

15

Analyse économique de la prévention et du traitement

La plupart des articles sélectionnés, dans le cadre de cette analyse, ont été publiés entre 1992 et 1996, parfois dans des revues médicales généralistes, mais surtout dans des revues médicales ou médico-économiques spécialisées (« Vaccine », « Hepatology », « Pharmacoeconomics »...). Plutôt qu'une revue exhaustive de l'ensemble des études médico-économiques publiées sur le sujet, il convient d'analyser la littérature récente ainsi que certains articles « de référence » dont la qualité méthodologique est telle qu'elle leur confère un caractère analytique atemporel. En effet, les résultats des études économiques « se périment » assez rapidement, en raison par exemple du changement des prix relatifs des traitements, de l'évolution des schémas diagnostiques et/ou thérapeutiques et de l'impact des rendements d'échelles sur les prix des vaccins. Par ailleurs, certaines études, très spécifiques à des situations locales, soit en termes de santé publique, soit en termes de coûts, n'ont que peu de portée dans le contexte d'une analyse globale.

La grande majorité des articles médico-économiques publiés porte sur l'hépatite B ; quelques uns, essentiellement depuis ces deux dernières années, concernent l'hépatite A ; très peu s'intéressent à l'hépatite C ; enfin, la plupart des études réalisées concernent les pays développés. Peu s'intéressent à la situation particulière des pays en développement.

La prévention, à travers la vaccination, est le sujet le plus souvent abordé pour les hépatites A et B, en raison sans doute de l'existence de vaccins efficaces et des préoccupations actuelles de santé publique relatives à la définition et à mise en place de politiques efficaces pour réduire l'incidence de ces hépatites dans la population générale. Les traitements des hépatites B et C, ainsi que l'appréciation en termes d'état de santé de leurs conséquences, ne sont que très rarement abordés, sans doute en raison de l'efficacité limitée des solutions thérapeutiques disponibles.

On notera par ailleurs, que les travaux publiés, et ici analysés, concernent rarement la situation spécifique de la France. Ceci pose problème notamment en termes décisionnels puisque les résultats des évaluations effectuées dans d'autres pays, même à situation épidémiologique comparable à celle de la France, ne sont pas directement transposables.

Hépatite A

La mise sur le marché, à partir de 1992, d'un vaccin contre l'hépatite A efficace, bien toléré et susceptible de conférer une immunité de longue durée a conduit à s'interroger sur l'efficacité de stratégies vaccinales concernant des groupes identifiés comme à risque (Kane, 1992 ; Jilg, 1993). Cette efficacité a été le plus souvent comparée à celle de la stratégie préventive jusqu'alors en vigueur, l'immunisation passive par immunoglobulines anti-hépatite A.

Ainsi, les différentes études réalisées montrent la supériorité médico-économique de la vaccination pour les personnes susceptibles d'effectuer des séjours fréquents et/ou de longue durée dans des pays de forte endémicité, qu'ils s'agissent notamment de touristes (Behrens et coll., 1994 ; Steffen et coll., 1994 ; Van Doorslaer et coll., 1994 ; Tormans et coll., 1992 ; Zuckerman et Powell, 1994 ; Severo et coll., 1995), de personnel de compagnie aérienne (Gutersohn et coll., 1996) ou de militaires (Severo et coll., 1995 ; Jefferson et coll., 1994 a, b).

Toutefois, dans le cas de la France, la vaccination est aujourd'hui la seule mesure de prévention possible, puisque, par précaution, en raison de leur fabrication à partir de produits dérivés du sang, les immunoglobulines anti-hépatite A ont aujourd'hui une diffusion très restreinte. On notera, par ailleurs, qu'en France, contrairement aux autres pays, le prix des immunoglobulines était supérieur à celui des vaccins (400 francs pour une dose de 5 ml contre 204 francs pour le vaccin Havrix 720 et 290 francs pour Havrix 1440) (Vidal, 1994 et 1995) remettant ainsi en cause les conclusions de certaines évaluations plutôt en faveur des immunoglobulines pour des séjours peu fréquents et de courte durée en zone endémique (Behrens et coll., 1994 ; Steffen et coll., 1994 ; Van Doorslaer et coll., 1994 ; Tormans et coll., 1992 ; Zuckerman et Powell, 1994 ; Jefferson et coll., 1994 a, b).

Certaines études montrent également qu'un dépistage avant vaccination peut être plus efficace qu'une vaccination systématique pour des populations à risques (Tormans et coll., 1992 ; Severo et coll., 1995 ; Bryan et Nelson, 1994) et notamment pour les personnes nées avant 1945, compte tenu de la forte séroprévalence du virus de l'hépatite A (VHA) dans cette population (Zuckerman et Powell, 1994).

De même, l'utilisation d'un vaccin nécessitant deux doses au lieu de trois (Havrix 1440 au lieu de Havrix 720) permet d'améliorer l'efficacité de la stratégie vaccinale grâce à une réduction des coûts et à une meilleure compliance (Van Doorslaer et coll., 1994).

La vaccination contre le VHA des enfants et des adolescents, des pays industrialisés ou non, ne semble pas devoir être recommandée pour l'instant, dans la mesure où la durée de protection conférée par la vaccination est encore incertaine (Kane, 1992) et que l'infection est moins grave et moins coûteuse chez l'enfant que chez l'adulte (Jilg, 1993 ; Chossegros et coll., 1994).

On ne dispose que de peu de données sur le coût des traitements de l'hépatite A en France. Une enquête rétrospective française (Chossegros et coll., 1994), portant sur 100 adultes ayant eu une hépatite A aiguë sérologiquement confirmée, a permis d'estimer le coût médical moyen d'une hépatite A (consultation, diagnostic et médicaments) à 2 775 francs. Ces coûts concernent surtout les adultes, car la contamination est la plupart du temps asymptomatique chez les enfants. Les coûts médicaux d'une hépatite A sévère sont de l'ordre de 15 000 francs. Ceux d'une hépatite fulminante, événement rare, s'élèvent de 82 000 à 400 000 francs en cas, respectivement, d'hépatite A fulminante fatale ou nécessitant une transplantation hépatique (Severo et coll., 1995).

Si l'on peut certes regretter qu'il n'y ait pas plus de travaux publiés sur cette pathologie ou que les coûts de la maladie ne soient pas mieux documentés, les études médico-économiques disponibles apparaissent comme solides, en particulier parce qu'elles n'ont pas à traiter la question complexe que constitue la dynamique temporelle de la maladie (pas de chronicité, ni d'évolution dans le temps vers une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire). Ainsi, ces études fournissent des éléments d'appréciation satisfaisants des enjeux économiques relatifs à la prévention vaccinale des hépatites A.

Hépatite B

En ce qui concerne la prévention vaccinale de l'hépatite B, de nombreuses études médico-économiques ont été publiées depuis une quinzaine d'années. La plupart d'entre elles sont des études coût-efficacité comparant diverses stratégies vaccinales contre le virus de l'hépatite B (VHB), selon un ou plusieurs points de vue (société, autorités sanitaires, financeurs...). On ne dispose que de rares « véritables » études coût-bénéfices, dans la mesure où les bénéfices socio-économiques escomptés pour la société sont très souvent estimés sur la seule base des coûts (directs et parfois indirects) évités. Or une approche par les coûts évités, même lorsqu'elle intègre les coûts indirects, ne conduit qu'à une appréciation partielle des bénéfices. La principale conséquence est que toute conclusion tranchée sur l'impact économique et social réel de telle ou telle stratégie de prévention s'avère difficile, tout particulièrement pour les stratégies portant sur des populations à faible risque.

Ainsi, les études réalisées démontrent généralement l'efficacité a priori des politiques de prévention centrées sur les groupes à risques tels que, par exemple, le personnel de santé (Hatzandieu et coll., 1991 ; Hicks et coll., 1989 ; Lahaye et coll., 1987 ; Mulley et coll., 1982), les toxicomanes (Kerleau et coll., 1995) ou les homosexuels (Mulley et coll., 1982 ; Kerleau et coll., 1995 ; Adler et coll., 1983). Le dépistage avant vaccination peut par ailleurs être économiquement justifié lorsque la prévalence des marqueurs est élevée, et donc notamment pour les groupes à risques (Corrao et coll., 1987 ; Tong et coll., 1988 ; Oliveira et coll., 1995).

Toutefois, malgré les résultats des études prospectives plutôt en faveur des politiques de vaccination des groupes à risques, les difficultés inhérentes à la vaccination de ces groupes, ainsi que l'insuffisance de ces politiques en terme de réduction de l'incidence globale de la maladie (Hadler, 1990 ; Margolis et coll., 1990 ; Alter et coll., 1990) ont conduit à réfléchir sur la définition et l'évaluation prospective de nouvelles politiques de vaccination plus larges : vaccination systématique, voire orientée, des nourrissons et/ou des nouveau-nés et/ou des adolescents...

Dans des pays de moyenne endémicité, la vaccination systématique de tous les nourrissons, associée (Ginsberg et coll., 1992) ou non (Ginsberg et Shouval, 1992) à celle des adolescents, est a priori une stratégie efficiente. De même, l'efficacité de la vaccination systématique des nourrissons contre le VHB, intégrée au Programme Elargi de Vaccination, a été démontrée pour les pays en développement (Maynard, 1990 ; Maynard et coll., 1989 ; Hall et coll., 1993 ; Aggarwal et Naik, 1994 ; Ruff et coll., 1995) où l'incidence de la maladie est très souvent forte.

En revanche, lorsque les politiques de vaccination systématiques concernent les pays à faible endémicité, les évaluations économiques fournissent des résultats que l'on peut globalement qualifier de contradictoires : certaines concluant à l'efficacité de telles politiques, d'autres non (Tormans et coll., 1993 ; Arevalo et Washington, 1988 ; Bloom et coll., 1993 ; Krahn et Detski, 1993 ; Kumar et coll., 1987 ; Koretz, 1989 ; Van Damme et coll., 1995 ; Margolis et coll., 1995 ; Antonanzas et coll., 1995 ; Demicheli et Jefferson, 1992 ; Jönsson et coll., 1991 ; Mangtani et coll., 1995 ; Kwan-Gett et coll., 1994 ; Cassidy et Mahoney, 1995 ; Lawrence et Goldstein, 1995 ; Duma, 1995 ; Freed et coll., 1994 ; Hall, 1994 ; Dobson et coll., 1995 ; Conway et Leese, 1993).

Pour certains auteurs, le dépistage systématique de femmes enceintes suivi de la vaccination des nouveau-nés de mère AgHBs+ , par exemple, est une stratégie coût-efficace (Bloom et coll., 1993 ; Krahn et Detski, 1993), alors que pour d'autres non (Tormans et coll., 1993). Une explication possible de cette différence est que contrairement aux autres études, certains (Tormans et coll., 1993) ne prennent pas en compte les coûts indirects (perte de productivité...) liés à la maladie (Holliday et Faulds, 1994) et dont l'intégration dans les évaluations médico-économiques est d'ailleurs, en général, loin d'être consensuelle. Or l'intégration ou non des coûts indirects, souvent estimés dans le cas de l'hépatite B comme plus élevés que les coûts directs (Ginsberg et coll., 1992 ; Krahn et Detski, 1993 ; Jönsson et coll., 1991), a un impact non négligeable sur les résultats en terme d'efficacité. L'étude coût-bénéfice réalisée par Margolis et coll. (1995) montre, par exemple, que les stratégies de vaccination des nouveau-nés de mère AgHBs+ , des nourrissons et/ou des adolescents permettent de dégager des bénéfices nets lorsque l'on intègre les coûts indirects. De même, l'intégration des coûts indirects permet d'améliorer les ratios coût-efficacité des stratégies comparées (Van Damme et coll., 1995).

Certains auteurs, également, recommandent préférentiellement, en terme d'efficacité, la vaccination des nouveau-nés (Margolis et coll., 1995), alors que pour d'autres il est plus efficace de vacciner systématiquement les adolescents (Van Damme et coll., 1995 ; Antonanzas et coll., 1995).

Ainsi, on constate qu'il est extrêmement difficile de conclure avec certitude sur l'efficacité de telle ou telle stratégie de vaccination systématique de groupes à faible risque. La première explication tient d'une part à l'horizon nécessairement lointain des bénéfices de ce type de politique qui conduit généralement les auteurs à faire l'hypothèse forte d'un « toutes choses égales par ailleurs » en matière d'incidence, de traitements et de coûts et, d'autre part, à la complexité d'une estimation et d'une valorisation de l'ensemble des bénéfices susceptibles d'être pris en compte.

De plus, les données épidémiologiques, médicales et économiques utilisées dans ces évaluations sont souvent trop incertaines (données peu fiables, voire non disponibles) pour que les extrapolations qui en résultent soient suffisamment convaincantes.

Enfin, les modèles épidémiologiques utilisés consistent à mesurer l'efficacité de la vaccination par le nombre de contaminations, d'hépatites et/ou de décès que l'on évite aux seules personnes vaccinées. Les effets de l'immunisation en matière de réduction du risque infectieux - notion d'immunité de groupe - ne sont jamais intégrés dans ces modèles (Anderson et May, 1991), ce qui constitue d'ailleurs la principale critique que font Edmunds et coll. (1996) à l'étude réalisée par Margolis (Margolis et coll., 1995).

A ce jour, très peu d'études médico-économiques sur le traitement de l'hépatite B et de ses conséquences ont été publiées. Toutefois, il existe deux études coût-efficacité dont l'objectif est de déterminer l'efficacité ou non du traitement par interféron pour certains porteurs chroniques (Wong et coll., 1995 ; Dusheiko et Roberts, 1995). Ces études prospectives montrent une efficacité a priori du traitement par interféron pour certaines indications, voire des bénéfices supérieurs au coût du traitement (Dusheiko et Roberts, 1995). Ainsi, certains patients initialement positifs à l'antigène HBs deviendraient négatifs grâce au traitement par l'interféron : la présence de l'antigène Hbe augmentant le risque de contagiosité, le traitement par l'interféron pourrait réduire l'incidence et la prévalence de l'hépatite B. L'ensemble de ces résultats est à prendre avec précaution en terme décisionnel. Comme le font remarquer Koff et Seef (1995) et Koretz et Ofman (1996), ils doivent être confirmés dans la mesure où ils sont obtenus à partir de simulations des coûts et de l'efficacité, pour des cohortes hypothétiques de malades. Ces résultats sont donc fortement dépendants des hypothèses ainsi que des probabilités utilisées.

A l'exception de ces deux articles, les coûts des traitements de l'hépatite B et de ses conséquences sont, tout comme pour l'hépatite A d'ailleurs, essentiellement estimés pour les besoins des évaluations médico-économiques des politiques de vaccination. A ce titre, les seules données françaises dont on dispose aujourd'hui sont celles publiées dans l'étude de Kerleau et coll.

(1995). Or ces données sont déjà anciennes, compte tenu de l'évolution des pratiques médicales relatives aux traitements des pathologies concernées.

En conclusion, malgré le grand nombre d'évaluations médico-économiques publiées au niveau international, il demeure extrêmement difficile de trancher sur l'impact socio-économique, et a fortiori l'impact réel, des politiques de vaccination contre l'hépatite B des populations à faible risque infectieux. La disponibilité de données économiques et épidémiologiques fiables et précises, notamment pour la France, ainsi que l'utilisation de modèles épidémiques pertinents, intégrant par exemple la dynamique de transmission du VHB (Williams et coll., 1996), semblent indispensables afin d'améliorer l'intérêt en terme décisionnel, des évaluations médico-économiques réalisées. De nouvelles études comparatives sur les coûts et l'efficacité de l'interféron, ou de tout autre traitement de l'hépatite B et/ou de ses conséquences, paraissent également souhaitables, plus particulièrement dans le contexte français.

Hépatite C

Les aspects économiques de l'hépatite C sont plutôt mal connus. Peu d'évaluations médico-économiques ont été publiées sur le sujet. Dans la mesure où il n'existe pas, à ce jour, de vaccin contre le virus de l'hépatite C (VHC), les rares publications concernent essentiellement l'évaluation du degré d'efficacité ou non de l'administration d'interféron α (Dusheiko et Roberts, 1995 ; Shiell et coll., 1994 ; Michel et coll., 1996 ; Joliot et coll., 1996).

Ainsi, l'étude de Dusheiko et Roberts (1995), déjà évoquée pour les traitements de l'hépatite B, conclut à l'efficacité de ce type de traitement dans certaines situations et cela d'autant plus qu'il permettrait également de réduire, de la même manière que pour l'hépatite B, l'infectiosité de certains patients et donc l'incidence et la prévalence de l'hépatite C.

Toutefois, les conclusions de l'étude de Shiell et coll. (1994) sont beaucoup moins tranchées dans la mesure où les auteurs font remarquer que l'efficacité a priori du traitement de l'hépatite chronique active par interféron est fortement dépendante des hypothèses faites dans l'étude et qu'il existe de grandes incertitudes sur l'impact à long terme de l'interféron sur l'histoire naturelle de la maladie.

Enfin, les résultats de l'étude de Michel et coll. (1996) sont en défaveur de l'utilisation systématique de l'interféron comme traitement de toutes les hépatites chroniques, voire des seules hépatites chroniques actives.

Dès lors, pour les mêmes raisons que celle évoquées pour l'hépatite B (incertitudes sur les données, hypothèses nombreuses, manque de recul...), il semble qu'aucune conclusion définitive ne se dégage quant à l'efficacité ou non de l'utilisation d'interféron pour le traitement des hépatites C. Des études complémentaires sur ce sujet sont absolument nécessaires.

Par ailleurs, en l'absence de vaccin contre l'hépatite C, le seul mode de prévention aujourd'hui envisageable est le dépistage des sujets porteurs du VHC afin de limiter le risque de diffusion de l'infection et de débiter un traitement précoce.

Toutefois, en raison de la faible prévalence de l'infection et de la possibilité d'identifier certains groupes, un dépistage ciblé pour les individus appartenant à ces groupes est justifié en terme de santé publique.

En conclusion, l'analyse critique de la littérature internationale concernant les aspects socio-économiques des hépatites permet de dégager les principaux points suivants :

- Il semble raisonnable, à propos de l'hépatite B, de promouvoir les politiques de vaccination de masse, dépassant les seuls groupes à risque ;
- La politique de vaccination contre l'hépatite A doit, au contraire, rester liée à des indications précises définies sur la base de l'appartenance d'un individu à un groupe à risque ou de l'existence d'une situation épidémique ;
- En ce qui concerne le traitement des hépatites B et C, les études économiques montrent qu'il est primordial d'optimiser l'efficacité des stratégies thérapeutiques par une meilleure sélection des patients.

BIBLIOGRAPHIE

Adler MW, Belsey EM, Mc Cutchan JA, Mindel A. Should homosexuals be vaccinated against hepatitis B virus ? A cost and benefit assessment. *Br Med J* 1983, **286** : 1621-1624

Aggarwal R, Naik SR. Prevention of hepatitis B infection : the appropriate strategy for India. *Natl Med J India* 1994, **7** : 216-220

Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, Alexander JW, Pin Ya Hu et coll. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States : Need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1990, **263** : 1218-1222

Anderson RM, May RM. Infectious diseases of human. Oxford, England : Oxford University Press, 1991.

Antonanzas F, Garuz R, Rovira J, Anton F, Trinxet C, Navas E, Salleras L. Cost-effectiveness analysis of hepatitis B vaccination strategies in Catalonia, Spain. *Pharmacoeconomics* 1995, **7** : 428-443

Arevalo JA, Washington AE. Cost-effectiveness of prenatal screening immunization for hepatitis B virus. *JAMA* 1988, **259** : 365-369

Behrens RH, Roberts JA. Is travel prophylaxis worth while ? Economic appraisal of prophylactic measures against malaria, hepatitis A, and typhoid in travellers. *Br Med J* 1994, **309** : 918-922

- Bloom BS, Hillman AL, Fendrick AM, Schwartz JS. A reappraisal of hepatitis B virus vaccination strategies using cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1993, **118** : 298-306
- Bryan JP, Nelson M. Testing for antibody to hepatitis A to decrease the cost of hepatitis A prophylaxis with immune globulin or hepatitis A vaccines. *Arch Intern Med* 1994, **154** : 663-668
- Cassiday WA, Mahoney FJ. A hepatitis B vaccination program targeting adolescents. *J Adolesc Health* 1995, **17** : 244-247
- Chossegros P, Chevallier P, Ritter J, Trepo C, Sepetjan M. Coût en France des hépatites A aiguës de l'adulte. *Presse Med* 1994, **23** : 561-564
- Conway SP, Leese B. Routine Childhood immunisation. Is it worth it? *Pharmacoeconomics* 1993, **3** : 183-191
- Corrao G, Zotti C, Tinivella F, Moiraghi Ruggenini A. HBV pre-vaccination screening in hospital personnel. Cost-effectiveness analysis. *Eur J Epidemiol* 1987, **3** : 25-29
- Demicheli V, Jefferson TO. Cost-benefit analysis of the introduction of mass vaccination against hepatitis B in Italy. *J Public Health Med* 1992, **14** : 367-375
- Dobson S, Scheifele D, Bell A. Assessment of an universal school-based hepatitis B vaccination program. *JAMA* 1995, **274** : 1209-1213
- Duma R. Establishing a national universal vaccination programme. *Vaccine* 1995, **13** : S58-S60
- Dusheiko GM, Roberts JA. Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon alfa : an economic appraisal. *Hepatology* 1995, **22** : 1863-1873
- Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ. Cost-effectiveness of hepatitis B virus immunization (letter to the Editor). *JAMA* 1996, **275** : 907
- Freed GL, Bordley WC, Clark SJ, Konrad TR. Universal hepatitis B immunization of infants : reactions of pediatricians and family physicians over time. *Pediatrics* 1994, **93** : 747-751
- Ginsberg GM, Berger S, Shouval D. Cost-benefit analysis of a nationwide inoculation programme against viral hepatitis B in an area of intermediate endemicity. *Bull WHO* 1992, **70** : 757-767
- Ginsberg GM, Shouval D. Cost-benefit analysis of a nationwide inoculation programme against viral hepatitis B in an area of intermediate endemicity. *J Epidemiol Community Health* 1992, **46** : 587-594
- Gutersohn T, Steffen R, Van Damme P, Holdener F, Beutels P. Hepatitis A infection in aircrews : Risk of infection and cost-benefit analysis of hepatitis A vaccination. *Aviat-Space-Environ-Med* 1996, **67** : 153-156
- Hadler SC. Hepatitis B virus infection and health care worker. *Vaccine* 1990, **8** : S24-S28

Hall AJ, Roberston RL, Crivelli PE, Lowe Y, Inskip H, Snow SK, Whittle H. Cost-effectiveness of hepatitis B vaccine in the Gambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993, **87** : 333-336

Hall AJ. Control of hepatitis B by childhood vaccination. *Rev Med Microbiol* 1994, **5** :123-130

Hatzandieu EJ, Hatzakis A, Hatziyannis S, Kane MA, Weinstein WC. Cost-effectiveness of hepatitis B vaccine in Greece. *Intern J Technol Assess Health Care* 1991, **7** : 256-262

Hicks RA, Cullen JW, Jackson MA, Burry F. Hepatitis B vaccine. Cost benefit analysis of its use in a children's hospital. *Clinical Pediatrics* 1989, **28** : 359-365

Holliday SM, Faulds D. Hepatitis B vaccine : A pharmacoeconomics evaluation of its use in the prevention of hepatitis B virus infection. *Pharmacoeconomics* 1994, **5** : 141-171

Jefferson T, Demicheli V, Wright D. An economic evaluation of the introduction of vaccination against hepatitis A in a peacekeeping operation : The case of the United Nation Protection Force in Yugoslavia. *Intern J Technol Assess Health Care* 1994a, **10** : 490-497

Jefferson TO, Behrens RH, Demicheli V. Should British soldiers be vaccinated against hepatitis A ? An economic analysis. *Vaccine* 1994b, **12** : 1379-1383

Jefferson T, Demicheli V. Is vaccination against hepatitis B efficient. A review of world litterature. *Health Economics* 1994, **3** : 25-37

Jilg W. Adult use of hepatitis A in developed countries. *Vaccine* 1993, **11** : S6-S8

Joliot E, Vanlemmens C, Kerleau M, Le Galès C, Woronof-Lemsi MC et coll. Analyse coût-efficacité du traitement de l'hépatite chronique C. *Gastroenterol Clin Biol* 1996, **20** : 958-967

Jönsson B, Horisberger B, Bruguera M, Matter L. Cost-benefit analysis of hepatitis B vaccination. A computerized decision model for Spain. *Intern J Technol Assess Health Care* 1991, **7** : 379-402

Kane MA. Perspectives on the control of hepatitis A by vaccination. *Vaccine* 1992, **10** : S93-S96

Kerleau M, Flori YA, Nalpas B, Lanoë JL, Berthelot P, Fardeau-Gautier M. Analyse coût-avantage d'une politique de prévention vaccinale de l'hépatite virale B. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995, **43** : 48-60

Koff RS, Seef LB. Economic modeling of treatment in chronic hepatitis B and chronic hepatitis C : promises and limitations. *Hepatology* 1995, **22** : 1880-1882

Koretz RL. Universal prenatal hepatitis B testing : is it cost-effective ? *Obstet Gynecol* 1989, **74** : 808-814

- Koretz RL, Ofman J. Interferoning with natural history : dollars and sense. *Gastroenterology* 1996, **110** : 313-315
- Krahn M, Detski AS. Should Canada and the United States universally vaccinate infants against hepatitis B ? A cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making* 1993, **13** : 4-20
- Kumar ML, Dawson NV, Mc Cullough AJ, Radivoyevitch M, King KC et coll. Should all pregnant women be screened for hepatitis B ? *Ann Intern Med* 1987, **107** : 475-479
- Kwan-Gett TS, Whitaker RC, Kemper KJ. A cost-effectiveness analysis of prevaccination testing for hepatitis B in adolescents and preadolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994, **148** : 915-920
- Lahaye E, Strauss P, Baleux C, Van Ganse W. Cost-benefit analysis of hepatitis B vaccination. *Lancet* 1987, **2** : 441-442
- Lawrence MH, Goldstein MA. Hepatitis B immunization in adolescents. *J Adolesc Health* 1995, **17** : 234-243
- Mangtani P, Hall AJ, Normand CE. Hepatitis B vaccination : the cost effectiveness of alternative strategies in England and Wales. *J Epidemiol Community Health* 1995, **49** : 238-244
- Margolis HS, Schatz GC, Kane MA. Developpement of recommendations for control of hepatitis B virus infections : the role of cost analysis. *Vaccine* 1990, **8** : 81-85
- Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization : an economic analysis of current recommendations. *JAMA* 1995, **274** : 1201-1208
- Maynard JE, Kane MA, Hadler SC. Global control of hepatitis B through vaccination : the role of hepatitis B vaccine in the expanded programme on immunization. *Rev Infect Dis* 1989, **11** : S574-S578
- Maynard JE. Hepatitis B : global importance and need for control. *Vaccine* 1990, **8** : S18-S20
- Michel P, Merle V, Gourier C, Hochain P, Colin R, Czernichow P. Efficience comparée de trois stratégies de prise en charge de l'hépatite chronique C. Influence sur le risque de cirrhose à 8 ans. *Gastroenterol Clin Biol* 1996, **20** : 47-54
- Mulley AG, Silverstein MD, Dienstag JL. Indications for use of hepatitis B vaccine based on a cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med* 1982, **307** : 644-652
- Oliveira PM, Silva AE, Kemp VL, Juliano Y, Ferraz ML. Comparison of three different schedules of vaccination against hepatitis B in health care workers. *Vaccine* 1995, **13** : 791-794

Ruff TA, Gertig DM, Otto BF, Gust ID, Sutanto A, Soewarso TI, Kandun N, Marschner IC, Maynard JE. Lombok hepatitis B model immunization project : toward universal infant hepatitis B immunization in Indonesia. *J Infect Dis* 1995, **171** : 290-296

Severo CA, Fagnani F, Lafuma A. Cost-effectiveness of hepatitis A prevention in France. *Pharmacoeconomics* 1995, **8** : 46-61

Shiell A, Briggs A, Farell GC. The cost effectiveness of alpha interferon in the treatment of chronic active hepatitis C. *Med J Aust* 1994, **160** : 268-272

Steffen R, Kane MA, Shapiro CN, Billo N, Schoellhorn KJ, Van Damme P. Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers (see comments). *JAMA* 1994, **272** : 885-889

Tong MJ, Co RL, Marci RD, Michaelson PM, Ortega G. A cost comparison analysis for screening and vaccination of hospital personnel with high and low prevalence hepatitis B antibodies in California. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988, **9** : 66-71

Tormans G, Van Damme P, Van Doorslaer E. Cost-effectiveness analysis of hepatitis A prevention in travellers. *Vaccine* 1992, **10** : S88-S92

Tormans G, Van Damme P, Carrin G, Clara R, Eylenbosh W. Cost-effectiveness of prenatal screening and vaccination against hepatitis B virus : the case of Belgium. *Soc Sci Med* 1993, **37** : 173-181

Van Damme P, Tormans G, Beutels P, Van Doorslaer E. Hepatitis B prevention in Europe : a preliminary economic evaluation. *Vaccine* 1995, **13** : S54-S57

Van Doorslaer E, Tormans G, Van Damme P. Cost-effectiveness analysis of vaccination against hepatitis A in travellers. *J Med Virol* 1994, **44** : 463-469

Williams JR, Nokes DJ, Medley GF, Anderson RM. The transmission dynamics of hepatitis B in the UK : a mathematical model for evaluating cost and effectiveness of immunization programmes. *Epidemiol Infect* 1996, **116** : 71-89

Wong JB, Koff RS, Tine F, Pauker SG. Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1995, **122** : 664-675

Zuckerman JN, Powell L. Hepatitis A antibodies in attenders of London Travel Clinics : Cost-benefit of screening prior to hepatitis A immunization. *J Med Virol* 1994, **44** : 393-394