérés selon les données actuellement disponibles interroge en effet sur la nécessité de définir de nouvelles stratégies de dépistage du VHC en France (meilleur ciblage, actualisation des populations à cibler, etc.) et sur leur efficacité. [...] Le dépistage ciblé en fonction des facteurs de risque présente des limites et contribue à la persistance d'une épidémie cachée de l'infection VHC* » (2).

Ce travail a été inscrit au programme de travail 2018 de la HAS.

L'objectif de l'évaluation est d'identifier la ou les stratégies de dépistage les plus efficaces, et de préciser les conditions de leur mise en œuvre.

1.2 Enjeu de santé publique majeur au niveau mondial

Les recommandations et avis français s'inscrivent dans une démarche mondiale. En effet, au regard de la progression de 22 % du nombre de décès associés aux hépatites virales entre 2000 et 2015 (1,34 million en 2015) dans le monde, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a élaboré le premier projet de stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale, ayant pour objectif principal d'éliminer, d'ici 2030, l'hépatite virale en tant que grave menace pour la santé publique (3). Une des recommandations phare du rapport de l'OMS sur l'hépatite virale 2016-2021 est d'intensifier les actions de prévention et de dépistage à destination des publics les plus exposés pour contribuer à l'élimination du virus de l'hépatite C. Parmi les cibles définies pour 2030 par l'OMS figurent le diagnostic de 90 % des personnes infectées par le VHC, la réduction de la mortalité de 65 % et le traitement de 80 % des personnes éligibles à un traitement.

L'élimination de l'hépatite C à l'horizon 2030 repose sur trois actions principales à mettre en œuvre :

- renforcer l'accessibilité aux traitements de l'hépatite C par l'ouverture à de nouveaux prescripteurs en favorisant les réseaux ville-hôpital ;
- renforcer le dépistage de proximité par test rapide d'orientation diagnostique (TROD) dans une approche combinée du VIH, VHC, VHB ;
- renforcer la prévention par des actions innovantes « d'aller-vers » pour toucher les publics prioritaires et éloignés du système de santé.

Un modèle européen (4) a montré qu'une prise en charge optimisée des patients infectés par le VHC, soit un taux de dépistage de 75 % et un taux d'instauration de traitement de 50 %, permettrait de réduire jusqu'à 20 % l'incidence de la cirrhose dans les 10 années à venir.

Dès 2014, l'OMS a défini un cadre mondial d'élimination des hépatites B et C au cours de l'assemblée mondiale de la santé 2014, dans lequel la France s'est engagée à l'horizon 2025 afin d'améliorer la prévention, le diagnostic et le traitement de l'hépatite virale.

1.3 Champ de l'évaluation

Ce volet 1 porte sur l'évaluation de l'efficacité de l'élargissement du dépistage de l'infection à VHC à la population générale ou à des sous-groupes de la population générale, en référence à la recommandation en vigueur qui cible le dépistage sur les populations les plus à risque d'exposition au VHC.

Dans le cadre du dépistage de l'infection à VHC, et considérant les dernières données épidémiologiques disponibles, ce rapport a pour objectif de déterminer si la littérature existante permet d'apporter suffisamment d'éléments pouvant justifier d'une prise en charge par la collectivité d'une politique de dépistage de l'ensemble de la population française par rapport à une stratégie de dépistage « ciblée » actuellement recommandée.

Cette évaluation se situe dans le cadre actuel des autorisations de mise sur le marché et des recommandations de la HAS, définissant la place des antiviraux à action directe pour le traitement des patients atteints d'hépatite C chronique, quel que soit le stade de fibrose.

En particulier, elle ne porte pas sur l'évaluation d'un dépistage de l'hépatite C dans la phase aiguë et ne traite pas d'un dépistage qui serait suivi d'un traitement restreint aux patients diagnostiqués dans un stade avancé de la maladie (F2-F4 selon le score Métavir par exemple).

1.4 Méthode

La méthode suivante a été mise en œuvre :

- mise à jour des données disponibles sur l'épidémiologie et le dépistage actuel par une analyse des données existantes ;
- revue systématique de la littérature sur les analyses médico-économiques des stratégies de dépistage de l'infection par le VHC ;
- revue des recommandations internationales sur les stratégies efficaces dans le dépistage de l'infection par le VHC ;

Un volet 2 suivra, portant sur l'identification des enjeux organisationnels (notamment sur les prérequis et les conditions de mise en œuvre) et sur l'analyse des études réalisées pour mieux identifier, dépister et traiter les personnes les plus à risque d'exposition au VHC.

L'évaluation a été conduite au sein du Service évaluation économique et santé publique (SEESP). La production de ce volet 1 répond au format d'un avis de la CEESP sur les conditions d'efficacité du dépistage. L'évaluation est conduite et coordonnée par une équipe de chefs de projet.

- L'analyse de la littérature et la rédaction du rapport ont été réalisées par Annick Cohen-Akenine, Sylvain Druais-Ladure et Véronique Raimond, chefs de projet SEESP, sous la direction d'Olivier Scemama, adjoint au chef de service, et de Catherine Rumeau-Pichon, responsable du Service évaluation économique et santé publique.
- La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par Mireille Cecchin, documentaliste, et Sylvie Lascols, assistante documentaliste.

2. Données épidémiologiques sur le virus de l'hépatite C et contexte du dépistage en France

Ce chapitre présente l'ensemble des données épidémiologiques françaises disponibles relatives à l'infection au VHC et le contexte du dépistage en France.

2.1 Données épidémiologiques sur le virus de l'hépatite C en France

L'hépatite C³ est une maladie du foie, causée par le virus de l'hépatite C. L'infection est le plus souvent asymptomatique en phase aiguë et au stade chronique, jusqu'à un stade avancé de la maladie. L'infection devient chronique dans 50 à 90 % des cas selon les études. La maladie est longtemps silencieuse : le délai entre le diagnostic et la survenue d'une cirrhose peut s'étendre sur des dizaines d'années. En l'absence de traitement antiviral, elle est source de complications graves à long terme, conduisant parfois à la nécessité d'une greffe hépatique engageant le pronostic vital, telles que le développement d'une cirrhose après 10 à 20 ans d'évolution pour 10 à 20 % des cas et à plus long terme d'un carcinome hépatocellulaire pour 1 à 6 % des individus ayant une cirrhose (le taux de cirrhose augmente entre 15 à 30 % après 30 ans d'hépatite C chronique). L'hépatite C chronique évolue typiquement de manière asymptomatique (5).

Les facteurs de risque de cette évolution vers la cirrhose sont l'âge avancé au moment de la contamination, le sexe masculin, certains polymorphismes génétiques, une infection par le VHC de génotype 3, la consommation excessive d'alcool, la co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le virus de l'hépatite B (VHB), le syndrome métabolique avec stéatohépatite non alcoolique (NASH) ainsi que l'immunosuppression.

2.1.1 Incidence annuelle de l'infection par le VHC en France

► Incidence annuelle en population générale

La France ne dispose pas de dispositif national de surveillance permettant d'estimer les cas incidents contaminés par l'infection au VHC en population générale. D'après les dernières estimations de juin 2019 de Santé publique France (SpF), non publiées, combinant les résultats de sous-populations à des dates antérieures à 2019, le nombre de nouvelles infections chroniques du VHC, par an, en France, était estimé à environ 5 500 cas, dont 80 % chez les usagers de drogues⁴. Plus précisément, dans la population à faible risque d'exposition 550 cas, chez les usagers de drogues injecteurs (UDI) au cours du dernier mois 4 400 cas, chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) infectés par le VIH 530 cas, et chez les HSH sous prophylaxie préexposition (PrEP) 68 cas.

Ces dernières données doivent être interprétées avec précaution. Elles reposent sur une méthode combinant des estimations d'incidence, de prévalence et de taille de population pour différentes sous-populations à des périodes différentes ; chaque estimation présentant des limites. Toutefois, même en l'absence de données, l'incidence en population générale de l'infection par le VHC en France reste probablement faible et évolue certainement peu depuis une dizaine d'années.

³ Il a été identifié en 1989 comme l'agent responsable de la plupart des hépatites appelées jusqu'alors « hépatites non-A non-B à transmission parentérale ». C'est un virus à ARN appartenant à la famille des *Flaviviridae*.

⁴ Données non publiées par Santé publique France, 2019.

À l'échelle mondiale, d'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le taux d'incidence annuel était estimé en 2015 à 23,7 % (IC 95 % : 21,3 à 28,7) pour 100 000 personnes et en Europe de 61,8 % (IC 95 % : 50,3 à 66,0) pour 100 000 personnes (6). Les pays en développement sont bien plus touchés en termes de transmission que les pays d'Europe de l'Ouest ou d'Amérique du Nord. Dans les pays en développement, la transmission provient principalement de l'utilisation de matériel d'injection non stérile et de la transfusion sanguine sans test des échantillons. En Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord, elle a été le fait de la transfusion sanguine jusqu'au début des années 1990. L'usage de drogues prédomine actuellement.

► Incidence annuelle chez les populations à risque d'exposition au VHC

Le VHC est principalement transmis par le sang et de façon nettement moins fréquente par voie sexuelle ou materno-fœtale :

- le risque de transmission lors des soins (injections, dialyses, certains actes endoscopiques) est en nette diminution du fait d'une amélioration du respect des précautions universelles d'asepsie ;
- la contamination professionnelle (rapportée) est négligeable (0 à 5 par an) ;
- le risque transfusionnel reste faible (près d'un don infecté tous les 11 ans)⁵, et en diminution depuis 10 ans. Ce risque résiduel de contamination⁶ d'un don de sang par un agent infectieux est devenu très faible aujourd'hui puisqu'il a été estimé, sur la période 2014-2016, à 1/34 millions (IC 95 % : 0 à 1/2 500 000) pour le VHC. En France, sur un total de 955 600 nouveaux donneurs de sang sur la période 2014-2016, 295 ont été confirmés positifs pour le VHC (Ac anti-VHC ou ARN du VHC). Le taux d'incidence sur la période de 3 ans (2014 à 2016) était de $0,15 \times 10^5$ (IC 95 % : 0,05 - 0,42) personnes-années. Ce taux faible est le reflet de la diminution de la prévalence en population générale de l'hépatite C ;
- le risque de transmission de la mère à l'enfant est de l'ordre de 5 %, mais est multiplié par quatre en cas d'infection associée par le VIH ;
- le principal mode de transmission, en France, aujourd'hui, reste le partage de matériel d'injection dans l'usage de drogue par voie intraveineuse⁷. Une première étude⁸ prospective multicentrique dans un groupe de toxicomanes du Nord-Est de la France entre 2000 et 2001 indiquait une incidence annuelle du VHC de 9/100 (IC 95 % : 4,6 à 13,4) personnes-années (7). En 2001, le nombre de nouvelles infections par le VHC, du fait de l'injection de drogues, était estimé entre 2 700 et 4 400 par an. Plus récemment, l'enquête Coquelicot de 2011 (8), réalisée avec un recueil de prélèvements biologiques auprès d'un échantillon aléatoire d'usagers de drogues (n=1 209) a mis en évidence une baisse de l'incidence annuelle entre 2004 et 2011 chez les UDI avec un taux de 4,4 (IC 95 % : 3,3 à 5,9) pour 100 personnes-années chez les UDI en 2011 (vs. 7,9 (IC 95 % : 6,4 à 9,4) en 2004) et de 11,2 (IC 95 % : 9,0 à 19,0)/100 personnes-années chez les UDI au cours du derniers mois, en 2011 (vs. 15,4 (IC 95 % : 11,9 à 19,3) en 2004). Ces chiffres indiquaient une baisse de l'incidence annuelle entre 2004 et 2011 pour les UDI ;

⁵ Santé publique France. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang en France – 1992-2016 [En ligne] 2019. https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/01-maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-rein/surveillance_donneurs_1992-2016

⁶ Le risque résiduel correspond au taux d'incidence x (fenêtre silencieuse/365) ; la fenêtre silencieuse est de 7 jours pour le VHC. Le risque résiduel a été calculé par périodes de 3 ans.

⁷ La transmission lors d'usage de drogue par voie nasale ou fumée est également possible en cas de plaies.

⁸ L'étude de cohorte du Nord-Est de la France a cherché à mesurer le nombre de nouvelles contaminations (incidence) par le VHC et le VIH au sein d'un groupe de 165 usagers séronégatifs pour le VHC et le VIH suivis pendant un an dans des centres de soins et prévention.

- la transmission sexuelle reste rare sauf chez les HSH (en particulier, en cas d'infection par le VIH). L'étude Dat'AIDS⁹ (9) a observé une incidence de l'infection à VHC aiguë en augmentation en 2016 chez les HSH infectés par le VIH de 1,23/100 personnes-années (vs. 0,42/100 personnes-années en 2012), et chez les HSH sous PrEP de 1,24/100 personnes-années. Les HSH infectés par le VIH sont à haut risque de réinfection par le VHC, avec une incidence de la réinfection chez les HSH infectés par le VIH de 2,92 personnes-années en 2016 (vs. 2,52/100 en 2012), suggérant la poursuite de pratiques à risque après guérison de l'infection à VHC. L'incidence des réinfections, de 0,92/100 personnes-années en 2016, apparaît ainsi supérieure à celle des premières infections à VHC ;
- concernant les personnes détenues, une étude monocentrique française récente, portant sur 333 détenus, montrait un taux d'incidence de 3 pour 1 000 personnes-années en 2015 (10).

2.1.2 Prévalence de l'infection par le VHC en France

► Prévalence des anticorps anti-VHC en population générale

À partir d'une actualisation des estimations de l'enquête de prévalence de 2004 (11) de l'Institut de veille sanitaire (InVS)¹⁰, la prévalence de la séropositivité des anticorps (Ac) anti-VHC en 2011 (avant l'arrivée des AAD par voie orale) a été estimée, en France, dans la population métropolitaine âgée de 18 à 80 ans, à 0,75 % (Intervalle de crédibilité ICr 95 % : 0,62 à 0,92) (12) (vs. 0,84 % (ICr 95 % : 0,65 à 1,10) en 2004) (13). Ainsi, le nombre estimé de personnes porteuses d'anticorps anti-VHC avait diminué de 2004 à 2011 (passant de 367 055 personnes (ICr 95 % : 269 361 à 464 750) à 344 503 (ICr 95 % : 287 373 à 423 549) en France.

► Prévalence de l'infection chronique par le VHC en population générale

Les estimations de 2011, publiées par l'InVS en population générale métropolitaine âgée de 18 à 80 ans (12)¹¹, suggéraient une possible baisse de prévalence de l'hépatite C chronique (acide ribonucléique (ARN) VHC positif), de 0,53 % (ICr 95 % : 0,40 à 0,70) en 2004 à 0,42 % (ICr 95 % : 0,33 à 0,53) en 2011. On estimait ainsi, que 192 700 personnes (ICr 95 % : 150 935 à 246 055) présentaient une infection chronique par le VHC vs. 232 196 personnes en 2004 (ICr 95 % : 167 809 à 296 523) (13). Plus de la moitié des personnes ayant des anticorps anti-VHC (56 %) étaient porteuses de l'ARN du VHC (contre 65 % en 2004).

La baisse de prévalence de l'hépatite chronique C en population générale, observée avant l'arrivée des antiviraux d'action directe (AAD), était de 40 % entre 2004 et 2013 (232 196 cas en 2004, donnée comparée à celle publiée par l'étude de Razavi *et al.* de 139 374 cas en 2013 (14)). Cette baisse est une conséquence du vieillissement, des décès pour d'autres causes dans la population infectée, de la réduction des nouvelles infections (notamment celles liées à une transfusion et des activités de soins) et de la baisse de la prévalence parmi les usagers de drogues injectables.

Cette tendance à la baisse se confirme avec les dernières estimations issues de l'enquête BaroTest de 2016, menée par SpF¹² (15). SpF a estimé, à partir de cette enquête, une pré-

⁹ Étude rétrospective entre 2012 et 2016 d'une cohorte de 10 537 HSH infectés par le VIH et 930 HSH sous PrEP suivis par un dépistage de primo-infection ou réinfection au VHC et comprenant.

¹⁰ L'Institut de veille sanitaire est une agence sanitaire française ayant existé entre 1998 et 2016, date à laquelle elle est remplacée par l'agence de Santé publique France (SpF).

¹¹ Enquête transversale de prévalence de l'hépatite C chronique de 2004-2011, incluant 15 000 assurés sociaux du régime général de l'Assurance maladie), données brutes de 2004, projections de 2005 à 2011, France métropolitaine, population âgée de 18 à 80 ans.

¹² Enquête BaroTest de 2016 de SpF sur le dépistage des hépatites B et C et de l'infection à VIH par auto-prélèvement à domicile, mise en place auprès des participants de l'enquête Baromètre santé 2016 éligibles

valence de l'hépatite chronique C en 2016 de 0,30 % (IC 95 % : 0,13 à 0,70 %) en population générale âgée de 18 à 75 ans, soit 133 466 (IC 95 % : 56 880 à 312 626) personnes ayant une hépatite chronique C en France¹³. La prévalence de l'hépatite chronique C était plus importante chez les hommes que chez les femmes et chez les personnes plus âgées (différence non significative) (cf. Tableau 1). D'autres études portant sur des données de 2015 indiquaient aussi des prévalences de l'hépatite C proches de celle de SpF de 0,3 % (16, 17).

Tableau 1. Estimation de la prévalence hépatite chronique C en population générale de 18 à 75 ans, France, 2016 (Santé publique France, données non publiées)

	% (IC 95 %)
18-75 ans	0,30 % (0,13-0,70)
Hommes	0,34 % (0,14-0,84)
Femmes	0,26 % (0,05-1,21)
18-45 ans	0,08 % (0,01-0,45)
46-75 ans	0,51 % (0,2-1,32)
Transfusion < 1992	1,12 % (0,24-5,03)
Expérimentation de drogues IV	12,1 % (2,9-38,4)

Source : enquête BaroTest 2016, SpF

Données non publiées, ayant fait l'objet d'une présentation lors des Journées francophones d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive (JFHOD) du 22 mars 2019, « Dernières données épidémiologiques : prévalence, dépistage et diagnostic des Hépatites B et C », Cécile Brouard, Santé publique France (publication soumise).

Plus récemment, SpF a estimé par modélisation, le nombre de cas prévalents d'hépatite C chronique de l'ordre de 115 000 personnes en mars 2018¹⁴ (modélisation à partir des données de consommation réelle des AAD en France de 2014 à mars 2018 et de l'incidence du VHC, sans prendre en compte la mortalité et les flux migratoires - cf. chapitre 2.1.6 Prise en charge des personnes infectées par le VHC), indiquant toujours une tendance à la baisse des cas prévalents en France. Cette donnée reste fragile, mais apporte une indication possible sur l'impact de l'arrivée des AAD depuis 2016.

Au plan international, la France est considérée comme un pays de faible endémie pour les hépatites C. En effet, à l'échelle mondiale, il est estimé en 2015, 1,75 million de nouveaux cas d'infection à VHC (dont 23 % d'usagers de drogues injecteurs), 71 millions de personnes vivant avec une hépatite C chronique (dont 8 % d'usagers de drogues injecteurs) (6). Le taux de prévalence mondiale de l'infection par le VHC était de 1,6 % en 2014 (contre 2,8 % en 2005) et de l'hépatite C chronique de 1,1 % (18). L'épidémie présente des différences majeures entre pays et au sein d'un même pays. L'OMS considère trois zones de prévalence de la séropositivité des anticorps (Ac) anti-VHC dans le monde :

(enquête téléphonique réalisée auprès de 20 032 personnes par sondage aléatoire auprès d'un échantillon représentatif de la population générale métropolitaine âgée de 15-75 ans). Un échantillon de 6 945 participants de 18-75 ans avec couverture sociale a réalisé un auto-prélèvement à domicile, à partir de sang séché sur papier filtre buvard, permettant d'évaluer l'acceptabilité d'une nouvelle stratégie de dépistage à l'échelle de la population générale et d'estimer, si la participation est suffisamment élevée, la prévalence des infections par le VHB, le VHC, et le VIH dans la population, ainsi que la connaissance de son infection par la population atteinte.

¹³ Données non publiées, ayant fait l'objet d'une présentation lors des Journées francophones d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive (JFHOD) du 22 mars 2019, « Dernières données épidémiologiques : prévalence, dépistage et diagnostic des hépatites B et C », Cécile Brouard, Santé publique France (publication soumise).

¹⁴ Données non publiées, SpF.

- zone de basse prévalence (< 1,5 % en population générale) : le Pacifique, l'Amérique latine et l'Amérique du Nord ;
- zone de prévalence intermédiaire (1,5 à 3,5 % en population générale) : l'Asie du Sud et du Sud-Est, l'Afrique subsaharienne, l'Amérique latine, Caraïbes, Océanie, Australie et Europe centrale, orientale et occidentale ;
- zone de forte prévalence (> 3,5 % en population générale) : l'Asie centrale et orientale et l'Afrique du Nord/Moyen-Orient¹⁵.

► Prévalence pour les principaux groupes exposés au VHC

Concernant la population des usagers de drogues injecteurs (UDI), principal réservoir de transmission du VHC, l'étude Coquelicot (19)¹⁶ observait une prévalence des Ac anti-VHC pour les UDI, qui avait significativement diminué, passant de 74 % en 2004 à 64 % en 2011. Concernant la population générale des usagers de drogues, la prévalence des Ac anti-VHC était de 44 % (IC 95 % : 39 à 48) en 2011 (contre 60 % (IC 95 % : 51 à 68) en 2004) (12). Cette étude estimait aussi, en 2011, une prévalence de l'hépatite C chronique chez les usagers de drogues à 20 % et chez les usagers de drogues injecteurs au cours de la vie à 30 % (20)¹⁷.

Concernant les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), l'étude PREVAGAY de 2015¹⁸ estimait une prévalence de l'ARN VHC de 0,7 % (IC 95 % : 0,3 à 1,5 %). Pour les HSH infectés par le VIH, la prévalence de l'ARN VHC estimée était de 3,0 % (IC 95 % : 0,3 à 1,5 %) (21, 22).

Concernant la population des transfusés, le risque de transmission du VHC était majeur avant la mise en place du dépistage systématique des Ac anti-VHC sur chaque don de sang en 1992 (cf. Tableau 2). La prévalence est de 3,1 pour 10 000 nouveaux donneurs de sang en France sur la période 2014-2016¹⁹.

Concernant la population migrante venant de pays d'endémie élevée ou intermédiaire, il existe peu de données concernant l'ensemble de la population cible. Une étude réalisée en Île-de-France auprès de personnes afro-caribéennes (étude AFROBAROMETRE de 2016 (23))²⁰ estimait, en 2016, une prévalence de l'ARN du VHC de 0,6 %. Une autre étude

¹⁵ D'après l'OMS (6), le taux de prévalence par région en 2015 : région de la Méditerranée orientale : 2,3 % de la population (15 millions) ; région européenne : 1,5 % de la population (14 millions) ; région du Pacifique occidental : 1 % de la population (14 millions) ; région africaine : 1 % de la population (11 millions) ; région des Amériques : 1 % de la population (7 millions) ; région de l'Asie du Sud-Est : 0,5 % de la population (10 millions).

¹⁶ Étude réalisée de 2011 à 2013, à partir d'un échantillon aléatoire d'UDI fréquentant les dispositifs spécialisés de prise en charge des addictions et de réduction des risques dans cinq villes (représentant 1 560 participants avec un taux de participation de 75 %). L'échantillon se compose en majorité d'hommes. Une grande partie d'entre eux est dans une situation sociale précaire. La moyenne d'âge est de 39 ans.

¹⁷ Dans cette étude, la séroprévalence du VHC était estimée à 44 % (IC 95 % : 39 à 48) et variait en fonction de l'âge et de la ville. Chez les moins de 30 ans, la séroprévalence du VHC est de 9 % (IC 95 % : 5 à 15). La séroprévalence du VHC est de 24 % à Bordeaux, 28 % à Lille, 32 % en Seine-et-Marne, 44 % à Paris, 47 % à Strasbourg, 52 % en Seine-Saint-Denis et 56 % à Marseille.

¹⁸ Étude PREVAGAY de 2015 : étude chez les HSH fréquentant les lieux de convivialité gay dans les régions de Lille, Lyon, Montpellier, Nice et Paris. Critères d'inclusion à l'étude (60 établissements de convivialité gay, 2 645 HSH) : hommes volontaires, âgés d'au minimum 18 ans, avoir eu au moins un rapport sexuel avec un homme au cours des 12 derniers mois et savoir lire et parler français.

¹⁹ Santé publique France. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang en France – 1992-2016 [en ligne] 2019 https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/01-maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-rein/surveillance_donneurs_1992-2016

²⁰ Étude AFROBAROMETRE de 2016 : enquête en Île-de-France auprès de l'association Afrique Avenir (membre du Raac-sida). L'enquête a associé un auto-prélèvement sanguin sur papier buvard pour recherche des anticorps anti-VIH, de l'Ag HBS (antigène du VHB) et de l'Ag de capsid du VHC et un questionnaire socio-comportemental sur le comportement sexuel et préventif des 12 derniers mois et les attitudes vis-à-vis du VIH, du VHB et du VHC. Sur les 4 105 personnes éligibles sollicitées, 31 % ont accepté de participer.

(étude PRECAVIR de 2007-2015 (24))²¹, observait une prévalence de l'ARN du VHC d'environ 3 % chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne ayant consulté dans deux permanences d'accès aux soins et de santé (PASS) du Val-de-Marne entre 2007 et 2015.

Concernant les personnes détenues, la prévalence de l'hépatite C a été estimée en 2010, en France, à partir d'une étude transversale (étude PREVACAR, 2010 (25))²². La prévalence de l'ARN du VHC était estimée à 4,8 % (IC 95 % : 3,5 à 6,5) et était significativement plus élevée chez les femmes (11,8 % ; IC 95 % : 8,5 à 16,1) que chez les hommes (4,5 % ; IC 95 % : 3,3 à 6,3). Près de la moitié des personnes infectées par le VHC avait une hépatite chronique (ARN du VHC positif) et 44 % avaient reçu ou recevaient un traitement pour le VHC. La prévalence de la co-infection VIH/VHC chez les personnes détenues était faible (0,08 %, IC 95 % : 0,00 à 0,65). Une autre enquête de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS), réalisée la même année, présentait une prévalence de l'hépatite chronique (4,2 %) assez proche de l'étude Prévacar de 2010.

Tableau 2. Estimation de la prévalence et du nombre de personnes Ac anti-VHC positives et ARN VHC positives, pour les principaux groupes exposés au VHC chez les 18 à 80 ans (médiane), France métropolitaine, 2011 d'après Pioche et al., 2015 (26)

Sous-groupes (effectifs en 2011)	Ac anti-VHC		ARN VHC	
	Médiane (IC 95 %)*	Prévalence %	Médiane (IC 95 %)*	Prévalence %
Usagers de drogues injecteurs (148 000) [1]	94 450 (87 732-100 900)	63,8	43 860 (37 513-50 532)	29,6
Usagers de drogues non injecteurs (132 000) [1]	6 325 (3 573-10 155)	4,9	2 935 (1 632-4 797)	2,2
Personnes transfusées avant 1992 (2 831 391) [2]	93 219 (44 652-167 123)	3,41	59 859 (29 485-105 356)	2,1
Personnes immigrées (4 938 439) [3]	90 035 (75 151-108 902)	1,83	51 166 (36 169-69 834)	1,0
Personnes sans les principaux facteurs de risque vis-à-vis du VHC (39 114 942) [4]	58 718 (39 587-83 579)	0,15	33 210 (20 443-51 455)	0,09
France métropolitaine	344 503 (287 373-423 549)	0,84	192 737 (150 935-246 055)	0,53

*La médiane totale n'est pas nécessairement égale à la somme des médianes.

Sources des données pour estimer les effectifs et les prévalences par sous-groupe exposé au VHC :

[1] données de l'OFDT (donnant le nombre d'usagers de drogues en France) et enquête ANRS Coquelicot (réalisée auprès d'un échantillon aléatoire de 1 418 usagers de drogues fréquentant les dispositifs de soins ou de prévention, donnant la prévalence) ;

[2] enquête de prévalence de 2004 avec prise en compte de l'évolution de la population entre 2004 et 2011 ;

²¹ Étude PRECAVIR de 2007 à 2015 : personnes ayant consulté dans deux permanences d'accès aux soins et de santé (PASS) du Val-de-Marne entre 2007 et 2015. Un dépistage a été proposé à 3 540 sujets et effectué chez 2 870 d'entre eux (81 %), avec un taux plus élevé en cas de prélèvement immédiat sur site. Il s'agissait de migrants dans 94 % des cas, majoritairement originaires d'Afrique subsaharienne (66 %) ; 78 % étaient demandeurs d'asile ou en séjour irrégulier.

²² Étude PREVACAR réalisée auprès de 60 975 personnes détenues en mai 2010 dans 188 établissements pénitentiaires, et 2 154 individus tirés au sort dans 27 établissements. Les estimations sont redressées à l'ensemble des personnes détenues par post-stratification sur l'âge, le sexe, le continent de naissance et la région de l'établissement.

[3] données de l'Insee (donnant le nombre de personnes immigrées de 18 à 80 ans vivant en France métropolitaine) et les données de la littérature (à défaut d'estimations de prévalence disponibles pour les personnes immigrées vivant en France, les prévalences des Ac anti-VHC dans chaque pays d'origine ont été utilisées) ;

[4] effectif obtenu par différence entre la population des 18-80 ans résidant en France métropolitaine en 2011 et le nombre total de personnes présentant un facteur de risque (usagers de drogues, transfusés avant 1992 et personnes immigrées).

En l'absence d'estimation de la prévalence, un scénario intermédiaire a été retenu vs. deux hypothèses formulées (1- la prévalence en 2011 est restée stable par rapport à 2004 ; 2- la prévalence a diminué entre 2004 et 2011 dans la même proportion que celle observée chez les nouveaux donneurs de sang (-47 %)).

► Limite des données estimées de prévalence des Ac anti-VHC et de l'ARN du VHC

En l'absence de réalisation d'une enquête de prévalence en population générale métropolitaine de 2004 à 2015, la méthode directe (combinant les résultats des sous-populations)²³ avait permis d'estimer les prévalences des Ac anti-VHC et de l'ARN du VHC en 2011, à partir des données d'enquête de 2004. Toutefois, les incertitudes concernant les paramètres (taille de la population et prévalence) utilisés pour chaque sous-groupe permettant d'estimer la prévalence en population générale doivent conduire à interpréter avec une grande prudence les estimations du nombre de personnes Ac anti-VHC positives et ARN VHC positives en population générale, mais surtout les résultats en sous-populations. En effet, ne disposant pas de sources de données permettant d'estimer les prévalences dans chaque sous-groupe, des proxys ont été retenus, selon certaines hypothèses fortes. Notamment, pour les estimations du nombre de personnes immigrées positives pour les Ac anti-VHC et l'ARN du VHC, en l'absence d'autres données, les prévalences des Ac anti-VHC dans les pays d'origine ont été utilisées. Pour les personnes transfusées avant 1992, la taille de la population et la prévalence en 2011 ont été estimées à partir de celles de 2004, en tenant compte de la mortalité et du vieillissement de cette population depuis 2004. La non prise en compte des personnes de ce sous-groupe, qui ont pu être traitées et guérir de leur hépatite C entre 2004 et 2011, conduit probablement à une surestimation du nombre de personnes infectées chroniques (12), avant l'arrivée des antiviraux d'action directe (AAD) en 2013. En outre, ces estimations sont fondées sur des données observées en 2004, présentant des taux de participation (9 %) très faibles avec un possible biais de participation.

Concernant l'étude BaroTest de 2016 couplée au Baromètre santé²⁴, le taux de participation est de l'ordre de 50 %, soit 20 032 des personnes âgées de 15 à 75 ans en France métropolitaine interrogées (issues de l'enquête Baromètre). Parmi les 17 781 personnes éligibles au BaroTest (personnes âgées d'au moins 18 ans avec une couverture sociale), 73 % (12 944) ont accepté de recevoir le kit d'auto-prélèvement à domicile. Parmi elles, 54 % (6 945) ont renvoyé un buvard exploitable au CNR pour les hépatites B et C, soit 39 % des personnes invitées à participer. Le niveau de participation pourrait mettre en évidence un biais de sélection de l'étude BaroTest ; les données ont été redressées²⁵. Ainsi, une sous-représentation de certaines populations (non francophones usagers de drogues actifs, personnes en situation de grande précarité) est probable. Toutefois, l'échantillon est de grande taille, en population générale, et repose sur une stratégie d'échantillonnage. Ces données récentes prennent en compte l'impact de l'arrivée des nouvelles générations de traitement de l'hépatite C (les anti-protéases en 2011, puis les antiviraux d'action directe (AAD) depuis 2013), et

²³ La méthode directe repose sur la combinaison d'estimations de tailles de populations et de prévalences dans des sous-groupes d'exposition diverse au VHC.

²⁴ Les enquêtes Baromètres santé abordent les différents comportements et attitudes de santé des Français, ayant pour objectif de mieux connaître et comprendre les attitudes et les comportements de santé de la population. Ce sont des sondages aléatoires à deux degrés (tirage d'un ménage, puis d'un individu), réalisés par téléphone. Le Baromètre santé 2016 est le huitième exercice. Le recueil des données s'est déroulé du 8 janvier au 1^{er} août 2016 en France métropolitaine, auprès de 15 216 personnes âgées de 15 à 75 ans <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/barometres-de-sante-publique-france/barometre-sante-2016>.

²⁵ Les données BaroTest ont été redressées sur les variables socio-démographiques pour lesquelles il existait des différences de distribution entre les participants et les non participants.

l'introduction des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) du VHC dès 2014 dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C (27), permettant de dépister des personnes difficiles d'accès (les usagers de drogues ou les personnes en situation de précarité sociale) en dehors des laboratoires ou des structures de soins.

2.1.3 Personnes en affection de longue durée pour une hépatite chronique C

Les personnes ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C peuvent, sous certaines conditions, bénéficier du dispositif des affections de longue durée (ALD) des régimes d'Assurance maladie²⁶ (28). Selon les données du Système national des données de santé (SNDS) de l'Assurance maladie, le nombre de personnes en ALD pour une hépatite chronique C²⁷ est de 79 300 en 2016 (119 pour 100 000 habitants), avec les taux les plus élevés dans les régions suivantes : la Corse à 228 pour 100 000 habitants, la région PACA à 185 pour 100 000 habitants, l'Île-de-France à 161 pour 100 000 habitants, l'Occitanie à 156 pour 100 000 habitants (29).

La tendance observée est similaire à celle de la prévalence de l'infection chronique C, avec une diminution du nombre de patients sous ALD pour une hépatite chronique C, entre 2013 et 2016, de 12,5 % (2010 : 79 079 ; 2011 : 83 099 ; 2014 : 81 304) (29). La plus forte diminution entre 2013 et 2016 a concerné les personnes âgées de 20 à 49 ans (- 43 %). Cinquante-huit pour cent des personnes en ALD pour une hépatite chronique C étaient des hommes en début de période. Parmi les personnes en ALD, 44 % étaient des hommes entre 50 et 59 ans, 20 % des hommes entre 40 et 49 ans, 29 % des femmes entre 50 et 59 ans et 24 % des femmes entre 60 et 69 ans (29). En revanche, les données (non publiées) sur les mises sous ALD depuis 2016 montrent une augmentation, probablement liée à l'accès universel aux AAD rendant éligibles des patients présentant un niveau de fibrose peu avancé qui ne bénéficiaient pas de l'ALD auparavant.

Ces chiffres ne peuvent pas être comparés directement au nombre de cas prévalents de l'hépatite chronique C, mais donnent une indication sur la tendance observée. En effet, certaines personnes infectées par le virus de l'hépatite C ne sont pas diagnostiquées, certaines personnes diagnostiquées ne sont pas prises en charge pour leur hépatite C, certaines personnes prises en charge ne répondent pas aux critères d'admission à l'ALD en lien avec une hépatite C chronique et enfin certaines personnes répondant à ces critères ne demandent pas toujours la mise en ALD (15 % à 20 % des patients ayant initié un traitement par AAD de 2014 à 2017 étaient déclarés être en ALD, mais pour une ALD différente de l'ALD n°6) (30). L'Assurance maladie indiquait en 2019 que parmi les patients ayant initié un traitement par AAD, la part de ceux étant exonérés au titre de l'ALD n°6 décroît fortement de 2014 à 2017 (passant de 77 % en 2014 à 45 % en 2017).

2.1.4 Personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique et ne connaissant pas leur statut viral en France

► Personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique en population générale

L'enquête nationale de prévalence de l'hépatite C en 2004 (11), réalisée par l'Institut de veille sanitaire (InVS), a permis d'estimer le nombre de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique, qui a été actualisé en 2014 à partir d'un modèle épidémiologique

²⁶ L'ALD n°6 (« maladies chroniques actives du foie et cirrhoses ») représente les personnes avec une hépatite C virale prouvée par la présence de l'ARN du VHC dans le sérum, ou ayant une indication de bilan initial de sévérité de l'affection ou nécessitant la prise en charge d'un traitement antiviral ou d'un suivi prolongé.

²⁷ Personnes assurées au régime général (RG), sections locales mutualistes (SLM), BDF, CAMIEG, CNMSS, CRPCEN. Code CIM10 B182 pour une hépatite C chronique.

prenant en compte la mortalité, l'incidence du VHC et le taux de dépistage. Ces estimations portent spécifiquement sur les personnes infectées chroniques constituant la cible du dépistage²⁸. Ainsi, en 2014, le nombre de personnes âgées de 18 à 80 ans, non diagnostiquées pour une hépatite C chronique, infectées et ignorantes de leur statut²⁹, a été estimé à 74 102 (ICr 95 % : 64 920 à 83 283) vs. 100 868 (ICr 95 % : 58 534 à 143 202) en 2004³⁰, représentant près de 40 % des personnes avec une infection chronique par le virus de l'hépatite C (31, 32). D'après l'InVS, cette diminution des cas non diagnostiqués entre 2004 et 2014 (- 27 %), était principalement due à la baisse du nombre de personnes de 60 à 80 ans non diagnostiquées (- 50 %), du fait de leur décès ou parce qu'elles avaient dépassé 80 ans entre 2004 et 2014³¹ (31, 32).

Par ailleurs, l'InVS constatait que (31, 32) :

- les personnes âgées de 60 à 80 ans en 2014 (nées entre 1945 et 1965) représentaient près de la moitié des personnes infectées chroniques, mais seulement un quart de la population non diagnostiquée (21,9 % parmi les personnes nées entre 1945 et 1965 et 74,1 % parmi celles nées entre 1924 et 1944) ;
- les hommes de 18 à 59 ans représentaient près de la moitié des personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique en 2014 (contre 26,7 % en 2004) ;
- le nombre de personnes âgées de 60 à 90 ans non diagnostiquées serait élevé (environ 45 000). Toutefois, ce chiffre pourrait être revu à la baisse actuellement avec l'arrivée des nouvelles thérapies (sans interféron) permettant de traiter des personnes fragilisées.

Tableau 3. Personnes non diagnostiquées âgées de 18 à 80 ans ayant une hépatite C chronique par sexe et classe d'âge, France métropolitaine en 2004 et en 2014 d'après l'Institut de veille sanitaire, 2015 (31, 32)

Classe d'âge		Nombre (%) estimé de personnes non diagnostiquées en 2014 [1]	Nombre (%) estimé de personnes non diagnostiquées en 2004
18 à 39	Hommes	10 689 (14,4 %)	16 359 (16,2 %)
	Femmes	3 453 (4,7 %)	1 500 (1,5 %)
40 à 59	Hommes	22 923 (30,9 %)	10 622 (10,5 %)
	Femmes	6 495 (8,8 %)	14 263 (14,1 %)
60 à 80	Hommes	10 195 (13,8 %)	18 501 (18,3 %)
	Femmes	20 346 (27,4 %)	39 623 (39,3 %)
Total	Hommes	43 807 (59,2 %)	45 482 (45,1 %)
	Femmes	30 295 (40,8 %)	55 386 (54,1 %)
	Total	74 102 (100,0%)	100 868 (100,0%)

[1] Actualisation en 2014 des estimations réalisées à partir d'un modèle épidémiologique prenant en compte la mortalité, l'incidence du VHC et le taux de dépistage a été appliquée aux estimations de l'enquête nationale de prévalence des hépatites B et C de 2004.

²⁸ Et non la population anticorps anti-VHC positive, comprenant à la fois des infections en cours et guéries.

²⁹ Personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique définies comme des personnes positives pour l'ARN du VHC qui méconnaissaient leur infection.

³⁰ En outre, 12 % des personnes infectées présentaient, au moment du diagnostic, un stade avancé de la maladie (cirrhose ou carcinome hépatocellulaire) à la fin des années 2000.

³¹ Censure à droite des données de l'enquête nationale de 2004.

À partir des dernières données de l'enquête BaroTest de 2016³², 25 892 (IC 95 % : 5 873 à 74 474) personnes ayant une hépatite C chronique étaient non diagnostiquées en France, ne représentant qu'un tiers des personnes non diagnostiquées en 2014. En population générale, 80,6 % (IC 95 % : 44,2 à 95,6) des personnes ayant une hépatite C chronique connaissaient leur statut viral VHC, soit près de 107 574 personnes (IC 95 % : 58 992 à 127 594) en 2016. La tendance du taux de personnes ayant une hépatite C chronique connaissant leur statut viral VHC est à la hausse depuis 2011 (57 % en 2004, 58 % en 2011, 65 % en 2012, 74 % en 2014)³³.

► Personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique dans les populations spécifiques

Concernant les populations spécifiques, 39 % des usagers de drogues injecteurs au cours de la vie avaient une méconnaissance de leur statut de l'hépatite C en 2011 (étude Coquelicot 2011-2013 (20)).

Chez les HSH, le pourcentage de méconnaissance du statut de l'hépatite C était de 63 % en 2015 (étude Prevagay de 2015 (22)).

Chez les Afro-caribéens en Île-de-France³⁴, ce pourcentage était de 38 % en 2016 (étude AFROBAROMETRE (23)) et de 89 % chez les personnes originaires de l'Afrique subsaharienne du Val-de-Marne entre 2007 et 2015 (étude Precavir 2007-2015 (24)).

► Limites des résultats

Ces estimations du nombre et des caractéristiques démographiques des personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique en 2014, fragiles, doivent être interprétées avec prudence. En effet, ces estimations sont issues de l'enquête de prévalence de 2004, qui présente des limites (*cf.* chapitre 2.1.2), dont un possible biais de participation. Par ailleurs, ces estimations sont calculées à partir d'un modèle épidémiologique simple reposant sur des hypothèses (par exemple, augmentation annuelle de 1 % de la proportion de personnes diagnostiquées), et de données provenant de sources différentes. En l'absence d'analyse de l'incertitude pour la plupart des paramètres, la variance globale n'a pas pu être calculée. Différents scénarios, combinant des variations importantes des paramètres ayant le plus d'impact sur les estimations, ont été étudiés afin de calculer une estimation centrale et un intervalle de plausibilité.

Les estimations de la proportion de personnes non diagnostiquées en 2016 à partir du BaroTest sont peu robustes, étant donné le très faible nombre de participants testés positifs, entraînant des intervalles de confiance très larges.

2.1.5 Mortalité associée et imputable au VHC

Il n'existe pas de données récentes sur la mortalité en rapport avec le virus du VHC en France. Le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc)³⁵, en collaboration avec l'InVS, publiait une estimation du nombre de décès associés³⁶ et imputables au virus VHC en 2001, à partir des certificats de décès (33). La mortalité associée au virus a été estimée en France métropolitaine à 3 618 (IC 95 % : 2 499 à 4 735) décès par an (soit

³² Données non publiées, ayant fait l'objet d'une présentation lors des Journées francophones d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive (JFHOD) du 22 mars 2019, « Dernières données épidémiologiques : prévalence, dépistage et diagnostic des Hépatites B et C », Cécile Brouard, Santé publique France (publication soumise).

³³ Données provenant de plusieurs sources : 2004 (13) ; 2011 : SpF, données non publiées ; 2012 (4) ; 2014 (16).

³⁴ Étude AFROBAROMETRE, 2016 auprès d'individus nés en France ou à l'étranger (panel).

³⁵ Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

³⁶ Décès associés : tous les décès dont les patients sont porteurs du virus VHC.

6,1 décès pour 100 000 habitants). Parmi ceux-ci, 2 600 (IC 95 % : 1 641 à 3 650) décès sont imputables directement au VHC (soit 4,5 décès pour 100 000 habitants). Les décès imputables au VHC représentaient une part importante des décès. Ces décès ne concernent pas uniquement des patients infectés chroniques, mais aussi des patients guéris. Ces résultats sont proches de ceux obtenus par la modélisation de S. Deuffic-Burban, qui estimait à 3 300 les décès dus au VHC en 2002 en France (34). Le taux de décès était plus élevé chez les hommes que chez les femmes (1,5 fois). Une cirrhose était présente dans 95 % des cas de décès et, parmi ces cas, 33 % des patients avaient aussi un carcinome hépatocellulaire (CHC).

Plus récente, une étude estimant la mortalité associée à une hépatite chronique C pour la population française hospitalisée entre 2004 et 2011 en France (incluant 161 387 personnes hospitalisées à partir des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)) donnait une indication de la tendance possible de la mortalité de 2004 à 2011 (35). La mortalité des cas hospitalisés en France a augmenté de 4,6 % à 10,6 % entre 2004 et 2011 ; 13 % (21 164) des patients hospitalisés en France entre 2004 et 2011 avec un diagnostic principal, relié ou associé à une hépatite chronique C, étaient décédés pendant cette période, et une complication était diagnostiquée dans 61 % des cas.

Toutefois, ces chiffres sont à prendre avec précaution. Peu récents, ils ne prennent pas en compte la non réalisation systématique des sérologies. Par ailleurs, ces chiffres portent sur une période antérieure à l'arrivée sur le marché des AAD et n'ont pas été actualisés depuis 2011. Par ailleurs, il est rapporté que, dans le monde, le taux de décès dus au virus de l'hépatite C a augmenté ces 10 dernières années³⁷ (nombre de décès imputables à l'hépatite C : 333 000 en 1990, 499 000 en 2010 et 704 000 en 2013) (6). Ainsi, à l'échelle mondiale, en 2015, environ 399 000 personnes meurent chaque année de l'hépatite C, la plupart du temps par cirrhose ou carcinome hépatocellulaire³⁸. L'hépatite virale est également une cause de mortalité de plus en plus importante chez les personnes vivant avec le VIH. Il faut noter que l'épidémie de l'hépatite C en France est peu récente, comparée aux autres pays présentant un taux de décès à la hausse. Une étude publiée en 2009 (36) visait à prédire l'impact de l'interféron pégylé (IFN) et de la ribavirine sur la morbidité et la mortalité liées au VHC chez les patients affectés d'hépatite chronique C. Cette étude montrait que le traitement antiviral (interféron/ribavirine) des populations infectées par le VHC pourrait réduire la morbidité et la mortalité liées au VHC de 2008 à 2025, avec une baisse de 36 % des cas de cirrhose (34 200, (ICr 95 % : 33 000 à 35 000)), de 28 % des complications (22 400, (ICr 95 % : 21 000 à 23 000)) et de 25 % des décès (17 500, (ICr 95 % : 17 000 à 18 000)). Il n'existe pas d'étude prévisionnelle similaire mesurant l'impact des AAD sur la morbidité et la mortalité en France ; toutefois, on peut s'attendre à une diminution du nombre de décès imputables au VHC plus importante que celle estimée.

2.1.6 Prise en charge des personnes infectées par le VHC

L'hépatite chronique C est généralement asymptomatique et son diagnostic est fortuit dans la plupart des cas, parfois à un stade tardif de la maladie. À partir de la surveillance issue des pôles de référence volontaires évaluant, entre 2001 et 2007, le stade clinique des patients nouvellement pris en charge pour une hépatite C (n=3 336), 71,5 % des patients avaient une hépatite chronique C (dont cirrhose non décompensée dans 7,2 % des cas, cirrhose décompensée dans 1,5 % des cas et cirrhose et carcinome hépatocellulaire (CHC)

³⁷ Aux États-Unis, le VHC a dépassé, depuis 2007, le VIH comme cause de mortalité.

³⁸ En 2013, l'hépatite virale était la septième cause de mortalité dans le monde, avec 1,4 million – un chiffre comparable à ceux du VIH et de la tuberculose. La plupart des décès dus à l'hépatite virale en 2015 étaient imputables aux affections chroniques du foie (720 000 décès dus à une cirrhose) et aux cancers primitifs du foie (470 000 décès dus au carcinome hépatocellulaire).

dans 0,7 % des cas et 0,4 % hépatite aiguë)³⁹ (37). De même, cette enquête indiquait les stades histologiques (selon la classification Métavir)⁴⁰ : sur les 1 475 patients ayant réalisé une biopsie avec un stade histologique renseigné, 37,4 % présentaient une hépatite minime, 51,0 % une hépatite modérée ou sévère et 11,6 % une cirrhose.

Les traitements médicamenteux de l'hépatite C chronique ont connu une évolution considérable depuis 20 ans, notamment avec l'arrivée des antiviraux à action directe (AAD)⁴¹. Selon les études cliniques, l'administration de ces AAD produit un taux de guérison de l'infection supérieur à 90 % des cas, associé à un meilleur profil de tolérance et une durée de traitement réduite par rapport aux anciens traitements. Ils sont associés à des événements indésirables graves (EIG) moins fréquents que les schémas thérapeutiques antérieurs qui comprenaient de l'interféron et de la ribavirine. Les AAD étaient disponibles depuis 2014 pour les patients à un stade avancé. En 2016, le remboursement de ces traitements a été étendu aux patients asymptomatiques (stade de fibrose F0 ou F1). Il est à noter qu'une étude menée par l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS), à partir de la cohorte multicentrique nationale française Hépather, incluant près de 12 000 individus avec hépatite C, montrait que les AAD diminuent la mortalité de l'hépatite chronique C (38)⁴².

Les données de remboursement collectées par l'Assurance maladie permettent de suivre la consommation de ces médicaments et leur utilisation en pratique courante, aussi bien en termes de durée de traitement qu'en termes de molécules utilisées. À cet égard, une étude réalisée par l'Assurance maladie, à partir de ces données, au sein des bases du Système national de données de santé (SNDS), sur l'usage en pratique courante des 18 premiers mois de prise en charge des AAD (2014 à 2015), montre une montée en charge de ces thérapeutiques qui a été extrêmement rapide, avec plus de 3 000 nouveaux patients traités par AAD dès le second trimestre 2014⁴³. Il a été observé, par ailleurs, que 18 600 patients ont initié un traitement par AAD entre le 1^{er} janvier 2014 et le 30 juin 2015 (11 600 en 2014 et 7 000 au premier semestre 2015). Deux-tiers d'entre eux étaient des hommes, plus de 40 % des patients avaient entre 50 et 59 ans et très peu avaient moins de 40 ans (39). À partir de la même source, SpF a estimé qu'un traitement par AAD avait été initié chez 22 600 personnes, de 2014 à 2015, et que 20 300 avaient été guéries pendant cette période (40).

Les dernières données publiées par l'Assurance maladie, à partir de la même source, pour les années 2014 à 2017, indiquaient qu'environ 59 795 personnes avaient initié⁴⁴ un traitement par AAD (11 600 personnes en 2014, 13 923 en 2015, 14 475 en 2016, 19 797 en

³⁹ Données épidémiologiques 2001-2007 provenant du Système de surveillance nationale de l'hépatite C à partir des pôles de référence. Données renseignées pour 87 % des patients (n=2 901). Données recueillies par les 23 pôles ayant participé en continu de 2001 à 2007. Le stade de la maladie à la prise en charge est fondé sur une classification « clinique-biologique-morphologique » élaborée par les hépatologues du comité de pilotage.

⁴⁰ Le stade de la maladie a été classé selon les résultats du score histologique de Métavir qui prend en compte l'activité nécrotico-inflammatoire (A, cotée de 0 à 3) et son retentissement fibreux (F, coté de 0 à 4) :

- hépatite C chronique minime : Métavir \leq A1F1 ;

- hépatite C chronique modérée ou sévère sans cirrhose : Métavir A \geq 2 ou F2, F3, quel que soit A ;

- hépatite C chronique avec cirrhose : Métavir F4.

⁴¹ Fin 2013, arrivée du sofosbuvir, suivie en 2014 de l'arrivée de trois nouveaux AAD indiqués en association avec le sofosbuvir : le siméprévir, le daclatasvir, puis le lédirasvir (en association fixe uniquement) et, en 2015 de l'ombitasvir/paritaprévir et dasabuvir.

⁴² Analyse de l'efficacité à court terme des AAD sur trois événements : décès, carcinome hépato-cellulaire (CHC) et décompensation de cirrhose (DC).

⁴³ 1,5 milliard d'euros remboursés par l'Assurance maladie entre janvier 2014 et juin 2015.

⁴⁴ L'initiation est définie comme la délivrance d'un antiviral, sans aucune délivrance d'antiviral dans les 6 mois précédents.

2017)⁴⁵ (30), et 3 812 au premier trimestre de 2018⁴⁶. Par déduction, on estimait que 57 246 personnes étaient guéries grâce aux AAD fin mars 2018 (en considérant un taux de guérison de 90 %). Par conséquent, le nombre d'individus restant infectés, non traités par AAD, serait estimé, fin mars 2018, à environ 114 837 malades (en prenant en compte la prévalence de l'hépatite C chronique, l'incidence annuelle et la mortalité annuelle). Ce résultat est donné à titre indicatif pour apprécier l'impact des AAD de 2014 à mars 2018. Son interprétation est toutefois à prendre avec précaution, combinant des données issues de sources, de périmètres et de périodes différents. Par ailleurs, il ne prend pas en compte certains paramètres (flux migratoires, personnes traitées par interféron puis guéries, certaines données ne concernent pas que des patients infectés chroniques). Une étude de SpF est en cours, pour modéliser le nombre d'individus restant infectés après l'arrivée des AAD. De même, la Cnam devrait produire des données actualisées de consommation des AAD pour l'année 2018.

Tableau 4. Cascade de prise en charge des personnes ayant une hépatite C chronique avant l'arrivée et après des AAD (2014-2018), en France

	Avant l'arrivée des AAD	Après l'arrivée des AAD
Individus infectés VHC ARN+	140 417 (2015) ¹	114 837 (mars 2018) ⁴
Dont individus infectés et ignorant de leur statut	74 102 (2014) ²	25 892 (2016) ⁵
Individus diagnostiqués positifs par an	32 537 (2013) ³	30 229 (2016) ³
Individus initiant un traitement par AAD par an	NA	15 000 (2018)
Individus initiant un traitement par AAD	NA	63 607 (2014 - T1 2018) ⁷
Individus guéris après AAD par an	NA	13 500 (2018)
Individus guéris après AAD	NA	57 246 (2014 - T1 2018) ⁷
Données complémentaires pour le calcul de la cascade VHC de prise en charge		
Nombre de nouvelles infections chroniques par an	3 400 (2014) ⁸	5 500 (2019) ⁹
Nombre de décès par an	3 600 (2001) ¹⁰	ND

+ : positif ; AAD : antiviraux d'action directe ; ARN : acide ribonucléique ; NA : non applicable ; T1 : 1^{er} trimestre.

¹ Cas prévalents VHC ARN+ estimés : en 2011 de 192 737 personnes (12), en 2015 de 140 417 personnes (16), en 2016 de 133 466 personnes (SpF, donnée non publiée).

² Données de SpF (31, 32).

³ Les cas diagnostiqués positifs ne concernent pas uniquement des infections chroniques et présentent des doublons (26, 41).

⁴ Calcul adapté de la présentation de F. Roudot-Thoraval (Ministère des solidarités et de la santé, Paris, 15 mai 2018). Donnée estimée à partir de la prévalence de l'hépatite C chronique, de l'incidence annuelle (nombre annuel de nouvelles infections chroniques/an), la mortalité imputable à l'hépatite C et de la consommation d'AAD (ne prend pas en compte les flux migratoires, les personnes traitées par interféron puis guéries).

⁵ Enquête BaroTest 2016 : données non publiées, ayant fait l'objet d'une présentation lors des Journées franco-phones d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive (JFHOD) du 22 mars 2019, « Dernières données épidémiologiques : prévalence, dépistage et diagnostic des hépatites B et C », Cécile Brouard, Santé publique France (publication soumise).

⁴⁵ Données issues du SNDS publiées par la Cnam, intégrant les patients ayant eu au moins un remboursement d'AAD entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2017, en date de délivrance, tous régimes en France métropolitaine.

⁴⁶ Présentation de F. Roudot-Thoraval, Ministère des solidarités et de la santé, Paris, 15 mai 2018.

⁶ L'initiation est définie comme la délivrance d'un antiviral, sans aucune délivrance d'antiviral dans les 6 mois précédents. 59 795 personnes traitées par AAD de 2014 à 2017 (30) et 3 812 de janvier 2018 à mars 2018 (donnée non publiée et présentée par F. Roudot-Thoraval, Ministère des solidarités et de la santé, Paris, 15 mai 2018).

⁷ Taux de guérison de 90 % appliqué aux personnes traitées par AAD. Pas de prise en compte des personnes traitées par interféron puis guéries.

⁸ Estimation de l'étude de Razavi *et al.* (14)

⁹ Donnée non publiée par SpF (2019). Donnée calculée pour l'année 2019, mais fondée sur des estimations antérieures.

¹⁰ Ne concerne pas uniquement des patients infectés chroniques, mais aussi des patients guéris du VHC (34).

À l'échelle mondiale, en 2015, sur les 71 millions de personnes infectées par le VHC dans le monde, 20 % (14 millions) connaissaient leur situation. Parmi les sujets diagnostiqués, 7,4 % (1,1 million) ont débuté le traitement en 2015. En 2016, 1,76 million de personnes supplémentaires ont été traitées, portant à 13 % la couverture mondiale du traitement curatif contre l'hépatite C. Parmi ceux qui ont démarré le traitement en 2015, près de la moitié ont eu des antiviraux à action directe (AAD). Le nombre cumulé des personnes mises sous traitement a atteint 5,4 millions en 2015. La plupart des patients soignés avant cette date ont eu des anciens traitements, principalement à base d'interféron (42).

Il est observé par l'Assurance maladie, à partir d'une étude de la consommation des AAD de 2014 à 2017 (issue des données de consommation QVIA en Europe et en France), que la conjugaison des dispositifs d'accès et de la politique d'encadrement de prise en charge des AAD⁴⁷ s'est traduite par une diffusion beaucoup plus rapide et plus large en France que dans les pays européens en 2014, avec une convergence de la consommation annuelle après 2016 des différents pays étudiés (France, Allemagne, Royaume-Uni, Espagne et Italie) (30). Toutefois, les données de cette étude fragile doivent être interprétées avec précaution.

2.1.7 Co-infection VIH-VHC

En France, la prévalence des anticorps anti-VIH était de 7 % parmi les patients inclus dans la surveillance de SpF des patients infectés par le VHC. Les co-infections VHC/VIH sont un problème croissant dans les pays où l'épidémie d'infection par le VIH est concentrée chez les consommateurs de drogues injectables.

Dans le monde, sur les 36,7 millions de personnes vivant avec le VIH, la sérologie révèle une infection passée ou actuelle au VHC chez 2,3 millions de personnes en 2015, soit 6,2 % des personnes infectées par le VIH (6). Les affections du foie sont une cause majeure de morbidité et de mortalité parmi les personnes vivant avec le VIH et co-infectées par l'hépatite virale.

⁴⁷ L'accès précoce aux AAD a été facilité en France par des dispositifs spécifiques tels que l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), permettant l'accès à des médicaments qui n'ont pas encore l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

2.2 Synthèse des données épidémiologiques

Tableau 5. Principaux indicateurs épidémiologiques en France de l'infection par le VHC

	Incidence de contamination annuelle	Prévalence ARN du VHC	Personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique	Mortalité annuelle	Personnes traitées et guéries
Population générale	5 500 personnes (2019) ¹	0,30 % (IC 95 % : 0,13-0,70), 133 466 personnes 18-75 ans (IC 95 % : 56 880-312 626) (2016) ⁵ 0,42 % (IC 95 % : 0,33-0,53), 192 700 personnes 18-80 ans (2011) ⁶	25 892 personnes 18-75 ans (IC 95 % : 5 873-74 474), 19 % de la population infectée par une hépatite C chronique (2016) ⁵ 74 102 personnes 18-80 ans (ICr 95 % : 64 920-83 283), 35 % de la population infectée par une hépatite C chronique (2014) ¹¹	Décès associés au VHC : 3 618 (2001) ¹⁰ et décès imputables au VHC : 2 600 (2001) ¹² Décès des personnes hospitalisées avec une hépatite chronique C : + 4,6 % à 10,6 % (2004 - 2011) ¹³ Prévision de la baisse de la mortalité (2008 - 2025) : - 25 % (sans prise en compte AAD) ¹⁴	Personnes traitées par AAD : 63 607 (2014 - mars 2018) ^{15,16} Personnes guéries grâce aux AAD : 57 246 (2014 - mars 2018) ¹⁷ Personnes restant infectées non traitées : 114 837 (mars 2018) ¹⁸
Population spécifique	UDI au cours du derniers mois : 11,2/100 PA (IC 95 % : 9,0 à 19,0) (2011) ² HSH infectés par le VIH : 1,23/100 PA (2016) ³ HSH sous PrEP de 1,24/100 PA (2016) ³ Personnes détenues : 3/1 000 PA (2016) ⁴	UDI : 20 % (2011) ² UDI au cours de la vie : 30 % (2011) ² HSH : 0,7 % (IC 95 % : 0,3-1,5 %) (2015) ⁷ HSH infectés par le VIH : 3,0 % (IC 95 % : 0,3-1,5 %) (2015) ⁷ Personnes originaires Afro- caribéennes en Ile-de-France : 0,6 % (2016) ⁸ Personnes originaires d'Afrique subsaharienne : 3 % (2015) ⁹ Personnes détenues : 4,8 % (IC95 % : 3,5-6,5) (2010) ¹⁰	UDI : 39 % (2011) ² HSH : 63 % (2015) ⁷ Personnes originaires Afro- caribéennes, en Ile-de-France : 38 % (2016) ⁸ Personnes originaires d'Afrique subsaharienne : 89 % (2015) ⁹		

AAD : antiviraux d'action directe ; ARN : acide ribonucléique ; HSH : hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes ; ICr : intervalle de plausibilité ; IC : intervalle de confiance ; PA : personnes-années ; PrEP : prophylaxie pré-exposition ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; UDI : usagers de drogues injecteurs.

¹ Donnée calculée pour l'année 2019, combinant des résultats de différentes périodes (donnée non publiée, juin 2019, SpF)

² Étude Coquelicot 2011-2013 (échantillon aléatoire d'usagers de drogue) (19, 20)

³ Cohorte Dat'AIDS rétrospective de patients VIH, avec suivi VHC 2012-2016 (9).

⁴ Étude monocentrique française de personnes détenues en 2016 (10).

⁵ Enquête BaroTest 2016 (population générale en métropole âgée de 18 à 75 ans avec couverture sociale). Données non publiées, ayant fait l'objet d'une présentation lors des Journées francophones d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive (JFHOD) du 22 mars 2019, « Dernières données épidémiologiques : prévalence, dépistage et diagnostic des hépatites B et C », Cécile Brouard, Santé publique France (publication soumise).

⁶ Enquête transversale 2004 en population générale France métropolitaine, 18 à 80 ans, sur la prévalence de l'hépatite C chronique, 2004-2011 (15 000 assurés sociaux du régime général de l'Assurance maladie), données brutes 2004, projections de 2005 à 2011, SpF (12).

⁷ Étude Prevagay 2015 chez les HSH (60 établissements de convivialité gay, 2 645 HSH) (21, 22).

⁸ Étude AFROBAROMETRE 2016, enquête en Île-de-France (sur les 4 105 personnes éligibles sollicitées, 31 % ont accepté de participer) (23).

⁹ Étude Precavir 2007-2015, personnes ayant consulté dans deux PASS du Val-de-Marne entre 2007 et 2015 (migrants dans 94 % des cas, originaires d'Afrique subsaharienne à 66%) (24).

¹⁰ Étude Prevacar 2015, incluant 2 154 individus tirés au sort parmi 60 000 personnes détenues en 2010 (25).

¹¹ Modèle prenant en compte la mortalité, l'incidence du VHC et le taux de dépistage a été appliqué aux estimations de l'enquête nationale de prévalence des hépatites B et C de 2004, France métropolitaine, 18 à 80 ans (31, 32).

¹² Données de mortalité et causes médicales de décès (CépiDc) de 2001, France entière (34).

¹³ Étude estimant la mortalité associée à une hépatite chronique C pour la population française hospitalisée, entre 2004 et 2011, en France (161 387 personnes hospitalisées) (35).

¹⁴ Étude visant à prédire l'impact de l'interféron pégylé (IFN) et de la ribavirine sur la morbidité et la mortalité liées au VHC chez les patients affectés d'hépatite chronique C (36).

¹⁵ Étude sur la consommation d'AAD, en France, dans le traitement de l'hépatite C chronique de 2014-2017, France métropolitaine, régime général et sections locales mutualistes, Cnam (30)

¹⁶ Données de consommation d'AAD en France, 1^{er} trimestre 2018 (présentation de F. Roudot-Thoraval, Ministère des solidarités et de la santé, Paris, 15 mai 2018).

¹⁷ Taux de guérison appliqué de 90 % aux personnes traitées par AAD. Les personnes traitées par trithérapie et guéries ne sont pas prises en compte.

¹⁸ Calcul adapté de la présentation de F. Roudot-Thoraval. Estimation en considérant la prévalence et l'incidence de l'hépatite C chronique et la mortalité imputable à l'hépatite C (ne prend pas en compte les flux migratoires, personnes traitées par trithérapie puis guéries).

2.3 Le dépistage du VHC en France

2.3.1 Stratégie de dépistage de l'infection par le VHC en France

La stratégie de dépistage de l'infection par le VHC actuellement recommandée est ciblée sur les facteurs de risque de contamination, auprès des populations pour lesquelles le taux de prévalence de l'infection au VHC dépasse 2 % (43) :

- personnes qui ont eu, avant 1992, une intervention chirurgicale lourde avec une transfusion, patients hémodialysés ;
- personnes ayant utilisé une drogue par voie intraveineuse ou *per nasale* ;
- enfants nés de mère séropositive pour le VHC ;
- partenaires sexuels des personnes atteintes d'hépatite chronique C ;
- membres de l'entourage familial des personnes atteintes d'hépatite chronique C ;
- personnes incarcérées ou l'ayant été ;
- personnes originaires ou ayant reçu des soins dans les pays à forte prévalence du VHC ;
- patients ayant un taux d'alanine transaminase (ALAT) supérieur à la normale sans cause connue ;
- patients séropositifs pour le VIH ou porteurs du VHB.

Par ailleurs, un dépistage systématique de tous les donneurs pour la prévention de la transmission par le sang a été mis en place à partir du 1^{er} mars 1990 en France.

2.3.2 Plans nationaux de dépistage de l'infection par le VHC en France

Dans la liste annexée à la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (44), deux objectifs impliquaient directement l'hépatite C :

- réduire de 30 % la mortalité attribuable aux hépatites chroniques (en passant de 10-20 % à 7-14 % des patients ayant une hépatite chronique d'ici à 2008) (objectif n° 37) ;
- toxicomanie (dépendance aux opiacés et polytoxicomanies) : maintenir l'incidence des séroconversions VIH à la baisse chez les usagers de drogues et amorcer une baisse de l'incidence du VHC (objectif n°56, usagers de drogues injectables).

Le troisième plan national de lutte contre les hépatites B et C de 2009-2012 (45) prévoyait le renforcement du dépistage des hépatites B et C, suivi d'une prise en charge médicale adaptée pour réduire la morbi-mortalité des hépatites B et C (en passant de 57 % à 80 % des personnes infectées par le VHC ayant connaissance de leur statut sérologique), avec une meilleure incitation au dépistage dans les populations à risque accru d'exposition au VHC (usagers de drogues et personnes originaires de pays à forte endémicité).

La stratégie nationale de santé 2018-2022 (46), adoptée en décembre 2017 à l'issue d'un processus de concertation avec les acteurs de la santé et les autres ministères concernés, vise à améliorer le parcours de santé (prévention, dépistage et prise en charge précoces) en matière d'infections sexuellement transmissibles, dont le VIH et les hépatites virales, et à adapter les modalités de dépistage aux caractéristiques des populations afin de réduire le nombre d'individus infectés ne connaissant pas leur infection.

2.3.3 Extension envisagée des stratégies de dépistage de l'infection par le VHC en associant le dépistage du VIH et VHC en France

Le rapport de l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) et l'Association française pour l'étude du foie (AFEF), coordonné par le Pr Dhumeaux en 2014 (1), préconisait une évolution de la stratégie de dépistage pour dépister plus précocement les patients, notamment en raison :

- d'un nombre trop élevé de personnes ayant une infection chronique C ignorant leur statut (43 %, dont 55 % des femmes en 2004) et d'une prévalence de l'hépatite C chronique élevée (0,43 % en 2004) (13) ;
- d'un bénéfice individuel du dépistage (réduction de la morbidité et de la mortalité) et d'un bénéfice collectif (diminution du risque de transmission) démontré ;
- des avancées importantes dans les traitements et dans l'évolution des outils de dépistage (favorisant le dépistage en dehors des structures sanitaires classiques). En effet, depuis 2001, plusieurs nouveaux médicaments destinés au traitement des infections à VHC ont été introduits. Ces médicaments modifient le traitement de l'hépatite C, en permettant d'utiliser des schémas thérapeutiques oraux plus courts (jusqu'à 8 semaines), et qui donnent, selon les différentes combinaisons d'AAD, une efficacité virologique supérieure à 90 % pour la plupart des groupes de patients. Ils sont associés à des événements indésirables graves (EIG) moins fréquents que les schémas thérapeutiques antérieurs qui comprenaient de l'interféron.

Ce rapport datant de 2014 préconisait les évolutions de la stratégie de dépistage suivantes :

- la poursuite du dépistage ciblé en fonction des facteurs de risque actuellement en vigueur (Anaes, 2001) (43) ;
- l'élargissement de la proposition de dépistage aux hommes âgés de 18 à 60 ans et aux femmes enceintes dès la première consultation prénatale (en plus du dépistage du VIH et VHB actuellement recommandé) ;
- la mise en place d'un dépistage systématique associant VHC, VHB et VIH.

En 2016, l'ANRS et le Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS) ont préconisé de poursuivre le dépistage ciblé fondé sur les facteurs de risque de contamination en informant mieux le public et les médecins. Néanmoins, selon le nouveau rapport Dhumeaux de 2016, le dépistage et l'accès universel aux AAD anti-VHC ne pourront être efficaces que s'il est possible d'atteindre les populations à haut risque de contamination et de transmission qui sont le plus souvent exclues du système de soins. Ainsi, les auteurs préconisaient :

- une extension du dépistage ciblé à l'ensemble des adultes, hommes et femmes au moins une fois dans leur vie, en associant au dépistage des infections à VHB et à VIH (47) ;
- chez les UDI, un dépistage régulier de l'infection par le VHC (périodicité de 12 mois et chez les injecteurs actifs de 6 mois) ;
- pour toutes les personnes détenues lors de la consultation médicale d'entrée (par l'intermédiaire des TROD), en association au dépistage des infections par le VHB et le VIH ;
- comme pour les personnes migrantes et étrangères, dépistage simultané des hépatites virales B et C, de l'infection à VIH et des autres infections sexuellement transmissibles (IST) de façon systématique.

En outre, en 2017, la HAS a recommandé la réalisation d'un test de dépistage du VIH une fois au cours de sa vie à l'ensemble de la population générale âgée de 15 à 70 ans, en complément d'un renforcement du dépistage ciblé, et que « la recherche de l'infection à VIH peut être facilitée par la proposition conjointe de tests de dépistage de l'infection à VHB et VHC en fonction des facteurs de risque, inscrivant cette démarche dans une approche plus globale de santé sexuelle » (48).

En mars 2018, l'AFEF (49) a préconisé un dépistage systématique de chaque adulte au moins une fois dans sa vie, une étape indispensable pour espérer une élimination du VHC en France avant 2025. De même, elle recommande la combinaison du dépistage du VHB, du VHC et du VIH.

2.3.4 Tests de dépistage de l'infection par le VHC

Ce chapitre reprend les éléments développés dans le rapport de la HAS publié en mars 2019, « Hépatite C : prise en charge simplifiée chez l'adulte » (fiche mémo) (50). Il existe plusieurs dispositifs de dépistage de l'infection par VHC :

- le test de dépistage par méthode immuno-enzymatique (Elisa de 3^e génération), méthode de référence ;
- et le test rapide d'orientation diagnostique (TROD). Compte tenu de sa sensibilité et spécificité moindres, ce dépistage ne vise pas à concurrencer ou remplacer les dispositifs traditionnels de dépistage, mais plutôt à compléter le modèle de dépistage classique de l'infection à VHC, dès lors qu'il peut se révéler plus adapté pour atteindre certains individus au sein de la population cible du dépistage du VHC. Ce test est réalisé dans un cadre non médicalisé, en milieu associatif ou médico-social, permettant de toucher des populations exposées insuffisamment dépistées.

► Tests sérologiques

En 2011, la HAS a publié une recommandation en santé publique sur les « stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C » (51). L'infection par le virus de l'hépatite C est diagnostiquée en deux étapes. Le test de dépistage de l'hépatite C repose :

- 1) sur une sérologie (détection des anticorps dans le sang) permettant de détecter les personnes infectées par le virus ; le principe du test est l'Elisa (*enzyme linked immunosorbent assay*).

Pour toute sérologie trouvée positive, un contrôle sérologique doit être réalisé sur un second prélèvement de sang à l'aide d'un réactif différent du premier. Il peut s'agir d'un test Elisa ou bien d'un test d'immunoblot. La présence d'anticorps témoigne d'un contact avec le VHC. Les personnes infectées par le VHC, qui se débarrassent spontanément de l'infection grâce à une forte réponse immunitaire et sans recours à un traitement, continuent de donner un résultat positif aux tests permettant de détecter la présence d'anticorps anti-VHC ;

- 2) si le test est positif pour les anticorps de l'hépatite C, un test d'amplification des acides nucléiques (TAN) pour l'acide ribonucléique (ARN) du VHC est nécessaire pour confirmer l'infection chronique. Il s'agit, à partir d'une prise de sang, de détecter le génome (ARN) du virus, qui se trouve ainsi directement mis en évidence par une technique dite de « PCR ».

Si la recherche du virus C par PCR, pratiquée à plusieurs reprises, est toujours négative, la personne n'est pas porteuse du virus. Elle a spontanément éliminé le virus et est considérée comme guérie. En revanche, si la recherche du virus C par PCR est positive, la personne est porteuse du VHC et nécessite un suivi médical et d'autres examens.

Après que le diagnostic d'hépatite chronique C a été posé chez une personne, on détermine le degré de gravité des lésions hépatiques (fibrose ou cirrhose). Cette évaluation peut se faire par une biopsie du foie ou par divers tests non invasifs.

En 2017, la HAS a publié une « actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic et à la prise en charge des hépatites B, C et D » (52). En ce qui concerne le VHC :

- la HAS est favorable au maintien de la recherche des Ac anti-VHC qui trouve sa place dans le dépistage de ce virus ;
- la HAS est favorable à la suppression de la répétition de la recherche des Ac anti-VHC sur le deuxième prélèvement après un résultat positif de cette recherche sur un premier prélèvement, cette répétition de la recherche des Ac anti-VHC n'ayant ni base réglementaire, ni fondement technique, ni utilité clinique ;

- la HAS est favorable à l'inscription de la détection-quantification de l'ARN du VHC qui trouve sa place dans le diagnostic (avec la sérologie), le choix de prise en charge, le suivi du traitement et le suivi post-traitement ;
- la HAS est favorable à la suppression du sérotypage et de la recherche qualitative de l'ARN du VHC.

► **Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)**

En 2014, la HAS a publié une recommandation en santé publique sur la « place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C » (27). L'interprétation des résultats du TROD doit tenir compte du contexte clinique et épidémiologique :

- 1) Un résultat négatif du TROD peut être considéré comme excluant une infection par le VHC, sauf en cas d'exposition récente datant de moins de 3 mois. En cas de suspicion d'infection récente, un nouveau dosage des Ac anti-VHC est recommandé 3 mois après, soit par TROD, soit par test biologique.
- 2) En cas de résultat positif du TROD, un contrôle systématique de la sérologie par un test immuno-enzymatique (Elisa de 3^e génération) devra être réalisé à partir d'un prélèvement veineux unique afin d'éliminer un éventuel faux-positif.

En cas de résultat invalide (TROD ininterprétable), un second TROD ou une sérologie au moyen d'un test Elisa pourra être réalisé.

En cas d'Ac anti-VHC positifs, et s'agissant d'un test à visée confirmatoire, la HAS ne recommandait plus un contrôle de la sérologie par un nouveau test immuno-enzymatique avec un autre réactif sur un deuxième prélèvement, comme prévu dans la nomenclature des actes de biologie médicale. Dans ce cas, la détermination du caractère actif de l'infection par recherche de l'ARN du VHC sur le même prélèvement veineux, à l'initiative du biologiste, est nécessaire.

2.3.5 Données d'activité du dépistage de l'infection par le VHC

Les données de ce chapitre proviennent des données de surveillance de l'activité du dépistage de l'hépatite C, coordonnée par Santé publique France depuis 2000, qui repose sur :

- l'enquête nationale LaboHep, triennale (données 2010, 2013, 2016), auprès d'un échantillon aléatoire de laboratoires de biologie médicale publics et privés (1 079 laboratoires inclus et 2 008 sélectionnés, taux de participation de 54 % en 2016), permettant de disposer d'estimations nationales, régionales et départementales sur l'activité de dépistage par anti-VHC, le nombre de confirmés positifs pour la 1^{re} fois dans le laboratoire, de caractériser les personnes confirmées positives (par âge et par sexe) ;
- l'analyse des données de remboursement de l'Assurance maladie (données agrégées du SNDS) ;
- le bilan agrégé annuel des données d'activité de dépistage des centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGIDD) des infections par le VIH, des hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles.

► **Activité de dépistage des tests d'anti-VHC**

En 2016, Santé publique France a estimé à 4,1 (IC 95 % : 3,9 à 4,4) millions le nombre de tests de dépistage du VHC réalisés dans les laboratoires de biologie médicale en France (soit, 65 pour 1 000 habitants en 2016 contre 53 pour 1 000 en 2010 et 58 pour 1 000 en 2013) avec une croissance de 11 % entre 2010 et 2013 et de 14 % entre 2013 et 2016 (2010 : 3,4 [IC 95 % : 3,1 à 3,7] millions) (26, 41, 53). À cela s'ajoute l'activité de dépistage des CeGIDD : le nombre de tests réalisés en 2016 par l'ensemble des CeGIDD a été estimé à 186 402 pour le VHC (54, 55). L'activité de dépistage de ce marqueur reste importante (à

titre comparatif, le nombre de sérologies VIH réalisées en France en 2016 est estimé à 5,4 millions (IC 95 % : 5,34 à 5,52) (56).

Le nombre de remboursements de sérologies anti-VHC par l'Assurance maladie dans les laboratoires privés indiquait un accroissement par an en moyenne de 3 % entre 2003 et 2015 et de 6 % entre 2015 et 2018 (données non publiées par SpF, recueillies à part des données du SNDS). Toutefois, l'augmentation du nombre de personnes testées entre 2015 et 2018 était peu différente selon le sexe et la classe d'âge, malgré les recommandations de 2014 et 2016 de l'ANRS et de l'AFEF envisageant une extension de la population cible du dépistage en faveur des hommes.

► Nombre de tests anti-VHC confirmés positifs pour la première fois

D'après la dernière enquête LaboHep de 2016 de SpF, le nombre de tests anti-VHC confirmés positifs estimé était de 30 229 tests [IC 95 % : 26 189 à 34 269] (45/100 000 habitants) en 2016 dans les laboratoires privés et publics (41). Le taux de positivité des Ac anti-VHC était en baisse par rapport à 2013 (- 7 %), alors qu'il était en augmentation de 2010 à 2013 (49/100 000 habitants en 2013 et 46/100 000 habitants en 2010). D'après cette dernière enquête, le nombre de personnes nouvellement diagnostiquées VHC positives était dans 44 % des cas des femmes avec un âge médian de 50 ans (vs. 50 ans chez les hommes). Toutefois, il est à noter des disparités du niveau de tests anti-VHC confirmés positifs selon les régions : les régions présentant les plus forts taux étaient l'Île-de-France (95/100 000 habitants), Paca (61/100 000 habitants), la Guyane (57/100 000 habitants), l'Occitanie (56/100 000 habitants).

Concernant les CeGIDD, le nombre de tests anti-VHC confirmés positifs était estimé à 1 525 avec un taux de positivité au niveau national estimé à 8 ‰. Pour les TROD VHC, les CeGIDD ont déclaré en avoir réalisé 2 190, dont 33 étaient positifs, soit un taux de positivité de 1,5 %.

L'augmentation importante du nombre de tests de dépistage VHC et la diminution concomitante des taux de positivité des Ac anti-VHC pourraient correspondre à un élargissement de l'activité de dépistage vers un public moins exposé à ces deux infections. Toutefois, il convient d'interpréter avec prudence le nombre de tests anti-VHC confirmés positifs pour la première fois, qui surestime le nombre de personnes nouvellement diagnostiquées anti-VHC positives, dans la mesure où une même personne peut être comptabilisée plusieurs fois, notamment si elle est positive dans des laboratoires de biologie médicale (LABM) différents. De même, le taux de participation à l'enquête des LABM est de l'ordre de 54 %.

Tableau 6. Nombre de tests (IC95 %) Ac anti-VHC et confirmés positifs en 2016, en France

Nombre de tests (IC 95 %) Ac anti-VHC réalisés	Nombre de tests (IC 95 %) Ac anti-VHC confirmés positifs
LABM : 4 138 945 (3 871 410-4 406 479) [1] CeGIDD : 186 402 [2]	LABM : 30 229 (26 189-34 269) [1] CeGIDD : 1 525 [2]

LABM : laboratoire de biologie médicale ; CeGIDD : centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic des infections par le VIH, des hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles.

[1] Étude LABOHEP conduite par SpF en 2017 (données 2016) auprès des laboratoires de biologie médicale publics et privés (1 079 laboratoires inclus, 2 008 sélectionnés, participation 54 %) (41).

[2] Premier bilan sur l'activité des CeGGIDD, 2016 (54)

► Déclaration des antécédents de dépistage au cours de la vie

Dépistage du VHC

L'enquête Baromètre santé de 2016 en population générale⁴⁸ indiquait que 19,2 % (IC 95 % : 18,6 à 19,9) des Français âgés de 15 à 75 ans en métropole (19,9 % chez les hommes vs 18,6 % chez les femmes) avaient déclaré des antécédents de dépistage au cours de la vie, de même 22,3 % des personnes de 18 à 45 ans (vs. 15,3 % des 46 à 75 ans). L'extension envisagée par l'ANRS et l'AFEF en population générale exigerait, pour dépister tout le monde au moins une fois dans la vie, un nombre conséquent de dépistages à réaliser (près de 80 % de la population française).

Dépistage combiné VHC/VHB/VIH

SpF, à partir de l'enquête Baromètre santé de 2016⁴⁹ en population générale, indiquait que 32,6 % de la population française âgée de 15 à 75 ans en métropole n'avaient déclaré aucun antécédent de dépistage au cours de la vie des trois virus VHC, VHB, VIH (représentant 15 millions de personnes) et 85,3 % de la population n'avaient pas d'antécédent de dépistage simultané pour les trois virus (40 millions de personnes).

2.4 Conclusion des données épidémiologiques sur l'hépatite C en France

De nouvelles données épidémiologiques en population générale en France indiquaient :

- une faible prévalence de l'hépatite C chronique (0,30 % en 2016 vs. 0,42 % en 2011) par rapport au reste du monde (1,1 % en 2014) ;
- une diminution conséquente du nombre de personnes infectées par le VHC (115 000 en mars 2018 vs. 192 700 personnes en 2011) ;
- un nombre en baisse de personnes non diagnostiquées ayant une hépatite C chronique (25 892 en 2016 vs. 74 102 en 2014) ;
- un pourcentage de personnes ayant une hépatite C chronique connaissant leur statut viral VHC important parmi les personnes infectées par le VHC (81 % en 2016) ;
- une augmentation importante du nombre de tests de dépistage VHC et une diminution concomitante des taux de positivité, suggérant une baisse de la performance intrinsèque de la procédure de dépistage de l'infection VHC.

L'extension envisagée par l'ANRS et l'AFEF en population générale exigerait, pour dépister tous les adultes au moins une fois dans la vie, un nombre conséquent de tests de dépistage à réaliser (près de 80 % de la population française). L'acceptabilité de la population générale à un dépistage systématique a été évaluée en moyenne à 30 % dans une quarantaine de pays au monde. Par ailleurs, la prévalence de l'hépatite C chronique faible par rapport au reste du monde (1,1 % en 2014), la diminution conséquente du nombre de personnes non diagnostiquées ayant une hépatite C chronique et la prévision en baisse de la mortalité en lien avec l'hépatite C (contrairement au reste du monde) ne sont pas en faveur d'une extension du dépistage universel en France.

⁴⁸ <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/barometres-de-sante-publique-france/barometre-sante-2016>

⁴⁹ Enquête BaroTest 2016 (population générale en métropole âgée de 18 à 75 ans avec couverture sociale). Données non publiées, ayant fait l'objet d'une présentation lors des Journées francophones d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive (JFHOD) du 22 mars 2019, « Dernières données épidémiologiques : prévalence, dépistage et diagnostic des hépatites B et C », Cécile Brouard, Santé publique France (publication soumise) OU données non publiées, SpF.

L'option de dépistage universel et combiné VHC/VHB/VIH impliquerait de tester une proportion importante de la population âgée de 15 à 75 ans (33 à 85 % de la population générale, en fonction des dépistages déjà réalisés par les individus).

Concernant l'extension possible du dépistage pour une cohorte de naissance :

- l'épidémie de l'hépatite C en France est peu récente ;
- Il n'est pas observé de tendance par âge spécifique pour la population non diagnostiquée : les personnes âgées de 50 à 70 ans (nées entre 1945 et 1965) en 2014, représentaient près de la moitié des personnes infectées chroniques, mais seulement un quart de la population non diagnostiquée. Cette population de naissance entre 1945 et 1965 serait moins importante en 2019.

Le profil des patients non diagnostiqués est différent de celui des États-Unis, recommandant un dépistage d'une cohorte de naissance (personnes nées entre 1945 et 1965).

Concernant le dépistage des hommes âgés de 18 à 60 ans de façon systématique et une fois dans la vie :

- les hommes de 18 à 59 ans représentaient près de la moitié des personnes non diagnostiquées ;
- les hommes ont moins recours aux soins que les femmes.

Ce constat similaire au contexte démographique du dépistage du VIH pourrait conduire à établir des recommandations similaires au dépistage du VIH, visant à prêter une plus grande attention au dépistage des hommes.

Concernant la population du dépistage ciblé (personnes exposées à des facteurs de risque ou originaires de zones de forte prévalence) :

- le taux de prévalence reste élevé (UDI : 20 % et UDI au cours de la vie, principaux réservoirs de contamination : 30 % en 2011, HSH : 0,7 % et HSH infectés par le VIH : 3,0 % en 2015), sans réelle baisse observée ces dernières années, hors UDI ;
- le taux de personnes non diagnostiquées pour une hépatite C chronique observé reste important (personnes originaires d'Afrique subsaharienne : 89 % en 2015, HSH : 63 % en 2015, UDI : 39 % en 2011, personnes d'origine afro-caribéenne en Île-de-France : 38 % en 2016) ;
- les dernières données indiquaient une augmentation de l'incidence de la réinfection du VHC pour les HSH infectés par le VIH (2,52/100 personnes-années en 2012 vs. 2,92/100 en 2016) et suggèrent la poursuite des pratiques à risque après guérison du VHC.

Une intensification du dépistage des populations à risque d'exposition au VHC pourrait être envisagée pour augmenter le diagnostic des personnes infectées.

Ces conclusions portent sur des données parfois avec un degré d'incertitude important, qui doit conduire à interpréter avec une grande prudence les estimations en population générale, mais surtout les résultats en sous-populations. Ainsi, il est utile de rappeler que l'infection par le virus de l'hépatite C ne fait pas partie des maladies à déclaration obligatoire (MDO)⁵⁰ dans le cadre du système de surveillance des maladies en France (contrairement, à l'infection

⁵⁰ En 2018, 34 maladies sont à déclaration obligatoire (MDO), ayant pour objectif d'agir et prévenir les risques d'épidémie, mais aussi pour analyser l'évolution dans le temps de ces maladies et adapter les politiques de santé publique aux besoins de la population. L'inscription ou le retrait d'une maladie sur la liste des MDO se fait sur décision du ministre chargé de la santé par décret pris après avis du haut conseil de la santé publique (HCS) (cf. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire>). Le dispositif de surveillance des maladies à déclaration obligatoire repose sur la transmission de données par les médecins et les biologistes (libéraux et hospitaliers) aux médecins inspecteurs de santé publique (Misp) et à leurs collaborateurs des Agences régionales de santé (ARS) ; puis aux épidémiologistes de Santé publique France.

aiguë symptomatique par le virus de l'hépatite B et l'infection par le VIH quel qu'en soit le stade), ne permettant pas ainsi de disposer de façon systématique de données fiables dans le temps et récentes.

3. Méthode de la revue systématique de la littérature médico-économique

3.1 Stratégie de recherche

La revue systématique de la littérature (RSL) portant sur les stratégies de dépistage des personnes infectées par le VHC a été réalisée entre janvier 2007 et mai 2017, puis actualisée de mai 2017 à octobre 2018. Les bases de données consultées ont été MEDLINE, EMBASE, LiSSa, et PASCAL et FRANCIS (cf. Tableau 7 et Tableau 8).

Une veille bibliographique a également été menée jusqu'en juin 2019.

Tableau 7. Bases de données consultées et publications identifiées entre janvier 2007 et mai 2017

Bases	Type de publication	Nb de références	Langues
MEDLINE, EMBASE	Dépistage hépatite C – France	67	français, anglais, espagnol, italien
	Dépistage hépatite C – Autres pays développés	339	
	Prévention hépatite C – France	16	
	Prévention hépatite C – Autres pays développés	373	
	Recommandations hépatite C – Autres pays développés	35	
PASCAL et FRANCIS	Dépistage / Prévention hépatite C	11	français
LiSSa	Dépistage / Prévention hépatite C	34	français
Total		875	

Tableau 8. Bases de données consultées et publications identifiées entre mai 2017 et octobre 2018

Bases	Type de publication	Nb de références	Langues
MEDLINE, EMBASE	Dépistage hépatite C – France	13	français, anglais, espagnol, italien
	Dépistage hépatite C – Autres pays développés	52	
	Prévention hépatite C – France	2	
	Prévention hépatite C – Autres pays développés	13	
	Recommandations hépatite C – France	1	
	Recommandations hépatite C – Autres pays développés	32	
LiSSa	Dépistage / Prévention hépatite C	1	français
Total		114	

3.2 Critères de sélection des études

Pour l'évaluation de l'efficacité, deux types d'études ont été recherchés :

- les revues systématiques d'études médico-économiques ;
- les études médico-économiques originales non citées dans ces revues.

Les critères d'inclusion sont décrits dans le Tableau 9.

Tableau 9. Critères d'inclusion (Méthode PICOS)

PICOS	Critère d'inclusion
Population	Personnes susceptibles d'être infectées par le VHC
Intervention	Stratégie de dépistage du VHC
Comparateurs	Autre stratégie de dépistage du VHC
Résultats	Année de vie et/ou QALY
Type d'étude	Études économiques et revues systématiques d'études économiques

Des critères d'exclusion ont été appliqués sur l'ensemble des publications identifiées :

- étude portant sur le suivi ou la prévention des accidents d'exposition au sang (AES), liés aux soins ou non ;
- abstract de congrès ou conférence, lettre, article de presse, commentaire, revue générale (sans étude originale, ni revue systématique) ;
- étude présentée sous forme d'abstract ou de poster⁵¹ ;
- étude dans laquelle le traitement de l'hépatite virale C ne comprenait pas les nouveaux antiviraux à action directe (AAD) par voie orale utilisables sans interféron⁵² ;
- étude portant sur des donneurs ou receveurs d'organes ou de sang ;
- étude épidémiologique décrivant la population infectée par le VHC ;
- évaluation non économique, ne mettant pas en regard simultanément des coûts et des résultats ;
- étude ne portant pas sur l'infection au VHC ;
- étude évaluant des interventions de prévention sans dépistage (ex : description ou présentation de résultats de programmes (par exemple, programme éducatif), de campagnes de sensibilisation, surveillance) ;
- étude sur la prise en charge de la maladie après diagnostic ;
- protocole d'étude sans présentation de résultat ;
- recommandations ;
- étude portant sur la vaccination ;
- doublon ;
- langue autre que français ou anglais ;
- autres : autres raisons d'exclusion (par exemple, étude de cas, fardeau de la maladie).

La sélection des articles s'est faite en deux étapes, sur titre et abstract, puis sur texte intégral, et par deux personnes. La sélection a été réalisée d'emblée sur texte intégral lorsque les résumés n'étaient pas disponibles et les titres des articles ambigus. En cas de désaccord entre les sélections effectuées par les deux personnes, une 3^e personne était chargée de lire et d'appliquer les critères de sélection sur la publication concernée.

⁵¹ Dont les données sont insuffisantes pour en faire l'analyse critique.

⁵² L'efficacité du dépistage étant déterminée notamment par les caractéristiques des traitements, le recours à des traitements à base d'interféron est trop éloigné des pratiques actuellement envisageables pour en tirer des conclusions transposables à la question posée. En effet, les nouveaux traitements étant à la fois plus coûteux et plus efficaces, les résultats fondés sur les traitements anciens ne peuvent pas être « automatiquement » transférés aux nouveaux traitements.

4. Résultats de la revue systématique de la littérature médico-économique

Deux types d'études sont présentés :

- les revues systématiques d'études médico-économiques (cf. section 4.1) ;
- les études médico-économiques originales non citées dans ces revues (cf. section 4.3).

Une étude française correspondant particulièrement à la question d'évaluation et financée par l'ANRS fait l'objet d'une présentation détaillée (57) (cf. section 4.2). Un échange avec les auteurs permettant d'éclaircir certains points méthodologiques a été effectué, et est reporté en annexe 3 du document.

4.1 Revues systématiques

La recherche de la littérature a permis d'identifier cinq revues systématiques de la littérature incluant des études d'efficacité de stratégies de dépistage. Une revue systématique, intégrant dix études sur le dépistage, publiées entre 1998 et 2008, a été rejetée, car toutes les études citées auraient été rejetées sur les critères de sélection des études originales, car n'intégrant pas les antiviraux d'action directe par voie orale comme traitement après dépistage (58).

L'étude de Hahné *et al.*, publiée en 2013 (59), a recherché les données de prévalence des infections à VHB et VHC et les études sur l'efficacité de leur dépistage en Europe. Il ressort de cette revue que les données de prévalence en population générale sont limitées⁵³. Concernant les études d'efficacité, la revue systématique a identifié 29 études publiées entre 1990 et 2012. Sur la base des données disponibles, au moins 23 auraient été exclues sur les critères de sélection des études originales, car portant exclusivement sur le VHB (n=11), n'incluant pas les traitements par les antiviraux d'action directe par voie orale (n=8) ou présentant uniquement un résultat sous forme de coût par cas dépisté (n=7). Parmi les études restantes, deux études ont été menées en population générale aux États-Unis⁵⁴. Une a conclu à l'inefficacité du dépistage en population générale et une a conclu à l'efficacité d'un dépistage ciblé sur une classe d'âge (cohorte née entre 1945 et 1970). Une étude sur le dépistage du VHC lors de la grossesse a conclu à son inefficacité. Trois études retenant le coût par QALY ont conclu à l'efficacité du dépistage chez les usagers de drogues par voie injectable. En synthèse, les auteurs ont conclu que seul le dépistage auprès des consommateurs de drogue par voie injectable avait fait la preuve de son efficacité en Europe, sous réserve de l'accès effectif au traitement après le diagnostic. Le traitement envisagé dans les études d'efficacité n'était pas précisé, mais il s'agit vraisemblablement de traitements injectables à base d'interféron, compte tenu des dates de publication des études (avant 2012).

⁵³ Elles n'ont en effet été identifiées que pour 13 des 34 pays étudiés. La prévalence variait de 0,4 % (Allemagne, Suède) à 5,2 % (Italie). Une étude a été identifiée dans le sud de la France, indiquant une prévalence de 1,3 % en 1997. Les auteurs ont recensé les données de prévalence parmi les donneurs de sang, généralement trois à quatre fois inférieure à celle de la population générale. La prévalence chez les femmes enceintes était, selon les pays, supérieure ou inférieure à celle de la population générale. Chez les usagers de drogues par voie injectable, la prévalence de l'infection à VHC était en moyenne 47 fois supérieure à celle de la population générale. Parmi les migrants, la prévalence de l'infection à VHC était en moyenne deux fois supérieure à celle de la population générale. Parmi les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, la prévalence de l'infection à VHC était en moyenne trois fois supérieure à celle de la population générale. Selon les auteurs, qui déploraient le manque de données solides sur la prévalence des infections à VHB et VHC, la France figurait plutôt en Europe parmi les pays à faible prévalence.

⁵⁴ Les auteurs ont retenu, comme population générale, des populations non sélectionnées ou sélectionnées par âge ou par un recours à des soins non spécialisés sans autre facteur d'exposition au VHC.

L'étude de Coretti *et al.*, publiée en 2015 (60), a recherché toutes les évaluations économiques de programmes de dépistage du VHC publiées dans la littérature ou produites par des agences d'évaluation des technologies de santé. Les auteurs ont retenu dix études, publiées entre 2008 et 2013, dont au moins huit auraient été exclues sur les critères de sélection des études originales, car n'intégrant pas les antiviraux d'action directe par voie orale. Dans une des deux études restantes, pour lesquelles le traitement n'est pas rapporté, les auteurs ont conclu à l'efficacité du dépistage ciblé sur une population née entre 1946 et 1970 aux États-Unis. L'autre étude a conclu à l'efficacité du dépistage chez les usagers de drogues par voie injectable et à l'inefficacité du dépistage d'une population subissant une intervention chirurgicale sans risque spécifique d'exposition au VHC. Compte tenu de la date de publication des deux études (2008 et 2012), il est peu probable que ces publications intègrent les traitements antiviraux d'action directe par voie orale.

L'étude de Geue *et al.*, publiée en 2015 (61), a recherché les différents types de modèles mobilisés dans la littérature pour évaluer l'efficacité du dépistage de l'infection à VHB ou VHC. Concernant l'hépatite C, les auteurs ont retenu 31 études, publiées entre 1998 et 2015, dont au moins 25 auraient été exclues sur les critères de sélection des études originales, car n'intégrant pas les antiviraux d'action directe par voie orale (n=17), présentant uniquement un résultat sous forme de coût par cas dépisté (n=6), portant sur les accidents d'exposition au sang (n=1) ou portant sur la transfusion ou le don d'organes (n=1). Parmi les études restantes, trois portaient sur le dépistage en population générale, auprès des femmes enceintes ou en fonction de l'âge, et les autres sur le dépistage de groupes de population à plus haut risque d'exposition au VHC (cf. Tableau 10). Selon les auteurs, les modèles avaient globalement une structure homogène, mais variaient sur les stratégies comparées, les valeurs des paramètres et la nature des résultats. L'efficacité du dépistage non ciblé sur un risque d'exposition au VHC était démontrée dans la plupart des études, sous réserve d'accéder aux traitements sans interféron (les plus récents), et à condition de cibler le dépistage sur les populations ayant la plus forte prévalence de l'infection à VHC (ciblage sur l'âge). Les résultats des études étaient très sensibles à la prévalence de l'infection dans la population testée et étaient également sensibles à la vitesse de progression de la maladie simulée dans la modélisation. Dans les études qui ont comparé le test rapide à un test de dépistage en laboratoire, le dépistage était plus efficace avec l'utilisation d'un test rapide, limitant les pertes de vue et améliorant l'accès au traitement.

Tableau 10. Synthèse des études retenues dans l'étude de Geue *et al.*, 2015 (61)

Référence	Population et pays	Stratégies comparées	Principaux résultats
Plunkett et Grobman, 2005 (62)	Femmes enceintes États-Unis	Pas de dépistage Dépistage en routine et traitement Dépistage, traitement et césarienne	Par rapport à l'absence de dépistage : dépistage en routine dominé dépistage puis césarienne : 1,7 million \$ / QALY
Singer et Younossi, 2001 (63)	Population consultant en médecine générale États-Unis	Pas de dépistage Dépistage Elisa puis PCR Dépistage PCR	Dépistage dominé
Tramarin <i>et al.</i> , 2008 (64)	UDI Individus consultant pour chirurgie Italie	Pas de dépistage Dépistage	Dépistage dominant chez les UDI Dépistage dominé en cas de chirurgie

Référence	Population et pays	Stratégies comparées	Principaux résultats
Miners <i>et al.</i> , 2014 (65)	Migrants du sous-continent indien consultant en médecine générale Royaume-Uni	Pas de dépistage Proposition de dépistage lors de la consultation	Dépistage : 23 200 £/QALY
Schackman <i>et al.</i> , 2015 (66)	UDI ne se déclarant pas positifs au VHC ou au VIH consultant en centre de traitement des addictions États-Unis	Pas de dépistage Orientation pour un dépistage VHC en laboratoire de ville Test rapide VHC sur site Test rapide VHC et VIH sur site Trois types de traitement (interféron + ribavirine, AAD + interféron, AAD sans interféron)	Si traitement sans interféron, Orientation vers laboratoire de ville : dominée Test rapide VHC : 27 100 \$/QALY Test rapide VHC + VIH : 64 300 \$/QALY
Wong <i>et al.</i> , 2015 (67)	Résidents canadiens 25-64 ans et 45-64 ans Canada	Pas de dépistage Dépistage et traitement par interféron + ribavirine Dépistage et traitement par AAD + interféron Dépistage et traitement par AAD sans interféron	25-64 ans, Dépistage et traitement par interféron + ribavirine : 38 117 \$/QALY Dépistage et traitement par AAD + interféron : 34 783 \$/QALY Dépistage et traitement par AAD sans interféron : dominé 45-64 ans, Dépistage et traitement par interféron + ribavirine : 34 359 \$/QALY Dépistage et traitement par AAD + interféron : 55 151 \$/QALY Dépistage et traitement par AAD sans interféron : 36 471 \$/QALY

L'étude de Coward *et al.*, publiée en 2016 (68), a recherché toutes les études d'évaluation économique comparant tout type de dépistage du VHC à un dépistage opportuniste ou à l'absence de dépistage. Les articles ont été regroupés en fonction des populations ciblées par le dépistage : usagers de drogues par voie injectable, haut-risque (tel que défini par les auteurs), prisonniers, femmes enceintes, cohorte d'âge, population générale, autres populations ; une publication pouvant être assimilée à plusieurs catégories selon les groupes comparés. Les auteurs ont identifié 30 études, publiées entre 1998 et 2016, dont au moins 24 auraient été exclues sur les critères de sélection des études originales, car n'intégrant pas les antiviraux d'action directe par voie orale (n=17) ou présentant uniquement un résultat sous forme de coût par cas dépisté (n=7). Parmi les études restantes, une portait sur les usagers de drogues et les patients consultant pour chirurgie, une les migrants de pays à forte prévalence, une les femmes enceintes, une les détenus, une les individus ciblés sur l'âge, une les patients consultant en médecine générale (cf. Tableau 11). L'étude réalisée chez les usagers de drogues a conclu à l'efficacité d'un dépistage ciblé, avec un haut niveau de qualité de l'étude ; les résultats étaient sensibles à la prévalence de l'infection et l'acceptabilité du traitement. Dans l'étude évaluant le dépistage d'individus selon leur âge, l'efficacité du dépistage était variable mais plutôt démontrée, et dépendait principalement du

recours au dépistage et de la prévalence ; les coûts étaient sensibles au traitement mis en œuvre. L'étude en population générale était de bonne qualité méthodologique, elle a conclu à l'efficacité du dépistage, mais sa date de publication (2001) indique qu'elle ne tient pas compte des AAD par voie orale (63). D'une façon générale, la prévalence est apparue comme la variable déterminante de l'efficacité, celle-ci étant d'autant mieux démontrée que la prévalence est forte dans le groupe dépisté. Aucune étude n'a intégré dans l'analyse le coût de la mise en œuvre du programme de dépistage. Les auteurs concluent l'analyse de la littérature en recommandant de considérer le dépistage sur cohorte d'âge, auprès des usagers de drogues et dans les populations à haut risque d'exposition au VHC.

Tableau 11. Synthèse des études retenues dans Coward. *et al.*, 2016 (68)

Référence	Population incluse	Stratégies comparées	Principaux résultats
Tramarin <i>et al.</i> , 2008 (64)	UDI Individus consultant pour chirurgie Italie	Pas de dépistage Dépistage	Dépistage dominant chez les UDI Dépistage dominé en cas de chirurgie
Miners <i>et al.</i> , 2014 (65)	Migrants du sous-continent indien consultant en médecine générale Royaume-Uni	Pas de dépistage Proposition de dépistage lors de la consultation	Dépistage : 23 200 £/QALY
Plunkett et Grobman, 2005 (62)	Femmes enceintes États-Unis	Pas de dépistage Dépistage en routine et traitement Dépistage, traitement et césarienne	Par rapport à l'absence de dépistage : dépistage en routine dominée dépistage puis césarienne : 1,7 million \$ / QALY
He <i>et al.</i> , 2016 (69)	Détenus États-Unis	Pas de dépistage Dépistage à l'entrée en fonction du risque d'exposition au VHC Dépistage régulier Traitement à partir de F2	Dépistage : 19 600 à 29 200 \$/QALY Augmentation nécessaire de 12,4% du budget santé en prison
Wong <i>et al.</i> , 2015 (67)	Résidents canadiens 25-64 ans et 45-64 ans Canada	Pas de dépistage Dépistage et traitement par interféron + ribavirine Dépistage et traitement par AAD + interféron Dépistage et traitement par AAD sans interféron	25-64 ans, Dépistage et traitement par interféron + ribavirine : 38 117 QALY Dépistage et traitement par AAD + interféron : 34 783 \$/QALY Dépistage et traitement par AAD sans interféron : dominé 45-64 ans, Dépistage et traitement par interféron + ribavirine : 34 359 \$/QALY Dépistage et traitement par AAD + interféron : 55 151 \$/QALY Dépistage et traitement par AAD sans interféron : 36 471 \$/QALY
Singer et Younossi, 2001 (63)	Population consultant en médecine générale Etats-Unis	Pas de dépistage Dépistage Elisa puis PCR Dépistage PCR	Dépistage dominé

4.2 Présentation détaillée de l'étude d'efficacité française

Une étude française financée par l'ANRS (57) évalue une question très proche de celle de la saisine, en comparant, sur un critère d'efficacité, le dépistage actuellement recommandé, soit le ciblage sur le niveau de risque d'exposition (S1), à d'autres stratégies :

- S2 : S1 + hommes de 18 à 59 ans ;
- S3 : S1 + hommes et femmes entre 40 et 59 ans ;
- S4 : S1 + hommes et femmes entre 40 et 80 ans ;
- Toute la population entre 18 et 80 ans.

Une fois l'individu dépisté, deux stratégies sont évaluées : traiter tous les individus, quel que soit le stade de fibrose, ou ne traiter que les individus au moins au stade de fibrose F2 (selon le score Métavir).

L'objectif de cette étude se situe parfaitement dans le champ de l'évaluation et justifie à ce titre d'y porter une attention particulière. L'évaluation se situant dans la perspective d'un dépistage suivi d'un traitement de tous les individus infectés, quel que soit le stade de fibrose, seule cette analyse est détaillée dans le rapport d'évaluation. Les résultats d'un dépistage suivi d'un traitement pour tous les patients ayant un score Métavir supérieur ou égal à F2 sont néanmoins présentés pour information.

Les principales caractéristiques méthodologiques de l'étude sont détaillées ci-dessous.

4.2.1 Choix structurants de l'analyse

► Type d'analyse

L'analyse repose sur une analyse coût-utilité fondée sur la durée de vie ajustée sur la qualité (QALY). Les auteurs ont considéré qu'une stratégie était efficace si elle était associée à un coût marginal par QALY inférieur à trois fois le PIB par habitant, soit 98 400 € selon les auteurs, et très efficace si elle était associée à un coût marginal par QALY inférieur à une fois le PIB par habitant, soit 32 800 € selon les auteurs, en référence à la commission de l'OMS sur la macro-économie et la santé.

D'autres résultats sont produits sous la forme d'une analyse coût-conséquences :

- la prévalence de l'infection à VHC dans la population non diagnostiquée un an après le dépistage ;
- l'incidence cumulée de la cirrhose, de la cirrhose décompensée, de l'hépatocarcinome et des décès liés au foie.

► Perspective

La perspective retenue est sociétale modifiée, c'est-à-dire excluant les coûts indirects, en référence aux recommandations de la HAS.

► Horizon temporel

Le modèle repose sur un horizon temporel à 50 ans.

Les coûts et les résultats sont actualisés au taux de 4 % pendant 30 ans pour décroître ensuite de 4 % à 2 %, en référence aux recommandations de la HAS.

► La population d'analyse

La population d'analyse correspond à la population générale en France, âgée de 18 à 80 ans, sans diagnostic connu d'infection à VHC.

Les caractéristiques de cette population ont été définies à partir d'une étude nationale de séroprévalence réalisée en 2004 (11). La prévalence de l'infection tient compte de deux

niveaux de risque d'exposition, faible ou élevé. Le risque d'exposition est qualifié d'élevé lorsque l'individu a l'une des caractéristiques suivantes :

- ayant reçu une transfusion de sang ou de produits sanguins avant 1992 ;
- ayant subi des examens endoscopiques avec biopsie ;
- ayant eu des examens radiologiques invasifs ;
- étant hémophile ;
- étant dialysé chronique ;
- ayant eu une greffe d'organes ;
- ayant eu des séances d'acupuncture ;
- ayant eu des séances de mésothérapie ;
- ayant eu des séances de sclérose de varices ;
- ayant eu un tatouage ;
- ayant eu un piercing (sauf oreilles) ;
- s'étant injecté une drogue par voie intraveineuse au moins une fois dans sa vie ;
- ayant séjourné en prison ;
- nés dans un pays de forte endémicité pour le VHC ;
- ayant eu des soins dans un pays de forte endémicité pour le VHC.

Tableau 12. Caractéristiques de la population de l'étude, d'après Deuffic-Burban *et al.*, 2018 (57)

	Répartition par genre et âge (%)	Proportion d'individus à haut risque d'exposition (%)	Proportion d'individus à ARN-VHC positif		Répartition des individus à ARN VHC positif dans la population
			Haut risque d'exposition	Bas risque d'exposition	
Hommes					
18-39	20,78	39,80	0,173	0,188	16,25
40-59	17,29	68,50	0,131	0,165	10,52
60-80	10,64	73,30	0,212	0,921	18,34
Femmes					
18-39	20,75	52,10	0,030	0,003	1,52
40-59	17,50	79,30	0,219	0,073	14,11
60-80	13,05	83,20	0,775	0,299	39,26
Total	100,00				100,00

► Stratégies comparées

Cinq stratégies sont comparées :

- S1 : ciblage sur les niveaux de risque d'exposition.

Dans cette stratégie, les auteurs font l'hypothèse que les individus sont testés (taux de dépistage) comme dans l'étude française de 2004 (11), soit entre 4 et 18 % pour les individus à bas risque et entre 10 et 19 % pour les individus à haut risque, en fonction du sexe et de la classe d'âge ;

- S2 : S1 + hommes de 18 à 59 ans ;
- S3 : S1 + hommes et femmes entre 40 et 59 ans ;
- S4 : S1 + hommes et femmes entre 40 et 80 ans ;
- S5 : toute la population entre 18 et 80 ans.

Dans ces stratégies, les auteurs font l'hypothèse que 50 % des individus ciblés sont testés, quel que soit le niveau de risque d'exposition.

Pour chaque stratégie, deux modalités de traitement sont simulées : soit un traitement pour les patients étant au moins au stade de fibrose hépatique F2 selon le score Métavir, soit un traitement pour tous les patients, quel que soit le stade de leur maladie.

4.2.2 Modélisation

► Population simulée

La population de l'étude correspond à la population générale française âgée de 18 à 80 ans sans diagnostic connu d'infection à VHC. À partir des caractéristiques de la population générale, les auteurs ont estimé la répartition des personnes infectées dans les différents états de santé du modèle, correspondant au score Métavir de fibrose et de cirrhose (de F0 à F4) et à la cirrhose décompensée la première année ou les années suivantes. Pour estimer cette répartition, les auteurs ont intégré la consommation d'alcool, en simulant une progression plus forte de la maladie hépatique à partir d'une consommation supérieure à 50 g d'alcool par jour et en tenant compte de la proportion des individus consommateurs de plus de 50 g d'alcool par jour selon l'âge et le sexe dans la population infectée.

► Structure du modèle

Le modèle est composé de deux modules :

- un arbre de décision qui permet de répartir la population dans les différents états de santé en fonction des stratégies de dépistage évaluées, en tenant compte du sexe, de l'âge, du niveau de risque, de l'infection et donc de la classification comme dépisté ou non dépisté, et de la consommation d'alcool ;
- un modèle à états de santé, qui simule la progression des individus dans la maladie chronique (progression dans les stades Métavir, complications et décès).

Les cycles du modèle à états de santé sont d'une durée d'1 an.

► Estimation des probabilités de transition

Les probabilités de transition estimées pour la modélisation sont fondées sur les données de la littérature et concernent :

La probabilité d'être testé selon la stratégie simulée

- Si le dépistage cible les individus sur leur niveau de risque d'exposition, la population est dépistée selon les taux observés en 2004 en France (11), soit de 4 à 18 % selon l'âge et le sexe pour les individus sans facteur de risque, et de 10 à 19 % selon l'âge et le sexe pour les individus avec facteur de risque.
- Si le dépistage porte sur la population générale (stratégies évaluées), alors les auteurs font l'hypothèse que 50 % de la population ciblée est effectivement dépistée.

L'évolution des individus dans le modèle

- Pour les individus avec hépatite C chronique, elle dépend de l'âge, du sexe et de la consommation d'alcool de l'individu. L'évolution d'un état de santé à l'autre est constante au cours du temps pour les stades de fibrose F0 à F4 (la probabilité annuelle de passer de F0 à F1 est la même que celle de F3 à F4 à âge, sexe et consommation d'alcool égaux) ; les transitions du stade F4 vers les complications varient selon les complications.

- Les individus qui obtiennent une réponse virologique soutenue (traitement efficace et infection guérie) dans les stades de fibrose F0-F3 n'évoluent plus dans le modèle et restent au même stade de fibrose jusqu'au décès ; à partir du stade F4, les individus guéris d'un point de vue virologique continuent à évoluer dans la maladie hépatique mais avec un risque plus faible en cas de cirrhose compensée, au même risque en cas de cirrhose décompensée, par rapport aux individus non guéris.

La réponse virologique à la suite du traitement

- Elle dépend du stade de la maladie (95 % au stade F0-F4 vs 85 % en cas de cirrhose décompensée).

Le risque de décès

- Il inclut un risque de décès par mortalité générale, dépendant de l'âge et du sexe. Il a été estimé à partir des tables de mortalité de la population française (données de l'Insee, 2014) et est supposé identique pour chaque état du modèle.
- Un risque de décès par mortalité spécifique est en outre estimé pour les états de santé de cirrhose et de complications.

► Validation du modèle

La validation du modèle n'est pas présentée dans la publication.

4.2.3 Valorisation des résultats de santé

Les données sont issues pour partie d'une étude menée en France auprès de patients suivis en service d'hépatologie. Les scores d'utilité sont valorisés à partir des préférences françaises en population générale.

Les valeurs sont présentées dans le Tableau 13 ci-dessous.

Tableau 13. Scores de préférence en analyse de référence d'après Deuffic-Burban *et al.*, 2018 (57)

État de santé	Valeur d'utilité	Source
Fibrose ≤ F2 avant traitement	0,82	Schwarzinger <i>et al.</i> , 2015 (70)
Fibrose F3-F4 avant traitement	0,76	Schwarzinger <i>et al.</i> , 2015 (70)
Cirrhose décompensée	0,60	Schwarzinger <i>et al.</i> , 2015 ; Pol <i>et al.</i> , 2015 (70, 71)
Carcinome hépatocellulaire	0,60	Schwarzinger <i>et al.</i> , 2015 ; Pol <i>et al.</i> , 2015 (70, 71)
Greffe 1 ^{re} année	0,55	Schwarzinger <i>et al.</i> , 2015 ; Pol <i>et al.</i> , 2015 (70, 71)
Greffe années suivantes	0,82	Schwarzinger <i>et al.</i> , 2015 ; Pol <i>et al.</i> , 2015 (70, 71)
F0-F1 après RVS	0,95	Hypothèse
F2-F4 après RVS	0,85	Hypothèse

RVS : réponse virologique soutenue

4.2.4 Valorisation des coûts

L'analyse inclut les coûts médicaux directs, qui se décomposent comme suit :

► Coût du dépistage

Ce coût inclut la recherche des anticorps anti-VHC et, en cas de test positif, un second test de recherche des anticorps et un test de recherche d'ARN.

► Coût du traitement médicamenteux

Ce coût est estimé à 28 730 € pour 12 semaines de traitement, auquel s'ajoutent 12 semaines de traitement par ribavirine pour les patients avec cirrhose décompensée (soit 29 615 €).

Aucun coût n'est associé aux événements indésirables associés au traitement dans l'analyse de référence, mais ce choix est testé en analyse de sensibilité, en ajoutant le coût de la transfusion en cas d'anémie sévère lors de l'initiation du traitement par ribavirine.

► Coûts ambulatoires de suivi de l'infection et prise en charge des complications

Le coût est estimé à partir de l'étude rétrospective des dossiers de 128 patients ayant consulté un médecin dans un centre de référence de l'AP-HP en 2011 (suivi de 2,4 patients-années)

Ce coût varie selon que le patient n'a jamais été traité ou est en échec de traitement.

Le coût de suivi de l'infection a été reconstitué à partir des recommandations.

► Coûts hospitaliers de suivi de l'infection et prise en charge des complications

Le coût est estimé à travers le PMSI pour les années 2008-2010, à partir de 49 391 patients suivis 3 ans.

Ce coût varie selon que l'individu décède à l'hôpital ou ne décède pas.

4.2.5 Exploration de l'incertitude

L'incertitude a été explorée à travers des analyses de sensibilité univariées, des analyses en scénarios et une analyse de sensibilité probabiliste.

► Analyses de sensibilité univariées

L'analyse univariée a été réalisée en faisant varier de +/- 20 % les valeurs des paramètres jugés par les auteurs comme susceptibles de modifier les conclusions, soit :

- la proportion d'individus à haut risque ;
- la positivité du test à ARN ;
- la consommation excessive d'alcool ;
- la proportion d'individus actuellement dépistés ;
- le rythme de progression de la maladie ;
- les coûts associés aux états de santé ;
- les coûts des tests de dépistage ;
- le coût de suivi ;
- le coût de traitement ;
- les utilités associées aux états de santé.

En outre, les auteurs ont fait varier la part d'individus dépistés au cours des nouvelles stratégies évaluées de 20 à 100 %, la proportion de la population ciblée qui accède au traitement de 50 à 100 % et l'efficacité du traitement de +/-5 %.

► Analyses en scénario

Plusieurs analyses ont été réalisées :

- modifier le jeu des valeurs d'utilité en intégrant un jeu de données canadiennes ;
- modifier la distribution de la population pour ajuster la part des individus infectés non diagnostiqués sur l'âge et le sexe telle que décrite par Brouard *et al.* (31) ;
- intégrer le coût du traitement des anémies sévères induites par le traitement par ribavirine, soit 2 564 € pour 0,3 % des patients traités par ribavirine ;
- intégrer un retard au traitement d'1 an après le diagnostic pour tous les individus dépistés comme positifs ;
- intégrer simultanément un accès au traitement de 100 % des individus infectés et une augmentation du coût des tests de dépistage de 20 % ;
- ne pas valoriser les gains d'utilité associés à la réponse virologique soutenue.

► Analyse de sensibilité probabiliste

Dans cette analyse, 1 000 simulations sont réalisées au cours desquelles les valeurs de l'ensemble des paramètres sont tirées au sort dans un ensemble suivant une loi de distribution préalablement définie.

4.2.6 Résultats de l'étude

Les résultats de l'analyse de référence, si les patients diagnostiqués sont traités quel que soit le stade de fibrose au moment du diagnostic, sont présentés ci-dessous.

Tableau 14. Résultats de l'analyse de référence de l'étude

Stratégie	Coûts (€)	QALY	RDCR (€)
S1 (ciblage sur les populations selon le niveau de risque d'exposition), situation de référence	77,26	21,308202	-
S3 : S1 + hommes et femmes entre 40 et 59 ans	79,45	21,308268	Dominée*
S2 : S1 + hommes de 18 à 59 ans	80,16	21,308336	Dominée*
S4 : S1 + hommes et femmes entre 40 et 80 ans	81,78	21,308413	21 400
S5 : toute la population entre 18 et 80 ans	84,92	21,308514	31 100

QALY : année de vie ajustée sur la qualité de vie ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat

* dominée au sens de la dominance étendue

Tableau 15. Résultats de l'analyse de référence de l'étude en années de vie (communication des auteurs)

Stratégie	Coûts (€)	Années de vie	RDCR (€)
S1 (ciblage sur les populations selon le niveau de risque d'exposition), situation de référence	77,26	21,312397	-
S3 : S1 + hommes et femmes entre 40 et 59 ans	79,45	21,312441	Dominée*
S2 : S1 + hommes de 18 à 59 ans	80,16	21,312442	Dominée*
S4 : S1 + hommes et femmes entre 40 et 80 ans	81,78	21,312543	30 959
S5 : toute la population entre 18 et 80 ans	84,92	21,312558	209 333

RDCR : ratio différentiel coût-résultat

* dominée au sens de la dominance étendue

À titre d'information, lorsque le traitement est initié uniquement chez les patients ayant un score Métavir supérieur ou égal à F2, les résultats sont les suivants :

Tableau 16. Résultats pour l'initiation du traitement à partir d'un score Métavir F2

Stratégie	Coûts (€)	QALY	RDCR (€)
S1 (ciblage sur les populations selon le niveau de risque d'exposition), situation de référence	66,69	21,306358	-
S3 : S1 + hommes et femmes entre 40 et 59 ans	68,78	21,306403	Dominée*
S2 : S1 + hommes de 18 à 59 ans	69,09	21,306404	Dominée*
S4 : S1 + hommes et femmes entre 40 et 80 ans	70,98	21,306520	26 100
S5 : toute la population entre 18 et 80 ans	73,57	21,306538	147 200

QALY : année de vie ajustée sur la qualité de vie ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat

* dominée au sens de la dominance étendue

Tableau 17. Résultats pour l'initiation du traitement à partir d'un score Métavir F2 en années de vie (communication des auteurs)

Stratégie	Coûts (€)	Années de vie	RDCR (€)
S1 (ciblage sur les populations selon le niveau de risque d'exposition), situation de référence	66,69	21,312397	-
S3 : S1 + hommes et femmes entre 40 et 59 ans	68,78	21,312441	Dominée*
S2 : S1 + hommes de 18 à 59 ans	69,09	21,312442	Dominée*
S4 : S1 + hommes et femmes entre 40 et 80 ans	70,92	21,312543	28 973
S5 : toute la population entre 18 et 80 ans	73,57	21,312558	176 667

RDCR : ratio différentiel coût-résultat

* dominée au sens de la dominance étendue

Les résultats des analyses de sensibilité de l'analyse de référence sont présentés ci-dessous.

Tableau 18. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe univariée

Analyse déterministe	RDCR (€)				
	S1	S2	S3	S4	S5
Proportion de la population à haut risque - 20 %	-	Dominée*	Dominée*	20 500	21 300
Proportion de la population à haut risque + 20 %	-	22 100	Dominée*	23 100	31 300
Proportion de tests à ARN positifs - 20 %	-	26 000	Dominée*	26 200	37 400
Proportion de tests à ARN positifs + 20 %	-	18 700	Dominée*	18 900	27 200
Proportion de consommateurs excessifs	-	Dominée*	Dominée*	22 400	31 400

Analyse déterministe	RDCR (€)				
d'alcool - 20 %					
Proportion de consommateurs excessifs d'alcool + 20 %	-	Dominée*	Dominée*	20 500	31 000
Proportion d'individus dépistés sur facteurs de risque (S1) - 20 %	-	Dominée*	Dominée*	21 600	31 400
Proportion d'individus dépistés sur facteurs de risque (S1) + 20 %	-	Dominée*	Dominée*	21 000	31 100
Proportion d'individus dépistés dans la population ciblée dans les stratégies évaluées (S2-S5) 20 %	-	Dominée*	Dominée*	16 800	24 400
Proportion d'individus dépistés dans la population ciblée dans les stratégies évaluées (S2-S5) 100 %	-	21 600	Dominée*	22 600	31 500
Proportion d'individus initiant un traitement après dépistage positif 50 %	-	21 900	Dominée*	27 700	31 600
Probabilité de progression de la maladie hépatique - 20 %	-	24 400	Dominée*	28 400	33 900
Probabilité de progression de la maladie hépatique + 20 %	-	Dominée*	Dominée*	18 500	28 900
Coûts des états de santé - 20 %	-	Dominée*	Dominée*	22 100	31 500
Coûts des états de santé + 20 %	-	Dominée*	Dominée*	20 700	30 800
Coût du dépistage - 20 %	-	Dominée*	Dominée*	17 600	25 900
Coût du dépistage + 20 %	-	Dominée*	Dominée*	25 200	36 300
Coût du suivi (hors traitement) - 20 %	-	Dominée*	Dominée*	21 400	31 200
Coût du suivi (hors traitement) +20 %	-	Dominée*	Dominée*	21 500	31 200
Coût du traitement - 20 %	-	Dominée*	Dominée*	20 200	29 700
Coût du traitement + 20 %	-	Dominée*	Dominée*	22 600	32 600
Utilités associées aux états de santé - 20 %	-	23 200	Dominée*	26 100	32 700
Utilités associées aux états de santé - 20 %	-	Dominée*	Dominée*	19 200	29 900
Efficacité du traitement - 5 %	-	Dominée*	Dominée*	22 900	32 900
Efficacité du traitement + 5 %	-	Dominée*	Dominée*	20 100	29 500

* dominée au sens de la dominance étendue

Tableau 19. Résultats des analyses en scénario

Scénario	RDCR (€)				
	S1	S2	S3	S4	S5
Modifier la distribution de la population pour ajuster la part des individus infectés non diagnostiqués sur l'âge et le sexe telle que décrite par Brouard <i>et al.</i> (31)	-	Dominée*	Dominée*	23 200	54 200

Scénario	RDCR (€)				
Valorisation du traitement de l'anémie sévère induite par la ribavirine	-	Dominée*	Dominée*	21 400	31 100
Intégrer simultanément un accès au traitement de 100 % des individus infectés et une augmentation du coût des tests de dépistage de 20 %	Données non publiées				36 700
Modifier le jeu des valeurs d'utilité en intégrant un jeu de données canadiennes	-	Dominée*	Dominée*	25 400	59 200
Ne pas valoriser les gains d'utilité associés à la réponse virologique soutenue	-	Dominée*	Dominée*	37 400	149 500
Intégrer un retard au traitement d'un an après le diagnostic pour tous les individus dépistés comme positifs	-	32 800	Dominée*	Dominée*	279 300

L'analyse de sensibilité probabiliste indique que le RDCR de la stratégie de dépistage universelle (S5, dépistage de toute la population âgée de 18 à 80 ans) a une probabilité de 24 % d'être inférieure à 32 800 € et une probabilité de 68 % d'être inférieure à 98 400 €.

Jusqu'à une disposition à payer pour un QALY d'environ 30 000 €/QALY, la stratégie fondée sur les facteurs de risque (S1) a la plus forte probabilité d'être la plus efficace. Entre environ 30 000 et 60 000 €/QALY, la stratégie ciblant tous les individus âgés de 40 à 80 ans (S4) a la plus forte probabilité d'être la plus efficace. Au-delà d'environ 60 000 €/QALY, la stratégie universelle (S5) a la plus forte probabilité d'être la plus efficace.

4.2.7 Discussion des résultats par les auteurs

Les auteurs concluent que la stratégie actuellement recommandée, fondée sur le dépistage des individus ayant des facteurs de risque, est la moins efficace et la moins coûteuse des stratégies comparées. Ils concluent à l'efficacité du dépistage universel (toute la population âgée de 18 à 80 ans), sous réserve de traiter tous les patients, quel que soit le stade de fibrose, dès le diagnostic.

Les auteurs indiquent les limites suivantes de leur étude : la multiplicité des sources mobilisées pour alimenter le modèle ; les données limitées pour estimer l'utilité associée à la guérison virologique ; l'hypothèse d'accès systématique au traitement de tous les patients dépistés comme positifs ; l'ancienneté des données de séroprévalence ; la méconnaissance du prix réel des traitements ; l'absence d'impact de la guérison virologique sur les comorbidités et les infections d'autres individus.

4.3 Autres publications originales postérieures aux revues systématiques

Après application des critères d'exclusion sur les titres et résumés (*abstracts*) des articles identifiés dans les différentes bases de données, parmi les 989 publications identifiées, 144 articles ont été retenus pour une revue des textes entiers. Parmi ces 144 articles, sept ont été inclus, extraits et analysés (Figure 1).

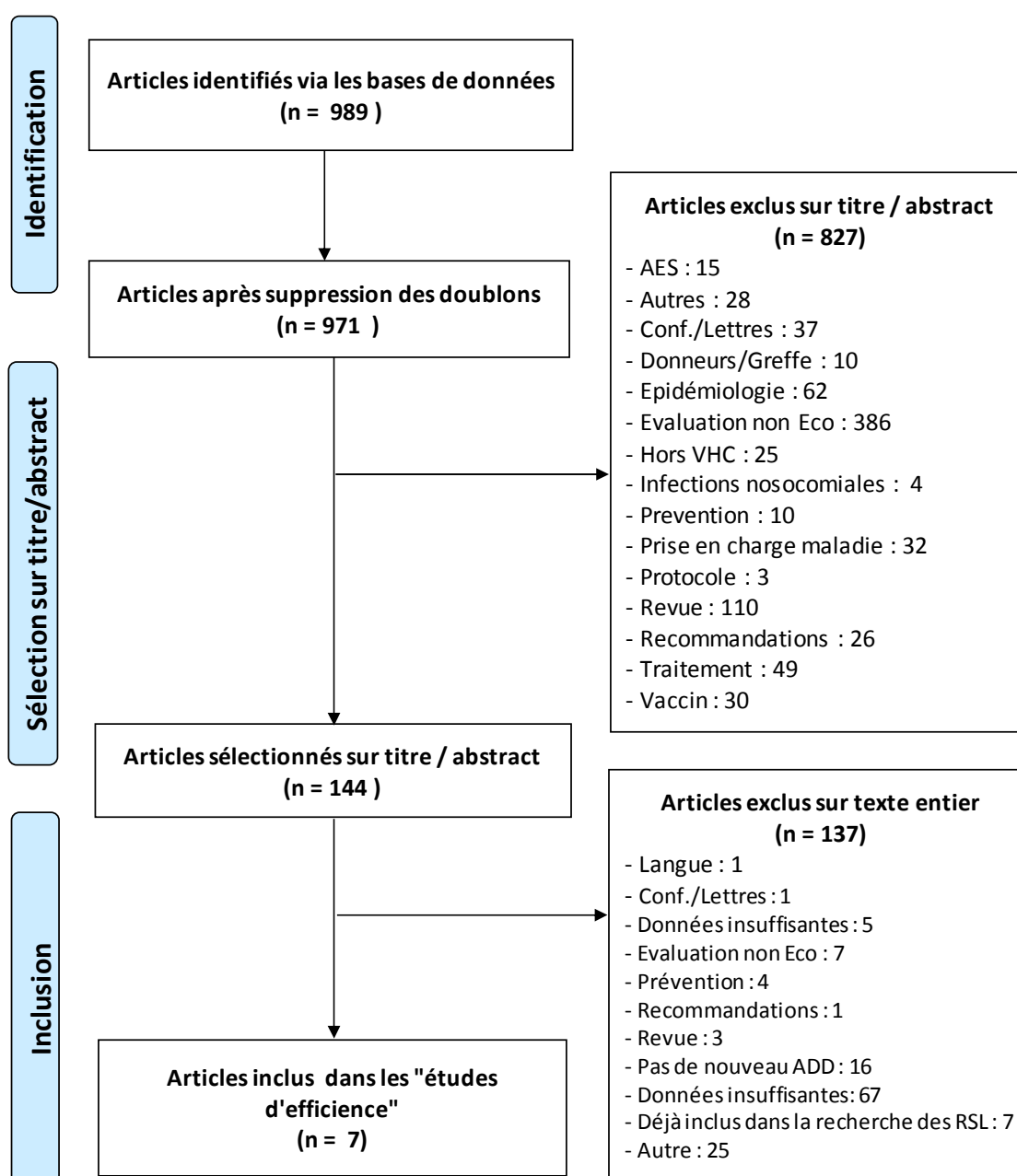
Les études ont été majoritairement exclues pour les raisons suivantes : évaluations non économiques (pas de mise en regard des coûts et des résultats ; ex : études de perfor-

mances de diagnostics, de modalités de dépistage, etc.) (n=393), revues (n=113), données insuffisantes pour être analysées (ex : poster, *abstract*) (n=67), études épidémiologiques (descriptif de la population VHC) (n=62).

Sept études ont été exclues, car déjà citées dans la recherche portant sur les revues systématiques de la littérature.

La veille bibliographique menée jusqu'en juin 2019 n'a pas permis d'identifier de nouvelles publications pertinentes sur base des critères d'inclusion et d'exclusion mentionnés.

Figure 1. PRISMA Diagramme



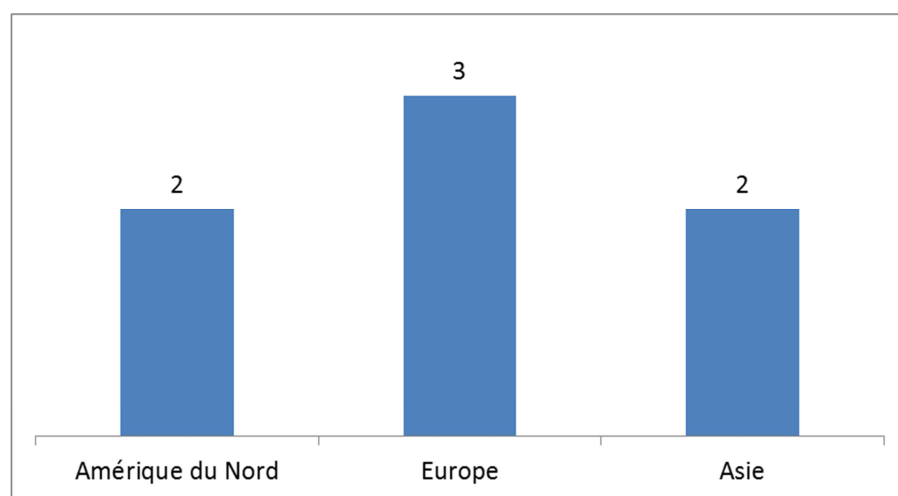
4.3.1 Dates de publication

Compte tenu de la restriction portant sur les nouveaux AAD comme critère de sélection, tous les articles ont été publiés entre 2016 et 2018, à l'exception de Schackman *et al.* (66) qui a été publié en 2015, et qui intégrait une analyse complémentaire avec sofosbuvir en appliquant certaines hypothèses d'efficacité et de prix.

4.3.2 Pays

Les évaluations médico-économiques ont été réalisées dans cinq pays et trois continents différents (Figure 2) : États-Unis (n=2), Royaume-Uni (n=2), Corée du Sud (n=1), France (n=1) et Liban (n=1).

Figure 2. Répartition des publications selon les continents



4.3.3 Liens d'intérêt et financement

Dans plus de 70 % des publications (n=5/7), l'étude a été financée directement par une société privée fabriquant ou commercialisant un AAD, et dans plus de 85 % (n=6/7), au moins un des auteurs avait un lien d'intérêt avec une de ces sociétés (*cf.* Tableau 20). Au final, seule la publication par Schackman *et al.* de 2015 (66) ne présente aucun lien d'intérêt, mais n'inclut pas directement un AAD dans son analyse de référence (uniquement en analyse exploratoire sous certaines hypothèses d'efficacité et de prix).

Tableau 20. Liens d'intérêt des auteurs

Conflit d'intérêt	# articles	Référence	Société en conflit (finançant directement l'étude)
Société privée commercialisant un AAD	N=5	Abou Rached <i>et al.</i> , 2018 (72) Ethgen <i>et al.</i> , 2017 (73) Linthicum <i>et al.</i> , 2016 (74)	AbbVie - Maviret® (glécaprévir/pibrentasvir), Viekirax® (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir)
		Kim <i>et al.</i> , 2017 (75)	Bristol-Myers Squibb (BMS) - Daklinza® (daclatasvir)
		Martin <i>et al.</i> , 2016* (76)	Gilead - Epclusa® (sofosbuvir/velpatasvir), Harvoni® (sofosbuvir/lédipasvir), Sovaldi® (sofosbuvir), Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir)
Pas de lien	N=2	Selvapatt <i>et al.</i> , 2017**(77)	Conseil de recherche biomédicale au

d'intérêt direct		département d'hépatologie du Collège impérial
	Schackman <i>et al.</i> , 2015 (66)	<i>National Institute on Drug Abuse</i> <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i> <i>National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network</i>

* Les auteurs ont déclaré des conflits personnels avec les sociétés AbbVie et Janssen (Olysio® (siméprévir)).

** Les auteurs ont déclaré des conflits personnels avec les sociétés BMS, Gilead, Janssen et MSD (Zepatier® (elbasvir/grazoprévir)).

4.3.4 Choix structurants

► Type d'analyse

Les analyses étaient majoritairement de type coût-utilité (QALY) (n=6/7). Une étude était de type coût-efficacité (72) et comparait les stratégies de dépistage en termes d'années de vie gagnées avec une réponse virologique soutenue (RVS) après 12 semaines de traitement. Linthicum *et al.*, 2016 (74), présentait, en complément des résultats en termes de ratio différentiel coût-résultats (RDCR en coût par QALY), des résultats en termes de bénéfice monétaire net (BMN) en supposant une disposition à payer (DAP) de 150 000 \$/QALY aux États-Unis.

Tableau 21. Type d'analyse

Perspective	Résultats	# articles	Référence
Coût-utilité	QALY	N=6	Ethgen <i>et al.</i> , 2017 (73), Kim <i>et al.</i> , 2017 (75), Linthicum <i>et al.</i> , 2016 (74)*; Martin <i>et al.</i> , 2016 (76), Selvapatt <i>et al.</i> , 2017 (77), Schackman <i>et al.</i> , 2015 (66)
Coût-efficacité	AdV en RVS12	N=1	Abou Rached <i>et al.</i> , 2018 (72)

AdV : année de vie ; QALY (année de vie pondérée par la qualité, *quality-adjusted life year* ; RVS12 : réponse virologique soutenue à 12 semaines

* À noter que la publication par Linthicum *et al.* de 2016 proposait une présentation en termes de bénéfice monétaire net (BMN, ou en anglais « net social value » dans le texte), défini avec la formule suivante : $BMN = DAP \times \text{Bénéfices} - \text{Coût}$; avec DAP, la disposition à payer américaine supposée à 150 000 \$, les bénéfices représentant le nombre de QALY, et les coûts, la prise en charge financière totale mesurée comme la somme des coûts de traitement, des coûts de dépistage et des autres dépenses médicales.

► Perspective

Dans l'ensemble des études, la perspective était celle du système de santé. Les appellations (en anglais) et leur signification étaient variables en fonction des auteurs (cf. Tableau 22).

Tableau 22. Perspectives reportées par les auteurs

Perspective	# articles	Référence
Système de santé (<i>Healthcare system</i> OU <i>National health</i> OU <i>Healthcare payer</i>)	N=7	Abou Rached <i>et al.</i> , 2018 (72), Ethgen <i>et al.</i> , 2017 (73), Kim <i>et al.</i> , 2017 (75), Linthicum <i>et al.</i> , 2016 (74), Martin <i>et al.</i> , 2016 (76), Selvapatt <i>et al.</i> , 2017 (77), Schackman <i>et al.</i> , 2015 (66)

► Horizon temporel et taux d'actualisation

Quatre études ont considéré un horizon temporel à vie entière et trois études un horizon de 20 ans (cf. Tableau 23).

L'ensemble des études ont intégré une actualisation et supposaient un taux identique pour les coûts et les résultats.

Tableau 23. Horizon temporel et taux d'actualisation

Horizon temporel	Référence	Taux d'actualisation*
20 ans	Abou Rached <i>et al.</i> , 2018 (72)**	Non précisé***
	Ethgen <i>et al.</i> , 2017 (73)	4 %
	Linthicum <i>et al.</i> , 2016 (74)	3 %
Vie entière	Kim <i>et al.</i> , 2017 (75)	5 %
	Martin <i>et al.</i> , 2016 (76)****	3,5 %
	Selvapatt <i>et al.</i> , 2017 (77)	3,5 %
	Schackman <i>et al.</i> , 2015 (66)****	3 %

* Supposé identique pour les coûts et les résultats de santé.

** Les auteurs précisent que le modèle a été utilisé pour évaluer les coûts de traitement et les résultats sur la vie entière des patients : « *A Markov model simulating chronic HCV progression was used to estimate disease treatment costs and hepatic outcomes over patients' lifetimes* ». Cependant, l'ensemble des résultats sont présentés à 20 ans (entre 2016 et 2036, comme dans le modèle français d'Ethgen *et al.* de 2017 (73)).

*** Les auteurs précisent uniquement que le taux d'actualisation varie entre 0 % et 5 % en analyses de sensibilité.

**** Horizon temporel à vie entière supposé avec un âge maximal de 100 ans

► Population d'analyse

Les études portaient sur deux types de populations principales ; la population générale (en fonction de tranches d'âge ; n=3/7) et les populations à risque plus élevé d'exposition (n=3/7) (cf. Tableau 24).

Une seule étude (74) incluait à la fois la population générale (en distinguant les adultes nés avant 1992 et la population globale), et les populations à risque plus élevé d'exposition (dont les usagers de drogues injectables et les HSH VIH positifs).

Tableau 24. Type de population d'analyse

Population	Référence	Caractéristiques
Population générale	Abou Rached <i>et al.</i> , 2018 (72) Ethgen <i>et al.</i> , 2017 (73)	18-39 ans
		40-80 ans (« <i>baby-boomers</i> »)
	Kim <i>et al.</i> , 2017 (75)	40-49 ans
		50-59 ans
		60-69 ans
	Linthicum <i>et al.</i> , 2016 (74)	Tous les adultes
Adultes nés avant 1992 (corresponds à l'apparition des tests de dépistage du VHC)		
Usagers de drogues IV		
Population à risque		HSH VIH+

Population	Référence	Caractéristiques
plus élevé d'exposition	Martin <i>et al.</i> , 2016 (76)	Détenus
	Selvapatt <i>et al.</i> , 2017 (77)	Usagers de drogues IV
	Schackman <i>et al.</i> , 2015 (66)	Population fréquentant un centre de traitement de l'addiction (alcoolisme, toxicomanie)

HSH : hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes ; IV : intraveineuse ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

► Stratégies comparées

Pour rappel, la stratégie de dépistage de l'infection par le VHC actuellement recommandée en France est ciblée sur les facteurs de risque de contamination auprès des populations dans lesquelles le taux de prévalence de l'infection au VHC dépasse 2 % (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé – Anaes, 2001 (43)), et en particulier : les personnes ayant utilisé une drogue par voie intraveineuse ou *per nasale*, les partenaires sexuels des personnes atteintes d'hépatite chronique C, les personnes incarcérées et les patients séro-positifs pour le VIH ou porteurs du VHB.

Seule l'étude par Linthicum *et al.* de 2016 (74) se rapproche de la problématique française, à savoir évaluer l'efficacité de la stratégie de dépistage actuelle par rapport à une extension de la stratégie de dépistage du VHC, tels que repris dans le Tableau 25 ci-dessous.

En effet, cette étude évaluait l'impact de stratégies de dépistage sur des populations ciblées (usagers de drogues, HSH co-infectés VIH), *versus* par groupe d'âge (nés avant 1992, incluant environ 40 % de « *baby-boomers* »⁵⁵), *versus* la population générale (stratégie universelle).

Parmi les autres publications (cf. Tableau 26) :

- deux études comparaient différents taux de dépistage dans la population générale (72, 73)⁵⁶ ;
- deux études comparaient le dépistage universel par rapport à l'absence de dépistage (75, 77) ;
- une étude portait uniquement sur les personnes incarcérées en modélisant différents programmes de dépistage dans les centres de détention (76) ;
- une étude considérait les usagers de drogues dans un centre de traitement de l'addiction (66).

Tableau 25. Recommandations de dépistage du VHC en France

Recommandations	Stratégie de dépistage
Anaes, 2001 (stratégie actuelle) (43)	Population à risque élevé d'exposition : prévalence > 2 %*
ANRS-AFEF, 2014 (1)	Population à risque élevé d'exposition : prévalence > 2 %* + Hommes âgés de 18 à 60 ans + Femmes enceintes

⁵⁵ Aux États-Unis, comme en France, les « *baby-boomers* » ont une prévalence du VHC supérieure à la moyenne de la population générale.

⁵⁶ Les similitudes entre ces deux publications peuvent s'expliquer par le fait qu'elles ont été toutes les deux financées et produites par Abbvie, ainsi que par des auteurs communs, à savoir Ethgen O. et Sanchez-Gonzalez Y. (Ethgen O. étant le propriétaire du groupe de Conseil SERFAN Innovation qui a développé la modélisation et l'étude pour Abbvie).

Recommandations	Stratégie de dépistage
AFEF, 2018 (49)	Population générale

AFEF : Association française pour l'étude du foie ; Anaes : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé ; ANRS : Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales.

* Recommandations actuelles du dépistage ciblé du VHC :

- usagers de drogues par voie intraveineuse ou *per nasale* ;
- partenaires sexuels des personnes atteintes d'hépatite chronique C ;
- personnes incarcérées ;
- co-infectées VIH ou VHB ;
- autres population à risques élevé d'exposition : les personnes qui ont eu, avant 1992, une intervention chirurgicale lourde avec une transfusion, les patients hémodialysés, les enfants nés de mère séropositive pour le VHC, les membres de l'entourage familial des personnes atteintes d'hépatite chronique C, les personnes originaires ou ayant reçu des soins dans les pays à forte prévalence du VHC et les patients ayant un taux d'alanine transaminase (ALAT) supérieur à la normale sans cause connue.

Tableau 26. Stratégies de dépistages dans les publications identifiées

Référence	Stratégies de dépistage comparées	Descriptions/Commentaires
Linthicum <i>et al.</i> , 2016 (74)	<ul style="list-style-type: none"> - Dépistage des personnes nées avant 1992, des usagers de drogues IV et des HSH VIH+, si le patient interagit avec un professionnel de santé - Dépistage des personnes nées avant 1992, des usagers de drogues IV et des HSH VIH+ en supposant que 100 % des médecins/cliniciens en soins primaires proposent le dépistage - Dépistage universel 	Dépistage proposé par le professionnel de santé dans 58 % des cas
Abou Rached <i>et al.</i> , 2018 (72)	<ul style="list-style-type: none"> - Dépistage dans la population générale par tranche d'âge en fonction du taux de dépistage : - dépistage faible (« <i>low</i> ») ; - dépistage intermédiaire (« <i>medium</i> ») ; - dépistage élevé (« <i>high</i> ») 	Taux de dépistage faible : 60 % Taux de dépistage intermédiaire : 85 % Taux de dépistage élevé : 99 %
Ethgen <i>et al.</i> , 2017 (73)		Taux de dépistage faible : 70 % Taux de dépistage intermédiaire : 75 % Taux de dépistage élevé : 80 %
Kim <i>et al.</i> , 2017 (75) Selvapatt <i>et al.</i> , 2017 (77)	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de dépistage - Dépistage universel 	Par groupe d'âge (Kim <i>et al.</i> , 2017) ou en fonction des traitements reçus (Selvapatt <i>et al.</i> , 2017)
Martin <i>et al.</i> , 2016 (76)	<ul style="list-style-type: none"> - Dépistage volontaire - Dépistage proposé 	Le dépistage volontaire identifiait 6 % de détenus atteint du VHC, <i>versus</i> 12 % pour le dépistage proposé
Schackman <i>et al.</i> , 2015 (66)	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de dépistage - Dépistage hors du site - Dépistage sur site - Dépistage commun VHC et HIV sur site 	-

4.3.5 Modélisation

► Type de modèle

Trois des sept études ont adopté un modèle de Markov (*cf.* Tableau 27). En général, les états de santé correspondaient aux stades de fibrose selon le système de notation (score) METAVIR (F0-F4), la cirrhose compensée ou décompensée, le carcinome hépatocellulaire, la greffe de foie et la post-greffe, ainsi que le décès toutes causes ou lié à la maladie.

Une étude modélisait la phase de dépistage avec un arbre de décision, suivi d'un modèle de Markov (75).

Dans les autres publications, il a été utilisé des modèles allant de l'arbre de décision simple (66), à des modèles plus complexes, tels qu'un modèle dynamique prenant en compte le risque d'infection en fonction de la prévalence de la maladie dans le temps (76), ou un modèle de simulations de Markov à événements discrets (74).

Toutes les publications considéraient une durée de cycle de 1 an.

Tableau 27. Type de modèle

Structure du modèle	Référence	Etats / Evénements / Branches
Modèle de Markov à états de transition	Abou Rached <i>et al.</i> , 2018 (72) Ethgen <i>et al.</i> , 2017 (73)	<ul style="list-style-type: none"> - Stades de fibrose : F0 à F3 et F4/CCs - Cirrhose décompensée - Carcinome hépatocellulaire - Greffe du foie - Décès lié à la maladie* - Décès toutes causes
	Selvapatt <i>et al.</i> , 2017 (77)	<ul style="list-style-type: none"> - Stades de fibrose : F0 à F3 et F3/CCs - Cirrhose décompensée - Carcinome hépatocellulaire - Greffe du foie (année 1) - Greffe du foie (année 2+) - Décès lié à la maladie - Décès toutes causes
Arbre de décision pour la phase de dépistage suivi d'un modèle de Markov	Kim <i>et al.</i> , 2017 (75)	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatite C chronique - Réponse virale soutenue (RVS) - Cirrhose compensée - Cirrhose décompensée - Carcinome hépatocellulaire - Décès
Modèle de simulations de Markov à événements discrets	Linthicum <i>et al.</i> , 2016 (74)	<ul style="list-style-type: none"> - Deux types d'états : « Susceptible » (pour la population non infectée ou guérie), et « Infecté » - Un état « dépistage » (détection de la maladie) - Sept stades de la maladie : stades de fibrose (F0 à F4), cirrhose décompensée (CD), carcinome hépatocellulaire (CH) - États greffe du foie et post-greffe si CD ou CH - Un état « Décès »
Modèle dynamique d'incarcération et de transmission du VHC (le	Martin <i>et al.</i> , 2016 (76)	<ul style="list-style-type: none"> - Événements : incarcération, initiation et arrêt des injections, transmission du VHC au sein des détenus, dépistage du VHC, traitement de la

Structure du modèle	Référence	Etats / Evénements / Branches
risque d'infection est modélisé en fonction de la prévalence dans le temps)		maladie - Statut des usagers de drogues : jamais, actuel ou ancien - Contact avec les services d'addiction : en contact, pas de contact - Groupe d'âge : 15 à 19 ans, 20 à 24 ans, 30 à 54 ans, 55 à 64 ans, 65 à 74 ans, 75 ans et plus - Progression de la maladie : jamais infecté, élimination spontanée, VHC léger, VHC modéré, cirrhose compensée, cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire, greffe du foie, post-greffe - Stades de la maladie subdivisés en diagnostiqués ou non diagnostiqués, où les personnes diagnostiquées peuvent être perdues de vue, orientées vers un centre, sous traitement antiviral, avoir obtenu une RVS ou une non-RVS
Arbre de décision	Schackman <i>et al.</i> , 2015 (66)	- Test accepté ou non - Retour pour les résultats ou non - Liens avec les soins du VHC ou non - Retour pour la confirmation finale des résultats - Connaissance du statut VHC

CH : carcinome hépatocellulaire ; CC : cirrhose compensée ; CD : cirrhose décompensée ; F0-F4 : stade de fibrose selon le système de notation (score) METAVIR ; RVS : réponse virale soutenue

* Cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire et transplantation du foie.

► Prévalence du VHC

En fonction des pays et des tranches d'âge, la prévalence supposée dans la population générale pouvait varier de 0,2 % (population générale au Liban (72)) à 1,5 % (population des 60-69 ans en Corée du Sud (75)).

Les prévalences chez les usagers de drogues ou les personnes fréquentant des centres spécialisés dans l'addiction étaient nettement supérieures (entre 11 % et 35 %).

Au final, la prévalence chez les personnes à risque élevé d'exposition (usagers de drogues, personnes ayant des addictions) était supposée en moyenne 50 à 150 fois supérieure à celle de la population générale.

Tableau 28. Prévalence du VHC dans les publications

Population	Référence / Pays	Prévalence
Population générale	Abou Rached <i>et al.</i> , 2018 (72) / Liban	- Population générale : 0,20 % - Chez les 40-60 ans : 0,37 % - Chez les plus de 60 ans : 0,55 %
	Ethgen <i>et al.</i> , 2017 (73) / France	Population générale : 0,53 % (dont 57 % des « baby-boomers » connaissant déjà leur statut)
	Kim <i>et al.</i> , 2017 (75) / Corée	- Chez les 40-49 ans : 0,60 % - Chez les 50-59 ans : 0,80 % - Chez les 60-69 ans : 1,53 %
	Linthicum <i>et al.</i> , 2016 (74) /	Données non présentées

Population	Référence / Pays	Prévalence
Population à risque élevé d'exposition	États-Unis	
	Martin <i>et al.</i> , 2016 (76) / Royaume-Uni	Chez les usagers de drogues IV : - En moyenne : 45 % (en supposant que 26 % éliminent le virus spontanément) - En communauté : 35 % - En prison : 34 %
	Selvapatt <i>et al.</i> , 2017 (77) / Royaume-Uni	Chez les usagers de drogues IV : 31 %
	Schackman <i>et al.</i> , 2015 (66) / États-Unis	Chez les personnes fréquentant un centre de traitement de l'addiction : 11 %

► Performance des stratégies de dépistage – tests

Dans toutes les publications, il a été supposé que les tests de dépistages du VHC étaient parfaitement performants ; c'est-à-dire un taux de détection de 100 % (sensibilité), un taux de faux-positifs de 0 % (spécificité) et un taux d'échec nul.

► Taux de recours au dépistage

Toutes les études renseignaient le taux de recours au dépistage, que ce soit pour la population générale ou pour des populations ciblées.

Ce taux de dépistage était variable en fonction de la stratégie testée. Dans les études d'Abou Rached *et al.*, 2018 (Liban) (72), et d'Ethgen *et al.*, 2017 (France) (73), les auteurs ont supposé différents niveaux de dépistage (faible, intermédiaire et élevé) variant respectivement entre 66 % et 99 %, et 70 % et 80 %. En revanche, l'étude de Kim *et al.*, 2017 (Corée du Sud) (75), portant également sur la population générale, a fait l'hypothèse que dans la stratégie universelle, 100 % des individus des différentes cohortes étaient dépistés.

Dans l'étude de Linthicum *et al.*, 2016 (États-Unis) (74), ciblant les usagers de drogues IV, les HSH co-infectés VIH (population à risque élevé d'exposition) et les adultes nés avant 1992 (population générale), les auteurs ont fait deux hypothèses concernant le recours au dépistage :

- le dépistage est proposé à ces populations dans 58 % des cas et accepté par les individus dans 91 % ;
- le dépistage est proposé dans 100 % des cas et accepté par les individus dans 91 %.

Selon ces deux hypothèses, le taux de dépistage de ces populations à risque élevé d'exposition serait de 52 % pour la première et de 91 % pour la deuxième.

Concernant les populations à risque élevé d'exposition, le taux de dépistage est plus faible, avec un taux supposé de 50 % chez les détenus (76), et de 67 % de dépistage chez les usagers de drogues ou d'alcool allant en centre spécialisé (77).

Le Tableau 29 présente les taux de dépistage pour chaque étude ayant mentionné cette information.

Tableau 29. Taux de recours au dépistage

Population	Référence	Taux de recours au dépistage
Population générale	Abou Rached <i>et al.</i> , 2018 (72)	Dépistage faible : 60 %
		Dépistage moyen : 85 %
		Dépistage fort : 99 %

Population	Référence	Taux de recours au dépistage
	Ethgen <i>et al.</i> , 2017 (73)	Dépistage faible : 70 %
		Dépistage moyen : 75 %
		Dépistage fort : 80 %
	Kim <i>et al.</i> , 2017 (75)	100 % → tous les patients de chaque cohorte ont fait l'objet d'un dépistage simultané au début du modèle
Population à risque élevé d'exposition	Linthicum <i>et al.</i> , 2016 (74)	Proposition de dépistage dans 58 % → 91 % des patients acceptent : taux de dépistage = 52 %.
		Proposition de dépistage dans 100 % → 91 % des patients acceptent : taux de dépistage = 91 %.
	Martin <i>et al.</i> , 2016 (76)	Le taux de dépistage grâce au dépistage proposé est d'environ 50 % chez les détenus entrants.
	Selvapatt <i>et al.</i> , 2017 (77)	67 % des personnes présentes au NWDAS se sont fait dépister sur une période de 2,5 ans.
	Schackman <i>et al.</i> , 2015 (66)	Non reporté

NWDA : North Westminster Drug and Alcohol Service

► Taux de recours aux traitements

Seules trois études (74, 75, 77) renseignaient le taux de recours aux traitements.

Linthicum *et al.*, 2016 (74), faisaient l'hypothèse que 100 % des patients diagnostiqués étaient traités, contrairement aux deux autres études qui estimaient un taux de recours aux traitements proche des 40 %.

Tableau 30. Taux de recours aux traitements

Population	Référence	Taux de recours aux traitements
Population générale	Abou Rached <i>et al.</i> , 2018 (72)	Non reporté
	Ethgen <i>et al.</i> , 2017 (73)	
	Kim <i>et al.</i> , 2017 (75)	39,4 % dans les 5 ans et 60 % la 1 ^{re} année
Population à risque élevé d'exposition	Linthicum <i>et al.</i> , 2016 (74)	100 % des patients diagnostiqués sont traités
	Martin <i>et al.</i> , 2016 (76)	Non reporté
	Selvapatt <i>et al.</i> , 2017 (77)	44 % des patients ont été traités (29/66 patients atteints par le VHC)
	Schackman <i>et al.</i> , 2015 (66)	Non reporté

► Durée entre le dépistage et le recours aux traitements

Cette donnée n'est présentée que dans l'étude de Martin *et al.*, 2016 (76), qui supposait une prise de traitement dans les 2 mois suivant le diagnostic.

► Traitements utilisés

Les types de traitements supposés dans les études sont reportés dans le Tableau 31 ci-dessous.

Tableau 31. Traitements utilisés

Références	Traitements	Stade de fibrose	Génotype	Durée du traitement (semaines)
Abou Rached <i>et al.</i> , 2018 (72)	Pas de traitement		-	-
	Antiviral à action direct (AAD)	F3-F4		12
	AAD	F2-F3-F4		12
	AAD	F0 à F4		12
Ethgen <i>et al.</i> , 2017 (73)	Pas de traitement	-	-	
	IFN + Ribavirine + inhibiteur de protéase	F2-F3-F4		
	IFN + AAD	F2-F3-F4		
	AAD	F2-F3-F4		
	AAD	F0 à F4		
Kim <i>et al.</i> , 2017 (75)	Daclatasvir + Sofosbuvir	-	Génotype 1	12
	Lédipasvir + Sofosbuvir			12
	Daclatasvir + Asunaprévir			24
	lédipasvir + Sofosbuvir + ribavirine			12
	Sofosbuvir + ribavirine		Génotype 2	12/16
Linthicum <i>et al.</i> , 2016 (74)	lédipasvir + Sofosbuvir	-	Génotype 1	12
	Ombitasvir + Paritaprévir + Dasabuvir avec ou sans ribavirine	F0-F3		12
		F4		24
	Sofosbuvir + Siméprévir avec ou sans Ribavirine	F0-F3		12
		F4	24	
	Sofosbuvir + ribavirine	Pas de cirrhose	Génotype 2	12
	Sofosbuvir + ribavirine	Cirrhose		16
Sofosbuvir + ribavirine	-	Génotype 3	24	
Martin <i>et al.</i> , 2016 (76)	Sofosbuvir + lédipasvir	Cirrhose	Génotype 1	8
		Pas de cirrhose		12
	IFN + ribavirine	-	Génotype 2	24
	IFN + ribavirine	Pas de cirrhose	Génotype 3	24
	Sofosbuvir + IFN + ribavirine	Cirrhose		12
	Sofosbuvir + lédipasvir	-	Génotype 4	12
Schackman <i>et al.</i> , 2015 (66)	Non reporté			
Selvapatt <i>et al.</i> ,	Traitement de base			

Références	Traitements	Stade de fibrose	Génotype	Durée du traitement (semaines)
2017 (77)	AAD			

4.3.6 Valorisation des états de santé/événements

Les valeurs d'utilité associées aux états de santé ou événements dans les publications sont présentées dans le Tableau 32.

Tableau 32. Valorisation des états de santé/événements dans les publications

Référence	Résultats
Abou Rached <i>et al.</i> , 2018 (72)	Pas de qualité de vie
Ethgen <i>et al.</i> , 2017 (73)	Valeurs non présentées par les auteurs, issues de la publication de Deuffic-Burban <i>et al.</i> , 2016 (78)
Kim <i>et al.</i> , 2017 (75)	<ul style="list-style-type: none"> - Si RVS entre hépatite C chronique et cirrhose compensée : 0,96 - Hépatite C chronique : 0,92 - Cirrhose compensée : 0,86 - Cirrhose décompensée : 0,67 - Carcinome hépatocellulaire : 0,38
Martin <i>et al.</i> , 2016 (76)	<ul style="list-style-type: none"> > Ex-usager de drogues IV (UDI) entre 15-19 ans : <ul style="list-style-type: none"> - Non infecté : 0,94 - Faible : 0,66 - Modéré : 0,55 - Cirrhose compensée : 0,55 - Cirrhose décompensée : 0,45 - Carcinome hépatocellulaire : 0,45 <ul style="list-style-type: none"> - Greffe du foie : 0,45 - Post-greffe : 0,67 - Traitement contenant de l'interféron décrétement : 0,11 <ul style="list-style-type: none"> - Traitement sans interféron décrétement : 0,06 <ul style="list-style-type: none"> - RVS faible : 0,82 - RVS modérée : 0,72 - RVS avec cirrhose : 0,61 > UDI entre 15-19 ans : <ul style="list-style-type: none"> - Non infecté : 0,74 - États de santé avec VHC : identiques aux valeurs des ex-UDI réduits par le ratio : PropUDI = (utilité UDI non infectés pour les 15-19 ans)/(utilité ex-UDI non infectés pour les 15-19 ans). <ul style="list-style-type: none"> > Désutilité associée à l'âge : <ul style="list-style-type: none"> - 20-24 : 0 - 25-29 : 0,005 - 30-54 : 0,049 - 55-64 : 0,14 - 65-74 : 0,16 - 75+ : 0,21

Référence	Résultats
Selvapatt <i>et al.</i> , 2017 (77)	<ul style="list-style-type: none"> - F0/F1 : 0,77 - F2/F3 : 0,66 - F4 : 0,55 - Cirrhose décompensée : 0,45 - Hépatite C chronique : 0,45 - Greffe (année 1) : 0,45 - Greffe (année 2 et plus) : 0,67 - RVS depuis F0/F1 (appliquée en année 1) : 0,82 - RVS depuis F2/F3 (appliquée en année 1) : 0,72 - RVS depuis F4 (appliquée en année 1) : 0,72
Schackman <i>et al.</i> , 2015 (66)	<ul style="list-style-type: none"> - VHC et VIH non infectés (toxicomanes actuels/anciens toxicomanes) : 0,90 - Infectés par le VHC : <ul style="list-style-type: none"> > Fibrose non modérée : 0,89 > Cirrhose : 0,62 > Cirrhose décompensée : 0,48 > Traitement contre le VHC à base d'interféron (multiplicateur) : 0,90 > Traitement contre le VHC sans interféron (multiplicateur) : 0,95 > Toxicité majeure (diminution appliquée au mois de l'événement) : 0,16 - Infectés par le VIH : 0,83-0,87
Linthicum <i>et al.</i> , 2016 (74)	<ul style="list-style-type: none"> - « Susceptibles / guéris » : 0,86 - F0-F1 aigu : 0,79 - F2, F3 et F3 guéri : 0,79 F4, F4 guéri : 0,76 Cirrhose décompensée, et guérie : 0,69 Greffe à la suite d'une cirrhose décompensée : 0,50 Post-greffe à la suite d'une cirrhose décompensée : 0,71 Carcinome hépatocellulaire, et guéri : 0,67 Greffe à la suite d'un carcinome hépatocellulaire : 0,50 Post-greffe à la suite d'un carcinome hépatocellulaire : 0,71

4.3.7 Coûts

Le Tableau 33 résume les grandes catégories de coûts prises en compte dans les publications, lesquelles sont détaillées en postes de coûts dans le Tableau 34.

Tableau 33. Catégories de coûts prises en compte par publication

Références	Type de coût							
	Dépi.	Diag.	Ttt	EI	Stade fibrose	Compl. hépa.	Décès lié au foie	Coût surveil.
Abou Rached <i>et al.</i> , 2018 (72)	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Ethgen <i>et al.</i> , 2017 (73)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Kim <i>et al.</i> , 2017 (75)	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui	Non	Oui
Linthicum <i>et al.</i> , 2016 (74)	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non

Références	Type de coût							
Martin <i>et al.</i> , 2016 (76)	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non
Schackman <i>et al.</i> , 2015 (66)	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
Selvapatt <i>et al.</i> , 2017 (77)	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non

Compl. hépa. : complication hépatique ; Dépi. : dépistage ; Diag. : diagnostic ; EI : effet indésirable ; Survei. : surveillance ; Ttt : traitement

Tableau 34. Postes de coûts/Dépistage VHC

Référence	Postes de coûts considérés	Valeurs	Sources	
Abou Rached <i>et al.</i> , 2018 (72)	Uniquement les coûts directs des patients hospitalisés et en ambulatoire (dépistage, traitement, EI, par stade de fibrose, associés aux complications hépatiques, au décès lié au foie, au dépistage et au diagnostic	Non reporté par les auteurs	Non reporté par les auteurs	
Ethgen <i>et al.</i> , 2017 (73) (€)	Dépistage et diagnostic*	166 €	Assurance maladie 2015	
	Traitement**	IFN + RBV + PI		16 681 €
		IFN à partir d'AAD		44 756 €
		AAD	43 594 €	
	EI	Anémie	2 706 €	Deuffic-Burban, 2014
		Dépression	1 709 €	
		Rash	3 105 €	
	Stade de fibrose	F0-F3	349 €	Schwarzinger, 2013
		F4 (CC)	1 442 €	
	Complications hépatiques	Cirrhose décompensée	12 498 €	
Carcinome hépatocellulaire		12 948 €		
Greffe du foie		64 876 €		
Décès lié au foie		147 670 \$		
Kim <i>et al.</i> , 2017 (75) (\$USD)	Dépistage	Test anticorps VHC	3,49 \$	Prix catalogue coréen 2015 ; KNHANES 2015 ; HIRA 2015
		Test ARN-VHC	147,33 \$	
		Test ultrasons	61,43 \$	
		Total	212,25 \$	
	Coût de surveillance	Daclatasvir + Sofosbuvir	641 \$	
		lédipasvir + Sofosbuvir	641 \$	
		Daclatasvir + Asunaprevir	926 \$	
		lédipasvir + Sofosbuvir + ribavirine	641 \$	
		Sofosbuvir + ribavirine	641 \$	
	Traitement	Daclatasvir + Sofosbuvir	22 575 \$ (12 semaines)	
lédipasvir + Sofosbuvir		22 559 \$ (12 semaines)		

Référence	Postes de coûts considérés	Valeurs	Sources	
		Daclatasvir + Asunaprévir	7 733 \$ (24 semaines)	
		lédipasvir + Sofosbuvir + ribavirine	22 585 \$ (12 semaines)	
		Sofosbuvir + ribavirine	19 515 \$ (12 semaines)	
			26 021 \$ (16 semaines)	
	Complications hépatiques	Hépatite C chronique	972,73 \$	Kim, 2016
		Cirrhose compensée	1 238,02 \$	
		Cirrhose décompensée	6 468,01 \$	
		Carcinome hépatocellulaire	6 366,94 \$	
Linthicum <i>et al.</i> , 2016 (74) (dollars 2015)	États de santé	Susceptible	6 984 \$	Davis, 2011
		F0, F1, F2, F3 aigu	16 904 \$	Gordon, 2012
		Échec F0-F3, traitement F3	10 988 \$	Gordon, 2012 et 2013
		F4	20 052 \$	Gordon, 2012
		Échec F4, traitement F4	15 239 \$	Gordon, 2012 et 2013
		CD	56 020 \$	Gordon, 2012
		Échec et guéri CD	39 214 \$	Gordon, 2012 et 2013
		Greffe après CD	161 108 \$	Gordon, 2012
		Post-greffe après CD	161 108 \$	Gordon, 2012
		CH	124 229 \$	Gordon, 2012
		Échec et guéri CH	86 961 \$	Gordon, 2012 et 2013
		Greffe après CH	161 108 \$	Gordon, 2012
		Post-greffe après CH	161 108 \$	Gordon, 2012
Martin <i>et al.</i> , 2016 (76) (Coût par année)	Traitement	IFN + RBV	228 \$/semaine	<i>British Medical Association (BNF)</i> , 2014
		Sofosbuvir + PR	3 143 \$/semaine	<i>British Medical Association (BNF)</i> , 2014
		Sofosbuvir/lédipasvir	3 248 \$/semaine	<i>NHS List price</i>
		AAD	3 300 \$/semaine	Calcul
	Stade de la maladie/complication hépatique	Diagnostiqué léger	178 \$	Shepherd, 2007 ; Wright, 2006
		Diagnostiqué modéré	925 \$	
		Cirrhose diagnostiquée	1 468 \$	
		Cirrhose décompensée	11 765	
		Carcinome hépatocellulaire	10 484	Shepherd,

Référence	Postes de coûts considérés	Valeurs	Sources	
		laire	2007	
		Transplantation foie		44 457 \$
		Post-transplantation		1 787 \$
		RVS légère		334 \$
		RVS modérée		925 \$
		RVS avec cirrhose		1 468 \$
Schackman <i>et al.</i> , 2015 (66) (\$)	Dépistage	Dépistage hors du site	50 \$	Table S1, non reporté
		Dépistage sur site	44 \$	
		Dépistage commun VHC et VIH sur site	71 \$	
Selvapatt <i>et al.</i> , 2017 (77) (£) (coût par patient)	Dépistage		2 368 £	Estimations
	Traitement	Base case	22 716 £	
		AAD	38 980 £	
	Complications hépatiques	Base case	15 778 £	
AAD		7 506 £		

AAD : antiviral à action directe ; ARN : acide ribonucléique ; BNF : *British National Formulary* ; EI : effet indésirable ; F : stade de fibrose Metavir ; CC : cirrhose compensée ; CD : cirrhose décompensée ; CH : carcinome hépatocellulaire ; HIRA : *Health Insurance Review and Assessment Service* ; IFN : interféron ; IP : inhibiteur de protéase ; KNHANES : *National Health and Nutrition Examination Surveys* (Ministère de la santé et du bien-être social) ; RBV : ribavirine ; RVS12s : réponse virologique soutenue 12 semaines après le traitement ; VHC : virus de l'hépatite C.

* Le coût du dépistage du VHC comprend le test pour les anticorps anti-VHC, le test d'acide nucléique pour l'acide ribonucléique (ARN) du VHC afin de confirmer l'hépatite C chronique, et un FibroScan (Echosens, Paris, France) pour évaluer le stade de fibrose, ainsi qu'un test de laboratoire pour l'identification du génotype du VHC.

** Les coûts de traitement indiqués sont les coûts moyens d'un traitement de 12 ou 24 semaines (taxes incluses) par patient. Pour l'AAD basé sur l'IFN, le coût était basé sur le sofosbuvir/IFNpRBV pendant 12 semaines. Pour tout traitement oral sans IFN AAD, le coût était basé sur ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/daasabuvir pendant 12 semaines (génotype 1b, 50 % des patients) ou 24 semaines (génotype 1a, 50 % des patients).

4.3.8 Résultats présentés par les auteurs

Devant des choix de modélisation variables, qui s'appliquaient de plus à des populations parfois hétérogènes, il est impossible de comparer les publications sur l'ensemble des résultats.

Les résultats les plus fréquemment rapportés par les auteurs étaient le coût total par stratégie de dépistage, le nombre de patients par états de santé et le RDCR par QALY (cf. Tableau 35).

Tableau 35. Type de résultats présentés

Référence	Catégorie	Détails
Abou Rached <i>et al.</i> , 2018 (72)	RDCR	- RDCR en € par AdV en RVS12 (pour les trois stratégies)
	Coûts	- Coût de dépistage
		- Coûts de EI sévères
		- Coûts de traitement
		- Coûts totaux
Autres	- Nombre de patients par états de santé	
	- Nombre de patients avec une RSV, une CD, un CH et une greffe	
Ethgen <i>et al.</i> ,	RDCR	- RDCR en € par AdV en RVS12 (pour les trois stratégies)

Référence	Catégorie	Détails
2017 (73)	Coûts	- Coût de dépistage
		- Coûts de EI sévères
		- Coûts de traitement
		- Coûts totaux
	Autres	- Retour sur investissement
Kim <i>et al.</i> , 2017 (75)	RDCR	- Nombre de patients et nombre d'années passées par états de santé
		- AdV
		- Nombre de décès
Martin <i>et al.</i> , 2016 (76)	RDCR	- RDCR en \$ par QALY
	Coûts	- RDCR en \$ par AdV
	Autres	- RDCR en £ par QALY
Selvapatt <i>et al.</i> , 2017 (77)	RDCR	- Coût du programme de dépistage
	Coûts	- Nombre de tests annuels
	Autres	- RDCR en £ par QALY
Schackman <i>et al.</i> , 2015 (66)	RDCR	- RDCR en £ par AdV
	Coûts	- Coût du dépistage et du diagnostic : au total, par individu dépisté, par nouveau patient diagnostiqué et par patient traité en centre d'étude
Linthicum <i>et al.</i> , 2016 (74)	RDCR	- RDCR en \$ par QALY
	Autres	- RDCR en \$ par QALY
		- BMN avec DAP supposée à 150 000 \$
		- « <i>Break-even</i> » : temps nécessaire (nombre d'années) à un scénario pour atteindre le seuil de rentabilité (c'est-à-dire passer de la valeur sociale nette cumulative négative à positive) par rapport au scénario de base (« <i>Baby-boomer</i> » avec une couverture à 58 %, UDI et HSH-VIH+, traités aux stades F3-F4)

► Résultats d'efficacité

Six publications ont renseigné un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) par QALY, et une publication n'a rapporté que des RDCR par année de vie (AdV) en RVS après 12 semaines (72) (cf. Tableau 36), et une publication présentait le RDCR et le BNM (74).

Seule la publication de Linthicum *et al.* de 2016 (74) fournissait un RDCR comparant une stratégie ciblant les personnes à risque élevé d'exposition à une stratégie de dépistage élargie, cependant les résultats sont reportés uniquement de manière incrémentale par rapport à la stratégie standard aux États-Unis au moment de l'étude ; à savoir usagers de drogues, les HSH VIH+ et les « *baby-boomers* » en supposant un dépistage proposé par le professionnel de santé en soins primaires de 58 %, et un recours au traitement uniquement pour les personnes diagnostiquées aux stades F3-F4.

Ainsi, les résultats absolus par stratégies en termes de coûts et de nombre de QALY ne sont pas fournis de manière désagrégée, et le RDCR comparant une stratégie de dépistage ciblant une population à risque élevé d'exposition *versus* un dépistage universel en supposant de traiter les stades F0 à F4 dans les deux cas n'est pas présenté. Cependant, le BNM est présenté par les auteurs pour toutes les stratégies et toutes les hypothèses sur le recours au traitement par niveau de fibrose. En supposant que les patients soient traités aux stades F0 à F4, les BNM pour une DAP à 150 000 \$/QALY sur l'ensemble de la population pour les différentes stratégies de dépistages étaient :

- stratégie actuelle : BNM avec une DAP à 150 000 \$/QALY = 668,47 milliards \$;
- stratégie avec 100 % des médecins/cliniciens offrant le dépistage en soins primaires : BNM avec une DAP à 150 000 \$/QALY = 752,18 milliards ;
- stratégie universelle : BNM avec une DAP à 150 000 \$/QALY = 823,53 milliards.

Pour une DAP de 150 000 \$, la stratégie universelle semble maximiser le BNM. Cependant, il est difficile de conclure pour une DAP plus faible.

Tableau 36. Résultats d'efficacité dans les publications

Référence	Résultats d'efficacité
Abou Rached <i>et al.</i> , 2018 (72)	<p>Si traitement de F0 à F4, RDCR en €/Adv en SVR12</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dépistage en pop. G vs. pas de dépistage* : <ul style="list-style-type: none"> > Chez les 18-39 ans : 1 957 €/Adv SVR12 > Chez les 40-80 ans : - 168 €/Adv SVR12 - Dépistage en pop. G vs. pas de traitement : <ul style="list-style-type: none"> > Chez les 18-39 ans : 1 886 €/Adv SVR12 > Chez les 40-80 ans : - 206 €/Adv SVR12 <p>* Les auteurs ne précisent pas pour quel niveau de dépistage les résultats sont présentés, et se concentrent uniquement sur les différences de stratégies de traitement. Il peut être supposé que les auteurs aient utilisé la même approche que dans l'adaptation française (Ethgen, 2017), à savoir ne présenter que les résultats pour le scénario de dépistage intermédiaire (85 % de couverture).</p>
Ethgen <i>et al.</i> , 2017 (73)	<p>Si dépistage intermédiaire, et avec traitement par AAD pour les stades F0 à F4 : dépistage en pop. G (75 % de couverture), RDCR en €/QALY :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vs. pas de traitement : 59 589 €/QALY - Vs. IFN+RBV+IP : 51 494 €/QALY - Vs. IFN avec AAD F2-F4 : 22 986 €/QALY - Vs. IFN sans AAD F2-F4 : 25 832 €/QALY
Kim <i>et al.</i> , 2017 (75)	<ul style="list-style-type: none"> - Dépistage 100 % vs. pas de <i>screening</i>, RDCR en \$/QALY : <ul style="list-style-type: none"> > Chez les 40-49 ans : 5 714 \$/QALY > Chez les 50-59 ans : 6 843 \$/QALY > Chez les 60-69 ans : 8 889 \$/QALY
Martin <i>et al.</i> , 2016 (76)	<ul style="list-style-type: none"> - Dépistage proposé (« <i>opt-out program</i> » ; doublement du taux) vs. dépistage volontaire, RDCR en £/QALY : <ul style="list-style-type: none"> > Si traitement standard : 19 851 £/QALY > Si traitement AAD : 15 090 £/QALY
Selvapatt <i>et al.</i> , 2017 (77)	<ul style="list-style-type: none"> - RDCR en £/QALY si tous les patients sont traités par AAD : dépistage universel vs. pas de dépistage : £ 1 029 (+ 5,34 QALY ; + 5 494 £)
Schackman <i>et al.</i> , 2015 (66)	<p>Résultats en supposant l'utilisation des AAD, RDCR en \$/QALY :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dépistage hors site vs. pas de dépistage : dominé par extension - Dépistage hors site vs. dépistage sur site : 22 000 \$/QALY (+ 0,027 QALY ; + 550 \$) - Dépistage commun VHC et HIV sur site vs. dépistage sur site : 64 000 \$/QALY (+ 0,002 QALY ; + 140 \$)
Linthicum <i>et al.</i> , 2016 (74)	<p>RDCR en \$/QALY :</p> <ul style="list-style-type: none"> > Résultats en supposant l'utilisation des AAD aux stades F0-F4 (pour toute la population), RDCR en \$/QALY : - Si 100 % des médecins/cliniciens offrent le dépistage : dominant (+ 4 862 QALY ; -

Référence	Résultats d'efficacité
	<p>22 905,26 M\$)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si dépistage universelle : dominant (+ 5 411 QALY ; - 11 816,73 M\$) <p>> Résultats en supposant l'utilisation des AAD aux stades F3-F4 (pour toute la population) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si 100 % des médecins/cliniciens offrent le dépistage : 163 933 \$/QALY (+ 126 QALY ; + 20 688,93 M\$) - Si dépistage universel : 147 458 \$/QALY (+ 267 QALY ; + 39 405,21 M\$) <p>BNM en \$ en supposant une DAP de 150 000 \$/QALY</p> <ul style="list-style-type: none"> > Résultats en supposant l'utilisation des AAD aux stades F0-F4 : <ul style="list-style-type: none"> - BNM si 100 % des médecins/cliniciens offrent le dépistage : 752 \$ <ul style="list-style-type: none"> - BNM si dépistage universel : 823 \$ - « Break-even » si 100 % des médecins/cliniciens offrent le dépistage : 8 années <ul style="list-style-type: none"> - « Break-even » si dépistage universel : 8 années <p>> Résultats en supposant l'utilisation des AAD aux stades F3-F4 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - BNM si 100 % des médecins/cliniciens offrent le dépistage : - 1,76 \$ <ul style="list-style-type: none"> - BNM si dépistage universel : 0,68 \$ - « Break-even » si 100 % des médecins/cliniciens offrent le dépistage : 22 années <ul style="list-style-type: none"> - « Break-even » si dépistage universel : 20 années

► **Autres résultats**

Le Tableau 37 présente les autres résultats rapportés dans les publications.

Tableau 37. Autres résultats dans les publications

Référence	Autres résultats
Abou Rached <i>et al.</i> , 2018 (72)	Non reporté
Ethgen <i>et al.</i> , 2017 (73)	Non reporté
Kim <i>et al.</i> , 2017 (75)	Non reporté
Martin <i>et al.</i> , 2016 (76)	<ul style="list-style-type: none"> - Coût du programme de dépistage supplémentaire pour 10 000 détenus : <ul style="list-style-type: none"> > Si traitement standard : + 8 363 £ > Si traitement AAD : + 2 584 £ - Gain de QALY du programme de dépistage pour 10 000 détenus : <ul style="list-style-type: none"> > Si traitement standard : + 421,27 QALY > Si traitement AAD : + 171,25 QALY
Selvapatt <i>et al.</i> , 2017 (77)	<ul style="list-style-type: none"> - Coût du dépistage et du diagnostic : <ul style="list-style-type: none"> > total : 68 683 £ > par individu dépisté : 318 £ > par nouveau patient diagnostiqué : 1 041 £ > et par patient traité en centre d'étude : 2 368 £ - QALY du dépistage et du diagnostic : <ul style="list-style-type: none"> > total : 68 683 £ > par individu dépisté : 318 £

Référence	Autres résultats
	<ul style="list-style-type: none"> > par nouveau patient diagnostiqué : 1 041 £ > et par patient traité en centre d'étude : 2 368 £
Schackman <i>et al.</i> , 2015 (66)	<ul style="list-style-type: none"> - Coût de la stratégie par personne : <ul style="list-style-type: none"> > Pas de dépistage : 110 660 \$ > Hors site : 110 850 \$ > Sur site : 111 390 \$ > Commun VHC et HIV sur site : 111 540 \$ - QALY pour la stratégie : <ul style="list-style-type: none"> > Pas de dépistage : 16,599 QALY > Hors site : 16,605 QALY > Sur site : 16,632 QALY > Commun VHC et HIV sur site : 16,634 QALY
Linthicum <i>et al.</i> , 2016 (74)	Non reporté

4.3.9 Analyses de sensibilité réalisées par les auteurs

Le Tableau 38 présente les types d'analyses et les paramètres testés en analyses de sensibilité.

Les paramètres semblant affecter le plus des résultats sont le taux de couverture du dépistage, la prévalence de l'infection, le délai de mise sous traitement et la valorisation des utilités.

Tableau 38. Type d'analyses et paramètres testés en analyses de sensibilité

Référence	Type d'analyses et paramètres testés	Paramètres auxquels le résultat apparaît le plus sensible
Abou Rached <i>et al.</i> , 2018 (72)	<p>Analyses univariées et en scénarios</p> <ul style="list-style-type: none"> Tous paramètres +/- 20 % Répartition de la population initiale selon le stade de fibrose Taux de couverture du dépistage Taux d'actualisation 	<ul style="list-style-type: none"> Taux de couverture du dépistage Répartition selon le stade de fibrose Efficacité des AAD
Ethgen <i>et al.</i> , 2017 (73)	<p>Analyses univariées et en scénarios</p> <ul style="list-style-type: none"> Tous paramètres +/- 20 % Répartition de la population initiale selon le stade de fibrose Taux de couverture du dépistage Taux d'actualisation 	<ul style="list-style-type: none"> Taux d'actualisation Répartition selon le stade de fibrose Prévalence de l'infection Coût du dépistage

Référence	Type d'analyses et paramètres testés	Paramètres auxquels le résultat apparaît le plus sensible
Kim <i>et al.</i> , 2017 (75)	<p>Analyses en scénarios</p> <p>Analyses en sous-groupes selon le génotype Prévalence, accès au traitement Délai de mise en œuvre du traitement</p>	<p>Prévalence Génotype Délai de mise sous traitement</p>
Martin <i>et al.</i> , 2016 (76)	<p>Analyses univariées</p> <p>Taux d'actualisation Efficacité des AAD Durée de traitement Coût des traitements Taux d'accès aux traitements Horizon temporel Taux de couverture du dépistage Bénéfice sur la prévention pour les UDI</p>	<p>Cascade de soins Bénéfice sur la prévention pour les UDI Taux de couverture du dépistage</p>
Selvapatt <i>et al.</i> , 2017 (77)	<p>Analyses univariées et en scénarios</p> <p>Taux d'actualisation Âge des patients (+/- 10 ans) Sexe des patients (100 % femmes/100 % hommes) Coûts du suivi de la maladie (+/- 20 %) Utilité associée aux états de santé (+/- 20%) Taux de progression de la maladie (+/- 20 %) Génotype (1 vs. 3) Prévalence (+/- 20 %) Accès aux traitements (+/- 20 %) Coûts des traitements (+/- 20%) Analyse en seuil selon la prévalence et l'accès au traitement</p>	<p>Taux d'actualisation Coûts associés aux états de santé Coût des traitements</p>
Schackman <i>et al.</i> , 2015 (66)	<p>Analyses en scénarios, déterministes et probabilistes</p> <p>Caractéristiques de la population (âge, sexe, statut VIH, etc.) Cascade de soins : acceptation du test, réception des résultats et lien avec les soins Progression et histoire de la maladie VHC et VIH Coûts des tests VHC et VIH Coûts et efficacité des traitements Autres coûts Mortalité Utilité</p>	<p>Prévalence Efficacité et coût du traitement</p>
Linthicum <i>et al.</i> , 2016 (74)	<p>Analyses en scénarios, déterministes et probabilistes</p> <p>Taux d'incidence Probabilité de transition Coûts et efficacité des traitements Taux de mortalité</p>	<p>Taille de départ de la population totale des autres adultes Valorisation des utilités Taux d'actualisation</p>

Référence	Type d'analyses et paramètres testés	Paramètres auxquels le résultat apparaît le plus sensible
	Utilité Autres dépenses médicales	

4.3.10 Limites des études présentées par les auteurs

Le Tableau 39 présente les limites des études présentées par les auteurs.

Tableau 39. Limites des études présentées par les auteurs

Référence	Limites présentées par les auteurs
Abou Rached <i>et al.</i> , 2018 (72)	Aucune
Ethgen <i>et al.</i> , 2017 (73)	Hypothèses incertaines sur le taux de dépistage et le traitement Horizon temporel limité à 20 ans Stabilité de la répartition par stade de fibrose pendant 20 ans Pas de prise en compte de l'observance et des autres facteurs de risque Prise en compte seulement des patients de génotype 1 Prix des traitements constants pendant 20 ans Efficacité issue des essais cliniques Pas de prise en compte des barrières au dépistage et au traitement
Kim <i>et al.</i> , 2017 (75)	Incertitude sur le niveau de prévalence, variable selon les régions Non prise en compte de la capacité du système de soins à traiter les patients Non prise en compte des traitements ultérieurs en cas d'échec de traitement Non prise en compte du taux de couverture du dépistage Non prise en compte des coûts sociétaux
Martin <i>et al.</i> , 2016 (76)	Incertitude sur la cascade de soins Incertitude sur le taux de couverture du dépistage Incertitude sur l'efficacité des traitements Incertitude sur le maintien du suivi après sortie de prison Incertitude sur la prévalence de l'infection Pas de prise en compte d'une régression de la fibrose après traitement Pas de prise en compte d'un changement de comportement après dépistage
Selvapatt <i>et al.</i> , 2017 (77)	Prise en compte limitée des nouveaux AAD Pas de prise en compte d'un traitement plus court possible (8 semaines) Pas de prise en compte de l'effet indirect du traitement sur les contaminations
Schackman <i>et al.</i> , 2015 (66)	Hypothèse que deux-tiers des personnes nouvellement identifiées infectées par le VIH auraient recours aux soins, et que la plupart de celles-ci initieraient un traitement antirétroviral malgré un nombre relativement élevé de cellules CD4 Non prise en compte des avantages futurs éventuels d'une réduction de la transmission secondaire du VHC et du VIH liée au traitement du VHC et du VIH Les données d'entrée du modèle portant sur l'acceptation des tests, ainsi que sur la réception des résultats dans chaque scénario, provenaient d'un essai clinique randomisé de dépistage du VIH qui n'incluait pas d'option pour le dépistage du VHC
Linthicum <i>et al.</i> , 2016 (74)	Absence de prise en compte de l'aspect dynamique de l'épidémie du VHC Programme/base de données NHANES (faible taille de l'échantillon, inclusion des

Référence	Limites présentées par les auteurs
	<p>populations incarcérées et sans abri, biais associés aux données comportementales auto-déclarées</p> <p>Non prise en compte dans le modèle de combinaison d'efforts de sensibilisation accrus portant sur la prévention, le dépistage et le traitement antiviral qui peuvent avoir des effets considérables sur l'incidence et la prévalence chez les personnes à risque élevé d'exposition et suppose que les effets sur la transmission sont uniquement dus aux effets du traitement.</p>

AAD : antiviral à action direct ; NHANES : *National Health and Nutrition Examination Survey* ; VHC : virus de l'hépatite C.

4.3.11 Discussion présentée par les auteurs

Le Tableau 40 présente les principaux points de discussion présentée par les auteurs.

Tableau 40. Discussion présentée par les auteurs

Référence	Discussion présentée par les auteurs
Abou Rached <i>et al.</i> , 2018 (72)	Il est prévu que les améliorations du dépistage du VHC, combinées à un accès élargi aux AAD, puissent réduire le fardeau clinique et économique futur du VHC sur la population libanaise et pour les personnes d'âge moyen et les personnes âgées.
Ethgen <i>et al.</i> , 2017 (73)	Les résultats suggèrent que la mise en œuvre d'une politique de dépistage par cohortes, associée à un accès élargi aux AAD oraux, pourraient considérablement réduire le fardeau futur du VHC dans la population française des « <i>baby-boomers</i> ».
Kim <i>et al.</i> , 2017 (75)	<p>Les résultats suggèrent que le dépistage de l'infection à VHC en Corée du Sud est susceptible d'être efficace pour les personnes âgées de 40 à 69 ans, par rapport à l'absence de dépistage.</p> <p>Il existe relativement peu d'études visant à quantifier la prévalence du VHC en Corée du Sud et encore moins à estimer la distribution des taux de prévalence dans les différentes régions. Cependant, plusieurs études suggèrent que la prévalence du VHC en Corée du Sud risque d'être endémique dans certaines régions. Par conséquent, les résultats de cette analyse doivent être considérés dans le contexte plus large d'un regroupement démographique sud-coréen. La faisabilité de traiter un grand nombre de patients en Corée du Sud et le potentiel de regroupement géographique n'ont pas été pris en compte. Comme démontré ci-dessus, la prévalence du VHC peut avoir un impact sur la rentabilité du dépistage</p>
Martin <i>et al.</i> , 2016 (76)	<p>Une augmentation du dépistage du VHC pourrait être rentable (RDCR moyen < 13 000 £/QALY gagnée) si la cascade de soins était améliorée par l'augmentation des taux de traitement des usagers de drogues</p> <p>Les prisons peuvent être un facteur contributif important du risque de diffusion du VHC chez les usagers de drogues IV, mais peuvent également jouer un rôle dans la prévention de la santé publique. Les détenus devraient recevoir les mêmes soins que les membres de la communauté.</p> <p>L'arrivée de schémas thérapeutiques pour le VHC plus courts (et plus efficaces) signifie que davantage de détenus peuvent terminer leur traitement avant leur libération, ce qui modifierait la décision en matière de rapport coût/efficacité.</p> <p>La collecte de données portant sur la cascade de soins en prison réalisée par le nouveau service d'information sur la santé et la justice au Royaume-Uni devrait permettre d'améliorer le suivi et l'évaluation des programmes de dépistage et de traitement du VHC en prison.</p>
Selvapatt <i>et al.</i> , 2017 (77)	Des approches multidisciplinaires de la gestion des toxicomanes avec des programmes de prévention, d'échange de seringues, d'injection sécurisée et de substitution aux opiacés peuvent toutes contribuer à l'amélioration de la prise en

Référence	Discussion présentée par les auteurs
	<p>charge des patients atteints du VHC.</p> <p>Les programmes de sensibilisation aident à améliorer le dépistage dans les unités de traitement de la toxicomanie en milieu urbain en faisant appel à un service spécialisé, permettant d'augmenter la probabilité que les personnes identifiées comme étant porteuses du VHC commencent un traitement contre le VHC.</p>
Schackman <i>et al.</i> , 2015 (66)	<p>Le dépistage rapide du VHC dans les programmes de traitement de la toxicomanie sur site avait un rapport coût/efficacité < 20 000 \$/QALY, même en considérant une cascade de soins « imparfaite ».</p> <p>La mise en place de tests sur site dans les programmes de traitement de l'abus de substances entraîne des coûts de démarrage et nécessite du personnel capable de superviser et de former.</p> <p>Ces exigences peuvent toutefois s'avérer particulièrement difficiles en raison des infrastructures organisationnelles et administratives limitées et du taux de roulement élevé des employés qui caractérisent de nombreux programmes.</p> <p>Des interventions de coordination des soins devront peut-être être mises en place pour mettre en relation les personnes infectées par le VHC et celles qui fournissent des soins (ces dernières devront être disposées à traiter ces patients et accepter leur couverture assurantielle).</p> <p>Les décideurs devront trouver des moyens d'améliorer la capacité des programmes de traitement de la toxicomanie pour mettre en œuvre des tests rapides de dépistage du VHC et du VIH sur site, de facturer ces services, et veiller à ce que les personnes dont le test de dépistage est positif pour un virus soient évaluées pour l'autre et traitées.</p>
Linthicum <i>et al.</i> , 2016 (74)	<p>Les contraintes de ressources dans le système de santé nécessitent des décisions d'allocation difficiles, et le VHC a été au centre de nombreux récents débats.</p> <p>Les résultats suggèrent que le développement du dépistage associé au traitement de tous les patients infectés pourraient atteindre le seuil de rentabilité en 8 ans et générer un bénéfice social net actualisé supplémentaire de 823,53 milliards de dollars sur un horizon de 20 ans.</p> <p>Il est important d'intégrer, dans les futurs travaux de recherche, la modélisation explicite des effets supplémentaires associés aux programmes offrant des services ciblés de sensibilisation, de dépistage, de prévention, de traitement et d'encadrement des populations à haut risque.</p>

5. Discussion de la revue systématique de la littérature médico-économique

5.1 Discussion de l'étude française au regard de la question d'évaluation

L'étude française (57) évalue des stratégies pertinentes dans le contexte français et présente une qualité méthodologique suffisante pour contribuer à éclairer la décision. En particulier, la perspective, l'horizon temporel et le taux d'actualisation correspondent au cadre de l'évaluation. Elle soulève cependant des commentaires.

Une analyse complémentaire en coût par année de vie gagnée, non présentée dans la publication, a été communiquée par les auteurs de l'étude. Cette distinction peut être pertinente s'il existe une incertitude sur la valorisation de l'amélioration de la qualité de vie ou si les préférences associées au gain en santé diffèrent selon leur nature (gain de qualité de vie vs. gain de survie). En l'occurrence, les données mobilisées pour estimer la qualité de vie étaient très faiblement documentées dans la publication, leur recueil peu détaillé ; ces données n'étant référencées que par deux posters (70, 71), la qualité de l'étude ne peut pas être analysée de façon approfondie⁵⁷. En particulier, l'hypothèse selon laquelle la réponse virologique soutenue à un stade asymptomatique de l'infection génère un gain d'utilité mériterait d'être davantage étayée. D'autres études en contexte français utilisent des données recueillies auprès de patients en France et sont présentées en annexe. Les études citent souvent les mêmes références, à l'exception notable, car révélant des valeurs d'utilité très différentes, d'une étude de 2014 (79) (cf. Annexe 1). Il apparaît que le résultat est très sensible à ce choix de données puisque le changement du jeu de valeurs testées par les auteurs fait passer le RDCR de la stratégie de dépistage universel (S5) de 31 100 € à 59 200 €. Si la réponse virologique soutenue n'est associée à aucun gain de qualité de vie, le RDCR passe alors à 149 500 €. L'impact des préférences associées à la qualité de vie sur l'efficacité du dépistage est confirmé par les résultats en années de vie sauvées, les RDCR des stratégies de dépistage en population ciblée par l'âge ou le sexe sans autre caractéristique étant plus élevés lorsque la qualité de vie n'est pas prise en compte.

À défaut de seuil d'efficacité défini explicitement en France, les auteurs se réfèrent au rapport de la commission de l'OMS sur la macro-économie et la santé⁵⁸ pour établir un seuil d'efficacité en fonction du niveau de PIB par tête. Celui-ci ne peut absolument pas être entendu comme un seuil d'efficacité dans le contexte français, car il n'a pas été développé dans une optique d'aide à la décision publique sur un critère d'efficacité dans les pays développés (80, 81).

Les données sur les caractéristiques de la population infectée par le VHC et non diagnostiquée sont anciennes, et il n'existe pas d'autres données permettant de valider que ces données sont encore pertinentes aujourd'hui (cf. chapitre 2). Or, le résultat apparaît comme sensible à ce paramètre puisqu'une modification de la distribution de la population testée par les auteurs fait passer le RDCR de la stratégie de dépistage universel (S5) de 31 100

⁵⁷ L'étude a donné lieu à une publication récente. Cossais S, Schwarzinger M, Pol S, Fontaine H, Larrey D, Pageaux GP, Canva V, Mathurin P, Yazdanpanah Y, Deuffic-Burban S. *Quality of life in patients with chronic hepatitis C infection: Severe comorbidities and disease perception matter more than liver-disease stage*. PLoS One. 2019 ;14(5) : e0215596. L'étude estime le niveau de qualité de vie associée au diagnostic d'hépatite virale chronique C et les facteurs associés à ce niveau de qualité de vie. Elle n'évalue pas l'impact du traitement ou de la guérison sur le niveau de qualité de vie.

⁵⁸ Rapport de la commission macro-économie et santé de l'OMS <https://apps.who.int/iris/handle/10665/84708>

€/QALY à 54 200 €/QALY. En outre, la revue de la littérature a mis en évidence l'impact essentiel du niveau de prévalence sur l'efficacité du dépistage.

Une stratégie alternative aurait été intéressante à documenter, consistant à comparer le dépistage universel à une intensification du dépistage sur facteurs de risque, qui fait l'objet d'un taux de couverture relativement limité selon les dernières données disponibles (cf. chapitre 2.3.5).

Les tests de dépistage modélisés ont été précisés par les auteurs et valorisés selon les classifications de remboursement par l'Assurance maladie. Cependant, les performances diagnostiques réelles ne sont pas prises en compte et une hypothèse de sensibilité et de spécificité à 100 % est posée ; les faux-positifs et faux-négatifs du dépistage ne sont ainsi pas pris en compte.

La validation du modèle n'est ni présentée, ni discutée par les auteurs. En particulier, l'hypothèse d'un taux de progression constant de la maladie hépatique virale entre les stades F0 et F4 n'est pas étayée, ce qui peut être questionné puisque la maladie se caractérise par un très long délai de latence aux stades F0-F1, avant progression vers l'atteinte histologique du foie.

La construction des coûts n'est pas très détaillée et ne permet pas de reconstituer l'ensemble des coûts selon leur source. Elle est principalement référencée par un poster dans lequel la méthode et les résultats ne sont pas détaillés (82). Les auteurs ne prennent en compte comme coût du dépistage que le coût des tests, ce qui suppose qu'aucun programme n'est mis en œuvre pour atteindre la population ciblée, alors que plusieurs études ont mis en évidence l'importance de tels programmes pour augmenter le taux de couverture.

En effet, plusieurs études évaluant des programmes de dépistage du VHC ont mis en évidence l'importance de la cascade de soin du dépistage au traitement sur l'efficacité du programme, l'efficacité d'une démarche active de recherche de la population ciblée et les coûts associés au programme de dépistage lui-même, lorsque celui-ci vise à solliciter la population ciblée.

En particulier, une étude réalisée en France auprès d'une consultation de médecine générale et traumatologie, auprès de populations originaires de régions à forte prévalence du VHC a mis en évidence qu'une majorité de la population avait déjà été testée pour recherche du VHC, que le test n'était pas accepté par tous les individus auquel il est proposé et qu'une fois le test réalisé, un quart des individus ne venait pas chercher leurs résultats, empêchant ainsi l'accès au traitement (83).

Plusieurs études indiquent qu'un programme de dépistage organisé, ciblant et sollicitant directement les individus éligibles au dépistage (ciblé selon l'âge et l'absence de test antérieur), améliore significativement le taux de dépistage, mais que celui-ci n'atteint pas l'ensemble des patients ciblés (84, 85).

Plusieurs études signalent l'accès effectif au traitement et un niveau de prévalence suffisamment élevé comme conditions nécessaires à l'efficacité du dépistage (86-90).

Une étude évaluant les résultats et les coûts de la mise en œuvre du dépistage du VHC recommandée aux États-Unis (dépistage de la cohorte d'âge née en 1945-1965) mentionne les conditions nécessaires à l'efficacité d'un programme similaire sur le VIH, à savoir (91) :

- mise en place d'un programme de formation des professionnels de santé ;
- simplification du consentement par la proposition de refus au patient associée à une formation ;
- réduction de la charge de travail des professionnels par un algorithme ciblant les patients éligibles sur la base de leur dossier médical électronique ;
- personnel supplémentaire pour faciliter le taux de dépistage et le lien avec la prise en charge d'aval.

Enfin, si l'étude est financée dans le cadre d'un programme public (financement ANRS), les auteurs ne sont pas dépourvus de lien avec des laboratoires pharmaceutiques produisant des traitements contre le VHC.

En conclusion

Si l'étude conclut *a priori* sur un coût par QALY gagné de la stratégie de dépistage universel de 31 100 € par rapport à une stratégie fondée sur le dépistage des individus avec facteurs de risque, ce résultat :

- est associé à une très forte incertitude relative à la valorisation du gain en qualité de vie, aux coûts de la prise en charge et à la prévalence de l'infection non diagnostiquée ;
- repose sur des hypothèses très fortes de participation au dépistage de la population ciblée, de mise sous traitement immédiate après le diagnostic et de coût nul d'accès au test de dépistage.

Cette incertitude et ces hypothèses sont susceptibles de remettre en cause la conclusion sur l'efficacité du dépistage universel et la revue de la littérature a mis en évidence l'impact de l'incertitude sur le résultat et la fragilité des hypothèses posées, en particulier l'atteinte d'un taux de couverture important sans mise en œuvre d'un programme de dépistage spécifique.

Le coût par QALY, associé au dépistage universel par rapport au dépistage sur facteurs de risque, est probablement sous-estimé dans l'étude.

Il est regrettable de ne pas avoir comparé le dépistage universel à une intensification du dépistage sur facteurs de risque.

5.2 Synthèse des études originales postérieures aux revues de la littérature médico-économique

Afin de s'adapter au contexte actuel, la stratégie de recherche a intégré les études médico-économiques dans lesquelles le traitement est proposé pour tous les stades de fibrose, et incluent les « nouveaux » traitements antiviraux à action directe (AAD). Compte tenu de la restriction portant sur les nouveaux AAD comme critère de sélection, tous les articles retenus ont été publiés entre 2015 et 2018. Sur les 989 publications identifiées *via* les bases de données, sept études médico-économiques ont été incluses et analysées. Malgré le peu d'études identifiées, il peut être noté que les zones géographiques où ont été conduites les analyses sont diverses et recouvrent cinq pays et trois continents différents (une seule étude concernait la France).

Les principaux éléments de conclusions de la recherche sont repris ci-dessous.

Seule une publication identifiée présentait des objectifs se rapprochant de la question d'étude (74), à savoir évaluer l'efficacité d'un élargissement de la stratégie de dépistage actuelle du VHC (c'est-à-dire dépistage ciblé sur des populations à risque élevé d'exposition *versus* dépistage étendu à la population générale).

Dans cette étude, seuls les résultats en valeurs incrémentales par rapport à la stratégie standard aux États-Unis au moment de l'étude (à savoir, les usagers de drogues par voie injectable, les HSH infectés par le VIH et les « *baby-boomers* » en supposant un dépistage proposé par le professionnel de santé en soins primaires de 58 %, et un recours au traitement uniquement pour les personnes diagnostiquées aux stades F3-F4) étaient reportés. Ainsi, les RDCR comparant une stratégie de dépistage ciblant une population à risque élevé

d'exposition *versus* la population générale chez les patients traités aux stades F0-F4 n'étaient pas fournis.

Néanmoins, le bénéfice net monétaire (BNM) a été calculé pour toutes les stratégies et pour tous les niveaux de fibrose. En supposant un recours aux traitements pour les stades F0 à F4 et une disposition à payer (DAP) de 150 000 \$, la stratégie universelle était celle qui présentait un BNM le plus élevé (*versus* le dépistage sur des populations ciblées, *versus* dépistage des personnes nées avant 1992, incluant environ 40 % de « *baby-boomers* »). Les auteurs ne présentaient pas de résultats pour une DAP inférieure, de plus, ces résultats étaient difficilement transposables à la France.

Les six autres études identifiées comparaient :

- différents taux de dépistage dans la population générale (n=2 ; Abou Rached *et al.*, 2018 (72, 73)⁵⁹) ;
- le dépistage universel par rapport à l'absence de dépistage (n=2; dans la population générale (75) et chez les usagers de drogues IV (77)) ;
- différents programmes de dépistage dans des centres de détention chez les personnes incarcérées (n=1 ; (76)) ;
- différents programmes de dépistage dans un centre de traitement de l'addiction chez les usagers de drogues (n=1 ; (66)).

Dans six publications sur sept, au moins un des auteurs avait un lien d'intérêt avec une société privée fabriquant ou commercialisant un AAD, et cinq études sur sept ont été directement financées par une de ces sociétés. Au final, seule la publication de Schackman *et al.* de 2015 (66) ne présentait aucun lien d'intérêt, mais n'incluait pas directement un AAD dans son analyse de référence (uniquement en analyse exploratoire sous certaines hypothèses d'efficacité et de prix).

Le Tableau 41, ci-dessous présente une synthèse des principaux éléments des sept études identifiées.

⁵⁹ Les publications d'Ethgen *et al.* de 2017 (73) et d'Abou Rached *et al.* de 2018 (72) peuvent être considérées comme des adaptations respectivement à la France et au Liban d'une même modélisation. Elles présentaient ainsi des objectifs similaires, des structures de modèle communes et des conclusions proches (portant plus spécifiquement sur l'efficacité de traiter une population plus large avec les AAD). Elles sont financées toutes les deux par le groupe industriel Abbvie (propriétaire des AAD Maviret® et Viekirax®), et développées par le groupe de conseil SERFAN Innovation (détenu par Ethgen O, auteur commun aux deux publications).

Tableau 41. Synthèse des études originales identifiées dans la RSL

Pop.	Référence	Pays	Financement	Stratégies/population	Modèle	HT (Tx Act.)	Résultats
Population générale	Abou Rached <i>et al.</i> , 2018 (72)	Liban	AbbVie	Par tranche d'âge (18-39, 40-80) : - S1 : taux dépistage faible : 60 % - S2 : taux dépistage moyen : 85 % - S3 : taux dépistage élevé : 99 %	Markov	20 ans (NP)	Si traitement de F0 à F4, RDCR en €/Adv en SVR12 - Dépistage en pop. G vs. pas de dépistage : > Chez les 18-39 ans : 1 957 €/Adv SVR12 > Chez les 40-80 ans : - 168 €/Adv SVR12 - Dépistage en pop. G vs. pas de traitement : > Chez les 18-39 ans : 1 886 €/Adv SVR12 > Chez les 40-80 ans : -206 €/Adv SVR12
	Ethgen <i>et al.</i> , 2017 (73)	France	AbbVie	Par tranche d'âge (18-39, 40-80) : - S1 : taux dépistage faible : 70 % - S2 : taux dépistage moyen : 75 % - S3 : taux dépistage élevé : 80 %	Markov	Vie entière (4 %)	Si dépistage intermédiaire, et avec traitement par AAD pour les stades F0 à F4 : - Dépistage en pop. G (75 % de couverture), RDCR en €/QALY : - Vs. pas de traitement : 59 589 €/QALY - Vs. IFN+RBV+IP : 51 494 €/QALY - Vs. IFN based DAA F2-F4 : 22 986 €/QALY - Vs. IFN free DAA F2-F4 : 25 832 €/QALY
	Kim <i>et al.</i> , 2017 (75)	Corée du Sud	BMS	Par tranche d'âge (40-49, 50-59, 60-69) : - S1 : pas de dépistage - S2 : dépistage universel	Arbre de décision + Markov	Vie entière (5 %)	Dépistage 100 % Vs. pas de <i>screening</i> , RDCR en \$/QALY : - Chez les 40-49 ans : 5 714 \$/QALY - Chez les 50-59 ans : 6 843 \$/QALY - Chez les 60-69 ans : 8 889 \$/QALY
	Linthicum <i>et al.</i> ,	États-Unis	AbbVie	- S1 : né avant 1992 + UDI + HSH VIH + dépistage 58 % + traitement F3-F4 - S2 : né avant 1992 + UDI + HSH VIH	Simulation à événements	20 ans (3 %)	BNM en \$ en supposant une DAP de 150 000 \$/QALY et l'utilisation des AAD aux stades

Évaluer l'efficacité des stratégies de dépistage du VHC

Pop.	Référence	Pays	Financement	Stratégies/population	Modèle	HT (Tx Act.)	Résultats
Population à risque	2016 (74)			+ dépistage 100 % + traitement F3-F4 ou F0-F4 - S3 : dépistage universel + traitement F3-F4 ou F0-F4	discrets		F0-F4 : - BNM si 100 % des médecins/cliniciens offrent le dépistage : 752 \$ - BNM si dépistage universel : 823 \$
	Martin <i>et al.</i> , 2016 (76)	Royaume-Uni	Gilead	Chez les détenues UDI : - S1 : Dépistage volontaire (6 %) - S2 : Dépistage proposé (12 %)	Dynamique	Vie entière (3,5 %)	Dépistage proposé (« <i>opt-out program</i> » ; doublement du taux) vs. dépistage volontaire, RDCR en £/QALY : > Si traitement standard 19 851 £ /QALY > Si traitement AAD : 15 090 £ /QALY
	Selvapatt <i>et al.</i> , 2017 (77)	Royaume-Uni	CRBDH CI	Chez les UDI en unité de traitement de la toxicomanie en milieu urbain : - S1 : pas de dépistage - S2 : dépister tout le monde	Markov	Vie entière (3,5 %)	RDCR en £/QALY si tous les patients sont traités par AAD : dépistage universel vs. pas de dépistage : £ 1 029 (+ 5,34 QALY ; + 5 494 £)
	Schackman <i>et al.</i> , 2015 (66)	Etats-Unis	NIDA, NIAID, NDATC TN	Chez les UDI en centre de traitement de l'addiction : - S1 : Pas de dépistage - S2 : Dépistage hors du site - S3 : Dépistage sur site - S4 : Dépistage commun VHC et HIV sur site	Arbre de décision	Vie entière (3 %)	Résultats en supposant l'utilisation des AAD, RDCR en \$/QALY : - Dépistage hors site vs. Pas de dépistage : dominé par extension - Dépistage hors site vs. dépistage sur site : 22 000 \$/QALY (+ 0,027 QALY; + 550 \$) - Dépistage commun VHC et HIV sur site vs. dépistage sur site : 64 000 \$/QALY (+ 0,002 QALY; + 140 \$)

AAD : antirétroviral à action directe ; CRBDH CI : conseil de recherche biomédicale au département d'hépatologie du Collège impérial ; HSH : hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes ; HT : horizon temporel ; IFN : interféron ; IP : inhibiteur de protéase ; NDATCTN : *National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network* ; NIAID : *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* ; NIDA : *National Institute on Drug Abuse* ; NP : non précisé ; Tx Act. : Taux d'actualisation ; RBV : ribavirine RDCR : ratio différentiel coût-résultat ; UDI : usager de drogue intraveineuse

5.3 Enjeux liés à l'élargissement du dépistage

Aux États-Unis, le constat d'échec des stratégies de dépistage fondées sur le risque a conduit à s'interroger, puis à finalement recommander un dépistage universel unique pour rattraper les personnes à risque de développer des maladies hépatiques du fait d'une infection à VHC. Néanmoins, l'impact attendu d'un tel programme sur l'offre de soins est souligné, notamment en termes de capacité à organiser le dépistage et de besoins en services d'hépatologie. Une étude, en particulier, souligne l'importance d'évaluer la capacité du système de soins d'assurer la prise en charge des patients identifiés comme éligibles à un traitement à travers le dépistage (92).

En outre, si une telle stratégie peut permettre de dépister des individus anciennement contaminés, elle n'est pas susceptible d'avoir d'effets sur la dynamique actuelle de l'épidémie, les personnes s'infectant actuellement, souvent des toxicomanes, sans domicile fixe ou détenus, plus jeunes, étant généralement peu ciblés par le programme universel (personnes nées entre 1945 et 1965) (92).

L'accès au dépistage et l'identification des cas positifs ne suffisent pas à garantir la prise en charge effective du patient infecté jusqu'à guérison (93), et les spécificités des populations les plus exposées au risque d'infection par le VHC, dont les facteurs de vulnérabilité sociale, doivent être pris en compte dans l'accès au dépistage et aux soins.

À l'inverse, selon la littérature, l'accès au dépistage et à un diagnostic positif pourrait avoir des effets bénéfiques en dehors du traitement *via* une réduction de la progression de la maladie obtenue par une réduction de la consommation d'alcool et *via* une réduction des infections, par un recours à du matériel d'injection à usage unique (86).

Selon plusieurs études d'évaluation de programmes de dépistage, des conditions sont nécessaires à l'efficacité d'un programme de dépistage :

- une prévalence suffisante dans la population ciblée par le dépistage ;
- une part suffisante d'individus infectés et ignorant leur statut ;
- un accès effectif au traitement une fois le diagnostic réalisé.

6. Recommandations et avis relatifs au dépistage des personnes infectées par le VHC

6.1 Stratégies de dépistage des personnes infectées par le VHC

Les stratégies de dépistage concernant la population à dépister diffèrent d'un pays à un autre, en fonction des schémas épidémiques (94). En effet, les épidémies d'infection à VHC, dans le monde, sont hétérogènes, mais sont principalement représentées par trois schémas épidémiques principaux :

- infection liée à des expositions au VHC (prévalence et incidence élevées) ou à un comportement à risque d'infection par le VHC, nécessitant un dépistage ciblé dans les groupes à plus haut risque d'exposition (avec une périodicité soutenue) ;
- infection liée à des expositions généralisées antérieures identifiées (épidémie de cohorte de naissance), nécessitant un dépistage systématique auprès de cohortes de naissance spécifiques ou de groupes démographiques facilement identifiables, connus pour leur prévalence plus élevée d'infection par le VHC ;
- épidémie généralisée de population à prévalence élevée généralement liée à une exposition, nécessitant un dépistage systématique en population générale (souvent de façon ponctuelle, au moins une fois dans la vie).

Le dépistage ciblé vers les groupes ayant un comportement à haut risque et dans les environnements avec une grande proportion de patients infectés par le VHC (tels que les UDI, les HSH, les personnes détenues, les personnes infectées par le VIH) dépend du profil de l'épidémie d'infection à VHC du pays.

Le dépistage d'une cohorte de naissance correspond au dépistage des personnes ayant un risque d'infection et de maladie plus élevé dans leur groupe d'âge, au sein d'une population ayant une prévalence globale faible. La plupart des pays ont au moins une composante de dépistage d'une cohorte de naissance, et le dépistage de cette cohorte est efficace dans la plupart des contextes. Toutefois, des données plus récentes suggèrent qu'une proportion significative de la population infectée par le VHC n'est pas prise en compte dans le dépistage de la cohorte de naissance (95).

Dans la plupart des épidémies, le dépistage de l'ensemble de la population est peu efficace au regard du niveau de prévalence de l'hépatite chronique C dans le pays. Le dépistage en population générale est recommandé dans les régions où la séroprévalence des Ac anti-VHC est intermédiaire à élevée ($\geq 2\%$ à 5%), ce qui conduit généralement à limiter le dépistage en « population générale » à des individus d'une cohorte d'âge.

La plupart des pays ont des profils épidémiques mixtes, exigeant de définir des combinaisons optimales de stratégies de dépistage du VHC, pour augmenter le taux de diagnostic et diminuer la morbi-mortalité.

6.2 Source des données

La revue systématique de la littérature s'appuie sur la revue réalisée par la HAS à l'occasion de la fiche mémo « hépatite C : prise en charge simplifiée chez l'adulte » publiée en mars 2019 (50) (avis et recommandations relatifs au dépistage ciblé sur facteurs de risque, de 2012 à 2017). La recherche a été actualisée et élargie à l'ensemble des populations.

La recherche documentaire sur les sites des agences nationales et dans la base de données MEDLINE a identifié 27 recommandations internationales ou avis publiés (en Australie, au Canada, en Corée du Sud, aux États-Unis, en Europe, en France, au Royaume-Uni et de

l'Organisation mondiale de la santé) entre janvier 2012 et juin 2019 sur la stratégie de dépistage de l'infection à VHC :

- 6 recommandations publiées par des institutions publiques (au Canada, États-Unis et de l'Organisation mondiale de la santé) (94, 96-100) ;
- 12 avis d'institutions ou de sociétés savantes (1, 47, 49, 101-109) dont la méthodologie n'est pas décrite. Toutefois, au vu du nombre restreint de recommandations, ces avis ont été étudiés en vue de préciser le positionnement des sociétés savantes vis-à-vis de la stratégie de dépistage de l'infection VHC et ainsi, déterminer si les avis convergeaient ou pas avec ceux des recommandations retenues ;
- 9 recommandations ou avis n'ont pas été retenus, car ne traitant pas explicitement de la stratégie de dépistage du VHC ou non rédigés en anglais ou en français (relatifs à la vaccination ou évaluant l'impact d'une recommandation sur le dépistage du VHC ou le risque de maladies sexuellement transmissibles) (31, 110-117).

Tableau 42. Liste des recommandations et avis identifiés

Année	Pays	Institution, référence
Recommandations internationales d'institutions publiques		
2012	États-Unis	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (96)
2013	États-Unis	<i>U.S. Preventive Services Task Force</i> (97)
2013	États-Unis	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (98)
2016	-	<i>World Health Organization</i> (99)
2017	-	<i>World Health Organization</i> (94)
2017	Canada	<i>Canadian Task Force on Preventive Health Care</i> (100)
Avis de sociétés savantes, ou d'experts, notes de synthèse ou de positionnement		
2013	États-Unis	Horne (101)
2013	États-Unis	<i>U.S. Public Health Service</i> (102)
2013	États-Unis	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (103)
2014	France	Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) et Association française pour l'étude du foie (AFEF) (1)
2016	Corée du Sud	<i>Korean Association for the Study of the Liver, 2016</i> (104)
2016	États-Unis	<i>American College of Preventive Medicine</i> (105)
2016	France	Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) et Association française pour l'étude du foie (AFEF) (47)
2017	Australie	<i>Australasian Society for Infectious Diseases</i> (106)
2017	Royaume-Uni	<i>British Association for Sexual Health and HIV</i> (107)
2018	Australie	<i>Gastroenterological Society of Australia</i> (108)
2018	Europe	<i>European Association for the Study of the Liver</i> (109)

Année	Pays	Institution, référence
2018	France	Association française pour l'étude du foie (49)
Recommandations ou avis non retenus		
2013	États-Unis	Blumberg <i>et al.</i> (110)
2014	Australie	Walsh <i>et al.</i> (111)
2015	France	Brouard <i>et al.</i> (31)
2015	Pakistan	Shaheen et Idrees (112)
2015	États-Unis	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (114)
2016	France	Bottero <i>et al.</i> (115)
2016	États-Unis	<i>National Comprehensive Cancer Network</i> (116)
2016	Japon	<i>Asian Pacific Association for the Study of the Liver</i> (117)
2018	France	Santé publique France (113)

6.3 Questions d'évaluation et dimensions traitées dans les recommandations internationales et avis

Les questions d'évaluation abordées dans les recommandations (du Canada, des États-Unis et de l'Organisation mondiale de la santé) et les avis (d'Australie, de la Corée du sud, des États-Unis, de la France et du Royaume-Uni) portent principalement sur les points suivants :

- performance du test de dépistage : sensibilité/spécificité, valeur prédictive positive, taux d'anti-VHC et ARN du VHC positifs, faux-négatifs ;
- efficacité du programme de dépistage et risque : efficacité du dépistage en termes de morbi-mortalité, qualité de vie, transmission de l'infection, recours au dépistage, risques et inconvénients pour la population dépistée, rapport bénéfice/risque ;
- population cible du dépistage : pertinence du dépistage en population générale, élargissement à d'autres populations ciblées sur une forte exposition au VHC (dans des zones de forte prévalence de l'hépatite C), ou sur un comportement à risque d'infection par le VHC (incidence élevée), pertinence de l'association du dépistage ciblé à un dépistage en population générale ;
- aspect médico-économique du dépistage : efficacité de différentes stratégies de dépistage (coût-efficacité), analyse d'impact budgétaire ;
- modalité de dépistage : fréquence, implication des professionnels de santé, acceptabilité de la population ;
- aspect organisationnel du programme de dépistage : comparaison de différentes modalités d'organisation du dépistage, lien avec la prise en charge ;
- co-dépistage : dépistage pour une ou plusieurs autres infections, VIH, VHB, IST (prévention et réduction des risques).

Les dimensions et questions d'évaluation traitées dans les recommandations sont détaillées dans le Tableau 43 ci-après.

Tableau 43. Dimensions et questions d'évaluation traitées dans les recommandations identifiées

Pays, institution, année, référence	Population d'évaluation	Thèmes abordés	Questions d'évaluation
Canada, <i>Canadian Task Force on Preventive Health Care</i> , 2017 (100)	Population asymptomatique générale, spécifique (forte prévalence), cohorte de naissance	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité du programme de dépistage - Population cible de dépistage (en population générale, spécifique) - Efficacité du test de dépistage - Aspect médico-économique - Modalité de dépistage - Acceptabilité de la population pour le dépistage 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Définir l'efficacité en termes de mortalité et morbidité liées au VHC (y compris la cirrhose, le carcinome hépatocellulaire), de taux de greffe de foie, de qualité de vie, d'amélioration histologique, de changements comportementaux, de réduction de la transmission du VHC, de l'anxiété, et du surdiagnostic/surtraitement 2) Définir les préférences et l'acceptabilité du patient envers le dépistage ? 3) Définir la performance/l'efficacité clinique des tests de dépistage 4) Définir le rapport coût/efficacité du dépistage
États-Unis, <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> , 2012 (96)	Population exposée à des risques de contamination, cohorte de naissance	<ul style="list-style-type: none"> - Population cible du dépistage (cohorte de naissance) - Efficacité clinique du programme - Prise en charge 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Un test de dépistage VHC unique chez les personnes nées entre 1945 et 1965 devrait-il être effectué ? 2) La réponse virologique soutenue après diagnostic et traitement est-elle associée à une réduction des morbidités hépatiques et des mortalités toutes causes ? 3) Un diagnostic de VHC doit-il être suivi par une intervention médicale visant à réduire ou arrêter la consommation d'alcool ?
États-Unis, <i>U.S. Preventive Services Task Force</i> , 2013 (97)	Population exposée à des facteurs de risque de contamination, cohorte de naissance	<ul style="list-style-type: none"> - Population cible du dépistage (cohorte) - Efficacité clinique du programme de dépistage - Performance du test de dépistage - Aspect organisationnel du dépistage 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Définir la stratégie de diagnostic biologique du VHC 2) Dépister les individus en fonction des facteurs de risque de contamination 3) Conditions de la détection et des interventions médicales précoces
États-Unis, <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> , 2013 (98)	Population asymptomatique dépistée, cohorte de naissance	<ul style="list-style-type: none"> - Bénéfice/risque du dépistage - Performance du test de dépistage 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Définir la stratégie de diagnostic biologique du VHC (séquences des tests)
<i>World Health</i>	Population	<ul style="list-style-type: none"> - Population cible du dépistage (en 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Définir la population cible du dépistage de l'hépatite C

Évaluer l'efficacité des stratégies de dépistage du VHC

Pays, institution, année, référence	Population d'évaluation	Thèmes abordés	Questions d'évaluation
<i>Organization, 2016 (99)</i>	asymptomatique générale, spécifique, cohorte de naissance	population générale, spécifique) - Modalités de dépistage et de diagnostic	chronique 2) Quand faut-il confirmer un diagnostic d'infection chronique par le VHC ?
<i>World Health Organization, 2017 (94)</i>	Population asymptomatique générale, spécifique, cohorte de naissance	- Population cible du dépistage (en population générale, spécifique) - Bénéfice/risque du dépistage - Aspect médico-économique - Modalités de dépistage/diagnostic - Acceptabilité de la population envers le dépistage	1) Définir la population cible du dépistage de l'hépatite C chronique 2) Quand faut-il confirmer un diagnostic d'infection chronique par le VHC ? 3) Interventions pour promouvoir le dépistage de l'hépatite et articulation avec les soins

6.4 Qualité méthodologique des recommandations internationales sélectionnées

Une analyse critique a été menée en fonction de la méthode d'élaboration des recommandations : ont été notamment appréciés les méthodes mises en œuvre dans le cadre d'une revue de la littérature et/ou de la sollicitation d'un groupe d'experts et le recours à une gradation du niveau de preuve. Les recommandations élaborées sur le fondement d'une revue systématique de la littérature bien conduite (sources et critères de sélection des preuves clairement décrits, forces et limites des preuves scientifiques clairement définies), et reposant sur une évaluation des populations à dépister ont été privilégiées.

Les recommandations internationales des institutions publiques reposent principalement sur une revue de la littérature sur l'évaluation de la stratégie de dépistage du VHC et ont recours à une gradation du niveau de preuve (Tableau 44). Quatre recommandations récentes sont de bonne ou moyenne qualité méthodologique (94, 96, 99, 100).

Tableau 44. Qualité méthodologique des recommandations internationales identifiées

Pays, institution, année, référence	Méthode d'évaluation
Canada, <i>Canadian Task Force on Preventive Health Care</i> , 2017 (100)	Recherche systématique de la littérature (multibase) Gradation de la recommandation Méthodologie et résultats détaillés Groupe de travail (experts) et groupe de lecture Aucun conflit d'intérêts déclaré
États-Unis, <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> , 2012 (96)	Recherche systématique de la littérature Gradation de la recommandation Méthodologie et résultats détaillés Consultation des parties prenantes Conflits d'intérêts non décrits
États-Unis, <i>U.S. Preventive Services Task Force</i> , 2013 (97)	Recherche systématique de la littérature Gradation de la recommandation Pas de description détaillée des résultats d'études retenues Consultation publique Conflits d'intérêts non décrits
États-Unis, <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> , 2013 (98)	Méthodologie non décrite
World Health Organization, 2016 (99)	Recherche systématique de la littérature Gradation de la recommandation Méthodologie et résultats détaillés Groupe de travail (experts pluridisciplinaires non précisés) et groupe de lecture Liens d'intérêts des experts non examinés
World Health Organization, 2017 (94)	Recherche systématique de la littérature Gradation de la recommandation Méthodologie et résultats détaillés Groupe de travail (discipline des experts non précisée) et groupe de lecture Gestion des liens d'intérêts décrite (3/19 experts avec liens d'intérêt)

6.5 Résultats des recommandations internationales des institutions publiques

Les stratégies de dépistage concernant la population à dépister, recommandées par les institutions publiques, dans une perspective de réduction de la morbi-mortalité et du risque de transmission, sont propres aux profils épidémiques, parfois mixtes :

- Aux États-Unis (96, 97), un dépistage annuel du VHC est préconisé pour les utilisateurs de drogues injectables, ainsi que pour les hommes séropositifs pour le VIH qui ont des rapports non protégés avec des hommes. Un dépistage périodique est recommandé pour les autres personnes ayant des facteurs de risque d'exposition au VHC. Les auteurs recommandent aussi un dépistage au moins une fois dans la vie des adultes nés dans la période 1945-1965 n'ayant pas eu de détermination antérieure du risque d'infection par le VHC.
- La *Canadian Task Force on Preventive Health Care* recommande de ne pas proposer de façon systématique le dépistage de l'hépatite C chez les adultes canadiens asymptomatiques, incluant les « *baby-boomers* », qui ne sont pas exposés au risque de contamination par le VHC (100). En revanche, la population ciblée à dépister reste celle des personnes exposées à un risque élevé d'infection par le VHC.
- L'Organisation mondiale de la santé recommande, pour les pays à revenu faible et intermédiaire, et selon le contexte d'épidémie, qu'un dépistage du VHC soit proposé aux personnes appartenant à une population ayant une prévalence élevée de VHC ou qui ont une exposition ou un comportement à risque d'infection par le VHC (94, 99). Les auteurs de ces recommandations indiquent que l'acceptabilité au dépistage de l'hépatite C des populations exposées au VHC dans ces pays est généralement forte (> 85 % pour les donneurs de sang, 50 % pour les personnes vivant avec le VIH, 40 % pour les femmes enceintes, 25 % pour les HSH), contrairement à la population générale (30 %).

La plupart des recommandations des institutions publiques ont un niveau d'indication forte, mais elles reposent sur des données probantes de qualité moyenne ou faible (nombre important de données manquantes, reportant des données peu récentes ou un niveau d'incertitude trop élevé) et la qualité globale des études reportées est jugée faible. En effet, dans la plupart des recommandations, l'évaluation de la stratégie de dépistage du VHC (rapport bénéfice/risque du dépistage selon la population à dépister, acceptabilité de la population dépistée, faisabilité, coût-efficacité) a été limitée par le nombre restreint d'études disponibles et en raison de l'hétérogénéité des contextes, des populations étudiées et des résultats mesurés. Les études disponibles, menées dans la plupart des cas en Europe ou aux États-Unis, ne permettent pas de transposer leurs résultats à un autre pays au regard du contexte épidémiologique spécifique étudié. Par ailleurs, les études sont peu récentes et ne prennent pas en compte l'arrivée des AAD par voie orale.

Les critères de jugement mis en avant dans les recommandations internationales pour évaluer le rapport bénéfice/risque des stratégies de dépistage sont :

- la proportion importante de patients atteints d'une infection chronique par le VHC ignorant leur infection, avec de grandes variations entre régions, pays et sous-populations exposées au risque de contamination, et le niveau de prévalence de l'hépatite chronique C dans ces sous-populations restent des éléments importants dans le choix de la stratégie de dépistage ;

- pour les sous-populations spécifiques ciblées sur une forte exposition au VHC ou sur un comportement à risque d'infection par le VHC, le dépistage dépend du niveau d'accès à des traitements efficaces et la rétention des patients aux soins. Les auteurs des recommandations soulignent l'importance de disposer de ces informations (prenant en compte l'arrivée des AAD par voie orale) pour évaluer le bénéfice d'une stratégie de dépistage. Le taux de guérison supérieur à 90 % des patients traités par AAD devrait également être pris en considération. Ils rapportent que les résultats au long cours de l'efficacité clinique doivent être considérés avec un traitement initié à un stade précoce plutôt qu'à un stade ultérieur de la fibrose hépatique. Toutefois, ces données propres à chaque pays ne sont souvent pas disponibles ;
- les données de coût-efficacité restent aussi prédominantes dans le choix de la stratégie de dépistage à retenir. Toutefois, peu de recommandations d'institutions publiques intègrent des données de coût-efficacité dans leur argumentaire. Les recommandations de la *Canadian Task Force on Preventive Health Care* (100) n'ont intégré que des données de coûts de traitement (AAD). Seule l'Organisation mondiale de la santé (94) a réalisé une revue systématique de la littérature médico-économique des différentes stratégies de dépistage de l'hépatite C. Il est rapporté que le nombre restreint d'études coût-efficacité et l'hétérogénéité des populations étudiées ont limité la portée des résultats.

Les auteurs des recommandations soulignent que les études coût-efficacité en population générale présentent une limitation majeure, car menées sur un schéma thérapeutique à base d'interféron, et non sur l'utilisation des AAD. Il est ainsi rapporté que le rapport coût/efficacité du dépistage du VHC pour les populations spécifiques était le plus sensible aux variations de la prévalence et de l'efficacité du traitement (avec une efficacité significativement améliorée des AAD par rapport à l'interféron), à la progression du VHC chronique vers la cirrhose et aux niveaux de liaison aux soins et au traitement et non aux coûts du traitement et du dépistage (du fait du faible coût des tests de dépistage de l'anti-VHC). En revanche, chez les personnes détenues ayant des antécédents de consommation de drogues injectables, les HSH séropositifs et les UDI, les études montrent que le dépistage est efficace quel que soit le contexte. Plusieurs études coût-efficacité menées aux États-Unis et au Portugal montrent que le dépistage de la cohorte de naissance est efficace par rapport au dépistage fondé sur les sous-populations exposées au VHC ou ayant un comportement à risque ou par rapport aux approches de dépistage en cours.

Les résultats et les limites des recommandations de bonne ou moyenne qualité méthodologique sont détaillées dans le Tableau 45 ci-après.

Tableau 45. Résultats et limites des recommandations internationales sélectionnées

Pays, institution, année, référence	Limites évoquées par les auteurs	Conclusions et préconisations des auteurs (population cible)
Canada		
<p>Canada, <i>Canadian Task Force on Preventive Health Care</i>, 2017 (100)</p>	<p>Une revue systématique n'a trouvé aucune preuve de l'efficacité de dépistage du VHC en population générale adulte avec une prévalence du VHC faible (en 2001, 16 000 nouveaux cas infectés par le VHC et une prévalence de l'hépatite chronique C de 3,6 millions de personnes).</p> <p>Une forte recommandation contre le dépistage en population générale est justifiée, compte tenu des incertitudes et du niveau élevé de consommation de ressources (exigeant une réduction de l'accès au dépistage et au traitement des personnes atteintes du VHC).</p> <p>Faible qualité des preuves des 26 études transversales sélectionnées sur la validité clinique du dépistage du VHC. Pas de prise en compte dans les modèles 1) des différences de résultats à long terme entre l'initiation du traitement à un stade précoce par rapport à un stade ultérieur de la fibrose hépatique, 2) des inconvénients de surdiagnostic et surtraitement résultant du dépistage, 3) des cofacteurs inconnus qui peuvent influencer les résultats du dépistage.</p>	<p>Il est recommandé de ne pas dépister le VHC chez les adultes qui ne sont pas fortement exposés à l'hépatite C (recommandation forte, qualité des preuves très faible).</p> <p>Cette recommandation ne s'applique pas aux personnes présentant une exposition au VHC élevée telles que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les personnes utilisatrices actuelles ou anciennes de drogues injectables ; <ul style="list-style-type: none"> • les personnes qui ont été incarcérées ; • les personnes qui sont nées, ont travaillé ou ont habité dans des pays d'endémie du VHC ; • les personnes qui ont reçu des soins là où les précautions universelles sont inadéquates ; • les receveurs de transfusions sanguines, ou de produits du sang ou de transplantation d'organe avant 1992 au Canada ; <ul style="list-style-type: none"> • les patients hémodialysés ; • les personnes qui ont eu une blessure par piqûre d'aiguille ; • les personnes ayant d'autres risques parfois associés à une exposition au VHC, tels que les comportements sexuels à risque ; les personnes sans abri ; l'utilisation de drogues intranasales ou par inhalation ; le tatouage ; le <i>piercing</i> ou le partage d'instruments pointus ou d'affaires de toilette avec une personne VHC positive ; • quiconque ayant des signes cliniques faisant suspecter une infection à VHC
États-Unis		
<p>États-Unis, <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>, 2012 (96)</p>	<p>Les preuves sont limitées, mais les moyens pour diminuer les comportements à haut risque doivent être définis.</p>	<p>Il est recommandé (recommandation forte ; données probantes de qualité moyenne) :</p> <p>les adultes nés entre 1945 et 1965 devraient être dépistés une fois dans la vie pour le VHC sans vérification préalable du risque de VHC.</p>

Pays, institution, année, référence	Limites évoquées par les auteurs	Conclusions et préconisations des auteurs (population cible)
<p>États-Unis, U.S. Preventive Services Task Force, 2013 (97)</p>	<p>Points de vigilance sur le dépistage systématique : un diagnostic précoce augmente l'anxiété des patients et leur sentiment de stigmatisation.</p> <p>Accroître le nombre de tests de dépistage des patients augmentera le nombre de diagnostics de la maladie.</p> <p>Bénéfice modéré chez les adultes asymptomatiques dans la réduction de la morbidité ou de la mortalité (cas avec un carcinome hépatocellulaire) et pas de mise en évidence d'effet des traitements actuels.</p>	<p>Il est recommandé (recommandation forte, qualité des preuves très modérée) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de dépister une infection à VHC chez les personnes à haut risque d'exposition au VHC ; - de proposer un dépistage ponctuel de l'hépatite C aux adultes nés entre 1945 et 1965. <p>Le facteur de risque le plus important d'exposition au VHC est l'injection de drogue actuelle ou passée.</p> <p>Les autres facteurs de risque incluent :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avoir reçu une transfusion sanguine avant 1992 ; - être hémodialysé ; - être né d'une mère infectée par le VHC ; - une incarcération ; - l'utilisation de drogue par voie intranasale ; - avoir eu un tatouage avec du matériel non à usage unique ; - autres expositions percutanées.
<p>Organisation mondiale de la santé</p>		
<p>World Health Organization, 2016 (99)</p>	<p>Dans les pays à revenu faible et intermédiaire, l'OMS recommande le dépistage des personnes exposées au VHC, afin de permettre une prise en charge de ces personnes (personnes vivant avec le VIH, consommateurs de drogues injectables, etc.</p> <p>Les études n'ont pas examiné les désavantages d'un dépistage en population générale et aucune preuve sur l'augmentation du bénéfice du dépistage et la réduction de la mortalité n'a été trouvée.</p>	<p>Il est recommandé qu'un dépistage du VHC soit proposé aux personnes appartenant à une population ayant une prévalence élevée de VHC ou qui ont une exposition ou un comportement à risque d'infection par le VHC (recommandation forte, qualité de la preuve modérée).</p> <p>Il s'agit des :</p> <ul style="list-style-type: none"> - personnes qui ont reçu des soins médicaux ou dentaires dans des contextes où les pratiques de contrôle de l'infection sont en dessous du standard ; - personnes qui ont reçu des transfusions sanguines avant l'instauration d'un contrôle sérologique du donneur pour le virus de l'hépatite C dans les pays où ce contrôle existe ; - personnes qui utilisent des drogues injectables ; - personnes qui ont des tatouages, un <i>piercing</i> ou des scarifications réalisés

Pays, institution, année, référence	Limites évoquées par les auteurs	Conclusions et préconisations des auteurs (population cible)
		<p>dans un contexte où les pratiques de contrôle de l'infection sont en dessous du standard ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - enfants nés de mères infectées par le VHC ; - personnes ayant une infection à VIH ; - personnes qui utilisent des drogues par voie intranasale ; - personnes incarcérées ou ayant été incarcérées.
<p><i>World Health Organization, 2017 (94)</i></p>	<p>L'évaluation de la stratégie de dépistage du VHC a été limitée par le nombre restreint d'études disponibles et par l'hétérogénéité des contextes, des populations étudiées et des résultats mesurés (31 études retenues, menées aux États-Unis et en Europe).</p> <p>La qualité globale des études a été jugée faible.</p> <p>Bénéfice/risque du dépistage :</p> <p>Pour les sous-populations spécifiques, le dépistage est efficace selon le niveau d'accès à des traitements efficaces et la rétention dans les soins.</p> <p>Analyse médico-économique : plusieurs études coût-efficacité menées aux États-Unis et au Portugal montrent que le dépistage d'une cohorte de naissance est efficace.</p> <p>Les études coût-efficacité en population générale présentent une limitation majeure : menées sur la base de schémas thérapeutiques à base d'interféron et non d'utilisation des AAD. Une seule étude de coût-efficacité en Égypte, où la prévalence de la maladie est très élevée a été réalisée.</p> <p>Acceptabilité et valeurs de préférence :</p> <p>Une enquête (20 pays à revenu élevé, 23 à revenu faible/intermédiaire) évalue l'acceptabilité au dépistage des populations exposées au VHC :</p>	<p>Il est recommandé :</p> <ul style="list-style-type: none"> * un dépistage ciblé des populations les plus atteintes chez les personnes suivantes (recommandation forte, qualité des preuves faible) - adultes et adolescents des populations les plus affectées par l'infection par le VHC (c'est-à-dire : une population ayant une séroprévalence élevée pour le VHC, des antécédents d'exposition, et/ou des comportements à haut risque d'infection par le VHC) : <ul style="list-style-type: none"> - inclut ceux qui appartiennent à une population avec une plus grande séroprévalence (par exemple : des populations migrantes venant de pays d'endémie élevée ou intermédiaire et certaines populations indigènes) ou qui ont des antécédents d'exposition ou de comportements à risque d'infection par le VHC (par exemple : les sujets utilisant des drogues injectables, les sujets incarcérés et dans d'autres espaces fermés, les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et les travailleurs du sexe, les personnes infectées par le VIH, les enfants de mères ayant une infection par le VHC chronique en particulier si elles sont coinfectées par le VIH), - adultes, adolescents et enfants chez lesquels une hépatite virale chronique est cliniquement suspectée (symptômes, signes, examens de laboratoire) : - les signes qui peuvent indiquer une infection chronique par le VHC incluent les manifestations cliniques d'une maladie hépatique existante, telles qu'une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire (CHC), ou s'il existe une maladie hépatique inexpliquée, incluant des tests montrant une fonction hépatique perturbée ou une échographie hépatique anormale. <p>Un dépistage périodique doit être envisagé pour ceux ayant un risque continu d'infection ou de réinfection.</p> <p>* Dépistage en population générale :</p>

Pays, institution, année, référence	Limites évoquées par les auteurs	Conclusions et préconisations des auteurs (population cible)
	<p>donneurs de sang (> 85 %), enfants de mères infectées par le VHC (55 %), personnes vivant avec le VIH (50 %), femmes enceintes (40 %), HSH (25 %), personnes détenues (25 %), travailleurs du sexe (<10 %), et malades chroniques (25 %). Le dépistage de l'infection par le VHC en population générale a été soutenu par 30 % des répondants.</p>	<p>En cas de séroprévalence des Ac anti-VHC $\geq 2\%$ ou 5% dans la population générale, il est recommandé que tous les adultes aient accès au dépistage et que leur soit proposé un dépistage du VHC en lien avec la prévention, les soins et le traitement (qualité des preuves faible).</p>

Les recommandations ne présentant pas de méthodologie décrite ne figurent pas dans ce tableau (98).

6.6 Synthèse des données concernant les avis identifiés

Les avis des institutions et sociétés savantes étrangères et françaises divergent sur le choix de la stratégie de dépistage recommandée (Tableau 46) :

- l'approche en population ciblée (exposition forte au VHC ou comportement à risque)

Dans les recommandations australiennes et écossaises, il est recommandé de dépister annuellement les personnes séronégatives pour le VHC, présentant des risques d'exposition à l'infection par le VHC (107, 108).

- l'approche par cohorte de naissance (ou ayant une démographie spécifique)

Selon les avis sud-coréens, le dépistage de l'infection par le VHC pouvait être envisagé chez les personnes de 40 ans ou plus (pour lesquelles la prévalence de l'infection par le VHC est augmentée). Cette approche est combinée avec un dépistage de l'infection par le VHC chez les populations ciblées (forte exposition à l'infection du VHC). Les auteurs indiquent que le dépistage de l'infection par le VHC dans la population sud-coréenne âgée de 40 à 70 ans semble plus coût-efficace par rapport à la pratique actuelle (dépistage uniquement en population ciblée).

Les différents avis des États-Unis (101, 103, 118) sont tous en faveur d'un dépistage mixte : dépister les personnes nées entre 1945 et 1965 (dépistage une fois dans la vie) et celles exposées à l'infection par l'hépatite C déjà connues (dépistage systématique). Les auteurs précisent qu'une récente analyse coût-efficacité montre que le dépistage d'une cohorte de naissance, suivi d'un traitement par AAD, était plus coût-efficace que celui fondé sur les facteurs de risque. Il est précisé qu'aux États-Unis, la cohorte de naissance a une prévalence anti-VHC de 3,3 % et représente 75 % de la prévalence totale anti-VHC.

- l'approche en population générale

En France, l'AFEF et l'ANRS préconisent, en 2014, d'élargir la stratégie de dépistage (aux hommes âgés de 18 à 60 ans et aux femmes enceintes) (1). Dès 2016, elles préconisent un dépistage universel pour chaque adulte au moins une fois dans sa vie (47, 49). L'argumentation de ces avis français reposait sur des données épidémiologiques peu récentes (en 2004, 43 % des personnes ayant une infection chronique C ignoraient leur statut viral, dont 55 % des femmes, et une prévalence de l'hépatite C de 0,42 %), sur des bénéfices attendus importants des AAD et l'évolution potentielle des outils de dépistage (favorisant le dépistage en dehors des structures sanitaires classiques). Par ailleurs, les auteurs ne fondent pas leur choix de stratégie de dépistage de l'infection à VHC à partir de données de coût-efficacité, au vu de l'absence de données permettant la réalisation d'une telle étude.

L'AFEF précise que pour que le dépistage universel soit pertinent et performant, l'ensemble des examens de dépistage disponibles doit être remboursé à 100 % par l'Assurance maladie (y compris les TROD). Les auteurs des avis soulignent l'importance d'anticiper sur l'acceptabilité au dépistage de la population et la mise en application par les professionnels de santé des stratégies de dépistage généralisé.

- l'approche de co-dépistage

Selon l'AFEF, le dépistage du VHC, du VHB et du VIH doit être combiné (49). Les auteurs de l'*U.S. Public Health Service* aux États-Unis souhaitent disposer d'un test de dépistage pour détecter le VIH, le VHB et le VHC de façon simultanée chez des donneurs d'organes potentiels (102).

Tableau 46. Préconisations des avis sur la population à dépister de l'infection par le VHC publiés par des institutions ou des sociétés savantes étrangères

Pays, institution, année, référence	Prévalence, incidence, personnes VHC non diagnostiquées	Conclusions et préconisations des auteurs (population cible du dépistage)	Population cible du dépistage recommandée	Données prises en compte	Analyse médico-économique	Méthodologie décrite
Australie						
Australie, <i>Australasian Society for Infectious Diseases</i> , 2017 (106)		Il est préconisé (niveau de preuve faible) que tous les migrants permanents disposent d'un examen médical (12 mois avant le départ) : - offrir aux personnes dépistées le VHC si elles habitaient un pays où la prévalence du VHC était élevée (> 3 %) ; - ou antécédents de voyage incertains ou facteurs d'exposition au VHC.	Populations spécifiques avec un risque d'exposition au VHC (migrants permanents)	Prévalence VHC, prévision de la mortalité liée aux maladies du foie	Non	Non
Australie, <i>Gastroenterological Society of Australia</i> , 2018 (108)	Prévalence anti-VHC : 0,9 % (0,7 % ; 1,0 %) (2016), soit 227 000 personnes (67 620-249 710) (Incidence/an : 2 000 personnes en 2016)	Il est préconisé (niveau de preuve élevé) de dépister annuellement le VHC chez les personnes séronégatives pour le VHC ayant des risques d'exposition à l'infection par le VHC. Les populations à considérer pour le dépistage sont : • les personnes utilisatrices actuelles ou anciennes de drogues injectables ; • les personnes qui ont été incarcérées ; • les personnes ayant des tatouages ou un <i>piercing</i> ; • les personnes ayant eu une transfusion ou une transplantation d'organe avant 1990 ; • les personnes ayant un trouble de la coagulation qui ont reçu des produits dérivés du sang ou du plasma (facteurs de coagulation) avant 1993 ; • les enfants nés de mères infectées par le VHC ;	Populations spécifiques avec un risque d'exposition au VHC	Prévalence VHC Prise en charge thérapeutique (AAD) Efficacité clinique des traitements	Non	Non

Pays, institution, année, référence	Prévalence, incidence, personnes VHC non diagnostiquées	Conclusions et préconisations des auteurs (population cible du dépistage)	Population cible du dépistage recommandée	Données prises en compte	Analyse médico-économique	Méthodologie décrite
<p>Corée du Sud</p>						
<p>Corée du Sud, <i>Korean Association for the Study of the Liver</i>, 2016 (104)</p>	<p>Prévalence anti-VHC : 0,78 % (2019) (soit 291 314 adultes ≥ 20 ans), 20 % des patients diagnostiqués et traités (2019), 90 % de la population en général jamais dépistée pour l'hépatite C</p>	<p>Il est préconisé un dépistage de l'infection par le VHC chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les populations exposées au VHC : - la population des 40 ans ou plus qui ont une prévalence de l'infection par le VHC augmentée. <p>Les auteurs indiquent que le dépistage de l'infection par le VHC dans la population sud-coréenne âgée de 40 à 70 ans semble plus coût-efficace que la pratique actuelle.</p>	<p>Populations spécifiques avec un risque d'exposition au VHC Cohorte de naissance (âgée de plus de 40 ans)</p>	<p>Prévalence VHC Données de coût-efficacité</p>	<p>Oui</p>	<p>Peu détaillée Recherche de littérature</p>

Pays, institution, année, référence	Prévalence, incidence, personnes VHC non diagnostiquées	Conclusions et préconisations des auteurs (population cible du dépistage)	Population cible du dépistage recommandée	Données prises en compte	Analyse médico-économique	Méthodologie décrite
États-Unis						
États-Unis, Horne et Mills, 2013 (101)	<p>3,2 à 4,1 millions d'individus infectés par le VHC, dont 85 % évoluent vers la chronicité.</p> <p>Prévalence anti-VHC de 3,25 % chez les personnes nées entre 1945 et 1965 (représentant 75 % de la prévalence totale anti-VHC).</p>	<p>Il est préconisé de dépister systématiquement</p> <ul style="list-style-type: none"> - une fois, les individus nés entre 1945 et 1965 et dépister les individus en fonction des facteurs de risque de contamination : - les individus qui ont suivi des thérapies par facteurs de coagulation et dont la production date d'avant 1987 ; - les individus qui ont suivi des thérapies par transfusions sanguines, organes solides avant juillet 1992 ; - les patients suivant des thérapies par hémodialyse ; - les patients nés de mère séropositive au VHC ; - les patients séropositifs VIH ; - les individus exposés au virus : personnels médicaux, paramédicaux, de laboratoire, les individus consommant des drogues injectables. <p>Par ailleurs, les individus séropositifs VHC doivent faire l'objet d'interventions médicales visant à réduire et éventuellement stopper la consommation d'alcool.</p>	<p>Populations spécifiques avec un risque d'exposition au VHC</p> <p>Cohorte de naissance (1945 et 1965)</p>	Prévalence VHC	Non	Non
États-Unis, U.S. Public Health Service, 2013 (102)		<p>Il est souhaitable de disposer d'un test de dépistage pour détecter le VIH, le VHB et le VHC de façon simultanée chez des donneurs d'organes potentiels (co-dépistage).</p>	Population spécifiques (donneurs d'organes)	Pas précisées	Non	Pas de résultats détaillés
États-Unis, Centers for Disease Control and Prevention,		<p>Il est préconisé de dépister</p> <ul style="list-style-type: none"> - tous les individus nés entre 1945 et 1965, une 	Populations spécifiques avec un risque	Prévalence VHC Efficacité des	Impact budgétaire	Oui Recherche

Pays, institution, année, référence	Prévalence, incidence, personnes VHC non diagnostiquées	Conclusions et préconisations des auteurs (population cible du dépistage)	Population cible du dépistage recommandée	Données prises en compte	Analyse médico-économique	Méthodologie décrite
2013 (103)		<p>fois ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - et les patients exposés à des facteurs de risque de contamination déjà connus (l'objectif est de diagnostiquer les patients avant d'atteindre le stade de fibrose auquel les AAD auront une efficacité moindre). <p>Les auteurs précisent qu'une récente analyse coût-efficacité comparant un dépistage fondé sur le risque d'exposition vs. sur une cohorte de naissance traitée par AAD, estime un coût supplémentaire de 35 700 \$ par QALY</p> <p>Prévision de 12,3 millions de personnes testées (sur 3 ans), entraînant un coût de 664 millions \$ et 400 000 personnes nouvellement diagnostiquées.</p>	d'exposition au VHC Cohorte de naissance (entre 1945 et 1965)	traitements, Mortalité Données coût-efficacité, impact budgétaire	Coût-efficacité	systématique de la littérature (méta-analyse)
États-Unis, <i>American Association for the Study of Liver Diseases/Infectious Diseases Society of America</i> , 2016 (118)		<p>Il est préconisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un dépistage ponctuel du VHC chez les personnes nées entre 1945 et 1965, sans détermination antérieure du risque infectieux (niveau de preuve faible) ; - un dépistage chez les personnes exposées au risque de l'infection par le VHC, et un dépistage ponctuel devrait être réalisé chez toutes les personnes ayant des comportements, des expositions et des maladies associés à une augmentation du risque d'infection à VHC (niveau de preuve faible). <p>Comportements à risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - utilisation de drogues injectables (actuelle ou de 	Populations spécifiques (comportement à risque et exposition à risque) Cohorte de naissance (1945 et 1965)	Prévalence VHC Efficacité des traitements Mortalité Données coût-efficacité, impact budgétaire	Coût-efficacité	Oui Recherche systématique de la littérature

Pays, institution, année, référence	Prévalence, incidence, personnes VHC non diagnostiquées	Conclusions et préconisations des auteurs (population cible du dépistage)	Population cible du dépistage recommandée	Données prises en compte	Analyse médico-économique	Méthodologie décrite
		<p>tout temps, y compris ceux qui n'ont eu qu'une seule injection) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - utilisation de drogues intranasales. <p>Expositions à risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients hémodialysés ; - personnes ayant eu une exposition percutanée/parentérale avec du matériel non à usage unique ; - professionnels de santé, des services d'urgences médicales et de la sécurité civile après blessures par aiguille, objets tranchants, ou contact des muqueuses avec du sang contaminé par le VHC ; - enfants nés de mère infectée par le VHC ; - receveurs de transfusions sanguines ou de transplantation d'organe incluant les personnes qui : <ul style="list-style-type: none"> - ont reçu du sang d'un donneur qui a été testé par la suite positif pour une infection à VHC, - ont reçu une transfusion de sang ou de composants du sang ou ont eu une transplantation d'organe avant 1992, - ont reçu des concentrés de facteurs de la coagulation produits avant 1987, - ont été incarcérées. 				
Europe						
Europe, <i>European Association for the Study of the Liver</i> , 2018 (109)	Prévalence VHC (région européenne) : 1,5 % de la population (14	Les stratégies de dépistage d'une infection à VHC (niveau de preuve modéré) peuvent inclure : <ul style="list-style-type: none"> - un dépistage des populations spécifiques à risque d'exposition du VHC ; 	Selon le profil d'épidémie du pays	Non précisées	Non	Peu détaillée

Pays, institution, année, référence	Prévalence, incidence, personnes VHC non diagnostiquées	Conclusions et préconisations des auteurs (population cible du dépistage)	Population cible du dépistage recommandée	Données prises en compte	Analyse médico-économique	Méthodologie décrite
	millions en 2015)	<ul style="list-style-type: none"> - un dépistage d'une cohorte de naissance ; - un dépistage de la population générale dans les régions de séroprévalence intermédiaire à élevée ($\geq 2\%$ - 5%). 				
France						
France, Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) et Association française pour l'étude du foie (AFEF), 2014 (1)	Prévalence de l'hépatite C chronique : 0,30 %, 133 466 personnes 18-75 ans	<p>Il est préconisé de poursuivre une stratégie de dépistage ciblé de l'infection VHC en fonction du risque de contamination et d'élargir les stratégies de dépistage :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hommes âgés de 18 à 60 ans ; - femmes enceintes. <p>Associer le dépistage VIH-VHC-VHB</p>	<p>Populations spécifiques avec un risque d'exposition au VHC</p> <p>Cohorte démographique (hommes, 18-60 ans)</p> <p>Population générale (femmes enceintes)</p>	Prévalence du VHC	Non	Peu détaillée
France, Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) et Association française pour l'étude du foie (AFEF), 2016 (47)		<p>Il est préconisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en population générale : de proposer dès 2017 un dépistage de l'infection par le VHC (associé à celui du VHB et du VIH) chez tous les adultes au moins une fois dans leur vie et d'évaluer les effets de cette stratégie. - en population ciblée : de faire bénéficier les UDI d'un dépistage régulier de l'infection par le VHC ; ce dépistage doit être fait tous les 12 mois, notamment en médecine générale. Cette périodicité doit être rapprochée chez les injecteurs actifs (6 mois) ; 	<p>Populations spécifiques (UD, UDI, personnes migrantes et étrangères, personnes détenues)</p> <p>Population générale</p>	Prévalence, Coût-efficacité (pas possible sur toutes les stratégies), Efficacité/tolérance des AAD	Oui	Peu détaillée

Pays, institution, année, référence	Prévalence, incidence, personnes VHC non diagnostiquées	Conclusions et préconisations des auteurs (population cible du dépistage)	Population cible du dépistage recommandée	Données prises en compte	Analyse médico-économique	Méthodologie décrite
		<p>de proposer et réaliser un dépistage de l'infection à VHC (associé à celui des infections par le VHB et le VIH) à toutes les personnes détenues lors de la consultation médicale d'entrée, par l'intermédiaire des TROD ;</p> <p>- de réaliser chez les personnes migrantes et étrangères, le dépistage des hépatites virales B et C, de l'infection à VIH et des autres IST.</p> <p>Les auteurs précisent qu'une étude intégrant l'efficacité et la tolérance des AAD a montré que le dépistage des adultes en population générale était coût-efficace par rapport au dépistage des hommes uniquement.</p>				
France, Association française pour l'étude du foie, 2018 (49)		<p>Il est préconisé un dépistage de chaque adulte au moins une fois dans sa vie</p> <p>Le dépistage universel de l'hépatite C est une étape indispensable pour espérer une élimination du VHC en France avant 2025.</p>	Population générale	Non précisées	Non	Non
Royaume-Uni						
Royaume-Uni, <i>British Association for Sexual Health and HIV</i> , 2017 (107)	<p>Prévalence de l'infection VHC : 1 % à 4 %</p> <p>Estimation récente de personnes ayant une hépatite chronique C de 215 000</p>	<p>Quels patients asymptomatiques dépister dans les centres de santé sexuelle ?</p> <p>Il est préconisé (niveau preuve élevé) de proposer un dépistage de l'hépatite C aux personnes qui utilisent des drogues injectables, aux personnes VIH positives, aux hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes admissibles pour un dépistage trimestriel du VIH et ceux éligibles à un traitement prophylactique du VIH, aux personnes ayant une hémophilie ou autres patients qui ont</p>	Populations spécifiques avec un risque d'exposition à l'infection du VHC	Pas précisées	Non	<p>Peu détaillée</p> <p>Recherche systématique de la littérature</p>

Pays, institution, année, référence	Prévalence, incidence, personnes VHC non diagnostiquées	Conclusions et préconisations des auteurs (population cible du dépistage)	Population cible du dépistage recommandée	Données prises en compte	Analyse médico-économique	Méthodologie décrite
		<p>reçu du sang ou des produits dérivés du sang avant 1990 non dépistés antérieurement et chez les personnes ayant eu une blessure par piqûre d'aiguille si le statut VHC de la personne est positif ou inconnu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les autres groupes à dépister sont les partenaires de personnes VHC positives, les travailleurs du sexe, les personnes ayant eu un tatouage, les migrants de pays d'endémie de l'hépatite C, les patients alcooliques, les personnes ayant été incarcérées. 				

6.7 Conclusion des recommandations et avis sélectionnés

Les recommandations internationales des institutions publiques et les avis de sociétés savantes sélectionnés (6 recommandations et 12 avis, dont 6 de qualité méthodologique satisfaisante) préconisent des stratégies de dépistage de l'infection par le VHC différentes selon le contexte du pays (profil de l'épidémie du pays, prévalence de l'hépatite chronique C, nombre de personnes non diagnostiquées, accès aux traitements efficaces, rétention aux soins), dans une perspective de réduction de la morbi-mortalité (bénéfice individuel) et une diminution du risque de transmission (bénéfice collectif). L'approche de dépistage toujours recommandée est celle fondée sur le risque d'exposition au VHC et les comportements à risque (les pays concernés : Australie, Canada, Corée du Sud, États-Unis, Europe, France, Royaume-Uni et l'Organisation mondiale de la santé). D'autres approches de dépistage combiné ont été recommandées par des pays présentant des profils épidémiques mixtes :

- Le dépistage d'une cohorte de naissance est recommandé aux États-Unis et en Corée du Sud, présentant une prévalence de l'hépatite C importante ou un nombre conséquent de personnes non diagnostiquées de cette sous-population.
- Le dépistage de l'ensemble de la population est peu coût-efficace au regard d'une prévalence faible de l'hépatite chronique C dans le pays et d'un faible niveau de preuve ne permettant pas de conclure, et donc cette stratégie de dépistage n'est pas recommandée. Seule la France préconise une approche en population générale. Les auteurs de ces avis soulignent les difficultés pour les professionnels de santé d'identifier les personnes à risque d'infection au VHC dans des stratégies de dépistage ciblé.

La portée des recommandations ou avis relatifs à la stratégie de dépistage de l'infection par le VHC est souvent limitée par le nombre restreint d'études disponibles et la difficulté à transposer les résultats d'un pays à un autre, en raison d'une hétérogénéité des contextes, des populations étudiées et des résultats mesurés (surtout dans le cadre d'une évaluation d'une stratégie de dépistage en population générale). Par ailleurs, les recommandations fortes reposent sur des données probantes de qualité moyenne ou faible (données peu récentes ou avec un niveau d'incertitude trop élevé et une qualité globale des études reportées jugée faible).

Peu de recommandations internationales ou avis (seuls, le Canada, la Corée du Sud, les États-Unis et l'Organisation mondiale de la santé) argumentent leur choix de stratégie de dépistage de l'infection à VHC à partir de données de coût-efficacité (en raison d'un nombre restreint d'études coût-efficacité et/ou d'une difficulté pour transposer des données d'un autre pays à leur situation).

Perspectives

Un second volet d'évaluation sera mené afin d'identifier les conditions favorables et les éléments d'amélioration de la stratégie fondée sur les facteurs de risque (notamment l'analyse critique des études réalisées pour mieux identifier, dépister et traiter les personnes les plus à risque et appréhender les enjeux organisationnels).

Annexe 1. Valeurs d'utilité et sources identifiées dans les études françaises d'efficacité du dépistage

Tableau 47. Valeurs d'utilité et sources identifiées dans les études françaises d'efficacité du dépistage

	Valeur d'utilité			Méthode de recueil ou source
		VHC-ARN positif	VHC-ARN négatif	
Cousien <i>et al.</i> , 2018 (119)	F0/F1	0,82	0,95	Pol <i>et al.</i> , 2015 (71) (poster) Schwarzinger <i>et al.</i> , 2015 (70) (poster)
	F2/F3	0,76	0,85	
	F4	0,60	0,85	
	Cirrhose décompensée/Carcinome hépatocellulaire	0,60	0,60	
	Greffe de foie (première année)	0,55	0,55	
	Greffe de foie (années suivantes)	0,82	0,82	
	Multiplié sous traitement sans interferon	0,950	-	
Ethgen <i>et al.</i> , 2017 (73)	Non présentées dans la publication			Deuffic-Burban <i>et al.</i> , 2016 (78)
Deuffic-Burban <i>et al.</i> , 2016 (120)	Utilités associées aux états de santé des patients atteints d'hépatite C chronique F0/F2 : 0,82 F3/F4 : 0,76 Cirrhose décompensée/carcinome hépatocellulaire : 0,60 Greffe de foie (première année) : 0,55 Greffe de foie (années suivantes) : 0,82 Chez les patients après réponse virologique soutenue : Réponse virologique soutenue pour F0 à F1 : 0,95 Réponse virologique soutenue pour F2-F3-F4 : 0,85			Schwarzinger <i>et al.</i> , 2015 (70) (poster) Pol <i>et al.</i> , 2015 (71) (poster)
Deuffic-Burban <i>et al.</i> , 2014 (79)		VHC-ARN positif	VHC-ARN négatif	Siebert <i>et al.</i> , 2005 (121) (pop allemande, n=348)
	F0/F2	0,931	0,95	
	F3	0,902	0,95	
	F4	0,872	0,89	
	Cirrhose décompensée/Carcinome hépatocellulaire	0,843	0,81	
	Greffe de foie	0,55	0,55	
	Multiplié sous traitement sans interferon	0,950		
Utilité liée au traitement : - TVR/BOC : 0,9				

	Valeur d'utilité	Méthode de recueil ou source
	- IFN + AAD : 0,9 - Sans IFN : 0,95	
Deuffic-Burban <i>et al.</i> , 2009 (122)	Accident à faible risque : 0,90 lors de l'accident d'exposition au sang, 0,94 à 1 mois et 0,98 ensuite. Accident à fort risque : 0,86 lors de l'accident, 0,90 à 1 mois, 0,94 à 2 mois et 0,98 ensuite. 0,77 en cas d'infection 1,00 en cas de diagnostic négatif.	Thein <i>et al.</i> , 2005 (123)

Annexe 2. Recherche documentaire

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec les chefs de projet. Elle a été limitée aux publications en langues anglaise, française, espagnole et italienne. La recherche a porté sur la période de janvier 2007 à octobre 2018.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : les bases de données Medline et Embase ;
- pour la littérature francophone : les bases de données LiSSa, Pascal et Francis ;
- La Cochrane Library ;
- Les sites Internet publiant des recommandations et des rapports d'évaluation technologique.

Cette recherche a été complétée par les références citées dans les documents analysés.

Recherche dans les bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études. Le tableau ci-dessous présente la stratégie de recherche dans les bases de données.

Type d'étude/Sujet		Période de recherche	Nombre de références trouvées
	Termes utilisés		
Recherches dans Medline et Embase			
<i>Dépistage Hépatite C, publications françaises</i>			
Études économiques		Janv.07 – Oct. 18	34
Étape 1	(francais* OR France OR french*)/ti,ab OR (français* OR France)/affiliation OR France/de		
AND			
Étape 2	(hepatit* C OR HCV)/ti,ab OR (Hepatitis C OR Hepacivirus OR Hepatitis C virus OR Hepatitis C Antibodies OR Hepatitis C Antibody OR Hepatitis C Antigens OR Hepatitis C Antigen)/de		
AND			
Étape 3	(screen* OR detect* OR test*)/ti OR (Mass Screening OR Direct-To-Consumer Screening and Testing OR Mandatory Testing OR Blood/virology OR Screening OR Hepatitis C Rapid Test)/de		
AND			
Étape 4	(efficient OR efficiency OR economy OR economic* OR cost* OR cost benefit OR cost effectiveness OR cost effectiveness OR cost utilit* OR QALY OR cost* illness OR healthcare cost* OR health care cost* OR societal cost* OR financ* OR spend* OR spent OR burden disease OR expensive OR inexpensive OR pric* OR reimbursement* OR pharmaco-economic* OR pharmaco-economic* OR markov)/ti,ab OR (Costs and Cost Analysis OR Fees and Charges OR Budgets OR Cost Allocation OR Cost Control OR Cost of Illness OR Cost Savings OR Cost-Benefit Analysis OR Quality-Adjusted Life Years OR Economics, Dental OR Economics, Hospital OR Economics, Medical OR Economics, Nursing OR Economics, Pharmaceutical OR Economics OR Financial Management, Hospital OR Financial Management OR Financing, Government OR Social Security OR Insurance, Health, Reimbursement OR Financing, Personal OR Health Care Costs OR health care sector OR Health Planning Support OR Cost Sharing OR Insurance Benefits OR Insurance Carriers OR Insurance Claim Review OR Insurance Coverage OR		

	Social Security OR Medical Indigency OR Purchasing, Hospital OR Models, Econometric OR Models, Economic OR Markov Chains OR Decision Trees/economics OR Practice Patterns, Physicians' OR Managed Care Programs OR Health Services Research OR Efficiency, Organizational)/de		
Recommandations, conférences de consensus		Janv.07 – Oct. 18	3
Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 3			
AND			
Étape 5	(consensus OR guideline* OR position paper OR recommendation* OR statement*)/ti OR (Health Planning Guidelines OR consensus development OR Practice Guideline)/de OR (consensus development conference OR consensus development conference, NIH OR guideline OR practice guideline)/type		
Méta-analyses, revues systématiques		Janv.07 – Oct. 18	0
Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 3			
AND			
Étape 6	(meta analys OR metaanalys OR systematic* literature search OR systematic* literature review OR systematic* overview OR systematic* review OR systematic* search OR systematic* research)/ti,ab OR (Meta-Analysis OR meta analysis OR systematic review)/de OR meta-analysis/type OR (cochrane database syst rev OR Health Technol Assess)/revues		
Essais cliniques		Janv.07 – Oct. 18	30
Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 3			
AND			
Étape 7	random*/ti,ab OR Random Allocation/de OR randomized controlled trial/type OR single blind/ti,ab OR Single-Blind Method/de OR double blind/ti,ab OR Double-Blind Method/de OR clinical trial*/ti,ab OR Clinical Trial/type OR Controlled Clinical Trial/type OR (multicenter stud* OR multicentre stud*)/ti,ab OR multicenter study/type OR cross over stud*/type OR Cross-Over Studies/de OR versus/ti OR comparative stud*/ti,ab OR Comparative Study/type		
Programmes		Janv.07 – Oct. 18	11
Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 3			
AND			
Étape 8	(intervention* OR policy OR policies OR program OR programs OR strategy OR strategies OR protocol OR protocols OR plan OR plans)/ti OR (Health Policy OR Policy Making OR Delivery of Health Care OR Program Evaluation OR Evidence-Based Medicine OR Government OR Government Programs OR Legislation as Topic OR Health Plan Implementation OR Healthy People Programs OR Delivery of Health Care, Integrated OR Government Publications as Topic OR Government Publications)/de		
Dépistage hépatite C, publications autres pays			
Études économiques		Janv.07 – Oct. 18	165
Étape 9	(europe* OR Austria OR Belgi* OR Russi* OR Finland OR finnish OR German* OR Great Britain OR british OR England OR english OR Ireland OR irish OR Scotland OR scottish OR Greece OR greek* OR Iceland OR Italy OR italian OR Netherlands OR dutch OR Portug* OR Scandinavia* OR Denmark OR danish OR Norway OR norwegian* OR Sweden OR swedish OR Spain OR spanish OR Switzerland OR swiss OR Canada OR Canadian* OR United States OR USA OR America* OR Australia* OR New Zealand OR Japan* OR Developed Countries/ti,ab OR (European Union OR Europe OR North America OR Japan OR Australia OR New Zealand)/de		
AND			
Étape 10	(hepatit* C OR HCV)/ti OR (Hepatitis C OR Hepacivirus OR Hepatitis C virus OR Hepatitis C Antibodies OR Hepatitis C Antibody OR Hepatitis C Antigens OR Hepatitis C Antigen)/de		

AND			
Étape 3			
AND			
Étape 11	(efficient OR efficiency OR economy OR economic* OR cost* OR cost benefit OR cost effectiveness OR cost effectiveness OR cost utilit* OR QALY OR cost* illness OR healthcare cost* OR health care cost* OR societal cost* OR financ* OR spend* OR spent OR burden disease OR expensive OR inexpensive OR pric* OR reimbursement* OR pharmaco-economic* OR pharmaco-economic* OR markov)/ti OR (Costs and Cost Analysis OR Fees and Charges OR Budgets OR Cost Allocation OR Cost Control OR Cost of Illness OR Cost Savings OR Cost-Benefit Analysis OR Quality-Adjusted Life Years OR Economics, Dental OR Economics, Hospital OR Economics, Medical OR Economics, Nursing OR Economics, Pharmaceutical OR Economics OR Financial Management, Hospital OR Financial Management OR Financing, Government OR Social Security OR Insurance, Health, Reimbursement OR Financing, Personal OR Health Care Costs OR health care sector OR Health Planning Support OR Cost Sharing OR Insurance Benefits OR Insurance Carriers OR Insurance Claim Review OR Insurance Coverage OR Social Security OR Medical Indigency OR Purchasing, Hospital OR Models, Econometric OR Models, Economic OR Markov Chains OR Decision Trees/economics OR Practice Patterns, Physicians' OR Managed Care Programs OR Health Services Research OR Efficiency, Organizational)/de		
Recommandations, conférences de consensus		Janv.07 – Oct. 18	71
Étape 9 AND Étape 10 AND Étape 3 AND Étape 5			
Méta-analyses, revues systématiques		Janv.07 – Oct. 18	18
Étape 9 AND Étape 10 AND Étape 3 AND Étape 6			
Essais cliniques		Janv.07 – Oct. 18	48
Étape 9			
AND			
Étape 12	(hepatit* C OR HCV)/ti		
AND			
Étape 13	screen*/ti		
AND			
Étape 7			
Programmes		Janv.07 – Oct. 18	65
Étape 9 AND Étape 12 AND Étape 13 AND Étape 8			
Prévention hépatite C, publications françaises			
Études économiques		Janv.07 – Oct. 18	8
Étape 1			
AND			
Étape 2			
AND			
Étape 14	(prevention OR preventions OR preventive)/ti OR (Health Promotion OR Primary Prevention OR Preventive Medicine OR Preventive Health Services OR Public Health OR Primary prevention)/de		
AND			
Étape 4			
Recommandations, conférences de consensus		Janv.07 – Oct. 18	0
Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 14 AND Étape 5			
Méta-analyses, Revues systématiques		Janv.07 – Oct. 18	0
Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 14 AND Étape 6			
Essais cliniques		Janv.07 – Oct. 18	3
Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 14 AND Étape 7			
Programmes		Janv.07 –	7

		Oct. 18	
Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 14 AND Étape 8			
Prévention Hépatite C, publications autres pays			
Études économiques		Janv.07 – Oct. 18	149
Étape 9 AND Étape 2 AND Étape 14 AND Étape 4			
Recommandations, Conférences de consensus		Janv.07 – Oct. 18	39
Étape 9 AND Étape 2 AND Étape 14 AND Étape 5			
Méta-analyses, revues systématiques		Janv.07 – Oct. 18	15
Étape 9 AND Étape 2 AND Étape 14 AND Étape 6			
Essais cliniques		Janv.07 – Oct. 18	69
Étape 9 AND Étape 2 AND Étape 14 AND Étape 7			
Programmes		Janv.07 – Oct. 18	108
Étape 9 AND Étape 2 AND Étape 14 AND Étape 8			
Recommandations VHC autres que dépistage/prévention			
Recommandations françaises		Janv.07 – Oct. 18	1
Étape 1 AND Étape 12			
AND			
Étape 15	(consensus development conference OR consensus development conference, NIH OR guideline OR practice guideline)/type		
Recommandations autres pays		Janv.07 – Oct. 18	66
Étape 9 AND Étape 12 AND Étape 15			
Recherches dans Pascal et Francis			
Étape 16	((dépistage OR dépister OR prévention OR préventive) AND ("hépatite C" OR VHC))/ti	Janv.07 – Déc. 15	11
Recherches dans Lissa			
Étape 17	((dépistage OU dépister OU prévention OU préventive)/ti OU (médecine préventive OU prévention primaire OU services de médecine préventive)/de) ET (hépatite C/ti OU hépatite C/de)	Janv.07 – Oct. 18	35

Liste des sites consultés

Association canadienne pour l'étude du foie (ACEF)
 Association française pour l'étude du foie (AFEF)
 Caisse nationale de l'assurance maladie (Cnam)
 European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)
 European Commission
 Gastroenterological Society of Australia (GESA)
 Haute Autorité de Santé (HAS)
 Infectious Diseases Society of America (IDSA)
 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
 Institut national santé publique Québec (INSPQ)
 Ministère de la santé et des services sociaux Québec (MSSSQ)
 National Institute for Health (NICE)
 Organisation mondiale de la santé (OMS)
 Santé publique France
 US Preventive Task Force (USPTF)

Annexe 3. Questions HAS et réponses concernant la méthode et les résultats obtenus de l'étude médico-économique française "Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France", Deuffic-Burban, 2018

La HAS a adressé des questions aux auteurs de l'étude médico-économique française "Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France"⁶⁰, publiée en 2018, en vue d'apporter des précisions sur la méthode utilisée et les résultats obtenus. Les réponses de Sylvie Deuffic-Burban reçues le 1^{er} aout 2019 sont reproduites ci-dessous avec l'autorisation de l'auteur.

1. Serait-il possible de connaître le nombre d'années de vie associé aux stratégies comparées et l'estimation d'un ratio en coût par année de vie ?

La table ci-dessous vous donne une comparaison des stratégies en termes d'années de vie dans la population d'étude, d'années de vie chez les personnes porteuses de l'ARN du VHC, ainsi que les coûts moyens et le ratio différentiel coût/résultat en euros par année de vie gagnée (mêmes éléments que la table 3 du papier).

Strategy	Life years in the study population (a)	Life years in the HCV-RNA population	Average lifetime cost (€) (c)	ICER (€/LY) (c) / (a)
Treatment initiation when ≥F2				
S1 = Risk-based strategy	21.312397	20.076490	66.69	
S3 = S1 and all 40-59	21.312441	20.104891	68.78	w. dom
S2 = S1 and all men 18-60	21.312442	20.105458	69.09	w. dom
S4 = S1 and all 40-80	21.312543	20.126001	70.92	28,973
S5 = all 18-80	21.312558	20.140968	73.57	176,667
Treatment initiation regardless of fibrosis				
S1 = Risk-based strategy	21.312397	20.076490	77.26	
S3 = S1 and all 40-59	21.312441	20.104891	79.45	w. dom
S2 = S1 and all men 18-60	21.312442	20.105458	80.16	w. dom
S4 = S1 and all 40-80	21.312543	20.126001	81.78	30,959
S5 = all 18-80	21.312558	20.140968	84.92	209,333

2. Pouvez-vous préciser les facteurs de risque pris en compte dans la définition des individus à haut risque ?

Les individus à haut risque ont été définis (à partir de l'enquête InVS 2004) comme les personnes appartenant à au moins l'une des classes ci-dessous :

- ayant reçu une transfusion de sang ou de produits sanguins avant 1992 ;
- ayant subi des examens endoscopiques avec biopsie ;
- ayant eu des examens radiologiques invasifs ;
- étant hémophile ;
- étant dialysé chronique ;
- ayant eu une greffe d'organes ;
- ayant eu des séances d'acupuncture ;

⁶⁰ Sylvie Deuffic-Burban, Alexandre Huneau, Adeline Verleene, Cécile Brouard, Josiane Pillonel, Yann Le Strat, Sabrina Cossais, Françoise Roudot-Thoraval, Valérie Canva, Philippe Mathurin, Daniel Dhumeaux, Yazdan Yazdanpanah, *Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France, Journal of Hepatology*, Volume 69, Issue 4, 2018, Pages 785-792

- ayant eu des séances de mésothérapie ;
- ayant eu des séances de sclérose de varices ;
- ayant eu un tatouage ;
- ayant eu un *piercing* (sauf oreilles) ;
- s'étant injecté une drogue par voie intraveineuse au moins une fois dans sa vie ;
- ayant séjourné en prison ;
- nés dans un pays de forte endémicité pour le VHC ;
- ayant eu des soins dans un pays de forte endémicité pour le VHC.

Les actes suivants ont été exclus de la sélection : les ATDC chirurgicaux, les césariennes et les curetages après fausse couche chez les femmes et les *piercings* d'oreilles isolés.

3. Dans le tableau 1, *Characteristics of the study population*, chez les hommes pour toutes les classes d'âge, la proportion d'ARN-VHC positif est plus forte chez les individus à bas risque que chez les individus à haut risque, confirmez-vous ces données (cas 1) ou s'agit-il d'une inversion de chiffres (cas 2) ? Dans le cas 1, comment expliquez-vous ces chiffres ? Dans le cas 2, les résultats doivent-ils être actualisés en conséquence ?

Nous confirmons le cas 1. Le fait que la prévalence de l'ARN+ soit plus élevée dans la population bas risque par rapport à la population haut risque chez les non diagnostiqués pour certains sous-groupes ne nous semble pas anormal car cet indicateur combine la prévalence et le diagnostic. Globalement, la prévalence de l'ARN+ est plus importante parmi la population haut risque que parmi la population bas risque comme attendu. La proportion de diagnostiqués parmi les ARN+ varie beaucoup entre les deux groupes haut risque et bas risque : dans la population bas risque, les ARN+ sont presque tous non diagnostiqués (> 98%) (car justement pas d'exposition à risque connue ou déclarée), alors que dans la population à haut risque, les ARN+ sont diagnostiqués pour environ les deux-tiers.

4. Confirmez-vous la lecture du tableau 1 selon laquelle 63,5% de la population infectée et non diagnostiquée en France âgée de 18 à 80 ans présente les caractéristiques associées au haut risque ?

Nous confirmons.

5. Avez-vous envisagé, comme alternative à l'élargissement du dépistage à la population générale, une stratégie d'amélioration du dépistage ciblé existant ? Pouvez-vous discuter les limites de ne pas avoir envisagé cette alternative ?

Les stratégies alternatives testées sont différentes stratégies de dépistage ciblé, permettant d'améliorer la stratégie existante, en plus de la stratégie de dépistage généralisé. Par ailleurs, une analyse de sensibilité sur le % d'individus atteints par la stratégie basée sur les facteurs de risque (table S10, variation de + 20%) permet d'évaluer l'impact d'une amélioration de la stratégie existante (S1). Cette analyse affecte également les autres stratégies ciblées qui intègrent aussi le dépistage sur facteurs de risque (S2 à S4). Cette évaluation entraîne une augmentation des coûts et des QALYS pour ces quatre stratégies, mais faible, ce qui n'affecte pas les conclusions. Cependant, nous n'avons pas envisagé de coûts supplémentaires qui seraient liés à la mise en place de cette amélioration du dépistage sur facteurs de risque (coûts indirects éventuels qui n'entrent pas dans notre analyse).

6. Quelles modalités de test avez-vous intégrées dans la modélisation ? Dans quelle mesure jugez-vous cette modalité représentative de la pratique en France ?

Les modalités de test sont décrites brièvement dans le « *Supplementary material* » : sérologie VHC par test anticorps (B55) ; si positif, on procède à un 2^e test anticorps et à une quantification

de la charge virale du VHC (B220). Ces modalités de tests sont recommandées par l'AFEF, même si le dépistage par TROD est également proposé.

7. Avez-vous envisagé le dépistage par TROD dans la modélisation ?

Non, le dépistage par TROP n'a pas été envisagé.

8. Le taux de dépistage est respectivement de 4 et 19 % dans les groupes à bas risque et à haut risque dans la situation de référence de la modélisation. Comment pensez-vous qu'un taux similaire, et relativement élevé (50 %) au regard de la situation de référence, puisse être atteint dans ces deux groupes dans les stratégies de dépistage généralisé ?

Nous pensons qu'un dépistage généralisé sera plus facile à mettre en place, car il ne nécessitera plus un d'interrogatoire approfondi sur les facteurs de risque. Il cadre bien avec la volonté d'une prise en charge simplifiée de l'hépatite C en passant par un dépistage pour tous.

9. Anticipez-vous la mise en œuvre de mesures particulières pour améliorer le taux de dépistage des individus à haut risque en particulier, et le cas échéant, avez-vous des informations sur le coût de ces mesures ?

Non, nous n'anticipons pas de telles mesures, car il ne semble pas pertinent de complexifier encore l'identification des individus à risque d'infection VHC.

10. Dans le tableau S3, pouvez-vous confirmer que le tableau présente la répartition des individus à l'initiation de la modélisation, et que la seconde partie du tableau concernant les individus diagnostiqués n'est pas utilisée dans la modélisation ?

Non, nous ne confirmons pas. L'intégralité du tableau est utilisée dans la modélisation : la partie haute représente la répartition dans les stades de fibrose des individus non atteints par la stratégie de dépistage, tandis que la partie du milieu représente celle des individus atteints par la stratégie de dépistage. Enfin, la partie inférieure est le temps moyen pour un individu non dépisté par la stratégie pour l'être ; ce temps moyen dépend des caractéristiques individuelles. Vous retrouvez ces détails dans le "Supplementary material", page 5: "*The estimated repartitions in fibrosis stage by gender, age and alcohol status of undiagnosed individuals were applied for individuals unreached by a given screening strategy at the beginning of the simulations, whereas those of diagnosed untreated individuals were applied for individuals that will be reached by the evaluated strategy [7]. For individuals unreached by a given strategy, we set a mean time until diagnosis according to gender, age and alcohol status. These mean times were calculated from the two distributions of fibrosis (diagnosed and undiagnosed individuals) by multiplying the difference of average fibrosis stage among diagnosed and undiagnosed individuals by the inverse of fibrosis transition rate, according to gender, age and alcohol status.*"

11. Pouvez-vous nous indiquer comment se répartit l'ensemble de la cohorte dans les différents états du modèle à l'inclusion ?

Cette répartition dépend de la stratégie évaluée et est donnée par une combinaison de la table 1 et de la table S3.

12. Pouvez-vous nous indiquer quelles performances du test de dépistage ont été prises en compte dans la modélisation ?

Nous avons considéré une sensibilité et une spécificité de 100 %.

13. Pouvez-vous nous indiquer comment sont pris en compte dans la modélisation les cas pour lesquels le dépistage est négatif (faux-négatifs du dépistage) ?

Non pris en compte (cf. point 12).

14. Pouvez-vous discuter les valeurs retenues pour la réponse virologique soutenue (RVS) dans la modélisation au regard :

- a. des dernières données disponibles sur l'efficacité des antiviraux oraux d'action directe ?
- b. des molécules effectivement utilisées en France ?

Dans les dernières recommandations AFEF de mai 2018 et d'avril 2017, les combinaisons utilisées pour le traitement de l'hépatite C sont :

- en l'absence de cirrhose décompensée : Sofosbuvir + Velpatasvir (EPCLUSA) ou Glécaprévir + pibrentasvir (MAVIRET) ;
- en présence de cirrhose décompensée : Sofosbuvir + Velpatasvir + Ribavirine.

Les valeurs retenues de réponse virologique soutenue (RVS) dans notre modélisation - 95% dans les stades F0 à F4, et 85% en cirrhose décompensée - ont été choisies comme *minima* attendu, avec les combinaisons utilisées, de manière à rester conservateur. L'analyse de sensibilité de la RVS indique bien une augmentation des RDCR quand on baisse ces RVS, et une diminution quand on les augmente. Cependant, avec une variation de $\pm 5\%$ des RVS, nos conclusions restaient inchangées.

15. Quelles sont les hypothèses faites sur l'évolution de la maladie après obtention d'une RVS ? Par quelles données sont-elles étayées ?

Nos hypothèses sont différentes selon le stade de la maladie à la RVS :

- F0 à F3 : nous avons fait l'hypothèse que la RVS stoppe la progression de la fibrose, donc les individus, dans ce cas, ne sont plus soumis qu'au risque de mortalité de la population générale. Par ailleurs, les qalys sont améliorées mais restent < 1 (table S5, données issues de Pol *et al.*, J Hepatol 2015 : étude Adelphi présentée en poster à l'EASL) et il n'y a plus de coût de prise en charge de l'hépatite C. Nous aurions pu conserver un coût ambulatoire pour les individus en F3, intégrant la surveillance du CHC. La table ci-dessous présente les résultats de l'analyse, considérant que les individus atteignant la RVS au stade F3 vont être suivis comme ceux en F4 (même coût ambulatoire) : les résultats ne sont pas affectés.

Strategy	QALY in the study population (a)	QALY in the HCV-RNA population	Average lifetime cost (€) (c)	ICER (€/QALY) (c) / (a)
Treatment initiation when $\geq F2$				
S1 = Risk-based strategy	21.306358	16.738040	68.13	
S3 = S1 and all 40-59	21.306403	16.767182	70.23	w. dom
S2 = S1 and all men 18-60	21.306404	16.768116	70.54	w. dom
S4 = S1 and all 40-80	21.306520	16.791277	72.39	26,296
S5 = all 18-80	21.306538	16.807824	75.05	147,778
Treatment initiation regardless of fibrosis				
S1 = Risk-based strategy	21.308202	18.019951	78.10	
S3 = S1 and all 40-59	21.308268	18.061709	80.30	w. dom
S2 = S1 and all men 18-60	21.308336	18.099513	81.00	w. dom
S4 = S1 and all 40-80	21.308413	18.090401	82.64	21,517
S5 = all 18-80	21.308514	18.176948	85.78	31,089

- F4 : d'après l'étude de van der Meer (JAMA 2012), la RVS diminue la progression de la maladie (diminution de 81 % du risque de CHC, de 93 % du risque de décompensation et de 94 % de risque de mortalité hépatique). Par ailleurs, les qalys sont aussi améliorées (table S5, données issues de Pol *et al.*, J Hepatol 2015 : étude Adelphi présentée en poster à l'EASL). Les coûts sont maintenus et fonction du stade de sévérité (stade F4 au moment de la RVS et éventuellement complications en cas de progression).
- Cirrhose décompensée : nous avons fait l'hypothèse conservatrice que la RVS ne modifiait pas la progression de la maladie.

16. Pouvez-vous nous confirmer que la modélisation repose sur l'hypothèse que l'évolution dans la maladie est la même pour progresser du stade F0 au stade F1 et pour progresser du stade F3 au stade F4, sous réserve de caractéristiques identiques concernant la consommation d'alcool, l'âge et le sexe ? Par quelles données cette hypothèse est-elle étayée ? En particulier, le temps long pendant lequel les individus infectés peuvent rester à un stade asymptomatique n'est-il pas susceptible de remettre en cause cette hypothèse ?

Nous confirmons que la probabilité de progresser en fibrose est identique entre F0 et F4 toutes choses égales par ailleurs. Or, pour un individu donné, l'âge augmente chaque année, donc la progression de la fibrose va varier entre F0 et F4.

Les estimations utilisées sont basées sur nos précédents travaux de modélisation, basés sur le rétro-calcul de l'incidence du VHC et de la progression de la fibrose à partir des données de mortalité par CHC (Deuffic-Burban *et al.*, Gut 2012).

Nous ne pensons pas que le temps long pendant lequel les individus infectés peuvent rester à un stade asymptomatique soit susceptible de remettre en cause cette hypothèse. En effet, les temps longs passés en F0 et F1 sont observés chez les sujets jeunes qui justement ont la progression de fibrose la plus lente dans notre modèle, tandis que les temps plus courts passés en F2 et F3 sont observés à des âges plus avancés et donc avec une progression plus rapide dans notre modèle.

17. Pensez-vous que les valeurs retenues pour le coût du traitement anti-VHC dans la modélisation sont à jour au regard des dernières données disponibles sur le coût des antiviraux d'action directe ?

À la date de publication de notre travail, le prix unique fixé pour les combinaisons d'AAD était de 28 730 € la cure, quelles que soient la combinaison et la durée, d'après l'accord conclu entre les autorités françaises et les industries pharmaceutiques. Les prix publics publiés au JO les plus récents ne remettent pas en cause ce prix. Par ailleurs, l'analyse de sensibilité sur le coût du traitement VHC (table S17, impact d'une variation de $\pm 20\%$) montre que nos conclusions restent inchangées.

18. Pourquoi ne pas avoir retenu de coûts pour les événements indésirables en analyse principale ?

Contrairement aux précédents traitements contenant de l'interféron, les effets indésirables graves pendant le traitement VHC sont rares. Seule une transfusion est parfois nécessaire pour les patients recevant de la ribavirine (dont seulement les patients traités au stade de cirrhose décompensée dans notre modèle). Les données disponibles dans les essais indiquent qu'entre 1,5 et 3,9 % de ces patients présentent une anémie de grade 3-4 dont 5 à 10 % vont nécessiter une transfusion (Rapport Dhumeaux, 2016).

C'est pour cette raison que nous n'avons pas retenu de coûts pour les événements indésirables en analyse principale.

19. La modélisation repose sur l'hypothèse selon laquelle le diagnostic d'hépatite virale C n'entraîne pas de désutilité. Pouvez-vous étayer cette hypothèse ?

Nous ne disposons pas de données pour dire le contraire.

20. La modélisation repose sur l'hypothèse selon laquelle le traitement par antiviraux directs oraux n'entraîne pas de désutilité. Pouvez-vous étayer cette hypothèse ?

Là encore, nous ne disposons pas de données pour dire le contraire. La cohorte que nous avons mise en place dans notre équipe pour évaluer la qualité de vie des patients, avant, pendant et après le traitement (données en cours d'analyse) va nous apporter les données permettant de valider ou non cette hypothèse, comme le fera également la cohorte Hepather.

21. Le poster de Schwarzingger *et al.*, 2015⁶¹, cité en référence pour estimer les utilités associées aux états de santé, est peu détaillé. Savez-vous comment sont définis les états « *fibrose severe* » and « *no severe* » ?

La fibrose sévère est définie par les stades de fibrose METAVIR F3 et F4, tandis que la fibrose non sévère regroupe les stades F0 à F2.

22. Ce poster a-t-il donné lieu à une publication complète, au-delà des éléments cités dans la publication Deuffic-Burban *et al.*, 2016⁶² ?

Ce poster a été publié cette année : Cossais S, Schwarzingger M, Pol S, Fontaine H, Larrey D, Pageaux GP, Canva V, Mathurin P, Yazdanpanah Y, Deuffic-Burban S. *Quality of life in patients with chronic hepatitis C infection: Severe comorbidities and disease perception matter more than liver-disease stage*. PLoS One. 2019 ;14(5) : e0215596.

23. Question supplémentaire posée lors de notre entretien : Comment expliquer les différences obtenues avec l'AS qui teste l'initiation d'un traitement au bout d'1 an et celle qui évalue un taux de traitement de 50 % ?

Dans la 1^{re} analyse, 100 % des individus vont initier le traitement 1 an après le dépistage. Dans la 2^e analyse, 50 % des individus vont initier le traitement immédiatement après le dépistage, puis 50 % des individus non traités au dépistage vont l'être un an après (soit environ 25 %), etc. Il est donc attendu que la 1^{re} analyse impacte plus les résultats que la 2^e.

⁶¹ Cossais S, Schwarzingger M, Deuffic-Burban S, Pol S, Fontaine H, Larrey D, *et al.* EQ-5D utility index in French patients with chronic hepatitis C (CHC) infection: severe comorbidities and perceived progression of CHC infection matter more than actual liver disease stage (P0745). J Hepatol 2015;62:S605.

⁶² Deuffic-Burban S, D. Obach, V. Canva, S. Pol, F. Roudot-Thoraval, D. Dhumeaux, P. Mathurin and Y. Yazdanpanah (2016). "Cost-effectiveness and budget impact of interferon-free direct-acting antiviral (DAA)-based regimens for chronic hepatitis C treatment. The French case [abstract]." J Hepatol 64(2 Suppl) ;S470-S471.

Annexe 4. Listes des tableaux et figures

Tableau 1. Estimation de la prévalence hépatite chronique C en population générale de 18 à 75 ans, France, 2016 (Santé publique France, données non publiées)	16
Tableau 2. Estimation de la prévalence et du nombre de personnes Ac anti-VHC positives et ARN VHC positives, pour les principaux groupes exposés au VHC chez les 18 à 80 ans (médiane), France métropolitaine, 2011 d'après Pioche <i>et al.</i> , 2015 (26).....	18
Tableau 3. Personnes non diagnostiquées âgées de 18 à 80 ans ayant une hépatite C chronique par sexe et classe d'âge, France métropolitaine en 2004 et en 2014 d'après l'Institut de veille sanitaire, 2015 (31, 32)	21
Tableau 4. Cascade de prise en charge des personnes ayant une hépatite C chronique avant l'arrivée et après des AAD (2014-2018), en France.....	25
Tableau 5. Principaux indicateurs épidémiologiques en France de l'infection par le VHC	27
Tableau 6. Nombre de tests (IC95 %) Ac anti-VHC et confirmés positifs en 2016, en France.....	33
Tableau 7. Bases de données consultées et publications identifiées entre janvier 2007 et mai 2017	37
Tableau 8. Bases de données consultées et publications identifiées entre mai 2017 et octobre 2018.....	37
Tableau 9. Critères d'inclusion (Méthode PICOS)	38
Tableau 10. Synthèse des études retenues dans l'étude de Geue <i>et al.</i> , 2015 (61)	40
Tableau 11. Synthèse des études retenues dans Coward. <i>et al.</i> , 2016 (68)	42
Tableau 12. Caractéristiques de la population de l'étude, d'après Deuffic-Burban <i>et al.</i> , 2018 (57).....	44
Tableau 13. Scores de préférence en analyse de référence d'après Deuffic-Burban <i>et al.</i> , 2018 (57)	46
Tableau 14. Résultats de l'analyse de référence de l'étude.....	48
Tableau 15. Résultats de l'analyse de référence de l'étude en années de vie (communication des auteurs).....	48
Tableau 16. Résultats pour l'initiation du traitement à partir d'un score Métavir F2	49
Tableau 17. Résultats pour l'initiation du traitement à partir d'un score Métavir F2 en années de vie (communication des auteurs)	49
Tableau 18. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe univariée	49
Tableau 19. Résultats des analyses en scénario	50
Tableau 20. Liens d'intérêt des auteurs	53
Tableau 21. Type d'analyse	54
Tableau 22. Perspectives reportées par les auteurs	54
Tableau 23. Horizon temporel et taux d'actualisation	55
Tableau 24. Type de population d'analyse.....	55
Tableau 25. Recommandations de dépistage du VHC en France	56
Tableau 26. Stratégies de dépistages dans les publications identifiées	57
Tableau 27. Type de modèle.....	58
Tableau 28. Prévalence du VHC dans les publications	59
Tableau 29. Taux de recours au dépistage	60
Tableau 30. Taux de recours aux traitements	61
Tableau 31. Traitements utilisés.....	62
Tableau 32. Valorisation des états de santé/événements dans les publications.....	63
Tableau 33. Catégories de coûts prises en compte par publication	64
Tableau 34. Postes de coûts/Dépistage VHC	65
Tableau 35. Type de résultats présentés	67
Tableau 36. Résultats d'efficacité dans les publications	69
Tableau 37. Autres résultats dans les publications	70
Tableau 38. Type d'analyses et paramètres testés en analyses de sensibilité	71
Tableau 39. Limites des études présentées par les auteurs.....	73

Tableau 40. Discussion présentée par les auteurs	74
Tableau 41. Synthèse des études originales identifiées dans la RSL	80
Tableau 42. Liste des recommandations et avis identifiés	84
Tableau 43. Dimensions et questions d'évaluation traitées dans les recommandations identifiées	86
Tableau 44. Qualité méthodologique des recommandations internationales identifiées	89
Tableau 45. Résultats et limites des recommandations internationales sélectionnées	92
Tableau 46. Préconisations des avis sur la population à dépister de l'infection par le VHC publiés par des institutions ou des sociétés savantes étrangères	97
Tableau 47. Valeurs d'utilité et sources identifiées dans les études françaises d'efficacité du dépistage ...	107
Figure 1. PRISMA Diagramme	52
Figure 2. Répartition des publications selon les continents	53

Références

1. Dhumeaux D, Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, Association française pour l'étude du foie, Ministère des affaires sociales et de la santé. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations. Paris: EDK;EDP Sciences; 2014. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatitis_2014.pdf
2. Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments antiviraux d'action directe (AAD). Élargissement du périmètre de remboursement. Recommandation du Collège. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/recommandation_collège_hepatite_c.pdf
3. Organisation mondiale de la santé. Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale, 2016-2021. Genève: OMS; 2016. <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/fr/>
4. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Muhlberger N, *et al.* Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology* 2012;143(4):974-85.
5. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61(1 Suppl):S58-68.
6. World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. Geneva: WHO; 2017. <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
7. Lucidarme D, Bruandet A, Illeff D, Harbonnier J, Jacob C, Decoster A, *et al.* Incidence and risk factors of HCV and HIV infections in a cohort of intravenous drug users in the North and East of France. *Epidemiol Infect* 2004;132(4):699-708.
8. Léon L, Kasereka S, Barin F, Larsen C, Weill-Barillet L, Pascal X, *et al.* Age- and time-dependent prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in drug users in France, 2004-2011: model-based estimation from two national cross-sectional serosurveys. *Epidemiol Infect* 2017;145(5):895-907.
9. Cotte L, Cua E, Reynes J, Raffi F, Rey D, Delobel P, *et al.* HCV incidence in HIV-infected and in PrEP-using MSM [abstract]. 25th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 4-7, 2018, Boston, Massachusetts [En ligne] 2018. https://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2018/1430_Cotte_590.pdf
10. Remy AJ. Incidence of the hepatitis C in prison in France: results of a study by POCT [abstract]. 2nd International Conference on Hepatology, may 09-11, 2016, Chicago. *J Liver* 2016;5(2 Suppl):33.
11. Institut de veille sanitaire. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint-Maurice: InVS; 2007. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-c/documents/rapport-synthese/prevalence-des-hepatites-b-et-c-en-france-en-2004.-decembre-2006>
12. Pioche C, Pelat C, Larsen C, Desenclos JC, Jauffret-Roustide M, Lot F, *et al.* Estimation de la prévalence de l'hépatite C en population générale, France métropolitaine, 2011. *Bull Epidemiol Hebdo* 2016;(13-14):224-9.
13. Meffre C, Le Strat Y, Larocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, *et al.* Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol* 2010;82(4):546-55.
14. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, *et al.* The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat* 2014;21(Suppl 1):34-59.
15. Lydié N, Saboni L, Gautier A, Brouard C, Chevaliez S, Barin F, *et al.* Innovative approach for enhancing testing of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in the general population: protocol for an acceptability and feasibility study (BaroTest 2016). *JMIR Res Protoc* 2018;7(10):e180.
16. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(3):161-76.
17. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(5):325-36.
18. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61(1 Suppl):S45-57.
19. Weill-Barillet L, Pillonel J, Semaille C, Léon L, Le Strat Y, Pascal X, *et al.* Hepatitis C virus and HIV seroprevalences, sociodemographic characteristics, behaviors and access to syringes among drug users, a comparison of geographical areas in France, ANRS-Coquelicot 2011 survey. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2016;64(4):301-12.
20. Jauffret-Roustide M, Pillonel J, Weill-Barillet L, Léon L, Le Strat Y, Brunet S. Estimation de la séroprévalence du VIH et de l'hépatite C chez les usagers de drogues en France. Premiers résultats de l'enquête ANRS-

mois de prise en charge par l'Assurance Maladie. Points de repère 2016;(44).

40. Brouard C, Boussac-Zarebska M, Silvain C, Durand J, de Lédinghen V, Pillonel J, *et al.* Rapid and large-scale implementation of HCV treatment advances in France, 2007-2015. *BMC Infect Dis* 2017;17:784.

41. Pioche C, Léon L, Vaux S, Brouard C, Lot F. Dépistage des hépatites B et C en France en 2016, nouvelle édition de l'enquête LaboHep. *Bull Epidémiol Hebd* 2018;(11):188-95.

42. World Health Organization. Web Annex C. Estimates of the coverage of diagnosis and treatment for hepatitis B and C virus infection, by WHO region and income group, 2015. Dans: World Health Organization, ed. *Global hepatitis report 2017*. Geneva: WHO; 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277006/WHO-CDS-HIV-18.47-eng.pdf>

43. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Dépistage de l'hépatite C. Populations à dépister et modalités du dépistage. Recommandations du comité d'experts réuni par l'Anaes. Paris: ANAES; 2001.

44. Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. *Journal Officiel* 2004;11 août:14277.

45. Ministère de la santé et des sports. Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012. Paris: Ministère de la santé et des sports; 2009. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatitis.pdf

46. Ministère des solidarités et de la santé. Stratégie nationale de santé 2018-2022. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2017. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_sns_2017_vdef.pdf

47. Dhumeaux D, Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, Conseil national du sida et des hépatites virales, Association française pour l'étude du foie, Ministère des affaires sociales et de la santé. *Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C*. Montrouge: Editions EDP; 2016. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_.pdf

48. Haute Autorité de Santé. Réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection à VIH en France. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2024411/fr/reevaluation-de-la-strategie-de-depistage-de-l-infection-a-vih-en-france

49. Association française pour l'étude du foie. Recommandations pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France. Paris: AFEF; 2018. <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/VF-INTERACTIF-RECO-VHC-AFEF-v2103.pdf>

50. Haute Autorité de Santé. Hépatite C : prise en charge simplifiée chez l'adulte. Fiche mémo. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2911891/fr/hepatite-c-prise-en-charge-simplifiee-chez-l-adulte

51. Haute Autorité de Santé. Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/strategies_de_depistage_biologique_des_hepatites_virales_b_et_c_-_argumentaire.pdf

52. Haute Autorité de Santé. Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic et à la prise en charge des hépatites B, C et D. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2653624/fr/actualisation-des-actes-de-biologie-medicale-relatifs-au-diagnostic-et-a-la-prise-en-charge-des-hepatites-b-c-et-d

53. Brouard C, Delarocque-Astagneau E, Meffre C, Pioche C, Silvain C, Larsen C. Évolution du dépistage de l'hépatite C en France à partir des systèmes de surveillance Rena-VHC et des pôles de référence, 2000-2007. *Bull Epidémiol Hebd* 2009;(20-21):199-204.

54. Lailler G, Comboroure JC, Florence S, Troussier T, Pilorgé F, Sarr A. Premier bilan sur l'activité des CeGIDD, France, 2016. *Bull Epidémiol Hebd* 2018;(40-41):818-26.

55. Pioche C, Léon L, Vaux S, Brouard C, Cazein F, Pillonel J, *et al.* Activité de dépistage du VIH et des hépatites B et C au sein des Consultations de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) en France. Bilan de quinze années de surveillance, 2001-2015. *Bull Epidémiol Hebd* 2017;(14-15):254-62.

56. Cazein F, Le Strat Y, Sarr A, Ramus C, Bouche N, Comboroure JC, *et al.* Dépistage de l'infection par le VIH en France en 2016. *Bull Epidémiol Hebd* 2017;(29-30):601-8.

57. Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, Brouard C, Pillonel J, Le Strat Y, *et al.* Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *J Hepatol* 2018;69(4):785-92.

58. John-Baptiste A, Yeung MW, Leung V, van der Velde G, Krahn M. Cost effectiveness of hepatitis C-related interventions targeting substance users and other high-risk groups: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 2012;30(11):1015-34.

59. Hahné SJ, Veldhuijzen IK, Wiessing L, Lim TA, Salminen M, van de Laar M. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. *BMC Infect Dis* 2013;13:181.

60. Coretti S, Romano F, Orlando V, Codella P, Prete S, di Brino E, *et al.* Economic evaluation of screening programs for hepatitis C virus infection: evidence from literature. *Risk Manag Healthc Policy* 2015;8:45-54.
61. Geue C, Wu O, Xin Y, Heggie R, Hutchinson S, Martin NK, *et al.* Cost-effectiveness of HBV and HCV screening strategies: a systematic review of existing modelling techniques. *PLoS One* 2015;10(12):e0145022.
62. Plunkett BA, Grobman WA. Routine hepatitis C virus screening in pregnancy: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(4):1153-61.
63. Singer ME, Younossi ZM. Cost effectiveness of screening for hepatitis C virus in asymptomatic, average-risk adults. *Am J Med* 2001;111(8):614-21.
64. Tramarin A, Gennaro N, Compostella FA, Gallo C, Wendelaar Bonga LJ, Postma MJ. HCV screening to enable early treatment of hepatitis C: a mathematical model to analyse costs and outcomes in two populations. *Curr Pharm Des* 2008;14(17):1655-60.
65. Miners AH, Martin NK, Ghosh A, Hickman M, Vickerman P. Assessing the cost-effectiveness of finding cases of hepatitis C infection in UK migrant populations and the value of further research. *J Viral Hepat* 2014;21(9):616-23.
66. Schackman BR, Leff JA, Barter DM, DiLorenzo MA, Feaster DJ, Metsch LR, *et al.* Cost-effectiveness of rapid hepatitis C virus (HCV) testing and simultaneous rapid HCV and HIV testing in substance abuse treatment programs. *Addiction* 2015;110(1):129-43.
67. Wong WW, Tu HA, Feld JJ, Wong T, Krahn M. Cost-effectiveness of screening for hepatitis C in Canada. *CMAJ* 2015;187(3):E110-21.
68. Coward S, Leggett L, Kaplan GG, Clement F. Cost-effectiveness of screening for hepatitis C virus: a systematic review of economic evaluations. *BMJ Open* 2016;6(9):e011821.
69. He T, Li K, Roberts MS, Spaulding AC, Ayer T, Grefenstette JJ, *et al.* Prevention of hepatitis C by screening and treatment in U.S. prisons. *Ann Intern Med* 2016;164(2):84-92.
70. Schwarzinger M, Cossais S, Deuffic-Burban S, Pol S, Fontaine H, Larrey D, *et al.* EQ-5D utility index in french patients with chronic hepatitis C (CHC) infection: severe comorbidities and perceived progression of CHC infection matter more than actual liver disease stage [abstract]. Abstracts of the 50th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2015;62(Suppl 2):S605.
71. Pol S, Chevalier J, Branchoux S, Perry R, Milligan G, Gaudin AF. Health related quality of life and utility values in chronic hepatitis C patients: a cross-sectional study in France, the UK and Germany [abstract]. Abstracts of the 50th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2015;62(Suppl 2):S606.
72. Abou Rached A, Abou Kheir S, Saba J, Assaf S, Kassis G, Sanchez Gonzalez Y, *et al.* Hepatitis C in Lebanon: the burden of the disease and the value of comprehensive screening and treatment. *Hepat Med* 2018;10:73-85.
73. Ethgen O, Sanchez Gonzalez Y, Jeanblanc G, Duguet A, Misurski D, Juday T. Public health impact of comprehensive hepatitis C screening and treatment in the French baby-boomer population. *J Med Econ* 2017;20(2):162-70.
74. Linthicum MT, Sanchez Gonzalez Y, Mulligan K, Moreno GA, Dreyfus D, Juday T, *et al.* Value of expanding HCV screening and treatment policies in the United States. *Am J Manag Care* 2016;22(5 Spec Issue N° 6):SP227-35.
75. Kim DY, Han KH, Jun B, Kim TH, Park S, Ward T, *et al.* Estimating the cost-effectiveness of one-time screening and treatment for hepatitis C in Korea. *PLoS One* 2017;12(1):e0167770.
76. Martin NK, Vickerman P, Brew IF, Williamson J, Miners A, Irving WL, *et al.* Is increased hepatitis C virus case-finding combined with current or 8-week to 12-week direct-acting antiviral therapy cost-effective in UK prisons? A prevention benefit analysis. *Hepatology* 2016;63(6):1796-808.
77. Selvapatt N, Ward T, Harrison L, Lombardini J, Thursz M, McEwan P, *et al.* The cost impact of outreach testing and treatment for hepatitis C in an urban Drug Treatment Unit. *Liver Int* 2017;37(3):345-53.
78. Deuffic-Burban S, Obach D, Canva V, Pol S, Roudot-Thoraval F, Dhumeaux D, *et al.* Cost-effectiveness and budget impact of interferon-free direct-acting antiviral-based regimens for hepatitis C treatment: the French case. *J Viral Hepat* 2016;23(10):767-79.
79. Deuffic-Burban S, Schwarzinger M, Obach D, Mallet V, Pol S, Pageaux GP, *et al.* Should we await IFN-free regimens to treat HCV genotype 1 treatment-naive patients? A cost-effectiveness analysis (ANRS 95141). *J Hepatol* 2014;61(1):7-14.
80. Bertram MY, Lauer JA, de Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Kieny MP, *et al.* Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ* 2016;94(12):925-30.
81. Haute Autorité de Santé. Valeurs de références pour l'évaluation économique en santé. *Revue de la littérature*. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2000884/fr/valeurs-de-referenc-pour-l-evaluation-economique-en-sante
82. Schwarzinger M, Deuffic-Burban S, Mallet V, Pol S, Pageaux GP, Canva-Delcambre V, *et al.* Lifetime costs attributable to chronic hepatitis C from the French healthcare perspective (ANRS N°12188) [Abstract]. Abstracts of the 48th Annual meeting of the European

Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2013;58:S21-2.

83. Aparicio C, Mourez T, Simoneau G, Magnier JD, Galichon B, Plaisance P, *et al.* Faisabilité du dépistage ciblé VIH, VHB, VHC dans une structure de soins ambulatoires avec un système de permanence d'accès aux soins de santé intégré. *Presse Méd* 2012;41(10):e517-23.

84. Brady JE, Liffmann DK, Yartel A, Kil N, Federman AD, Kannry J, *et al.* Uptake of hepatitis C screening, characteristics of patients tested, and intervention costs in the BEST-C study. *Hepatology* 2017;65(1):44-53.

85. Dimitrova M, Kamusheva M, Mitov K, Grekova D, Petrova G. Screening and diagnosis of chronic HCV infection in Bulgaria: a review of the current practice. *Biomed Res* 2018;29(13):2846-53.

86. Kirkizlar E, Faissol DM, Griffin PM, Swann JL. Timing of testing and treatment for asymptomatic diseases. *Math Biosci* 2010;226(1):28-37.

87. Martin NK, Hickman M, Miners A, Hutchinson SJ, Taylor A, Vickerman P. Cost-effectiveness of HCV case-finding for people who inject drugs via dried blood spot testing in specialist addiction services and prisons. *BMJ Open* 2013;3(8):e003153.

88. Sewell J, Capocci S, Johnson J, Solamalai A, Hopkins S, Cropley I, *et al.* Expanded blood borne virus testing in a tuberculosis clinic. A cost and yield analysis. *J Infect* 2015;70(4):317-23.

89. Somsouk M, Langfield DE, Inadomi JM, Yee HF. A cost-identification analysis of screening and surveillance of hepatitis C infection in a prospective cohort of dialysis patients. *Dig Dis Sci* 2008;53(4):1093-9.

90. Wong WW, Haines A, Farhang Zangneh H, Shah H. Can we afford not to screen and treat hepatitis C virus infection in Canada? *Can Liver J* 2018;1(2):51-65.

91. Turner BJ, Taylor BS, Hanson JT, Perez ME, Hernandez L, Villarreal R, *et al.* Implementing hospital-based baby boomer hepatitis C virus screening and linkage to care: strategies, results, and costs. *J Hosp Med* 2015;10(8):510-6.

92. McEwan P, Ward T, Yuan Y, Kim R, l'Italien G. The impact of timing and prioritization on the cost-effectiveness of birth cohort testing and treatment for hepatitis C virus in the United States. *Hepatology* 2013;58(1):54-64.

93. Jones L, Bates G, McCoy E, Beynon C, McVeigh J, Bellis MA. Effectiveness of interventions to increase hepatitis C testing uptake among high-risk groups: a systematic review. *Eur J Public Health* 2014;24(5):781-8.

94. World Health Organization. Guidelines on hepatitis B and C testing. February 2017. Geneva: WHO; 2017. <https://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/>

95. Asrani SK, Davis GL. Impact of birth cohort screening for hepatitis C. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16(4):381.

96. Centers for Disease Control and Prevention, Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, *et al.* Hepatitis C virus testing of persons born during 1945-1965: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 2012;157(11):817-22.

97. U.S. Preventive Services Task Force, Moyer VA. Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013;159(5):349-57.

98. Centers for Disease Control and Prevention. Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR* 2013;62(18):362-5.

99. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, april 2016. Geneva: WHO; 2016. <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>

100. Canadian Task Force on Preventive Health Care, Grad R, Thombs BD, Tonelli M, Bacchus M, Birtwhistle R, *et al.* Recommendations on hepatitis C screening for adults. *CMAJ* 2017;189(16):E594-E604.

101. Horne PM, Mills R. Implications of the 2012 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) guidelines for screening hepatitis C infection in the United States. *Pract Gastroenterol* 2013;37(2):36-41.

102. U.S. Public Health Service, Seem DL, Lee I, Umscheid CA, Kuehnert MJ. PHS guideline for reducing human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus transmission through organ transplantation. *Public Health Rep* 2013;128(4):247-343.

103. Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Preventive Services Task Force, Kanwal F, Lok AS, El-Serag HB. CDC and USPSTF 2012 recommendations for screening for hepatitis C virus infection: overview and take-home messages. *Gastroenterology* 2013;144(3):478-81.

104. Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C. *Clin Mol Hepatol* 2016;22(1):76-139.

105. American College of Preventive Medicine, Allison RD, Hale SA, Harvey BJ, Hudson TM, Livingston CJ, *et al.* The American College of Preventive Medicine position statement on hepatitis C virus infection. *Am J Prev Med* 2016;50(3):419-26.

106. Australasian Society for Infectious Diseases, Refugee Health Network of Australia, Chaves NJ, Paxton GA, Biggs BA, Thambiran A, *et al.* The Australasian Society for Infectious Diseases and Refugee Health Network of Australia recommendations

for health assessment for people from refugee-like backgrounds: an abridged outline. *Med J Aust* 2017;206(7):310-5.

107. British Association for Sexual Health and HIV. 2017 interim update of the 2015 BASHH national guidelines for the management of the viral hepatitis. Macclesfield: BASHH; 2017.

<https://www.bashhguidelines.org/media/1161/viral-hepatitides-2017-update-18-12-17.pdf>

108. Gastroenterological Society of Australia, Australasian Society for Infectious Diseases, Australasian Society for HIV Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine, Australasian Hepatology Association, Hepatitis Australia, Royal Australian College of General Practitioners. Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement (september 2018). Melbourne: GESA; 2018.

<https://www.asid.net.au/documents/item/1208>

109. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69(2):461-511.

110. Blumberg EA, Ison MG, Pruett TL, Segev DL. Optimal testing of the live organ donor for blood-borne viral pathogens: the report of a consensus conference. *Am J Transplant* 2013;13(6):1405-15.

111. Walsh N, Verster A, Rodolph M, Akl EA. WHO guidance on the prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. *Int J Drug Policy* 2014;25(3):363-71.

112. Shaheen MA, Idrees M. Evidence-based consensus on the diagnosis, prevention and management of hepatitis C virus disease. *World J Hepatol* 2015;7(3):616-27.

113. Santé publique France. Journée nationale de lutte contre les hépatites virales. *Bull Epidemiol Hebdo* 2018;(11).

114. Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015;64(RR-03).

115. Bottero J, Brouard C, Roudot-Thoraval F, Deuffic-Burban S, Hofliger P, Abergel A, *et al.* 2014 French guidelines for hepatitis B and C screening: a combined targeted and mass testing strategy of chronic viruses

namely HBV, HCV and HIV. *Liver Int* 2016;36(10):1442-9.

116. National Comprehensive Cancer Network, Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, *et al.* Prevention and treatment of cancer-related infections, version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14(7):882-913.

117. Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Omata M, Kanda T, Wei L, Yu ML, Chuang WL, *et al.* APASL consensus statements and recommendations for hepatitis C prevention, epidemiology, and laboratory testing. *Hepatol Int* 2016;10(5):681-701.

118. American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Alexandria;Arlington: AASLD;IDSA; 2016.

<http://www.hcvguidelines.org>

119. Cousien A, Tran VC, Deuffic-Burban S, Jauffret-Roustide M, Mabileau G, Dhersin JS, *et al.* Effectiveness and cost-effectiveness of interventions targeting harm reduction and chronic hepatitis C cascade of care in people who inject drugs: the case of France. *J Viral Hepat* 2018;25(10):1197-207.

120. Deuffic-Burban S, Obach D, Canva V, Pol S, Roudot-Thoraval F, Dhumeaux D, *et al.* Cost-effectiveness and budget impact of interferon-free direct-acting antiviral (DAA)-based regimens for chronic hepatitis C treatment. The French case [abstract]. *J Hepatol* 2016;64(2 Suppl):S470-S1.

121. Siebert U, Sroczynski G, Wasem J, Greiner W, Ravens-Sieberer U, Aidelsburger P, *et al.* Using competence network collaboration and decision-analytic modeling to assess the cost-effectiveness of interferon alpha-2b plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C in Germany. *Eur J Health Econ* 2005;6(2):112-23.

122. Deuffic-Burban S, Abiteboul D, Lot F, Branger M, Bouvet E, Yazdanpanah Y. Costs and cost-effectiveness of different follow-up schedules for detection of occupational hepatitis C virus infection. *Gut* 2009;58(1):105-10.

123. Thein HH, Krahn M, Kaldor JM, Dore GJ. Estimation of utilities for chronic hepatitis C from SF-36 scores. *Am J Gastroenterol* 2005;100(3):643-51.

Remerciements

Les auteurs remercient

- Santé publique France, et en particulier Cécile Brouard pour leurs échanges et la transmission des données récentes épidémiologiques relatives à l'hépatite C en France avant diffusion ;
- Sylvie Deuffic-Burban et Yazdan Yazdanpanah, pour leurs échanges.

Fiche descriptive

Intitulé	Évaluation des stratégies de dépistage des personnes infectées par le VHC Volet 1. Évaluer l'efficacité des stratégies de dépistage
Méthode de travail	Recommandation en santé publique (évaluation économique)
Date de mise en ligne	Septembre 2019
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique
Objectifs	L'objectif de ce premier volet est d'identifier la ou les stratégies de dépistage les plus efficaces, et de préciser les conditions de leur mise en œuvre
Patients ou usagers concernés	La population concernée est celle des adultes
Professionnel(s) concerné(s)	Ce rapport d'évaluation est destiné aux décideurs (DGS, Assurance maladie) et tous les professionnels de la santé impliqués dans le dépistage et le diagnostic des patients ayant une hépatite C (médecins généralistes, virologistes, hépatologues, infectiologues, les professionnels centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic de l'infection par le VIH, les hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles)
Demandeur(s)	Direction générale de la santé (DGS) et Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM)
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service évaluation économique et santé publique (SEESP)
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Annick Cohen-Akenine, Sylvain Druais-Ladure, Véronique Raimond (chefs de projet SEESP) sous la direction d'Olivier Scemama (adjoint au chef de service) et Catherine Rumeau-Pichon (responsable du service)
Recherche documentaire	De janvier 2007 à octobre 2018 (cf. stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 2), Veille bibliographique menée jusqu'à juin 2019 Réalisée par Mireille Cecchin (documentaliste) et Sylvie Lascols (assistante documentaliste)
Validation	Validation par la CEESP le 16 juillet 2019 Adoption par le Collège de la HAS le 18 septembre 2019
Auteurs de l'argumentaire	Annick Cohen-Akenine, Sylvain Druais-Ladure, Véronique Raimond
Actualisation	L'actualisation de cette évaluation sera envisagée en fonction de l'évaluation des données publiées dans la littérature scientifique lors de la réalisation du volet 2.

~

