

Dépistage en routine du VIH en population générale en France : estimation de l'impact clinique et du coût-efficacité*

Yazdan Yazdanpanah (yyazdan@yahoo.com)^{1,2,3}, Caroline E. Sloan⁴, Cécile Charlois-Ou⁵, Stéphane Le Vu⁶, Caroline Semaille^{3,6}, Dominique Costagliola⁷, Josiane Pillonel⁶, Anne-Isabelle Poullié⁸, Olivier Scemama⁸, Sylvie Deuffic-Burban⁹, Elena Losina^{4,10,11}, Rochelle P. Walensky^{4,12,13,14}, Kenneth A. Freedberg^{4,10,12,14}, A. David Paltiel¹⁵

1/ Service universitaire des maladies infectieuses et du voyageur, Centre hospitalier de Tourcoing, France 2/ Avenir – Action thématique et incitative sur programme, Inserm U995, Lille, France
3/ EA 2694, Faculté de Médecine de Lille, France 4/ Division of General Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston (MA), États-Unis 5/ CRESEGE-LEM, CNRS UMR 8179, Lille, France
6/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 7/ Inserm U 943 et UMR S 943 ; UPMC Université Paris 06, Paris, France 8/ Haute autorité de santé, Saint-Denis, France
9/ Inserm U995, Faculté de Médecine de Lille, France 10/ Departments of Biostatistics and Epidemiology, Boston University School of Public Health, Boston (MA), États-Unis
11/ Department of Orthopedic Surgery, Brigham and Women's Hospital, Boston (MA), États-Unis 12/ Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston (MA), États-Unis
13/ Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston (MA), États-Unis 14/ Center for AIDS Research, Harvard Medical School, Boston (MA), États-Unis
15/ Yale University School of Medicine, New Haven (CT), États-Unis

*Ce texte est une version courte de l'article initialement publié en anglais sous la référence suivante :

Yazdanpanah Y, Sloan CE, Charlois-Ou C, Le Vu S, Semaille C, Costagliola D, et al. Routine HIV screening in France: clinical impact and cost-effectiveness. *PLoS One*. 2010 Oct 15;15(10):e13132.

Résumé / Abstract

Contexte – En France, environ 40 000 personnes ne savent pas qu'elles sont infectées par le VIH. Bien que des études antérieures aient évalué le rapport coût-efficacité du dépistage en routine du VIH aux États-Unis, des différences entre la situation épidémiologique et les comportements face aux tests VIH justifiaient une analyse spécifique pour la France.

Méthodes et principaux résultats – Nous avons évalué l'espérance de vie, le coût et le rapport coût-efficacité des stratégies alternatives de dépistage du VIH en France dans la population générale et dans des populations à risque, en utilisant un modèle mathématique alimenté par des données cliniques et de coût françaises. Nous avons comparé la stratégie de dépistage « actuelle », visant les populations à risque d'infection par le VIH, à une stratégie de « dépistage universelle », où un dépistage volontaire du VIH est proposé à l'ensemble des adultes âgés de 18 à 69 ans. Le rythme de dépistage s'échelonnait entre un test proposé de manière ponctuelle à un test proposé tous les ans. Les données alimentant le modèle incluaient l'âge moyen (42 ans), la prévalence des infections à VIH non diagnostiquées (0,10%), l'incidence annuelle du VIH (0,01%), l'acceptabilité des tests (79%), l'orientation vers les structures de soins (75%) et le coût du dépistage (43 €). Nous avons effectué des analyses de sensibilité sur la prévalence des infections non diagnostiquées, l'incidence du VIH, les estimations de coûts, et nous avons analysé les bénéfices du traitement antirétroviral sur la transmission. Pour la « stratégie actuelle », nous avons obtenu une espérance de vie de 242,82 mois de vie ajustés sur la qualité (QALM) chez les personnes infectées par le VIH et de 268,77 QALM dans la population générale. La réalisation d'un test de dépistage proposé de manière ponctuelle à l'ensemble de la population augmentait l'espérance de vie de 0,01 QALM dans la population générale et majorait les coûts de 50 €/personne pour un ratio coût-efficacité de 57 400 € par année de vie ajustée sur la qualité (QALY). Un dépistage plus fréquent dans la population générale augmentait la survie, les coûts et les ratios coût-efficacité. Pour les usagers de drogues par injection (prévalence des non diagnostiqués 6,17% ; incidence du VIH 0,17%/an) et la population de Guyane française (prévalence 0,41% ; incidence 0,35%/an), un dépistage annuel était, comparé au dépistage tous les cinq ans, associé à des ratios coût-efficacité de 51 200 € et 46 500 €/QALY.

Conclusions – Cette modélisation suggère que la réalisation d'un test de dépistage proposé de manière ponctuelle à l'ensemble de la population en France améliore la survie comparativement à la « stratégie actuelle » et est associée à un ratio coût-efficacité comparable aux autres interventions de dépistage recommandées en Europe de l'Ouest. Dans les groupes à risque, un dépistage plus fréquent se justifie d'un point de vue économique.

Routine HIV screening in France: an estimation of clinical impact and cost-effectiveness

Background – In France, roughly 40,000 HIV-infected persons are unaware of their HIV infection. Although previous studies have evaluated the cost-effectiveness of routine HIV screening in the United States, differences in both the epidemiology of infection and HIV testing behaviors warrant a setting-specific analysis for France.

Methods/Principal findings – We estimated the life expectancy (LE), cost and cost-effectiveness of alternative HIV screening strategies in the French general population and high-risk sub-populations using a computer model of HIV detection and treatment, coupled with French national clinical and economic data. We compared risk-factor-based HIV testing (“current practice”) to universal routine, voluntary HIV screening in adults aged 18-69. Screening frequencies ranged from once to annually. Input data included mean age (42 years), undiagnosed HIV prevalence (0.10%), annual HIV incidence (0.01%), test acceptance (79%), linkage to care (75%) and cost/test (€43). We performed sensitivity analyses on HIV prevalence and incidence, cost estimates, and the transmission benefits of ART. “Current practice” produced LEs of 242.82 quality-adjusted life months (QALM) among HIV-infected persons and 268.77 QALM in the general population. Adding a one-time HIV screening test increased LE by 0.01 QALM in the general population and increased costs by €50/person, for a cost-effectiveness ratio (CER) of €57,400 per quality-adjusted life year (QALY). More frequent screening in the general population increased survival, costs and CERs. Among injection drug users (undiagnosed prevalence 6.17%; HIV incidence 0.17%/year) and in French Guyana (prevalence 0.41%; incidence 0.35%/year), annual screening compared to every five years produced CERs of €51,200 and €46,500/QALY.

Conclusions – One-time routine HIV screening in France improves survival compared to “current practice” and compares favorably to other screening interventions recommended in Western Europe. In higher-risk groups, more frequent screening is economically justifiable.

Mots clés / Key words

Dépistage, VIH, coût-efficacité, modélisation / Screening, HIV, cost-effectiveness, simulation model

Introduction

En France, on estime le nombre de découvertes de séropositivité entre 6 500 et 7 600 par an [1]. Bien que les tests de dépistage VIH soient gratuits en France et que les taux de dépistage se classent au deuxième rang en Europe avec 5 millions de tests par an [2;3], environ 40 000 personnes, sur les 106 000-134 000 personnes séropositives, ignorent qu'elles sont porteuses de l'infection [4]. De plus, 36% des patients en France consultent pour la première fois une structure de soins avec un taux de lymphocytes CD4 <200/μL et/ou au stade sida [5].

Dans la plupart des pays européens, le dépistage du VIH est recommandé uniquement dans les populations à risque d'infection par le VIH [6]. Plusieurs études récentes conduites aux États-Unis ont montré que le dépistage volontaire et en routine du VIH à l'ensemble de la population était cliniquement efficace et coût-efficace [7;8]. Compte tenu de la plus faible prévalence des infections à VIH non diagnostiquées et du taux plus élevé de tests réalisés en France, il n'est pas possible d'extrapoler ces résultats des États-Unis à la France.

Dans cette analyse, nous avons évalué la survie, le coût, et le rapport coût-efficacité associé à une stratégie de dépistage volontaire en routine du VIH dans la population générale et dans les populations à risque en France.

Méthodes

Les différentes stratégies de dépistage de l'infection VIH ont été évaluées à l'aide d'un modèle de simulation mathématique comprenant deux modules : un module de dépistage, qui détermine le moment à partir duquel le patient est dépisté et pris en charge, et un modèle d'histoire naturelle de la maladie VIH, qui détermine l'évolution de la maladie lorsque celle-ci est prise en charge ou non (modèle *CEPAC – Cost-Effectiveness of Preventing AIDS Complications*) [7-10]. Nous avons évalué une stratégie de dépistage systématique de l'infection par le VIH chez les adultes âgés de 18 à 69 ans au moins une fois, tous les cinq ans et annuellement. Nous l'avons comparée à la stratégie actuelle de dépistage en France qui cible les populations à risque. Nous avons également évalué une stratégie de dépistage ciblé dans trois sous-populations (les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes [HSH], les usagers de drogues par injection [UDI] et les hétérosexuels), ainsi que la population de la Guyane française. Nous avons évalué l'espérance de vie, l'espérance de vie ajustée sur la qualité et le coût associé à chaque stratégie. Les paramètres d'entrée du modèle proviennent principalement des données nationales françaises et de la littérature médicale [11-30] (tableau 1). La comparaison des différentes stratégies a été effectuée en mettant en relation les données d'efficacité et de coût. Cette mise en relation est réalisée à l'aide des ratios différentiels coût-efficacité qui rapportent la différence de coûts de deux stratégies à la différence d'efficacité de ces mêmes stratégies. Le modèle a raisonné en coûts et en efficacité différentiels par rapport à la stratégie de dépistage actuelle (analyse coût-efficacité incrémentale).

Le point de vue adopté était sociétal, ou celui de la collectivité. Les données d'efficacité et de coût (€ 2007) ont été actualisées au taux de 3% par an [31].

Les modèles de l'histoire naturelle de la maladie et de dépistage

Nous ne revenons ici que succinctement sur la description du modèle de dépistage et du modèle d'histoire naturelle de la maladie VIH, et sur l'estimation des données ayant alimenté ces modèles qui sont décrits en détail par ailleurs [32]. Pour modéliser l'histoire naturelle de l'infection par le VIH, trois compartiments ont été considérés en fonction des stades de gravité clinique de la maladie : « infection chronique », « infection aiguë », et « décès » [7-10]. Chaque compartiment, sauf le décès, se divise par ailleurs en sous-compartiments en fonction de la présence ou non d'un événement sida ou d'un anté-

cédent d'événement sida, du taux des lymphocytes CD4 à l'instant t , de la charge virale plasmatique du virus VIH à l'instant t . La trajectoire des patients non dépistés pour leur infection par le VIH a été simulée en l'absence de traitement antirétroviral et de prophylaxie d'infections opportunistes. La trajectoire des patients dépistés pour leur infection par le VIH a été simulée en présence de traitement antirétroviral et de prophylaxie d'infections opportunistes en accord avec les recommandations d'experts (Rapport Yeni¹). L'efficacité et la toxicité des traitements ont été déterminées à partir des données en

¹ <http://www.sante-sports.gouv.fr/rapport-2010-sur-la-prise-en-charge-medicale-des-personnes-infectees-par-le-vih-sous-la-direction-du-pr-patrick-yeni.html>

Tableau 1 Résumé des paramètres d'entrée introduits dans le modèle mathématique visant à évaluer le dépistage en routine du VIH en France / **Table 1** Summary of input parameters for a model of routine, voluntary HIV screening in France

Variable	Valeur initiale	Étendue (analyse de sensibilité)	Source
Âge, années	42	20-42	[11]
Sexe masculin, % de patients	50	–	[11]
Prévalence du VIH non diagnostiqué (%)			
Population générale	0,10	0,05-5,0	[12-19]
Usagers de drogues par injection	6,17	6,17-9,25	[13;18;19]
Guyane française ^a	0,41	–	[20]
Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes	1,70	0,85-1,70	[13;18;19]
Population hétérosexuelle	0,04	–	[13;18;19]
Incidence annuelle/100 PA*			
Population générale	0,01	0,01-0,13	[14;17]
Usagers de drogues par injection	0,17	–	[14;17]
Guyane française	0,35	–	[14;20]
Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes	0,99	–	[14;17]
Population hétérosexuelle	0,01	–	[14;17]
Taux d'acceptation des tests %			
Taux de retour pour les résultats et orientation, vers les soins (%)	79	20-90	[21]
	75	20-90	[22]
Coûts, € 2007			
Test (conseil pré-test + prélèvement sanguin + Elisa)	43	11-85	[23]
Test de confirmation (prélèvement sanguin + Western Blot)	53	–	[23]
Coûts de l'orientation et conseil post-test pour le VIH	22	–	[24]
Taux moyen des lymphocytes CD4 lors de l'initiation des soins VIH dans le scénario de la "pratique actuelle", cellules/μL (écart-type)			
Population générale	372 (257)	–	[18]
Usagers de drogues par injection	342 (180)	–	[18]
Guyane française	347 (229)	–	[18]
Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes	442 (289)	–	[18]
Population hétérosexuelle	357 (252)	–	[18]
Probabilité mensuelle de diagnostic et d'orientation vers les soins avec la stratégie actuelle (%)	2,8	0-8,3	[18]
Taux de transmission secondaire du VIH en fonction de la charge virale (copies/mL), /100 PA*			
≥50 000	9,0	4,5-18,1	[25]
10 000-49 999	8,1	4,1-16,2	[25]
3 500-9 999	4,2	2,1-8,3	[25]
400-3 499	2,1	1,0-4,1	[25]
<400	0,2	0,1-0,3	[25]
Efficacité du traitement antirétroviral à 48 semaines, pourcentage d'ARN-VIH <400 copies/mL (augmentation moyenne des CD4, cellules/μL)			
TDF/FTC + EFV	81 (190)	–	[26]
ATV/r + 2 NRTIs	70 (110)	–	[27]
Troisième ligne ^b	58 (121)	60-90	[27]
Quatrième ligne ^b	65 ^c (102 ^c)	50-70	[28]
Cinquième ligne ^b	40 ^c (121)	20-50	[29;30]
Sixième ligne ^b	12 (45)	10-40	[29]

*PA : personnes-année.

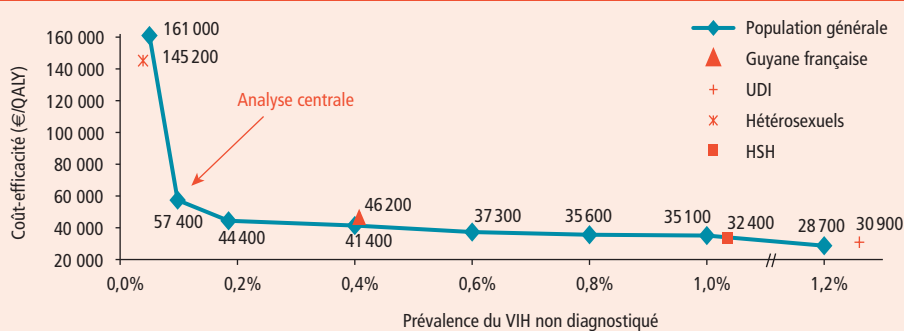
TDF : ténofovir ; FTC : émetricitabine ; EFV : éfavirenz ; ATV/r : atazanavir boosté par ritonavir ; NRTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

^a La méthode utilisée pour dériver la prévalence du VIH à la Guyane française est différente de la méthode utilisée pour la population générale française et toutes les autres sous-populations.

^b Lorsque les patients commencent le traitement de troisième ligne, les tests génotypiques déterminent généralement les schémas individualisés. L'efficacité des traitements antirétroviraux des lignes 3-6 est estimée à partir des études récentes.

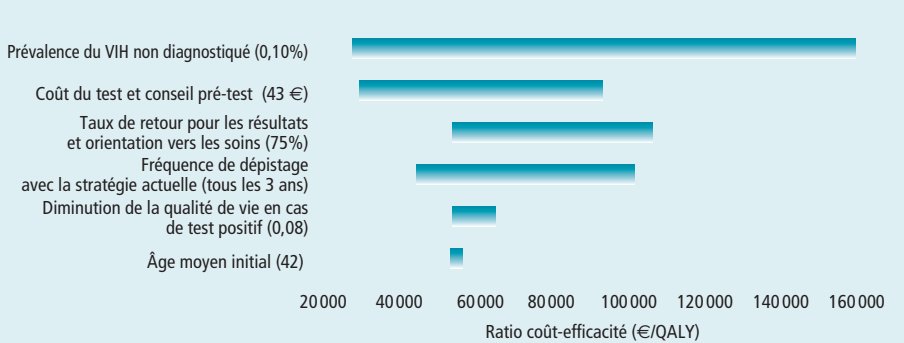
^c À 24 semaines.

Figure 1 Effet de la prévalence des infections à VIH non diagnostiquées sur le rapport coût-efficacité de la stratégie de tester une fois l'ensemble de la population générale vs. "pratique actuelle" / **Figure 1** Effect of undiagnosed HIV prevalence on the cost-effectiveness a one-time routine voluntary HIV-test vs. "current practice", with base case incidence



Les taux d'incidence sont les suivants : population générale, 0,01/100 PA ; hétérosexuels, 0,01/100 PA ; Guyane française, 0,35/100 PA ; HSH, 0,99/100 PA ; et UDI, 0,17/100 PA.
HSH : hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes ; UDI : usagers de drogues par injection ; PA : personnes-année.

Figure 2 Analyses de sensibilité : paramètres ayant l'impact le plus important sur les résultats de l'analyse principale : le coût-efficacité de tester une fois l'ensemble de la population générale vs. la "stratégie actuelle" / **Figure 2** Sensitivity analyses: One-time routine voluntary HIV test vs. "current practice" in the general population, with base case prevalence and incidence



intention de traiter d'essais cliniques internationaux. Nous avons considéré que six associations successives de traitements antirétroviraux pouvaient être proposées aux patients inclus ; chaque nouvelle association étant mise en place en cas d'échec ou de mauvaise tolérance de la première. À chacun des états de santé qui caractérisent l'évolution de la maladie dans le modèle, en l'absence ou non de traitement, a été associé un niveau de qualité de vie ou d'utilité. Les niveaux d'utilité correspondant à chaque état ont été estimés à partir des données disponibles dans la littérature [7-10]. À chacun des états de santé qui caractérisent l'évolution de la maladie, correspond également un coût estimé à partir des données recueillies auprès de la cohorte des patients infectés par le VIH du Centre hospitalier de Tourcoing [9].

Le modèle de dépistage a considéré que le dépistage pouvait s'accomplir de deux manières : l'individu infecté est dépisté par un programme de dépistage en routine (= stratégie évaluée) ; l'individu infecté est dépisté soit parce qu'il demande à être testé, soit parce qu'un test de dépistage lui a été proposé, compte tenu de la symptomatologie clinique présentée ou compte tenu de son appartenance à un groupe à risque (= stratégie actuelle). Dans les deux cas, une proportion des patients infectés peut être dépistée au stade sida. Ces stratégies ont été appliquées aux populations étudiées, avec une prévalence d'infections non dépistées et une incidence donnée, ce qui a permis d'estimer le délai entre la transmission de l'infection et le dépistage avec

chaque stratégie. Le devenir des patients infectés a été simulé avec le modèle présenté ci-dessus et était différent en fonction du délai entre la transmission et le dépistage : le patient infecté non dépisté ne reçoit pas de traitement antirétroviral ni de prophylaxie d'infections opportunistes ; le patient dépisté est pris en charge conformément aux recommandations françaises. L'acceptation ou non du test de dépistage et les performances du test de dépistage (la sensibilité, la spécificité) ont été prises en compte en se basant sur les données de la littérature. Lorsque le test est positif, la probabilité que le patient revienne chercher le résultat de son test et qu'il consulte un médecin pour débiter sa prise en charge a également été prise en compte à partir des données de la littérature. Lorsque la stratégie proposée était la stratégie actuelle, le délai moyen entre la transmission et le dépistage a été estimé en se fondant sur le taux médian actuel des CD4 lors de la première prise en charge des patients obtenus à partir des données de la littérature. Nous avons estimé l'impact d'un résultat positif du test VIH sur la qualité de vie des patients, aussi bien chez les patients ayant un résultat vrai positif que chez les patients ayant un résultat vrai négatif [32].

Les cas de transmission secondaire d'infection par le VIH engendrent une perte d'espérance de vie et un coût. En utilisant le modèle de dépistage et d'histoire naturelle du VIH décrit plus haut, la perte d'espérance de vie d'un patient infecté par le VIH par rapport à un patient non infecté par le VIH a été estimée en considérant notamment une baisse

de transmission chez les patients sous traitement efficace [32]. Avec le même modèle, le surcoût lié à la prise en charge d'une infection par le VIH sur toute la durée de vie a été estimé.

Analyses de sensibilité

Compte tenu des incertitudes qui entourent certains paramètres introduits dans le modèle, une analyse de sensibilité a été effectuée pour vérifier la robustesse des résultats de l'étude. Nous avons fait varier les estimations de la prévalence des infections à VIH non diagnostiquées, de l'incidence, de l'âge initial moyen, de l'acceptabilité des tests, de l'orientation vers les structures de soins, des coûts de traitement du VIH et de la diminution de la qualité de vie associée à l'annonce d'un résultat du test (figures 1 et 2). Nous avons aussi fait varier le coût du programme de dépistage du VIH. Outre la variation du coût d'un test sérologique de type Elisa combiné mixte, nous avons ajouté le coût fixe de la mise en place de nouveaux programmes de dépistage en routine dans toute la France. Ces coûts initiaux consistaient essentiellement en formation de médecins généralistes. Enfin, nous avons fait varier les critères de l'initiation du traitement antirétroviral, l'efficacité de ces traitements, et leur impact sur la probabilité de transmission du VIH.

Résultats

Analyse centrale

Dans le scénario de la « stratégie actuelle », le taux moyen des lymphocytes CD4 lors du diagnostic était de 308/μL parmi les cas prévalents et de 370/μL en général ; 25% des patients étaient diagnostiqués au stade sida. L'espérance de vie moyenne actualisée pour les patients infectés par le VIH était de 242,82 QALM (419,00 QALM non actualisée) (tableau 2). Lorsque nous prenons en compte les cas de transmission secondaire du VIH, l'espérance de vie actualisée dans la population générale était de 268,77 QALM (479,12 QALM non actualisée) et les coûts actualisés par personne étaient de 1 290 €. Avec une stratégie de dépistage systématique de l'infection par le VIH qui consistait à proposer au moins une fois le test, le taux moyen des lymphocytes CD4 lors du diagnostic passait à 362/μL parmi les cas prévalents et à 379/μL en général, et la proportion de patients diagnostiqués au stade sida était de 23%. La proportion des cas secondaires à dix ans diminuait de 7,5% par rapport à la « stratégie actuelle » (tableau 2). Cette stratégie entraînait un gain d'espérance de vie de 1,27 QALM actualisée par personne infectée par le VIH par rapport à la « stratégie actuelle » (QALM non actualisée de 2,18), et un gain d'espérance de vie de 0,01 QALM actualisée par personne dans la population générale (QALM non actualisée de 0,02), pour un coût supplémentaire de 50 €/personne. Lorsque nous ne prenons pas en compte l'impact du dépistage VIH sur une transmission secondaire, le rapport coût-efficacité de l'ajout d'un seul test VIH de routine par rapport à la « stratégie actuelle » était de 61 100 € par année de vie ajustée sur la qualité (QALY). Lorsque nous prenons en compte les effets favorables du dépistage sur la transmission du VIH, le rapport coût-efficacité diminuait à 57 400 €/QALY. Augmenter la fréquence de dépistage à une fois tous les cinq ans dans la population générale coûtait 332 200 €/QALY comparativement à un seul dépistage en routine du VIH. Le dépistage annuel augmentait encore les coûts, mais n'apportait aucun bénéfice sur la santé car les pertes de qualité de vie associées aux tests faussement positifs contre-balançaient les bénéfices de survie.

ERROR: rangecheck
OFFENDING COMMAND: .buildshading2

STACK:

-dictionary-
-dictionary-