

5

Évaluation économique des tests génétiques

Ce chapitre¹¹ aborde, en deux parties distinctes, l'évaluation économique du dépistage génétique et celle des interventions de pharmacogénétique.

Dépistage génétique

La mise en évidence d'une mutation génétique chez un individu permet de renforcer la surveillance ou de proposer des mesures de prévention (surveillance, chimio-prévention, chirurgie prophylactique). L'évaluation économique vise à comparer le coût du test et des mesures de prévention proposées aux individus porteurs de la mutation au coût de la prise en charge thérapeutique des patients lorsque la maladie devient symptomatique et doit être traitée. Les bénéfices de l'intervention en termes de survie (années de vie gagnées ou QALY¹²) sont aussi pris en compte dans une évaluation économique dite complète. L'évaluation économique permet aussi de déterminer les modalités optimales d'organisation du dépistage dès lors que son intérêt a été démontré.

Les critères d'évaluation d'un test génétique ont été définis par certains auteurs (Higashi et Veenstra, 2003 ; Flowers et Veenstra, 2004). Selon ces auteurs, un test génétique présente un intérêt et peut être pris en charge financièrement par la collectivité, si les conditions suivantes sont réunies :

- le polymorphisme recherché est fréquent dans la population, sa prévalence pouvant varier entre les groupes ethniques. La définition de la population-cible revêt une importance primordiale du point de vue économique ;

11. Le groupe d'experts tient à remercier Valérie Séror, chargée de recherche à l'Inserm (U379, Marseille), pour sa relecture critique du chapitre.

12. QALY : *Quality Adjusted Life Year* (gain d'années de vie ajustées par la qualité)

- le polymorphisme présente une forte pénétrance (association entre le phénotype et le génotype). La pénétrance équivaut à la valeur prédictive positive d'un test. La valeur prédictive positive dépend à la fois de la sensibilité du test et de la prévalence de la maladie ;
- le test génétique est sensible et spécifique (notons que les tests génétiques sont très souvent des tests quasi parfaits). La sensibilité et la spécificité de la procédure de test dépendent non seulement des qualités du test en soi mais aussi, et surtout, de la pénétrance du polymorphisme recherché ;
- le test est disponible à un coût raisonnable comparativement aux autres moyens existants (surveillance clinique, tests biologiques) ;
- la maladie est grave et peut être traitée ;
- la connaissance du résultat du test permet d'adapter la prise en charge du patient. Les effets attendus de cette prise en charge adaptée sont importants en termes de morbidité et/ou de mortalité.

Les tests qui ne satisfont pas aux critères ci-dessus ne présentent probablement aucune plus-value. Cependant, le respect de ces conditions minimales ne suffit pas à garantir l'intérêt économique d'un dépistage. L'objet des analyses coût/efficacité ou coût/bénéfice est de déterminer la valeur d'une innovation pour la collectivité. La comparaison du coût par année de vie gagnée ou par QALY à la propension à payer de la collectivité pour obtenir cette année de vie supplémentaire constitue une règle bien établie pour fonder les choix collectifs.

En matière de tests génétiques, il existe deux revues de la littérature économique publiées récemment. Griffith et coll. (2004) focalisent leur analyse sur le domaine du cancer et recensent 29 études, dont 12 évaluations économiques complètes prenant simultanément en compte les coûts et les bénéfices. Ils soulignent l'hétérogénéité des études publiées tant au regard de la méthodologie d'évaluation privilégiée (analyses coût/conséquences, coût/efficacité ou utilité, coût/bénéfice) qu'au regard des principaux paramètres retenus pour estimer la valeur de l'intervention (fréquence et pénétrance de la mutation, coût du test et du conseil génétique). Cette hétérogénéité rend bien évidemment la comparaison des études difficile, d'autant que leur qualité laisse parfois à désirer. Les critères d'efficacité varient d'une étude à l'autre : certaines études calculent le coût par mutation détectée, d'autres prennent en compte l'impact sur la survie, pondérée ou non par la qualité (QALY).

Peu d'études considèrent la valeur en soi de l'information produite par les tests (par exemple, en estimant la propension à payer des individus pour disposer du résultat du test (Chaliki et coll., 1995) ou en recourant à l'analyse conjointe). Les différentes études publiées montrent que le dépistage des mutations génétiques permet d'accroître la survie des personnes porteuses de

ces mutations. Au regard du *ratio* coût/efficacité, les tests génétiques ne se justifient qu'au sein de populations à risque clairement circonscrites, en fonction de l'histoire familiale (à partir d'un probant avec une mutation connue). Le dépistage en population générale ne se justifie pas d'un point de vue économique.

Rogowski (2006), quant à lui, adopte une perspective plus large, dépassant le seul domaine du cancer. Il identifie 21 évaluations économiques complètes (tableau 5.1). Les données économiques apparaissent parcellaires pour nombre de pathologies. Cependant, pour certaines d'entre elles, plusieurs études sont disponibles et leurs résultats peuvent être comparés. Il s'agit du cancer du sein et de l'ovaire (gènes *BRCA1/2*), de la polypose adénomateuse familiale (gène *APC*), du syndrome de Lynch (des gènes *MMR*), de l'hypercholestérolémie familiale, de l'hémochromatose. Rogowski (2006) résume les données disponibles de la manière suivante. La recherche des mutations liées à la polypose adénomateuse familiale dans les populations à risque est justifiée du point de vue économique, dans la mesure où les bénéfices excèdent les coûts. La recherche des mutations liées au syndrome de Lynch chez les patients présentant un cancer colorectal présente un *ratio* coût/efficacité acceptable (dont l'estimation doit cependant être précisée). En ce qui concerne l'hypercholestérolémie familiale, le dépistage génétique est dominé par le dépistage phénotypique. Nous présentons plus en détail quelques-unes de ces études ci-dessous dans la mesure où elles illustrent un certain nombre de points de discussion.

Cancer du sein et de l'ovaire

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont impliqués dans 95 % des formes familiales de cancer du sein et de l'ovaire et dans 65 % des formes familiales de cancer du sein seul. La méta-analyse d'Antoniou et coll. (2003) a estimé que, dans le cadre d'une prédisposition héréditaire, le risque cumulé à l'âge de 70 ans est de 65 % (IC 95 % [44–78]) pour *BRCA1* et de 45 % (IC 95 % [31–56]) pour *BRCA2* en ce qui concerne le cancer du sein, de 39 % (IC 95 % [22–51]) pour *BRCA1* et de 11 % (IC 95 % [4,1–18]) pour *BRCA2* en ce qui concerne le cancer de l'ovaire. Au sein de la population à risque, les études cliniques ont montré que le risque relatif est de 0,1 pour le cancer du sein après mammectomie prophylactique, de 0,6 pour le cancer du sein et de 0,04 pour le cancer des ovaires après annexectomie prophylactique et de 0,51 pour le cancer du sein après chimio-prévention par Tamoxifène® comparativement à l'absence d'intervention (surveillance).

Tableau 5.1 : Synthèse des études économiques relatives aux tests de prédisposition génétique (d'après Rogowski, 2006)

Références	Approche	Mesures pour les porteurs de la mutation	Résultats	Commentaires
Cancer du sein et cancer de l'ovaire				
Balmana et coll., 2004	CE	Surveillance renforcée : auto-palpation mensuelle, examen clinique annuel des seins avec mammographie pour les porteurs de la mutation	4 294 €/LYG ^a	Qualité insuffisante des études, résultats instables
Tengs et Berry, 2000	CU	Annexeomie, mammectomie pour les porteurs de la mutation	34 000 \$/QALY ^b	
Grann et coll., 1999	CE	Annexeomie, mammectomie pour les porteurs de la mutation	20 717 \$/LYG ^a	
Polypose adénomateuse familiale				
Chikhaoui et coll., 2002	CM	Coloscopie ou sigmoïdoscopie pour les porteurs de la mutation et les parents au premier rang au statut inconnu	Coûts < Bénéfices	Évidences solides (stratégie dominante)
Bapat et coll., 1999	CM	Sigmoïdoscopie pour les porteurs de la mutation et les parents au premier rang au statut inconnu	Coûts < Bénéfices	
Cromwell et coll., 1998	CM	Sigmoïdoscopie pour les porteurs de la mutation et les parents au premier rang au statut inconnu	Coûts < Bénéfices	
Syndrome de Lynch (HNPCC)				
Kievit et coll., 2005	CE	Surveillance renforcée par coloscopie et polypectomie éventuelle pour les porteurs de la mutation	2 184 €/LYG ^a	Évidences solides (valeur du <i>ratio</i> CE à valider)
Ramsey et coll., 2003	CE	Colectomie prophylactique/surveillance renforcée par coloscopie pour les porteurs de la mutation	11 865 \$/LYG ^a	
Ramsey et coll., 2001	CE	Colectomie prophylactique/surveillance renforcée pour les porteurs de la mutation	7 556 \$/LYG ^a	
Hypercholestérolémie familiale				
Wonderling et coll., 2004	CE	Traitement par statines pour les porteurs de la mutation	8 800 \$/LYG ^a	Évidences solides
Marang-van de Mheen et coll., 2002	CE	Traitement par statines pour les porteurs de la mutation satisfaisant aux critères de traitement	25 500 \$/LYG ^a	(le dépistage génétique est dominé par le dépistage phénotypique)
Marks et coll., 2002	CE	Traitement par statines pour les porteurs de la mutation	Stratégie dominée	

Références	Approche	Mesures pour les porteurs de la mutation	Résultats	Commentaires
Hémochromatose héréditaire				
El-Serag et coll., 2000	CE	Phlébotomie, contrôle annuel de la ferritine sérique pour les porteurs de la mutation	508-3 665 \$/LYG ^a	Résultats instables
Schöffski et coll., 2000	CE	Conseil, phlébotomie, contrôle annuel de la ferritine sérique pour les porteurs de la mutation	4 441 \$/LYG	
Adams et Valberg, 1999	CU	Phlébotomie pour les porteurs de la mutation présentant un taux de fer élevé	Stratégie dominée	

^a LYG : *Life-Year Gain* ; ^b QALY : *Quality Adjusted Life Year*
 CE : coût/efficacité ; CM : coût/minimisation ; CU : coût/utilité

Selon les recommandations françaises, une surveillance mammaire doit être mise en place par un examen clinique des seins deux à trois fois par an à partir de l'âge de 20-25 ans associé à une mammographie (avec ou sans échographie) annuelle à partir de l'âge de 30 ans. Pour le cancer de l'ovaire, une échographie pelvienne annuelle peut être proposée à partir de l'âge de 35 ans mais l'efficacité de cette surveillance reste discutée. Pour les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2*, une chirurgie prophylactique peut être proposée. Une annexectomie prophylactique à partir de 40 ans ou dès 35 ans peut aussi être proposée aux femmes dont le projet parental est abouti (Coupier et Pujol, 2005).

L'intérêt du dépistage génétique dépend de la définition de la population-cible. Au vu des études disponibles, le dépistage en population générale ne se justifie pas d'un point de vue économique. Au sein de populations à risque (histoire familiale, appartenance à certains groupes ethniques), le dépistage génétique présente un rapport coût/efficacité favorable. Selon Grann et coll. (1999), au sein de la population juive ashkénaze (prévalence des mutations égale à 2,5 %), le dépistage génétique permet d'améliorer la survie des femmes de 38 jours (IC 95 % [22-57]) pour la combinaison mammectomie + annexectomie, de 33 jours (IC 95 % [18-43]) pour la mammectomie seule, de 11 jours (IC 95 % [4-25]) pour l'annexectomie seule contre 6 jours (IC 95 % [3-8]) pour la surveillance clinique seule. Le rapport coût/efficacité des différentes stratégies s'établit à 20 717 \$, 29 970 \$, 72 780 \$ et 134 273 \$ par année de vie sauvée respectivement. Selon les auteurs, le dépistage génétique est donc coût-efficace si les femmes acceptent les mesures de chirurgie prophylactique. Pour Tengs et Berry (2000)¹³, le coût par QALY avoisine 3 500-4 900 \$ pour les femmes à haut risque (prévalence des mutations *BRCA1/2* oscillant entre 25 % et 50 %), se situe entre 15 000 \$ et 34 000 \$ pour les femmes à risque modéré (prévalence de la mutation entre 5 % et 10 %) mais grimpe à 1,6 million \$ en population générale (prévalence *BRCA1* = 0,06 %, *BRCA2* = 0,02 %). Sanders et coll. (2005) évaluent l'intérêt du dépistage dans quatre populations distinctes : la population générale, la population juive ashkénaze, la population à risque (femmes ayant un apparenté au premier degré avec une femme ayant eu un cancer du sein ou de l'ovaire avant 40 ans), la population juive ashkénaze à risque (femmes juives ashkénazes ayant un apparenté au premier degré avec un cancer du sein ou de l'ovaire avant 35 ans). Selon les auteurs, le coût du dépistage en population générale apparaît prohibitif. Le dépistage dans la population à risque ou dans la population juive ashkénaze (prévalence de la mutation comprise entre 2,5 % et 4 %) présente un rapport coût/efficacité

13. <http://www.tufts-nemc.org/cearegistry/index.html>, le registre des études coût/efficacité créé par la Harvard School of Public Health

acceptable (inférieur à 100 000 \$/QALY) à la condition que les mesures de chirurgie prophylactique soient bien acceptées par les femmes. Dans le cas contraire, le dépistage génétique n'apparaît pas coût-efficace. Le rapport coût/efficacité du dépistage génétique au sein de la population juive ashkénaze à risque reste toujours inférieur à 100 000 \$/QALY. Plus récemment, à partir de l'expérience espagnole du conseil génétique chez les familles à risque de cancer du sein, Balmana et coll. (2004) estiment le coût par année de vie gagnée à 4 294 €.

Quelle mesure de prévention faut-il promouvoir chez les femmes porteuses de la mutation ? La réponse à cette question varie selon que l'on considère comme indicateur d'efficacité les gains de survie uniquement ou si l'on prend en compte les préférences des femmes. Grann et coll. (2002) estiment que la survie d'une femme de 30 ans porteuse de la mutation augmente de 1,8 an si une chimio-prévention par Tamoxifène® est mise en œuvre, de 2,6 ans si une annexectomie est pratiquée, de 4,6 ans si l'annexectomie est associée à une chimio-prévention, de 3,5 ans si une mammectomie est pratiquée et de 4,9 ans si les mesures de chirurgie prophylactique sont réalisées conjointement (Schrag et coll., 1997 ; Grann et coll., 1998 ; Grann et coll., 2000 ; Schrag et coll., 2000). Le bénéfice de la prévention diminue lorsque le test est réalisé plus tardivement. Le classement des stratégies de prévention est différent si l'on prend en compte les préférences des femmes. En effet, le gain d'années de vie ajustées par la qualité (QALY) est supérieur pour l'association Tamoxifène® + annexectomie que pour la mammectomie. Van Roosmalen et coll. (2002) parviennent à des résultats similaires. Ils comparent quatre stratégies de prévention combinant chirurgie prophylactique et surveillance. Au regard du nombre d'années de vie gagnées, la chirurgie prophylactique (mammectomie + annexectomie) domine les autres stratégies de prévention. Cependant, dès lors que les préférences des femmes sur les états de santé sont prises en considération, l'annexectomie occupe une place prépondérante parmi les stratégies de prévention des cancers gynécologiques. La question de l'acceptabilité de la chirurgie prophylactique par les femmes est centrale pour évaluer l'intérêt du dépistage génétique. L'observance n'est pas complète vis-à-vis de mesures aussi invasives. Avant de connaître le résultat du test, 19 % à 43 % des femmes déclarent envisager la mammectomie si elles sont porteuses de la mutation. Ce pourcentage varie entre 23 % à 50 % en ce qui concerne l'annexectomie (Kmet et coll., 2004). Parmi les femmes se sachant porteuses de la mutation *BRCA1/2*, 17 % envisagent la mammectomie, 33 % l'annexectomie (Lerman et coll., 1996).

Quelle technique faut-il utiliser pour rechercher les mutations génétiques ? Sevilla et coll. (2002 et 2003) montrent que le rapport coût/efficacité du dépistage génétique dépend de la technique utilisée pour mettre en évidence la mutation *BRCA1*. Le séquençage direct correspond au coût par mutation

dépi­stée le plus élevé (9 882,5 €). Il s'agit pourtant de la technique privilégiée par *Myriad Genetics*. L'utilisation d'autres techniques d'analyse de l'ADN (DHPLC, SSCP, DGGE, HA, FAMA, PTT) permet de réduire sensiblement le coût du dépistage. Selon les auteurs, cette situation illustre l'impact d'une protection excessive de la propriété intellectuelle sur le processus d'innovation.

Cancer colorectal héréditaire non polyposique ou syndrome de Lynch

Les altérations génétiques délétères des gènes *hMSH2* et *hMLH1* sont responsables du syndrome de Lynch (HNPCC) correspondant à environ 3 % des cancers colorectaux diagnostiqués chaque année en France. Le syndrome HNPCC est une prédisposition héréditaire au cancer qui se transmet de manière autosomique dominante. Les porteurs de ces mutations présentent un risque cumulé de cancer colorectal à 70 ans entre 70 et 80 % pour les hommes, entre 30 et 40 % pour les femmes. La reconnaissance clinique du syndrome HNPCC est difficile. Elle repose essentiellement sur la présence d'une agrégation familiale de cancers colorectaux. Les critères familiaux de reconnaissance correspondent aux trois critères d'Amsterdam : des critères de nombre (aux moins trois sujets atteints de cancers appartenant au spectre HNPCC tels que les cancers colorectaux, les cancers de l'endomètre, de l'intestin grêle, des voies urinaires), des critères de lien de parenté (unis 2 à 2 par un lien de parenté au premier degré sur deux générations) et un critère d'âge (un des cancers au moins s'étant révélé avant l'âge de 50 ans). En dehors de l'existence de critères familiaux, le principal critère est l'existence d'une instabilité microsatellitaire mise en évidence à partir de l'ADN extrait des cellules tumorales coliques. Pour éviter la survenue du cancer, les personnes à risque font l'objet d'une surveillance renforcée par coloscopie.

La recherche d'une mutation génétique chez les sujets atteints d'un cancer colorectal permet de tester leurs apparentés au premier degré et de mettre en place un suivi des sujets porteurs de la mutation, ce qui se traduit par une réduction significative de la mortalité par cancer colorectal dans les familles à risque (Jarvinen et coll., 2000). La mise en place de ce dispositif en France permettrait de réduire de 1 à 3 % la mortalité par cancer colorectal.

Reyes et coll. (2002) et Ramsey et coll. (2003) comparent différentes stratégies de dépistage de la mutation chez les cas incidents de cancer colorectal. Ces stratégies reposent sur l'association de critères cliniques fondés sur l'histoire familiale (critères d'Amsterdam ou critères issus de la conférence de Bethesda) et du test d'instabilité des microsatellites tumoraux. Les deux études sont de type coût/efficacité mais diffèrent quant au choix de l'indicateur d'efficacité retenu. Reyes et coll. (2002) considèrent quatre stratégies de dépistage : recherche de la mutation chez les personnes répondant strictement aux critères d'Amsterdam ; recherche de la mutation chez les

personnes ne répondant pas aux critères d'Amsterdam mais ayant des antécédents familiaux de cancers de type HNPCC et présentant une instabilité microsatellitaire ; recherche de la mutation chez les personnes répondant aux critères d'Amsterdam ou chez les personnes ne répondant pas aux critères d'Amsterdam mais ayant des antécédents familiaux de cancers appartenant au spectre HNPCC et présentant une instabilité microsatellitaire ; recherche de la mutation chez les personnes présentant une instabilité des microsatellites tumoraux. Dans cette étude, les auteurs retiennent comme critère d'efficacité le nombre de mutations dépistées. Ramsey et coll. (2003) se placent dans une perspective de plus long terme et retiennent le nombre d'années de vie gagnées comme critère d'efficacité. Ils considèrent quatre stratégies de dépistage (recherche de la mutation chez les personnes répondant aux critères de la conférence de Bethesda et présentant une instabilité des microsatellites tumoraux, recherche de la mutation chez les personnes présentant une instabilité microsatellitaire, recherche de la mutation chez toutes les personnes répondant aux critères de la conférence de Bethesda, recherche de la mutation chez tous les cas incidents de cancer colorectal). Ces deux études parviennent à une même conclusion. Les stratégies de dépistage qui associent les critères familiaux et le test d'instabilité des microsatellites tumoraux présentent un rapport coût/efficacité acceptable pour la collectivité (tableau 5.II).

Tableau 5.II : Évaluation coût/efficacité des stratégies de dépistage des mutations HNPCC (d'après Ramsey et coll., 2003)

	Histoire familiale + MSI ^a	MSI	Histoire familiale + MMR ^b	MMR
Probant seul	73 711 \$	213 290 \$	296 792 \$	1 625 687 \$
Probant + apparentés	11 865 \$	35 617 \$	49 702 \$	267 548 \$

^a *MicroSatellite Instability* (phénotype des cellules tumorales) ; ^b Gène *Mismatch Repair*

Plus récemment, Kievit et coll. (2005) évaluent une nouvelle stratégie d'identification des cas de cancers HNPCC utilisant le test d'instabilité des microsatellites tumoraux. Cette stratégie suppose de réaliser le test non plus sur la base de l'histoire familiale (stratégie difficile à implémenter en pratique) mais de proposer le test aux personnes présentant un des critères cliniques suivant : cancer colorectal avant 50 ans, second cancer colorectal, cancer colorectal associé à un autre cancer de la sphère HNPCC, adénomes avant 40 ans. Cette stratégie de dépistage apparaît coût-efficace : elle permet de repérer 2,2 fois plus de cancers HNPCC à un coût raisonnable (3 801 € par année de vie gagnée, 2 184 € lorsqu'on prend en compte les apparentés au premier degré).

Polypose adénomateuse familiale

Les altérations délétères du gène *APC* sont responsables de la polypose adénomateuse familiale qui correspond à environ 5 % des cancers colorectaux diagnostiqués chaque année en France. La polypose adénomateuse familiale (FAP) est une maladie à transmission autosomique dominante. Sa fréquence avoisine 1 pour 10 000. Pour les porteurs de la mutation, le risque de développer un cancer colorectal approche l'unité vers 40 ans si aucune mesure prophylactique n'est prise. La reconnaissance clinique des formes classiques de polypose est assez simple, elle repose sur la réalisation d'une coloscopie permettant de trouver de très nombreux adénomes au niveau du côlon. Pour éviter la survenue du cancer, les personnes à risque font l'objet d'une surveillance régulière par coloscopie dès l'âge de 10-12 ans jusqu'à 50-60 ans (avec un rythme variable en fonction de l'âge : rapproché aux âges jeunes, plus espacé ensuite). Lorsque la polypose est diagnostiquée, une colectomie prophylactique est posée.

Le test génétique permet aux personnes non porteuses de la mutation d'échapper à un suivi astreignant, non dénué d'effets indésirables. D'un point de vue économique, le test permet de réduire les coûts de la surveillance. Le test génétique présente une sensibilité comprise entre 75 et 85 % pour le cas index. Le test est parfait pour les apparentés de premier rang, une fois la mutation identifiée.

Comme la mise en évidence de la mutation ne modifie pas le protocole de suivi des personnes, les études économiques visent à simplement comparer le coût du dépistage clinique à celui du dépistage génétique. Il s'agit donc d'études de minimisation de coût, l'efficacité des stratégies concurrentes étant supposée égale. Toutes les études publiées concluent à la supériorité du dépistage génétique par rapport au dépistage clinique. Le premier coûte moins cher que le second (Cromwell et coll., 1998 aux États-Unis ; Bapat et coll., 1999 en Ontario ; Chikhaoui et coll., 2002 au Québec). Les études adoptent une perspective similaire, celle des organismes de protection sociale, et retiennent des hypothèses semblables quant à la valeur des paramètres (nombre moyen d'apparentés de premier rang égal à 5-6 ; sensibilité du test de 80 % pour le cas index, 100 % une fois la mutation identifiée ; horizon temporel d'une quarantaine d'années ; taux d'escompte compris entre 3 % et 5 % ; observance parfaite des personnes à risque vis-à-vis du dépistage).

Les analyses de sensibilité conduites par les auteurs montrent que leurs conclusions sont robustes. L'efficacité du dépistage génétique dépend des paramètres suivants :

- le nombre d'apparentés de premier rang. Plus le nombre de personnes liées au cas index est important plus le dépistage génétique est intéressant. En effet, le coût de la recherche de la mutation chez le cas index est amorti sur un plus grand nombre ;

- la précocité du suivi des personnes à risque. Le dépistage génétique est d'autant plus intéressant que la surveillance des personnes à risque débute à un âge précoce. Au-delà d'un certain âge limite (variable selon le nombre d'apparentés de premier rang, oscillant entre 32 et 36 ans si on considère 5-6 personnes testées par cas index), le dépistage clinique demeure moins coûteux ;
- selon Cromwell et coll. (1998), le dépistage des personnes à risque sans recherche préalable de la mutation chez le cas index peut dominer la stratégie traditionnelle dès lors que la sensibilité du test s'améliore.

Hypercholestérolémie familiale

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une maladie héréditaire. Elle est transmise à la descendance comme un trait monogénique co-dominant. Neuf mutations dans le gène *R-LDL* sont responsables de plus de 90 % des cas d'HF. Les patients porteurs de deux allèles mutés identiques sont dits homozygotes (HMZ) et présentent un profil clinique grave. Les patients porteurs d'un seul allèle muté sont dits hétérozygotes (HTZ) et présentent un profil clinique intermédiaire par rapport aux HMZ mutés et aux sujets normaux. Dans les pays occidentaux, la prévalence est estimée à 1/500 pour les HTZ et de 1/1 000 000 pour les HMZ.

La conséquence clinique centrale de l'HF est l'hypercholestérolémie. L'accumulation de cholestérol au niveau des artères coronaires et périphériques (athérosclérose) peut mener à des conséquences graves, telles que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde (IM) et l'accident cérébro-vasculaire. En l'absence de traitement, l'âge moyen pour l'apparition des cardiopathies ischémiques chez l'homme présentant cette anomalie génétique se situe autour de 40 ans tandis que, chez la femme, elles surviennent 10 à 15 ans plus tard. Pour un homme ayant une hypercholestérolémie familiale, le risque de subir un infarctus du myocarde est de 5 % avant 30 ans, 50 % à 50 ans et 85 % à 60 ans. Pour les femmes, les valeurs correspondantes sont de 1 %, 15 % et 50 %. De récentes études ont indiqué cependant que le traitement des personnes à haut risque avec des médicaments pouvait réduire d'un tiers le nombre des attaques cardiaques et de 40 % celui des décès associés.

Utilisant des données anglaises, Marks et coll. (2002) évaluent à partir d'une modélisation, quatre stratégies de dépistage de l'hypercholestérolémie familiale (voir aussi Marks et coll., 2000)¹⁴ : le dépistage systématique en population générale, le dépistage opportuniste des personnes consultant leur

14. <http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/fullmono/mon429.pdf>

médecin généraliste, le dépistage opportuniste des personnes admises à l'hôpital pour infarctus du myocarde précoce, le dépistage des apparentés au premier degré des personnes chez qui une hypercholestérolémie a été préalablement diagnostiquée (la mutation étant identifiée). En population générale et au sein des populations consultant leur médecin ou admise à l'hôpital, le dépistage débute par une mesure du taux de cholestérol dans le sang. Pour les personnes présentant un taux de cholestérol total supérieur à 7,5 mmol/l et un taux de LDL-cholestérol supérieur à 4,9 mmol/l, un test génétique est proposé afin de confirmer/infirmier le diagnostic d'hypercholestérolémie. Pour les personnes porteuses de la mutation, un traitement par statines est mis en route. Le gain d'espérance de vie est estimé à 7,0 années pour les hommes et à 9,1 années pour les femmes pour les personnes dépistées entre 16 et 24 ans. Le bénéfice du dépistage diminue avec l'âge du diagnostic.

Le dépistage sur signes cliniques en population générale (dès 16 ans) apparaît comme la stratégie la plus coût-efficace. Le coût par année de vie gagnée s'établit à 2 777 £ (taux d'actualisation des années de vie gagnées et des coûts : 1 % et 6 % respectivement). Le dépistage sur signes cliniques au sein des familles à risque présente un rapport coût/efficacité similaire (3 097 £). Le classement de ces deux stratégies s'inverse si les bénéfices et les coûts sont actualisés au même taux. Clairement, les stratégies utilisant le test génétique sont strictement dominées (tableau 5.III).

Tableau 5.III : Évaluation coût/efficacité des stratégies de dépistage de l'hypercholestérolémie familiale (d'après Marks et coll., 2002)

	Gain d'espérance de vie (années)	Coût/année de vie gagnée (£) selon les paramètres du modèle	
		1 % : LYG*	3 % : LYG*
		6 % : coûts	3 % : coûts
Dépistage sur signes cliniques			
Universel (à partir de 16 ans)	5,2	2 777	7 244
Universel	3,5	13 029	21 289
Opportuniste (visite chez le généraliste)	3,7	11 310	18 578
Opportuniste (en cas d'hospitalisation)	0,8	9 281	15 738
Apparentés au premier degré	3,5	3 097	6 084
Dépistage génétique			
Universel (à partir de 16 ans)	5,2	14 842	33 882
Universel	3,5	78 060	120 841
Opportuniste (visite chez le généraliste)	3,7	70 009	108 578
Opportuniste (en cas d'hospitalisation)	0,8	21 106	32 833
Apparentés au premier degré	3,5	4 914	8 865

Marang-van de Mheen et coll. (2002) évaluent le programme de dépistage de l'hypercholestérolémie mis en œuvre aux Pays-Bas en 1994 au sein des familles à risque après identification de la mutation chez le sujet index. Le dépistage concerne les apparentés des premier et deuxième degrés âgés de plus de 16 ans. Les données de mortalité utilisées pour estimer les gains de survie proviennent de l'étude de Framingham (Anderson et coll., 1991). Le traitement par statines est supposé réduire de 21 % le taux de cholestérol total et augmenter de 5 % le taux de HDL-cholestérol. Les personnes sont traitées jusqu'à 85 ans. Sur la base de ces hypothèses, les auteurs estiment le coût par année de vie gagnée entre 25 500 € et 32 000 €, mais ni les coûts, ni les bénéfices ne sont actualisés. Selon les auteurs, le coût par année de vie gagnée excède le seuil fixé par les autorités néerlandaises (18 151 €). « *For now it seems best to treat screened individuals based on their cholesterol level* » (p. 1929). Wonderling et coll. (2004) reprennent cette évaluation. À partir des données du registre anglais des hypercholestérolémies familiales, ils estiment le gain en espérance de vie à 3,3 années pour un patient hétérozygote traité par statines entre 18 et 60 ans. Le coût par année de vie gagnée s'établit à 8 800 \$ (valeur 2001, taux d'actualisation des bénéfices et des coûts : 4 %). Le dépistage apparaît donc coût-efficace. « *On the basis of the best available evidence, genetic screening of relatives of patient known to have heterozygous FH appears to be highly cost-effective in The Netherlands* » (p. 103). Les résultats sont robustes. Le coût du traitement par statines constitue le principal facteur de variabilité. Cette étude remet en cause la conclusion à laquelle parviennent les études conduites jusqu'alors. Selon les auteurs, trois facteurs expliquent cette divergence : le coût des médicaments est plus bas qu'attendu ; le nombre d'apparentés par cas index est plus élevé ; la sensibilité du dépistage phénotypique est moindre. Au vu de l'expérience hollandaise, le dépistage par dosage du cholestérol manquerait 18 % des patients atteints d'hypercholestérolémie.

Pharmacogénétique

Avec la pharmacogénétique, on cherche à identifier les personnes susceptibles de répondre favorablement à un traitement pharmacologique ou, à l'inverse, à repérer celles qui présentent une probabilité élevée de développer des complications sévères en cas de traitement. La pharmacogénétique permet d'ajuster au mieux en termes de rapport bénéfice/risque la prescription médicamenteuse aux caractéristiques de l'individu.

Selon certains auteurs, la pharmacogénétique amène à redéfinir les processus d'allocation des ressources. Ainsi, Bala et Zarkin (2004) reviennent sur la place de l'évaluation économique en matière d'allocation des ressources

dans le domaine de la santé. Selon les auteurs, puisque la réalisation d'un test génétique permet d'adapter la prise en charge thérapeutique aux caractéristiques de l'individu, il conviendrait de conduire les évaluations économiques non plus à un niveau collectif mais à un niveau individuel. Ce changement d'échelle serait de nature à améliorer les choix dans le domaine sanitaire. Cet argument nous apparaît peu fondé. Dans la perspective de la théorie du bien-être, le bénéfice associé à une intervention correspond toujours, en l'absence d'externalités, à la somme des bénéfices individuels. La Caze (2005) craint que le développement de la pharmacogénétique rende plus inéquitable les systèmes de santé dans la mesure où certaines personnes pourraient se voir refuser un traitement. La question est de savoir si le traitement apporterait un réel bénéfice à ces personnes.

Pour d'autres, si la pharmacogénétique permet de mieux comprendre l'étiologie des maladies et les mécanismes d'action des médicaments, elle ne révolutionne pas la médecine pour autant. L'information apportée est relative et probabiliste plutôt que de portée générale et certaine. Ainsi, son insertion dans les pratiques de soins prendra du temps d'autant qu'elle ne s'applique pas identiquement à toutes les maladies et à tous les traitements (Lindpaintner, 2003). Ce constat est partagé par Flowers et Veenstra (2004): « *The use of pharmacogenomics to individualise drug therapy offers the potential to improve drug effectiveness, reduce adverse drug reactions, and provide cost-effective care. However, pharmacogenomics has had little impact on clinical practice to date. Clearly there are substantial medical, social, ethical, and financial barriers to the successful implementation of pharmacogenomics* » (p. 482). Robertson et coll. (2002) identifient nombre de ces freins. Ils peuvent être de nature scientifique (notamment la compréhension des effets d'interaction gènes-environnement-comportements), tenir aux incitations placées sur les industriels (réduction attendue de la taille de la population-cible, logique de différenciation de produits), s'expliquer par la formation insuffisante des médecins en génétique, être liés à la crainte des patients de voir les résultats diffusés auprès de tiers (notamment des assureurs), tenir aux contraintes de financement des systèmes de santé.

Selon Danzon et Towse (2000 et 2002), le recours à la pharmacogénétique tend à diminuer la taille des populations auxquelles certains traitements peuvent être prescrits. Ces effets ont pour conséquence immédiate de réduire le retour sur investissements du développement de nouvelles molécules pour les industriels. À défaut de mesures d'accompagnement, il faut craindre, selon ces auteurs, un sous-investissement en génétique plutôt qu'un sur-investissement. Pour amener les industriels à investir suffisamment, les auteurs suggèrent que les autorités en charge des prix et du remboursement des biens et services de santé prennent en compte l'amélioration du service médical rendu et consentent à augmenter le prix des traitements. Les auteurs

évoquent aussi les dispositions de certains pays en matière de recherche sur les maladies orphelines (crédits d'impôt...).

Flowers et Veenstra (2004) listent les questions qu'il convient de se poser pour évaluer l'intérêt d'un test dans le domaine de la pharmacogénétique :

- quelle est la prévalence de la maladie dans la population ? Quelle est la fréquence du polymorphisme recherché ?
- la mise en évidence du polymorphisme permet-elle d'anticiper correctement la réponse au traitement (pénétrance) ?
- existe-t-il d'autres facteurs susceptibles d'influencer la réponse au traitement (facteurs liés au métabolisme ou à l'environnement) ?
- le test génétique est-il sensible et spécifique ? Quel est son coût ?
- quelle est l'histoire naturelle de la maladie avec et sans traitement ? Comment la connaissance du résultat du test génétique peut-elle contribuer à modifier cette histoire naturelle ?
- quelle est l'efficacité des procédures usuelles (hors pharmacogénétique) de surveillance de survenue d'événements indésirables graves ou de prédiction de l'efficacité du traitement ?
- quel est le spectre thérapeutique du médicament utilisé ?
- quelles sont les différentes alternatives de traitement ?

L'intérêt de la pharmacogénétique peut être difficile à mettre en évidence lorsque l'action d'un médicament fait intervenir plusieurs polymorphismes. Selon Flowers et Veenstra (2004), la pharmacogénétique est utile pour les médicaments à spectre étroit, caractérisés par une forte variabilité dans la réponse individuelle (en termes d'efficacité ou de survenue d'effets secondaires), et lorsque les méthodes traditionnelles de suivi ne permettent pas d'anticiper la survenue d'effets indésirables sérieux.

Veenstra et coll. (2000)¹⁵ identifient les domaines dans lesquels, au regard des critères énoncés ci-dessus, les interventions de pharmacogénétique pourraient a priori être intéressantes d'un point de vue économique (tableau 5.IV). Pour ces auteurs, l'oncologie est un domaine de prédilection compte tenu de la toxicité des traitements et de la sévérité de l'atteinte. Dans le domaine des pathologies chroniques, telles que le diabète, l'hypertension ou l'hypercholestérolémie, il s'agit de comparer la valeur informative du test génétique avec celle des marqueurs biologiques actuellement disponibles pour suivre l'évolution de la maladie et l'efficacité des traitements (par exemple, la mesure de la pression artérielle). Pour l'asthme, la maladie d'Alzheimer ou la dépression, la pharmacogénétique peut s'avérer utile dans la mesure où l'ajustement des traitements est souvent difficile et prend du temps.

15. <http://www.pharmsci.org>

Tableau 5.IV : Exemples d'interventions de pharmacogénétique pouvant a priori apparaître comme coût-efficaces (d'après Veenstra et coll., 2000)

Domaine	Pathologie	Médicament
Oncologie	Cancer du sein	Herceptine
	Polypose adénomateuse familiale	Anti-COX-2
	Tous cancers	6-mercaptopurine (6MP)
Maladies infectieuses	Hépatite C	Interféron/Rivabirine
	VIH	Inhibiteurs de la protéase
Maladies du système respiratoire	Asthme	Antagoniste du récepteur b2-adrénérique
Maladies cardiovasculaires	Hyperlipidémie	Statines
Santé mentale	Maladie d'Alzheimer	Tacrine
	Dépression	Inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (SSRI)

Phillips et Von Bebbler (2004) recensent 11 analyses coût/efficacité complètes de qualité satisfaisante dans la littérature. Les pathologies les plus fréquemment étudiées sont (par ordre décroissant de fréquence) : la thrombose veineuse en lien avec la prescription d'anticoagulants (anomalie du facteur V Leiden), le cancer (cancer du sein : gène *HER2/neu*) et les infections virales (génotypage des virus de l'hépatite C et VIH). Les mutations étudiées sont plus souvent innées qu'acquises (d'origine tumorale ou virale). Le rapport coût/efficacité des interventions de pharmacogénétique est favorable dans la plupart des études. Sur 11 études publiées, 7 études présentent un *ratio* coût/efficacité inférieur à 50 000 \$ par QALY. Cette revue de littérature illustre le fait que les évaluations économiques demeurent rares dans le domaine de la pharmacogénétique. Il est donc important de promouvoir et de développer ce type d'analyse en France.

En conclusion, les évaluations économiques des tests génétiques sont encore peu nombreuses et ne concernent que quelques pathologies. Les informations disponibles restent parcellaires. Il existe probablement un biais de publication important. Les interventions faisant l'objet d'une publication sont probablement celles montrant le « meilleur » rapport coût/efficacité. La comparaison des études publiées est délicate. La plupart des études correspondent à des modélisations (notamment parce que les critères d'efficacité retenus sont des critères finaux : survie ou QALY). Ces modèles reposent sur des hypothèses différentes, pas nécessairement bien justifiées ou explicitées. Les paramètres peuvent varier d'une étude à l'autre, comme par exemple, le choix du taux d'actualisation des coûts et des bénéfices. Il existe peu, voire très peu, d'études françaises. Les conclusions d'une évaluation économique conduite dans un système de santé particulier sont-elles transposables dans

un autre contexte ? La réponse apportée à cette question par les économistes de la santé est généralement négative tant les systèmes de santé sont différents et les coûts variables.

BIBLIOGRAPHIE

ADAMS PC, VALBERG LS. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: Decision analysis model comparing genotyping to phenotyping. *Am J Gastroenterol* 1999, **94** : 1593-1600

ANDERSON KM, ODELL PM, WILSON PW, KANNEL VB. Cardiovascular risk profiles. *Am Heart J* 1991, **121** : 293-298

ANTONIOU A, PHAROAH PD, NAROD S, RISCH HA, EYFJORD JE, HOPPER JL, et coll. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003, **72** : 1117-1130

BALA MV, ZARKIN GA. Pharmacogenomics and the Evolution of HealthCare. Is it Time for Cost-Effectiveness Analysis at the Individual Level ? *Pharmacoeconomics* 2004, **22** : 495-498

BALMANA J, SANZ J, BONFILL X, CASADO A, RUE M, GICH I, et coll. Genetic counseling program in familial breast cancer: analysis of its effectiveness, cost and cost-effectiveness ratio. *Int J Cancer* 2004, **112** : 647-652

BAPAT B, NOORANI H, COHEN Z, BERK T, MITRI A, GALLIE B, et coll. Cost comparison of predictive genetic testing versus conventional clinical screening for familial adenomatous polyposis. *Gut* 1999, **44** : 698-703

CHALIKI H, LOADER S, LEVENKRON JC, LOGAN-YOUNG W, HALL WJ, ROWLEY PT. Women's receptivity to testing a genetic susceptibility to breast cancer. *Am J Public Health* 1995, **85** : 1133-1135

CHIKHAOUI Y, GÉLINAS H, JOSEPH L, LANCE JM. Cost-minimization analysis of genetic testing versus clinical screening of at-risk relatives for familial adenomatous polyposis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2002, **18** : 67-80

COUPIER I, PUJOL P. Prédispositions héréditaires aux cancers gynécologiques. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2005, **33** : 851-856

CROMWELL DM, MOORE RD, BRENSINGER JD, PETERSEN GM, BASS EB, GIARDIELLO FM. Cost analysis of alternative approaches to colorectal screening in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1998, **114** : 893-901

DANZON P, TOWSE A. The genetic revolution: is the real risk under-investment rather than bankrupt health care systems ? *J Health Serv Res Policy* 2000, **5** : 253-255

DANZON P, TOWSE A. The economics of gene therapy and of pharmacogenetics. *Value in Health* 2002, **5** : 5-13

EL-SERAG HB, INADOMI JM, KOWDLEY KV. Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients. A cost-effectiveness analysis, *Ann Intern Med* 2000, **132** : 261-269

FLOWERS CR, VEENSTRA D. The role of cost-effectiveness analysis in the era of pharmacogenomics. *Pharmacoeconomics* 2004, **22** : 481-493

GRANN VR, PANAGEAS KS, WHANG W, ANTMAN KH, NEUGUT AI. Decision analysis of prophylactic mastectomy and oophorectomy in BRCA1-positive or BRCA2-positive patients. *J Clin Oncol* 1998, **16** : 979-985

GRANN VR, WHANG W, JACOBSON JS, HEITJAN DF, ANTMAN KH, NEUGUT AI. Benefits and costs of screening ashkenazi jewish women for BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol* 1999, **17** : 494-500

GRANN VR, JACOBSON JS, WHANG W, HERSHMAN D, HEITJAN DF, et coll. Prevention with tamoxifen or other hormones versus prophylactic surgery in BRCA1/2-positive women: a decision analysis. *Cancer J Sci Am* 2000, **6** : 13-20

GRANN VR, JACOBSON JS, WHANG W, HERSHMAN D, HEITJAN DF, NEUGUT AI. Effects of prevention strategies on survival and quality adjusted survival of women with BRCA1/2 mutations: an updated decision analysis. *J Clin Oncol* 2002, **20** : 2520-2529

GRIFFITH GL, EDWARDS RT, GRAY J. Cancer genetics services: a systematic review of the economic evidence and issues. *British Journal of Cancer* 2004, **90** : 1697-1703

HIGASHI MK, VEENSTRA DL. Managed care in the genomics era: assessing the cost-effectiveness of genetic tests. *The American Journal of Managed Care* 2003, **9** : 493-500

JARVINEN HJ, AARNIO M, MUSTONEN H, AKTAN-COLLAN K, AALTONEN LA, et coll. Controlled 15-years trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000, **118** : 829-834

KIEVIT W, DE BRUIN JH, ADANG EM, SEVERENS JL, KLEIBEUKER JH, et coll. Cost effectiveness of a new strategy to identify HNPCC patients. *Gut* 2005, **54** : 97-102

KMET L, LEE RC, COOK LS, LORENZETTI D, GODLOVITCH G, EINSIEDEL E. Systematic review of the social, ethical, and legal dimensions of genetic cancer risk assessment technologies. Faculty of Medicine, University of Calgary, March, 2004 : 85 p

LA CAZE A. Does pharmacogenomics provide an ethical challenge to the utilisation of cost-effectiveness analysis by public health systems ? *Pharmacoeconomics* 2005, **23** : 445-447

LERMAN C, NAROD S, SCHULMAN K, HUGHES C, GOMEZ-CAMINERO A, et coll. BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A prospective study of patient decision making and outcomes. *JAMA* 1996, **275** : 1885-1892

LINDPAINTNER K. Pharmacogenetics : A New – or not so new ? – Concept in Healthcare. *The Geneva Papers on Risk and Insurance* 2003, **28** : 316-330

MARANG-VAN DE MHEEN PJ, TEN ASBROEK AHA, BONNEUX L, BONSEL GJ, KLAZINGA NS. Cost-effectiveness of a family and DNA based screening programme

on familial hypercholesterolaemia in The Netherlands. *European Heart Journal* 2002, **23** : 1922-1930

MARKS D, WONDERLING D, THOROGOOD M, LAMBERT H, HUMPHRIES SE, NEIL HA. Screening for hypercholesterolaemia versus case finding for familial hypercholesterolaemia: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment* 2000, **4** : 123 p

MARKS D, WONDERLING D, THOROGOOD M, LAMBERT H, HUMPHRIES SE, NEIL HA. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 2002, **324** : 1303-1306

PHILLIPS KA, VON BEBBER SL. A systematic review of cost-effectiveness analyses of pharmacogenomic interventions. *Pharmacogenomics* 2004, **5** : 1139-1149

RAMSEY SD, CLARKE L, ETZIONI R, et coll. Cost-effectiveness of microsatellite instability screening as a method for detecting hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2001, **135** : 577-588

RAMSEY SD, BURKE W, CLARKE L. An economic viewpoint on alternative strategies for identifying persons with hereditary non polyposis colorectal cancer. *Genetics in Medicine* 2003, **5** : 353-363

REYES CM, ALLEN BA, TERDIMAN JP, WILSON LS. Comparison of selection strategies for genetic testing of patients with hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer* 2002, **95** : 1848-1856

ROBERTSON JA, BRODY B, BUCHANAN A, KAHN J, MCPHERSON E. Pharmacogenetic challenges for the health care system. *Health Affairs* 2002, **21** : 155-167

ROGOWSKI W. Genetic screening by DNA technology: A systematic review of health economic evidence. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2006, **22** : 327-337

SANDERS GD, DEMBITZER AD, CARTER EH, GOLDSTEIN MK, BRAVATA DM, OWENS DK. Preference-based decision making to guide testing for breast cancer genes. Communication to the 27th Annual Meeting of the Society for Medical Decision Making, October 21-24, 2005

SCHÖFFSKI O, SCHMIDTKE J, STUHRMANN M. Cost-effectiveness of population-based genetic hemochromatosis screening. *Community Genet* 2000, **3** : 2-11

SCHRAG D, KUNTZ KM, GARBER JE, WEEKS JC. Decision analysis – Effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 1997, **336** : 1465-1471

SCHRAG D, KUNTZ KM, GARBER JE, WEEKS JC. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA* 2000, **283** : 617-624

SEVILLA C, JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, STOPPA-LYONNET D, BRESSAC-DE PAILLERETS B, et coll. Impact of gene patents on the cost-effective delivery of care: the case of BRCA1 genetic testing. *Int J Technol Assess Health Care* 2003, **19** : 287-300

SEVILLA C, MOATTI JP, JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, STOPPA-LYONNET D, et coll. Testing for BRCA1 mutations: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Hum Genet* 2002, **10** : 599-606

SMITH C. Huntington's chorea: a mathematical model for life insurance. Swiss Re, Zurich, 1998

TENGSTO, BERRY DA. The cost-effectiveness of testing for the BRCA1 and BRCA2 breast-ovarian cancer susceptibility gene. *Dis Manage Clin Outcomes* 2000, **2** : 15-24

VAN ROOSMALEN MS, VERHOEF LCG, STALMEIER PFM, HOOGERBRUGGE N, VAN DAAL WAJ. Decision analysis of prophylactic surgery or screening for brca1 mutation carriers: a more prominent role for oophorectomy. *J Clin Oncol* 2002, **20** : 2092-2100

VEENSTRA DL, HIGASHI MK, PHILLIPS KA. Assessing the cost-effectiveness of pharmacogenomics. *AAPS Pharmsci* 2000, **2** : E29

WONDERLING D, UMANS-ECKENHAUSEN MAW, MARKS D, DEFESCHE JC, KASTELEIN JJP, THOROGOOG M. Cost-effectiveness analysis of the genetic screening program for familial hypercholesterolemia in the netherlands. *Seminars in Vascular Medicine* 2004, **4** : 97-104