

L'introduction de la PCR dans le dépistage du virus de l'hépatite C dans les dons de sang : du mésusage du principe de précaution

Sandrine Loubière, Michel Rotily, Isabelle Durand-Zaleski, Dominique Costagliola, Jean-Paul Moatti

Dans l'optique d'une recherche de sécurité absolue en transfusion sanguine, les pouvoirs publics français ont décidé en octobre 2000 l'adjonction systématique des techniques de biologie moléculaire (PCR) au test sérologique ELISA pour le dépistage du virus de l'hépatite C (VHC) dans les dons de sang. Une analyse médico-économique avait montré préalablement que le recours systématique à cette technique de dépistage engendrait des coûts considérables : 558 millions de francs par année de vie gagnée si la PCR

s'applique à des pools de 50 dons ; près de dix fois plus si le dépistage par PCR est effectué sur chaque don. Dans un tel contexte, la décision d'adjoindre une PCR au dépistage du VHC dans les dons de sang semble relever d'une application unilatérale du « principe de précaution » consistant à faire tout ce qui est « techniquement possible » en matière de réduction du risque résiduel post-transfusionnel, indépendamment de toute considération économique d'allocation des ressources.

Depuis l'introduction du dépistage sérologique systématique des virus du SIDA et des hépatites B et C sur les dons de sang [1], les risques de contamination par transfusion ont considérablement diminué. Le risque résiduel post-transfusionnel est essentiellement lié à la fenêtre sérologique, période qui sépare l'infection de l'apparition des anticorps anti-VHC [2]. En France, où on utilise un test sérologique ELISA (*enzyme linked immunoblot assay*) de troisième génération pour le dépistage des dons de sang, le risque résiduel est par exemple estimé à 1 pour 220 000 dons dans le cas du VHC. L'Agence Européenne du Médicament annonçait néanmoins, en 1998, un projet de norme européenne visant à introduire, à partir du 1^{er} juillet 1999, la détection des génomes viraux sur les *pools* de plasma pour fractionnement [3]. Le

recours systématique à la PCR, en raccourcissant la fenêtre sérologique, est en effet susceptible de permettre une réduction supplémentaire de ce risque résiduel post-transfusionnel, mais au prix d'un alourdissement inévitable des coûts de la sécurité transfusionnelle [4].

Dans ce contexte, un groupe d'experts désigné par la Direction Générale de la Santé s'est réuni dans le but d'évaluer l'intérêt et la faisabilité d'une telle introduction de la PCR dans le dépistage des dons de sang des virus VHC, VHB, et VIH [5]. Nous présentons ici les résultats de l'étude dont l'objectif était d'estimer, à partir des connaissances disponibles sur le risque résiduel de contamination par le virus de l'hépatite C et sur l'histoire naturelle de la maladie, le ratio coût/efficacité additionnel d'une stratégie de recherche de l'ARN du VHC par PCR dans le dépistage des dons de sang, en com-

paraison de la stratégie actuelle de dépistage systématique par recours au seul test ELISA. En contradiction avec nos conclusions, comme d'ailleurs avec l'avis unanime des experts consultés, le Ministère français de la Santé rendait public, le 13 octobre 2000, sa décision de faire suite à la recommandation européenne en introduisant l'adjonction systématique de la PCR pour le dépistage du VHC dans les dons de sang. La recherche de sécurité sanitaire en transfusion sanguine, comme d'ailleurs dans la plupart des autres secteurs sanitaires, se heurte à un phénomène proprement économique : la loi des rendements décroissants. L'exemple du dépistage du VHC dans les dons de sang nous semble illustrer, de façon presque caricaturale, en quoi, dans un tel contexte, une application du principe de précaution tend à revenir en pratique à une logique de « sécurité

absolue» et de recherche de «risque nul» qui peut entretenir de fait une grande irrationalité dans l'allocation des ressources du secteur de la santé.

Matériel et méthode

Stratégies de dépistage

Nous avons comparé trois stratégies de dépistage : la stratégie A est la stratégie de dépistage actuelle en France et consiste en un test sérologique ELISA de 3^e génération ; la stratégie B associe en parallèle au test sérologique ELISA une recherche de l'ARN viral du VHC par PCR, réalisés systématiquement sur chaque don de sang ; la stratégie C associe un test ELISA et une PCR sur des *pools* de 50 dons de sang. Cette dernière stratégie est considérée, par les experts, comme la plus réaliste en matière d'utilisation de la PCR, en raison du niveau d'équipement des établissements français de transfusion sanguine. Par une analyse coût-efficacité, nous avons cherché à déterminer le coût et l'efficacité additionnels de l'adjonction de la PCR (stratégies B et C) au test ELISA en comparaison avec la stratégie de dépistage actuelle, un ELISA seul (stratégie A).

Estimation de l'efficacité

Plusieurs critères d'efficacité ont été retenus dans l'analyse : le nombre de dons VHC vrais positifs détectés, le nombre de contaminations VHC évitées, le nombre de maladies sévères associées au VHC évitées, et en définitive le nombre d'années de vie potentiellement sauvées.

A partir de données épidémiologiques sur la prévalence du VHC chez les donneurs de sang et de données techniques sur la sensibilité et la spécificité des tests ELISA et PCR [6, 7], une étude française a estimé le risque résiduel associé au test ELISA de troisième génération entre 1,9 et 10,3 dons faux négatifs par million de dons (4,9 étant l'estimation la plus réaliste), et entre 0,2 et 1,1 par million de dons si la PCR était réalisée sur chaque don de sang (stratégie B) [8]. Sur la base de ces estimations et pour un total de 2 758 millions de dons collectés en moyenne par an, le

groupe d'experts a estimé à 14 (intervalle de confiance : 5-30 dons) le nombre de dons prélevés pendant la fenêtre sérologique avec la stratégie A, et à 12 (4-25 dons) le nombre de dons «faux négatifs» de la stratégie A qui seraient dépistés par l'introduction de la PCR sur chaque don de sang (stratégie B). Aucune donnée n'était disponible sur la perte d'efficacité qu'entraînerait la réalisation d'une PCR sur des *pools* de dons en comparaison d'une PCR individualisée. Par analogie avec le dépistage du VIH, pour lequel il a été montré que le dépistage réalisé sur des *pools* de 50 dons entraînait une augmentation du risque résiduel de 30 % comparé à l'absence de *poolage* [9], le groupe d'experts a estimé que l'adjonction de la PCR sur des *pools* (stratégie C) pourrait détecter 11(3-19 dons) dons supplémentaires infectés par le VHC. Le taux d'infection après transfusion de produits sanguins labiles (PSL) a été estimé à 100 %. Par ailleurs, chaque don servant à la préparation de 1,2 PSL en moyenne, chaque don «vrai positif» écarté grâce au dépistage est susceptible d'éviter 1,2 infection.

Afin de prendre en compte l'impact à long terme des cas d'infection au VHC «évités», nous avons construit un modèle de Markov qui décrit la progression vers les différents états de santé associés à la maladie (hépatite chronique, cirrhose compensée, cirrhose décompensée, transplantation du foie, hépatocarcinome, et décès) [10]. La *figure 1* donne les différentes probabilités de transition d'un état de santé à un autre que nous avons utilisées en fonction des données de la littérature [11-14]. Le modèle de Markov prend aussi en compte les modifications des probabilités de transition de l'hépatite chronique C vers la cirrhose, selon que l'individu est sous traitement ou non. Nous n'avons considéré que le schéma thérapeutique le plus coût-efficace, qui est à l'heure actuelle l'interféron (IFN) et la ribavirine, associés sur une période de 12 mois, et poursuivis 6 mois en cas de rechute au traitement. Le critère de réponse au traitement a été défini par une diminution du niveau des ALAT et l'absence d'ARN du VHC à

la fin de la période de suivi (6 mois après l'arrêt du traitement).

Nous avons fait l'hypothèse que tous les patients VHC⁺, éligibles pour un traitement (25 % ont des contre-indications), étaient mis sous traitement après diagnostic de l'infection. Les critères de réponse au traitement par interféron associé à la ribavirine sont ceux d'études récemment publiées [15-17]. Chez les patients traités d'emblée par une bi-thérapie, une réponse prolongée après un an de traitement interféron et ribavirine est obtenue chez 40 % des patients, 35 % des patients rechutant à l'arrêt du traitement. La bi-thérapie chez ces rechuteurs donne un taux de réponse de 50 %. Nous avons également fait l'hypothèse d'une part, que les patients non répondeurs au traitement ne tiraient aucun bénéfice du traitement et avaient donc le même pronostic que les patients non traités ; d'autre part, que les patients répondeurs prolongés ne développaient pas la maladie. Enfin du fait du manque de données disponibles, nous n'avons pas considéré l'existence de facteurs qui pouvaient jouer sur la variabilité de la réponse au traitement tels que le génotype, le niveau de virémie, l'âge ou encore l'alcool.

Estimation du coût

Les coûts nets de chaque stratégie ont été calculés du point de vue du système de soins, en excluant les coûts non médicaux tels que les pertes de productivité liées à la maladie. Les coûts des stratégies B et C ont été calculés par rapport à la stratégie de référence A. Nous avons évalué d'une part les coûts directs c'est-à-dire directement liés à la mise en place du dépistage, et d'autre part les coûts de traitement qui sont « évités » grâce à la réduction du nombre d'infections permise par le dépistage des dons de sang. Les coûts directs comprennent le coût de la technique de dépistage auquel on a ajouté le coût de la perte des dons (vrais et faux positifs) considérés comme infectés. L'Agence Française du Sang a estimé le coût unitaire de la PCR à 68€ quand elle est réalisée sur chaque don (stratégie B) et à 6,09€ quand elle est réalisée sur des *pools*

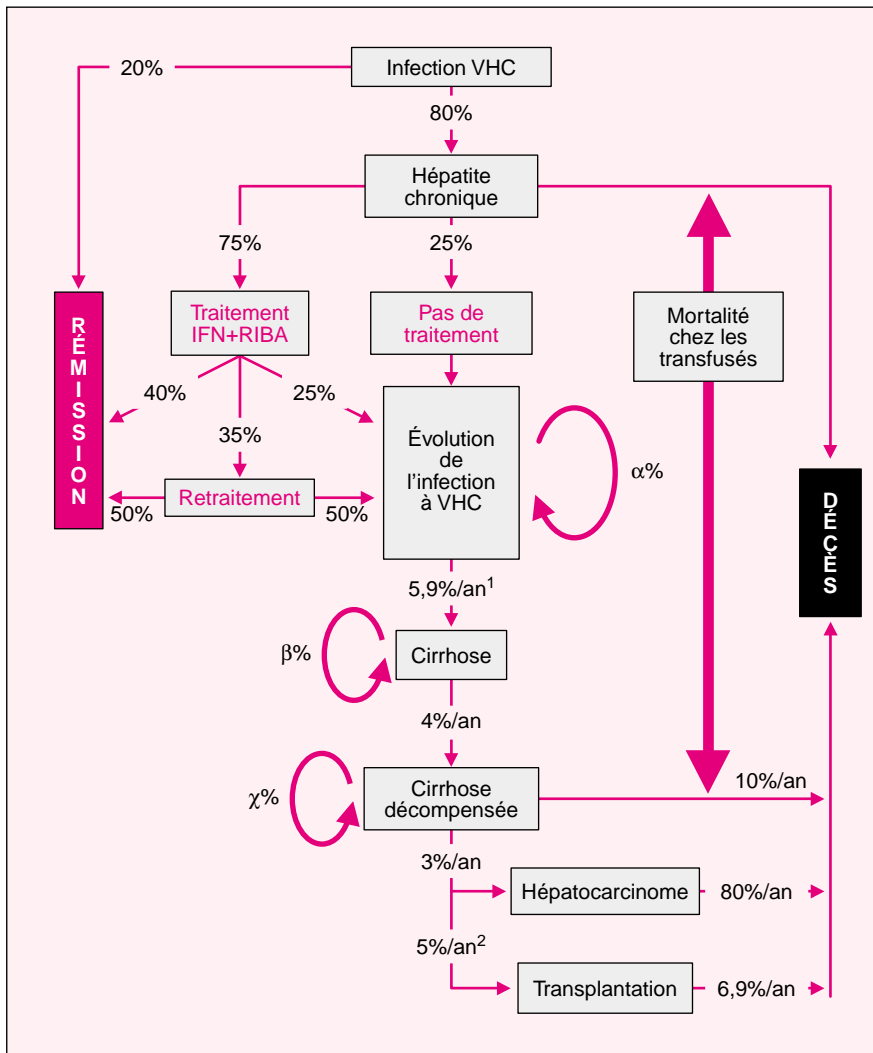


Figure 1. **Histoire naturelle de l'infection à VHC (probabilités de transition annuelles).** (1) Nous avons considéré une incidence moyenne de la cirrhose de 5,9 % selon Kim et al. [11]. (2) La probabilité de transition de la cirrhose décompensée vers la transplantation est issue de l'étude DHECAAT [12].

de 50 dons (stratégie C). Ce coût correspond à un coût moyen comprenant le coût en personnel et en matériels de mise en place et d'identification du don. Le coût d'opportunité associé à la perte d'un don écarté a été estimé à 79€ [18]. Les coûts « évités » de traitement et de suivi des receveurs sont présentés dans le *Tableau I*. Les coûts de suivi ont été comptabilisés sur une durée totale de la maladie de 10 ans, compte tenu des probabilités d'occurrence des différentes formes morbides, et actualisés à un taux de 3 %.

Analyse de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été systématiquement menées afin de tester la robustesse de résultats exprimés en terme de ratios coût-efficacité additionnels. Nous avons recalculé les ratios pour chaque valeur minimale et maximale des hypothèses sur le nombre de cas détectés supplémentaires de par l'introduction de la PCR sur *pools* ou en individuel (à partir des intervalles de confiance présentés ci-dessus). Nous avons vérifié si une variation de 50 % dans les coûts de traitement et de suivi ainsi que dans

les probabilités de transition modifiait ou non les résultats. Nous avons également mené une analyse de sensibilité sur le taux d'actualisation (pour des valeurs comprises entre 0 % et 10 %).

Résultats

Le *Tableau II* présente les résultats en termes de gain d'efficacité et de ratios coût-efficacité actualisés de l'adjonction de la PCR sur chaque don de sang (stratégie B) ou sur des *pools* de dons (stratégie C), comparés à la stratégie actuelle de dépistage avec un test ELISA (stratégie A). En prenant en compte les différentes hypothèses sur le risque résiduel VHC associé à la PCR et sur le coût de ce test, nous avons calculé l'efficacité additionnelle et le coût net par unité d'efficacité supplémentaire. Comparé à la stratégie actuelle, l'adjonction de la PCR (stratégie B et C) sauverait chaque année potentiellement moins d'une année de vie chez les receveurs et éviterait moins d'une maladie sévère associée au VHC sur un suivi de 10 ans. En revanche, ces deux stratégies augmenteraient considérablement les coûts du dépistage. L'adjonction de la PCR sur *pools* augmenterait le coût global du dépistage de plus de 17 millions d'euros. Ce coût serait de 190 millions d'euros pour un dépistage par PCR sur des dons unitaires. Lorsqu'on rapproche ces deux aspects, il apparaît que l'adjonction d'une PCR sur chaque don de sang entraînerait un coût additionnel par année de vie potentiellement gagnée d'environ 891 millions d'euros. Avec l'adjonction d'une PCR sur des *pools* de dons, ce coût demeurerait encore très élevé (85 millions d'euros), malgré une réduction d'un facteur 10 du coût du dépistage par rapport à une PCR unitaire. D'autre part, on constate que logiquement le bénéfice en terme de survie et le ratio coût-efficacité se détériorent en même temps que décroît le risque résiduel et que s'accroît le coût de la PCR. Un scénario « optimiste » a été défini dans lequel l'hypothèse d'une haute efficacité de la PCR (23 infections au VHC évitées) était associée à l'hypothèse d'un faible coût de la PCR

Tableau I. Coûts annuels moyens du traitement du VHC et du suivi médical en France (source [12]).

Traitement annuel d'un patient	Coût en Euro 1 € = 6,56 FF
Sous interféron-ribavirine	12 010
Rémission	152
Hépatite chronique	580
Cirrhose	1 370
Cirrhose décompensée	11 435
Carcinome hépatocellulaire	10 365
Transplantation hépatique (1 ^{re} année)	91 470
Transplantation (années suivantes)	7 930

(6,09 €). Même avec ce scénario, l'adjonction de la PCR dans le dépistage de l'hépatite C entraînerait un coût par année de vie supplémentaire sauvée très élevé, estimé à 48 millions d'euros.

Quand des taux d'actualisation de 5 % ou 10 % sont utilisés, le coût net actualisé d'une année de vie sauvée demeure dans des ordres de grandeur comparables. Avec les hypothèses, d'ailleurs assez irréalistes, d'une réduction de 50 % des coûts de traitement et de suivi, et à l'inverse d'une augmentation de 50 % des probabilités de réponse au traitement, l'adjonction de la PCR sur pools entraînerait un ratio coût-efficacité additionnel par année de vie sauvée moindre, mais qui demeure considérable, de l'ordre de 11 millions d'euros.

Discussion

Avant même sa première apparition dans le droit français à l'occasion de

la loi Barnier de 1995 qui l'introduit explicitement dans un article du Code Rural, le principe de précaution figurait dans le droit positif communautaire avec l'article 130 R du traité de l'Union européenne, dit traité de Maastricht. Dans une communication récente de février 2000, la Commission Européenne, tout en reconnaissant que « *le principe de précaution n'est pas défini dans le Traité, qui ne le prescrit qu'une seule fois pour protéger l'environnement* », affirme que « *dans la pratique, son champ d'application est beaucoup plus large* ». A première vue, les pressions exercées par les instances européennes en faveur d'une amélioration de la sécurité transfusionnelle, par exemple par l'adjonction des techniques de biologie moléculaire les plus performantes au dépistage systématique des dons de sang, peuvent paraître relever d'une extension légitime de ce principe de précaution.

Le débat continue de faire rage entre ceux qui interprètent le principe de précaution comme une règle juri-

dique d'application générale [19], et ceux qui au contraire contestent cette interprétation pour en faire plutôt un principe d'action des politiques publiques [20]. Les experts s'accordent néanmoins pour réserver la pertinence de ce principe à la gestion raisonnable de risques potentiellement graves, voire catastrophiques, mais dont l'existence ou/et l'ampleur ne sont pas clairement établies car entachées de fortes incertitudes scientifiques [21]. L'extension de ce principe au domaine de la sécurité transfusionnelle, où la quantification du risque résiduel et des conséquences en termes de réduction de ce risque des différentes options techniques envisageables est en revanche possible avec une relative précision, entraîne de fait le décideur public dans une toute autre logique. Elle revient à imposer implicitement dans la gestion du risque un principe de réduction du risque résiduel « *aussi bas qu'il est techniquement possible* » à un moment donné de l'état des dispositifs techniques existants, indépendamment de toute autre considération. Un tel principe de gestion du risque néglige la dimension économique d'allocation des ressources intrinsèquement liée au choix d'une norme de sécurité. Comme l'a montré notre analyse coût-efficacité, une décision d'introduire les techniques d'amplification du génome viral dans le dépistage systématique des dons de sang pour le virus de l'hépatite C afin d'aller plus loin dans la réduction du risque rési-

Tableau II. Efficacité additionnelle et ratios coût/efficacité additionnels de l'adjonction de la PCR dans le dépistage des dons de sang (coût net en millions d'euros/unité; taux d'actualisation: 3 %).

Hypothèses	PCR additionnelle sur chaque don (stratégie B)			PCR additionnelle sur des pools (stratégie C)		
	moyenne	basse	haute	moyenne	basse	haute
Nombre d'infections VHC évitées	14	5	30	13	4	23
Coût net par infection évitée	14	38	6	1,3	4,2	0,7
Nombre d'hépatites chroniques C évitées	1,7	0,6	9,5	1,6	0,5	2,8
Coût net par hépatite chronique C évitée	111	311	51	10	34	6
Nombre de maladies hépatiques sévères évitées	0,7	0,3	3,8	0,6	0,2	1,2
Coût net par maladie hépatique sévère évitée	251	702	117	24	78	13
Nombre d'années de vie gagnées	0,2	0,1	0,9	0,2	0,1	0,4
Coût net par année de vie gagnée	891	2 496	415	85	277	48

duel post-transfusionnel revient, de fait, à accepter de consacrer des coûts de l'ordre de plusieurs millions de francs pour gagner potentiellement une année de vie « statistique » supplémentaire dans la population des transfusés. Notre analyse de sensibilité sur les principaux paramètres qui interviennent dans cette estimation et pour lesquels existent des incertitudes confirme qu'en tout état de cause le ratio coût/efficacité implicite d'une telle décision demeure dans l'ordre de grandeur de plusieurs dizaines ou centaines de millions de francs, quelles que soient les hypothèses effectuées. Ces ordres de grandeur sont à rapprocher des ratios de l'ordre de 50 000 francs par année de vie gagnée qui ne sont jamais dépassés aujourd'hui en matière de sécurité routière, ou qui correspondent aux avancées les plus récentes de l'hormonothérapie et de la chimiothérapie pour le cancer du sein chez les femmes préménopausées [22]. Ils sont aussi à rapprocher des évaluations économiques récentes sur la prise en charge thérapeutique du VHC qui estiment toutes que les traitements, y compris les plus coûteux et performants, aboutissent à sauver des années de vie pour des ratios jamais supérieurs à 100/150 000 francs par année de vie gagnée [23-25]. Ils sont de toute façon supérieurs à la limite maximale, communément considérée comme « socialement acceptable » (de l'ordre de 500 000 frs par année de vie), dans la littérature en économie de la santé [26].

La réflexion économique revient à définir des seuils d'investissements de sécurité optimaux, au-delà desquels la collectivité peut considérer que les ressources ne sont plus dépensées de façon socialement utile et produiraient plus de bien-être (c'est-à-dire, par exemple, sauverait un plus grand nombre de vies humaines ou satisferaient mieux d'autres besoins) si elles étaient affectées ailleurs. Dans le cas des ratios coût/efficacité potentiellement considérables qu'implique l'introduction de la PCR dans les dons de sang pour le dépistage de l'hépatite C, on doit donc s'interroger sur le « coût d'opportunité » des ressources qui seront ainsi dépensées, et notam-

ment sur leurs usages alternatifs possibles : par exemple, combien d'individus déjà infectés par le VHC pourraient être diagnostiqués et efficacement traités par interféron ou interféron/ribavirine pour un montant équivalent à ce qui serait nécessaire à la prévention d'un cas supplémentaire de contamination par voie transfusionnelle. A titre d'information, le coût global additionnel de l'introduction de la PCR sur des *pools* de sang (17 millions d'euros), s'il était attribué à la prise en charge de patients infectés par le VHC permettrait de traiter par interféron et ribavirine plus de 1 100 personnes.

La réflexion économique attire également l'attention sur les rendements décroissants des investissements de sécurité transfusionnelle. En cela, elle rejoint l'évaluation épidémiologique qui a établi depuis longtemps que la valeur prédictive d'un test de dépistage, c'est-à-dire la proportion de résultats fiables parmi les résultats positifs et négatifs, dépend d'une part de la sensibilité et de la spécificité du test, mais également de la prévalence du virus recherché dans la population observée [27]. Plus cette prévalence sera faible, plus la rentabilité d'investissements additionnels, comme l'adjonction de la PCR au nom d'une recherche de sécurité maximale, s'abaissera d'autant. Dans le contexte de la transfusion sanguine, il est probable, comme cela s'est déjà déroulé pour le VIH, que l'incidence de l'hépatite C tend à diminuer chez les donneurs de sang du fait de la réduction de l'infection en population générale et d'une meilleure sélection des donneurs [28]. Ceci pourrait conduire à revoir encore à la baisse les bénéfices attendus d'un dépistage systématique du VHC sur les dons de sang par PCR. En revanche, sous réserve de sa faisabilité technique, la possibilité d'une substitution pure et simple des techniques de PCR aux tests sérologiques actuels (plutôt que l'adjonction actuellement envisagée) demanderait à être sérieusement évaluée, car on ne peut écarter *a priori* qu'elle puisse permettre une amélioration du ratio coût/efficacité de la sécurité transfusionnelle.

En fait, dans la littérature sur la gestion des risques pour la santé, c'est

essentiellement dans des interventions relevant de la sécurité industrielle ou nucléaire que l'on pourra trouver des exemples de choix d'investissements prêts à accorder une valeur « implicite » de la réduction du risque d'un tel ordre de grandeur (plusieurs centaines de MF par année de vie « statistiquement » gagnée) que celui qui sera mis en œuvre en sécurité transfusionnelle avec l'introduction de la PCR pour le dépistage du VHC. Pour l'économiste, de tels choix peuvent le cas échéant se justifier dès lors qu'ils expriment, de la part de la collectivité (ou plutôt des décideurs censés agir en son nom) une « aversion pour la catastrophe » : à espérance mathématique de décès évités constante, une réduction, même infinitésimale, de la probabilité d'un accident majeur (type Tchernobyl) menaçant de faire simultanément un nombre massif de morts peut être valorisée beaucoup plus fortement qu'une réduction plus importante en valeur absolue d'événements plus fréquents mais étalés au cours du temps. On peut néanmoins se demander sérieusement, à la lumière de l'exemple du dépistage du VHC, si l'aversion pour la catastrophe, dans le cas transfusionnel encore marqué par le débat passionnel sur l'« affaire du sang contaminé », n'est pas plutôt de nature médiatique ou politique que proprement sanitaire ■

RÉFÉRENCES

1. Kuo G, Choo Q, Alter H, *et al.* An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human nonA nonB hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-7.
2. Kleinman S, Busch M, Korelitz J, Schreiber G. The incidence/window period model and its use to assess the risk of transfusion-transmitted human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *Transf Med Rev* 1997; 11: 155-72.
3. Committee for Proprietary Medicinal Products C. *The introduction of genomic amplification technology (GAT) for the detection of hepatitis C virus RNA in plasma pools.* Addendum to note for guidance on plasma derived medicinal products. Paris: CPMP/BWP, 1997.
4. Barin F. Routine PCR screening of blood. *Lancet* 1999; 353: 1799-800.
5. Brun-Vezinet F, Barin F, Costagliola D, Hervé P (sous la direction de). *Rapport du Groupe d'experts sur l'intérêt de la détection des acides nucléiques des virus VIH, VHB et VHC en matière de transfusion sanguine et de greffes.* Paris: Direction Générale de la Santé, 1999.

RÉFÉRENCES

6. Pillonel J, Saura C. Prevalence of HIV, HTLV, and hepatitis B and C virus in blood donors in France, 1992-1996. *Transf Clin Biol* 1998; 5: 305-12.
7. Schreiber G, Bush M, Kleinman S, Koreliz J, for the retrovirus epidemiology donor study. The risk of transmission-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996; 334: 1685-90.
8. Couroucé AM, Pillonel J. Estimation of risk of virus transmission in hepatitis B and C and human retrovirus *via* transfusion of labile blood derivatives. *Transf Clin Biol* 1996; 3: 858-62.
9. Le Corfec E, Le Pont F, Tuckwell HC, Rouzioux C, Costagliola D. Direct HIV testing in blood donations: variation of the yield with detection threshold and pool size. *Transfusion* 1999; 39: 1141-4.
10. Sonnenberg F, Beck J. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993; 13: 322-38.
11. Kim W, Poterucha J, Gross J, Dickson E, Evans W. Cost-effectiveness of 6 and 12-months of interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997; 127: 866-73.
12. Aubert C, Colin C. Dépistage de l'hépatite C avant et après transfusion. In: *Évaluation médico-économique des stratégies de dépistage des hépatites C et non-A, non-B, non-C chez les receveurs de produits sanguins labiles*. Lyon: Département d'Information Médicale-Hospices Civils de Lyon, 1998.
13. Mathoulin-Pelissier S, pour le Centre National d'Hémovigilance. *Étude sur les receveurs et produits transfusés en France Métropolitaine* (étude RECEPT). Bordeaux: Université Victor-Segalen Bordeaux 2, 1998.
14. Vamvakas E, Taswell H. Mortality after blood transfusion. *Transf Med Rev* 1994; 4: 267-80.
15. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 83-7.
16. Poynard T, Marcellin P, Lee SL, et al. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks for treatment of chronic hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
17. Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Gore SM, et al. Hepatitis B outbreak at Glenochil prison during January to June 1993. *Epidemiol Infect* 1998; 121: 185-91.
18. Saily J, Lebrun T, Coudeville L. Approche coût-efficacité du dépistage des virus VIH VHB VHC HTLV chez les donneurs de sang en France. *Rev Épidémiol Santé Publ* 1997; 45: 131-41.
19. Boy L. La nature juridique du principe de précaution. *Natures Sciences Sociétés* 1999; 7: 5-11.
20. Godard O. De l'usage du principe de précaution en univers controversé. *Futuribles* 1999; 239: 37-60.
21. Kourilsky P, Viney G. *Le principe de précaution: rapport au Premier ministre*. Paris: Odile Jacob, 2000.
22. Hillner B, Smith T, Desh C. Assessing the cost-effectiveness of adjuvant therapies in breast cancer using decision analysis model. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 25: 97-105.
23. Bennett W, Inoue Y, Beck R, Wong J, Pauker S, Davis G. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon alpha2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997; 127: 855-65.
24. Koff R. Therapy of hepatitis C: cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 1997; 26: 152S-5S.
25. Dusheiko G, Roberts J. Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon alfa: an economic appraisal. *Hepatology* 1995; 22: 1863-73.
26. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-effectiveness in health and medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1996.
27. Galen R, Gambino S. *The predictive value and efficiency of medical diagnoses. Beyond normality*. New York: John Wiley, 1975.
28. Couroucé A, Pillonel J, Saura C. Infections récentes par le virus de l'hépatite C chez les donneurs de sang et facteurs de risque. *BEH* 1998; 4: 13-4.

S. Loubière

Inserm U. 379, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13273 Marseille, France.

M. Rotily

Inserm U. 379, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13273 Marseille, France, et Observatoire régional de la Santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, 23, rue Stanislas-Torrents, 13006 Marseille, France.

I. Durand-Zaleski

Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil Cedex, France.

D. Costagliola

Inserm SC4, Faculté de médecine Saint-Antoine, 27, rue Chaligny, 75571 Paris Cedex 12, France.

J.P. Moatti

Inserm U. 379, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13273 Marseille, France, et Faculté de science économique et de gestion, Université de la Méditerranée, 14, rue Puvis-de-Chavannes, 13001 Marseille, France.

Summary

Adjunction of polymerase chain reaction in screening for hepatitis C virus RNA in blood donations: misuse of the principle of caution

In October 2000, following a recent recommendation from the European Union to introduce the detection of viral genome on plasma for blood derived medicinal products, the French public health authorities decided the systematic adjunction of a polymerase chain reaction (PCR) test to the current policy, using only third generation Elisa tests, for screening of the hepatitis C virus (VHC) in blood donations. A cost-effectiveness analysis had been carried out previously to this decision in the framework of a group of experts set up by the French Ministry of Health. Results showed that the additional cost per year of life potentially gained through the adjunction of PCR to VHC screening in blood donations is very high: 558 millions French Francs per year of life gained if PCR is applied to pools of 50 donations and ten times more if PCR is applied to each individual blood donation. The decision to introduce PCR testing, in spite of the negative recommendation endorsed by the group of experts, sounds as a specific interpretation of the so-called «principle of caution» which tends to play a growing role in health and environmental regulations in Europe. According to this interpretation, all investment that is «technically possible» for reducing residual risk of infection through blood donation should automatically be implemented, whatever are the consequences for resource allocation. Such interpretation unfortunately ignores any opportunity of an alternative more efficient use of these resources such as diagnosis and treatment by Interferon-Ribavirin of already infected persons in the case of VHC infection.

TIRÉS À PART

M. Rotily.