



**HAL**  
open science

# Prise en charge de l'hépatite C dans les pays à ressources limitées en santé: quels outils et quelles stratégies diagnostiques ?

Léa Duchesne

## ► To cite this version:

Léa Duchesne. Prise en charge de l'hépatite C dans les pays à ressources limitées en santé: quels outils et quelles stratégies diagnostiques?. Médecine humaine et pathologie. Sorbonne Université, 2019. Français. NNT: 2019SORUS198 . tel-03139886

**HAL Id: tel-03139886**

**<https://theses.hal.science/tel-03139886>**

Submitted on 12 Feb 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**SORBONNE  
UNIVERSITÉ**

CRÉATEURS DE FUTURS  
DEPUIS 1257

**THESE DE DOCTORAT DE  
SORBONNE UNIVERSITE**

Spécialité

Epidémiologie  
Recherche sur les services de santé

Ecole Doctorale Pierre Louis de Santé Publique à Paris : épidémiologie et sciences de  
l'information

Présentée par

Mme. Léa Duchesne

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR de SORBONNE UNIVERSITE**

Sujet de la thèse :

Prise en charge de l'hépatite C dans les pays à ressources limitées en santé : quels outils et  
quelles stratégies diagnostiques ?

soutenue le 3 décembre 2019

devant le jury composé de :

Mme. Karine Lacombe	Directeur de thèse
Mme. Patrizia Carrieri	Rapporteuse
M. Nicolas Nagot	Rapporteur
M. Maurice Cassier	Examineur
M. Éric Caumes	Examineur
Mme. Sylvie Deuffic-Burban	Examinatrice

---

Sorbonne Université  
Bureau d'accueil, inscription des doctorants et base de  
données  
Esc G, 2<sup>ème</sup> étage  
15 rue de l'école de médecine  
75270-PARIS CEDEX 06

Tél. Secrétariat : 01 42 34 68 35  
Fax : 01 42 34 68 40  
Tél. pour les étudiants de A à EL : 01 42 34 69 54  
Tél. pour les étudiants de EM à MON : 01 42 34 68 41  
Tél. pour les étudiants de MOO à Z : 01 42 34 68 51  
E-mail : [scolarite.doctorat@upmc.fr](mailto:scolarite.doctorat@upmc.fr)

---

*Cette thèse a été réalisée au sein de l'équipe de recherche Épidémiologie clinique des maladies virales chroniques de l'Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP) et préparée dans le cadre du Réseau doctoral en santé publique animé par l'Ecole des Hautes Études en Santé Publique (EHESP).*

---

## Résumé

---

L'arrivée sur le marché en 2011 de nouveaux traitements de l'hépatite C – les antiviraux à action directe (AAD) – bien plus efficaces et mieux tolérés que leurs prédécesseurs ont rendu l'élimination de cette dernière envisageable. Le prix élevé des AAD ainsi que le faible taux de diagnostic de l'hépatite C dans le monde ont cependant limité le nombre de personnes ayant pu en bénéficier jusqu'à présent. Dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI) où vivent 72% des personnes atteintes d'hépatite C chronique dans le monde, seules 6% d'entre elles auraient été diagnostiquées. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a appelé à diagnostiquer 30% et 90% des cas d'hépatite C chronique dans le monde respectivement d'ici à 2020 et 2030.

Les méthodes de référence pour le diagnostic de l'hépatite C sont la détection d'anticorps anti-VHC et la quantification de l'ARN du VHC. Ces méthodes sont onéreuses et requièrent un personnel hautement qualifié ainsi que de lourdes infrastructures. Étant donné que les PRFI disposent de ressources financières et matérielles restreintes, ces méthodes y sont peu disponibles. Atteindre les objectifs de l'OMS dans ces pays implique donc de simplifier, de décentraliser et de rendre abordable le diagnostic de l'hépatite C dans les PRFI. Cette thèse a eu pour objectif d'identifier des outils pouvant permettre de répondre à ces enjeux. Pour cela, trois axes d'étude ont été développés.

Une première étude menée sur un grand nombre d'échantillons sanguins camerounais nous a permis de valider les performances diagnostiques de la quantification de l'antigène de capsid du VHC (AgC), une technique de confirmation virémique alternative à la détection de l'ARN du VHC, avec une sensibilité de 95,7%, une spécificité de 99,7% et une aire sous la courbe de 0,99.

À la suite de ce premier travail, plusieurs études évaluant les performances de divers outils diagnostiques autres que la quantification de l'AgC ont été publiées. À partir des données de ces dernières, nous avons mené deux études médico-économiques dans le but d'identifier parmi ces outils ceux qui offriraient le meilleur rapport coût-efficacité pour renforcer le diagnostic de l'hépatite C. Ces deux études portaient sur deux contextes différents : d'une part la population d'usagers de drogues injectables de Dakar au Sénégal et, d'autre part, les populations générales de trois pays d'Afrique sub-Saharienne. Dans les deux cas étudiés, combiner la détection des anticorps anti-VHC par un test portatif appelé « *point-of-care* » (POC) et la détection de l'ARN du VHC – grâce soit à un test POC, soit à un test de laboratoire effectué sur un échantillon de sang prélevé sur papier buvard (un type d'échantillons pouvant être transportés à température ambiante) –, était plus coût-efficace que les autres stratégies proposées. Notre critère d'efficacité ne permettant pas de se référer à un seuil de coût-efficacité de référence, il n'a cependant pas été possible de définir laquelle de ces deux stratégies il serait préférable de mettre en place dans chaque contexte. Par ailleurs, dans le cas de la population générale, nos estimations de budget pour atteindre les objectifs de l'OMS dans les trois pays étudiés

indiquent qu'il est peu vraisemblable qu'ils soient atteints aux dates visées sans une baisse des prix des tests diagnostiques ou une augmentation des ressources financières disponibles.

Bien que représentant un véritable progrès vers la décentralisation du diagnostic, les tests POC actuels comportent certaines limites techniques pouvant restreindre leur potentiel. Une revue de la littérature sur les innovations diagnostiques a montré qu'une grande variété de solutions techniques pouvant permettre de dépasser ces limites étaient en cours de développement, pour certaines à un stade avancé. Plusieurs barrières empêchent cependant leur diffusion commerciale. Un travail exploratoire sur le concept d'innovation frugale et la mise en place d'innovations en santé dans les PRFI a conclu que ces barrières pouvaient probablement être levées. De futures études permettant d'identifier précisément les critères de succès de la mise en place de ces innovations dans les PRFI, ainsi que leur impact, sont nécessaires.

Ces travaux montrent que plus qu'un problème technique, l'amélioration de l'accès aux outils diagnostiques de l'hépatite C dans les PRFI relève aujourd'hui de dimensions organisationnelle, économique et politique.

---

## Abstract

---

The advent in 2011 of new hepatitis C treatments, direct-acting antivirals (DAAs), much more effective and better tolerated than their predecessors, made the elimination of hepatitis C conceivable. However, the high cost of DAAs combined to the low diagnosis rate of hepatitis C worldwide have limited the number of people who have been able to benefit from it so far. In low- and middle-income countries (LMICs) where 72% of people with chronic hepatitis C live worldwide, only 6% of them have been diagnosed. The World Health Organization (WHO) has called for the diagnosis of 30% and 90% of chronic hepatitis C cases worldwide by 2020 and 2030, respectively.

The reference methods for the diagnosis of hepatitis C are the detection of anti-HCV antibodies and the quantification of HCV RNA. These methods are expensive and require highly qualified personnel as well as heavy infrastructure. Given the limited financial and material resources of LMICs, these methods are not readily available in these countries. Thus, achieving the WHO objectives in these countries implies simplifying, decentralizing and making hepatitis C diagnosis in LMICs affordable. The aim of this thesis was to identify tools that could be used to address these issues. For this purpose, three areas of study have been developed.

A first study, conducted on a large number of Cameroonian blood samples, enabled us to validate the diagnostic performance of the HCV core antigen quantification, an alternative viraemic confirmation technique to the detection of HCV RNA, with a sensitivity of 95.7%, a specificity of 99.7%, and an area below the curve of 0.99.

Concurrently with this first work, studies assessing the performance of several other diagnostic tools were published. Based on their data, we conducted two health economic studies in order to identify which of these tools would be the most cost-effective for scaling-up the diagnosis of hepatitis C in two different contexts: the population of injecting drug users in Dakar, Senegal, and the general population in three sub-Saharan countries. In both cases, combining the detection of anti-HCV antibodies by a point-of-care (POC) test and the detection of HCV RNA, either by a POC test or by a laboratory test performed on dried blood spots (a type of sample that can be transported at room temperature), was more cost-effective than the other proposed strategies. However, given that the efficiency outcome we chose prevented us from using a reference cost-effectiveness threshold, we were not able to evaluate which of these two strategies was the most feasible. However, in the case of general population diagnosis, it appears that, given the budget required to achieve the WHO's objectives with each of these strategies, it is unlikely that the latter can be achieved on the said dates without a decrease in the prices of diagnostic tests or an increase in the available financial resources.

Although representing a real progress towards the decentralization of diagnosis, the current POC tests have some technical limitations that may limit their potential. A literature review on diagnostic

innovations has shown that a wide variety of technical solutions that could overcome these limits are being developed, some at an advanced stage. However, there are several barriers to their commercial distribution. An exploratory work on the concept of frugal innovation and the implementation of health innovations in LMICs concluded that these barriers could probably be removed. Future studies to accurately identify the conditions required for successfully implement these innovations in LMICs are needed.

This work shows that improving access to hepatitis C diagnostic tools is no longer a technical issue but an organizational, economic and political one.

---

## Remerciements

---

Le travail présenté dans cette thèse a pu être réalisé grâce à la collaboration, l'aide et la présence de nombreuses personnes que j'aimerais remercier ici.

Karine Lacombe, merci de m'avoir encadrée pendant ces six dernières années qui furent pour moi très enrichissantes ! Ta conception très ouverte de la santé publique ainsi que ta capacité à voir et à cultiver le potentiel émanant de simples embryons d'idées resteront de précieux modèles pour moi. Je voudrais aussi te remercier tout particulièrement pour la grande liberté que tu m'as laissée, d'un point de vue personnel et intellectuel, tout au long de ces années : merci pour ta compréhension et ta confiance.

Gilles Hejblum, merci pour ton enseignement bienveillant, alternant moments de « Let the good times roll » et discussions pointues, ainsi que pour m'avoir initié à ton sens du détail qui restera un excellent guide pour moi à l'avenir !

Anders Boyd, merci d'avoir guidé mes premiers pas d'épidémiologiste. Merci aussi pour ton grand sens de l(a) (auto)dérision que j'ai toujours plaisir à retrouver !

Merci à l'équipe du Centre Pasteur du Cameroun ainsi qu'à celle du service de virologie de l'hôpital Henri Mondor pour leur aide et leur efficacité lors de la conduite de l'étude ANRS 12 336. Plus particulièrement, merci à Richard Njouom, pour ton accueil lors de ma venue au Centre Pasteur et pour avoir partagé tes connaissances, tant scientifiques que culturelles, avec moi. Merci à Frédéric Lissock pour ton dévouement et ta patience, collaborer avec toi sur ce projet a été un vrai plaisir. Merci à Flore Tamko Mella, pour toute l'aide que tu m'as apportée au cours de ce projet. Merci à Stéphane Chevaliez pour votre accueil au sein de l'équipe de l'hôpital Henri Mondor. Merci à Alexandre Soulier pour ta disponibilité et ton soutien chaleureux au cours des deux volets de cette étude. Enfin, merci à Nicolas Rouveau et Babacar Sylla pour leur appui sans faille tout au long de cette étude et de TAC.

Merci à l'équipe du site ANRS de l'hôpital central de Yaoundé ainsi qu'aux Dr Tagni-Sartre et Dang pour votre accueil chaleureux et votre aide lors de mon séjour au Cameroun. Un merci tout particulier à Sylvie Le Gac, Laura Ciaffi et Agnès Ambani pour votre grande aide et pour m'avoir inclus si rapidement dans votre quotidien, grâce à vous j'ai pu immédiatement me sentir chez moi. Bien que l'étude menée lors de ce séjour n'apparaisse pas ici, elle a été d'une grande importance pour moi, d'un point de vue professionnel, avec l'influence qu'elle a eu sur ma perception de mon sujet de thèse, mais aussi d'un point de vue personnel de par votre rencontre et nos discussions si variées, merci d'avoir partagé tout cela avec moi.

Un grand merci à tous les membres, passés ou actuels, de l'équipe 2 de l'IPLESP pour leur chaleur au quotidien. En quatre ans les bureaux de notre équipe ont vu passer beaucoup de monde, je vais donc forcément en oublier mais pêle-mêle, merci à : Isa, Fred, Greg, Clovis, Bernie, Lorenza, Priscilla,

Maxime, Odile, Jean-Marc, Marion, Dorian, Clémence, Romuald, Godwin, Florence, Laetitia, Vincent...  
Merci d'avoir fait de Saint-Antoine un endroit où le travail n'était clairement pas la seule raison d'y venir !

Je remercie tous les membres du COSMIC de partager avec moi leur bonne humeur et leur folie toujours en développement dont j'ai hâte de voir les prochaines productions ! Un mot en particulier pour mon camarade de la section propagande avec qui j'ai bien grandi ces dernières années : merci d'être mon binôme au quotidien.

Tarik, Jérôme et Sofía : notre rencontre est l'une des plus heureuses trouvailles qu'ait permise ce doctorat ! Merci pour votre amitié, votre ouverture d'esprit, votre joie de vivre ainsi que pour les 212 sujets de conversation qu'il nous reste à clore (ou pas !).

Anibal, gracias por haber compartido una parte del camino del doctorado y de la vida conmigo, tu infinita curiosidad es y seguirá siendo una verdadera fuente de inspiración para mí.

Merci à Sabry et Victor (et Chewie) d'avoir fait d'Utopia un foyer chaleureux, rempli de soutien, de rigolade, de chocolat et de massages de crâne, en particulier lors de la phase de rédaction. Elena et Laura, merci aussi pour toutes vos petites (grandes !) intentions ces derniers mois et d'être venues ajouter à la coloc' vos univers respectifs que j'ai hâte de voir se mélanger aux nôtres !

Merci à tous mes amis ayant accepté de m'emmener en sortie ou en vacances tout au long de ces quatre années malgré ma mauvaise manie d'emporter mon ordinateur et ma thèse partout avec moi ! Là aussi je risque d'en oublier (pardon !) mais merci à La Famille, les SHu, la Cousinade, les Pookies du sale mais aussi ceux sans surnoms étranges : Brian et Théo (et toute la bande bien rigolote vivant au sud du RER D), Stéphane et Anne-Sy, Benjamin, Anna, Louise, Eva, Manon V, Douae, Fanny, Dorian, los amigos del otro lado del mar... Vous avez représenté chacun dans votre style une fenêtre vers ce qu'il y a « ailleurs » et je vous en remercie ; votre amitié m'est très précieuse.

Enfin, merci à mes parents de m'avoir permis d'en arriver là et de m'avoir soutenue durant ces quatre années et bien avant encore ; je n'aurais pas pu demander mieux, vous êtes vraiment top ! Enfin, merci à Victor, toi il te faudrait des lignes dans chaque catégorie : appui intellectuel, académique, logistique et amical. Pour faire court, tu as été formidable et je serai prête quand ton tour viendra : twin power !

---

## Production scientifique durant la thèse

---

### Articles publiés

**Duchesne L**, Hejblum G, Toure Kane NC, Njouom R, Toni T-D, Moh R, et al. Model-based cost-effectiveness estimates of testing strategies for diagnosing hepatitis C virus infection in people who use injecting drugs in Senegal. *International Journal of Drug Policy*. 2020 Jan 1;75:102613. [\[En ligne\]](#)

**Duchesne L**, Duchesne V. Sub-Saharan Africa and hepatitis C: challenges and insights regarding the implementation of innovative diagnostics. *Journal de gestion et d'économie médicales*. 2018; Vol. 36(5):315–29. [In French. [En ligne](#)]

Boyd A, **Duchesne L**, Lacombe K. Research gaps in viral hepatitis. *J Int AIDS Soc*. 2018. 21(S2):e25054. [\[En ligne\]](#)

**Duchesne L**, Lacombe K. Innovative technologies for point-of-care testing of viral hepatitis in low-resource and decentralized settings. *J Viral Hepat*. 2018 Feb; 25(2):108-117. doi: 10.1111/jvh.12827. Epub 2017 Dec 27. [\[En ligne\]](#)

**Duchesne L**, Njouom R, Lissock F, Tamko-Mella GF, Rallier S, Poiteau L, et al. HCV Ag quantification as a one-step procedure in diagnosing chronic hepatitis C infection in Cameroon: the ANRS 12336 study. *J Int AIDS Soc*. 2017 May 15; 20(1):1–8. [\[En ligne\]](#)

### Chapitre d'ouvrage

**Duchesne L**, Les outils virologiques du diagnostic et de la prise en charge. Katlama C, Ghosn J, Wandeler G. *VIH, hépatites virales et santé sexuelle*.

### En cours de soumission

**Duchesne L**, Hejblum G, Toure Kane NC, Njouom R, Toni T-D, Moh R, et al. Model-based cost-effectiveness estimates of testing strategies for diagnosing hepatitis C virus infection in Western Africa.

### Communications orales

2018b – **Duchesne L**, Hejblum G, Njouom R, Touré Kane C, Toni TA, Moh R, et al., Cost-effectiveness analysis of testing strategies for diagnosing hepatitis C virus infection in PWID in resource-constrained countries, *International Symposium on Hepatitis Care in Substance Users (INHSU)*, Lisbon, Portugal.

2015a – **Duchesne L**, Lacombe K, Utility of HCV antigen core quantification for the screening of chronic hepatitis C, *Colloque Addictions Toxicomanie Hépatites SIDA (ATHS)*, Biarritz, France.

### Posters

2019 – **Duchesne L**, Hejblum G, Njouom R, Touré Kane C, Toni TA, Moh R, et al., Model-based cost-effectiveness estimates of testing strategies for diagnosing hepatitis C virus infection in Cameroon, Côte d'Ivoire and Senegal, *International Conference on HIV Treatment, Pathogenesis, and Prevention Research in Resource-Limited Settings (INTEREST)*, Accra, Ghana. Présenté par Maël Baudoin, UMR-S 912 (SESSTIM), Marseille, France.

2016b – **Duchesne L**, Njouom R, Lissock F, Tamko-Mella GF, Rallier S, Poiteau L, et al., Performances de l'antigène core du VHC comme marqueur diagnostique de l'hépatite C chronique chez des patients camerounais mono-infectés VHC et co-infectés VIH-VHC ou VHB-VHC, Poster PJ338, *Conférence Internationale Francophone de lutte contre le VIH et les Hépatites (AFRAVIH)*, Bruxelles, Belgique.

2016a – **Duchesne L**, Njouom R, Lissock F, Tamko-Mella GF, Rallier S, Poiteau L, et al., HCV Ag core screening performance in mono-infected, HIV- and HBV-coinfected patients, Abstract n°526, *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*, Boston, Etats-Unis.

2015b - **Duchesne L**, Njouom R, Lissock F, Tamko-Mella GF, Rallier S, Poiteau L, et al., Performance of HCV Ag quantification as a screening tool in HCV mono-infected, HBV-HCV and HIV-HCV co-infected patients from Cameroon: the ANRS 12336 study, Abstract n°1833, *Liver Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*, San Francisco, Etats-Unis.

---

## Table des matières

---

<b>Résumé</b> .....	<b>i</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>iii</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>v</b>
<b>Production scientifique durant la thèse</b> .....	<b>vii</b>
<b>Liste des tableaux et des figures</b> .....	<b>xiii</b>
<b>Abréviations</b> .....	<b>xv</b>
<b>Introduction générale</b> .....	<b>1</b>
<b>I. L'hépatite C : « success story » de la recherche thérapeutique</b> _____	<b>2</b>
1. Découverte, caractéristiques virologiques et manifestations cliniques de l'infection par le virus de l'hépatite C _____	2
2. Épidémiologie de l'infection par le VHC dans le monde _____	3
3. Traitement de l'hépatite C : de l'interféron... _____	7
4. ... aux antiviraux à action directe _____	8
<b>II. Antiviraux à action directe : une révolution thérapeutique inabordable ?</b> _____	<b>10</b>
1. Prix de lancement des AAD : entre propriété intellectuelle, rationalité économique et droit à la santé pour tous _____	10
2. Outils et stratégies mis en place pour répondre au manque d'accessibilité financière des antiviraux à action directe _____	12
a) Opposition au brevet et licence obligatoire _____	15
b) Licence volontaire _____	16
c) Négociations avec les firmes détentrices de brevet _____	17
3. Accès aux antiviraux à action directe : un enjeu économique en passe d'être résolu ? _____	18
a) Une baisse des prix inégale au niveau mondial _____	18
b) Quand accessibilité financière n'est pas synonyme de disponibilité : la barrière de l'autorisation réglementaire... _____	20
c) ... et du manque de financement _____	22
<b>III. Au-delà du médicament : l'accès au diagnostic de l'hépatite C dans les PRFI, un enjeu multidimensionnel</b> _____	<b>25</b>
1. Importance et défis liés au renforcement de la cascade soins : leçons des pays en voie d'élimination de l'hépatite C _____	25
2. Limites organisationnelles des systèmes de santé dans les pays à revenu faible ou intermédiaire	29
a) Décentralisation et soins de santé primaires dans les PRFI : des enjeux historiques _____	29
b) Des infrastructures souvent défailtantes et inégalement réparties _____	31

c) Infection par le virus de l'hépatite C : quelles données dans les PRFI ? _____	34
3. Outils virologiques de référence pour le diagnostic de l'hépatite C : des méthodes peu adaptées aux pays aux faibles ressources en santé _____	35
<b>IV. Outils diagnostiques alternatifs aux techniques de référence actuellement disponibles</b>	<b>39</b>
1. Un marqueur alternatif de la réplication virale : l'antigène de capsid du VHC _____	39
2. Le prélèvement sur papier buvard : comment amener le patient au laboratoire _____	40
3. Tests « point-of-care » (POC) : comment amener le laboratoire auprès du patient _____	42
<b>Objectifs de la thèse .....</b>	<b>47</b>
<b>Méthodes .....</b>	<b>49</b>
<b>I. Évaluation des caractéristiques informationnelles d'un test de diagnostic</b> _____	<b>49</b>
1. Caractéristiques intrinsèques : sensibilité, spécificité et rapports de vraisemblance _____	50
2. Seuil de décision et courbes ROC _____	51
3. Caractéristiques extrinsèques : valeurs prédictives _____	53
<b>II. Etude coût-efficacité</b> _____	<b>54</b>
1. Principe des analyses coût-efficacité _____	54
2. Choix du critère d'efficacité _____	57
3. Perspective et détermination des coûts _____	57
4. Choix du modèle _____	58
5. Analyses de sensibilité _____	61
<b>Partie I Evaluation des performances de la quantification de l'antigène de capsid du VHC comme outil de diagnostic de l'infection par le VHC.....</b>	<b>63</b>
<b>I. Présentation de l'article</b> _____	<b>63</b>
<b>II. Article</b> _____	<b>64</b>
<b>Partie II Études coût-efficacité de différentes stratégies de diagnostic de l'hépatite C chronique au Cameroun, en Côte d'Ivoire et au Sénégal .....</b>	<b>73</b>
<b>I. Présentation des deux études</b> _____	<b>73</b>
<b>II. Premier cas : population des usagers de drogue à Dakar (article)</b> _____	<b>74</b>
<b>III. Second cas : populations générales du Cameroun, de la Côte d'Ivoire et du Sénégal</b> _____	<b>88</b>
1. Méthodes _____	89
2. Résultats _____	92
a) Cas de référence _____	92
b) Analyses de sensibilité _____	93
c) Estimation de budget _____	94

3. Discussion	95
4. Annexes	99
<b>IV. Discussion générale aux deux cas d'application</b>	<b>103</b>
<b>Partie III Revue de la littérature sur les technologies innovantes pour la création de tests POC et concept d'innovation frugale</b>	
<b>I. Présentation de l'article</b>	<b>106</b>
<b>II. Article</b>	<b>106</b>
<b>III. L'innovation frugale : un cadre de lecture pour l'analyse des barrières à la mise en place d'outils innovants de diagnostic dans les PRFI ?</b>	<b>117</b>
1. Innovation frugale : origines et définition	117
2. Les acteurs de l'innovation frugale	120
3. Innovations frugales dans le domaine médical	121
4. Facteurs de diffusion des innovations frugales	122
5. Impact des innovations frugales d'un point de vue social et de développement	124
6. Conclusion	125
<b>Synthèse</b>	<b>127</b>
<b>I. Partie I : La quantification de l'antigène de capsid du VHC est-elle un outil valide pour le diagnostic de l'hépatite C ?</b>	<b>127</b>
<b>II. Partie II : À l'heure actuelle, quels outils de diagnostic de l'hépatite C sont les plus adaptés au contexte des PRFI d'un point de vue médico-économique ?</b>	<b>128</b>
<b>III. Partie III : Innovations diagnostiques à destination des PRFI, quel futur ?</b>	<b>130</b>
<b>Discussion et perspectives</b>	<b>132</b>
<b>I. Renforcer le diagnostic de l'hépatite C dans les PRFI : au-delà des outils</b>	<b>132</b>
1. Diagnostic de l'hépatite C : où, quand, par qui ?	132
2. Quelle approche : macro ou micro-élimination ?	133
3. Durabilité des stratégies mises en place	135
<b>II. Quelle place pour les analyses économiques dans la prise de décision en santé dans les PRFI ?</b>	<b>137</b>
1. Limites méthodologiques des analyses coût-efficacité et spécificité de leur application dans les PRFI	137
2. Impact et place des études coût-efficacité dans les PRFI	139
<b>III. Inégalités d'accès aux outils de diagnostic dans les PRFI : origines et solutions ?</b>	<b>140</b>
1. Systèmes d'innovation	141

2. Production locale de tests diagnostiques _____	143
3. Chaîne d’approvisionnement _____	143
<b>Conclusion .....</b>	<b>145</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>147</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>150</b>

---

## Liste des tableaux et des figures

---

### Tableaux

<i>Tableau 1 : Prévalence et incidence estimées de l'infection par le VHC dans le monde, par région OMS et catégorie de revenu, en 2015</i>	5
<i>Tableau 2 : Examens minimums de référence pour la mise sous traitement par Interféron pegylé en 2013</i>	8
<i>Tableau 3 : Examens minimums de référence pour la mise sous traitement par AAD en 2018</i>	10
<i>Tableau 4 : Répartition des dépenses en santé des pays dans le monde en 2016, exprimée en pourcentage des dépenses de santé totales, par catégorie de revenu et par source de financement</i>	24
<i>Tableau 5 : Ressources des systèmes de santé des pays dans le monde selon leur catégorie de revenu</i>	32
<i>Tableau 6 : caractéristiques des outils virologiques pouvant permettre la simplification, la délocalisation et la réduction du coût du diagnostic et du suivi de l'hépatite C</i>	46
<i>Tableau 7 : Combinaisons de résultats possibles pour un test diagnostique, en fonction du statut des patients vis-à-vis de la maladie étudiée et du résultat du test évalué</i>	49
<i>Tableau 8 : Exemple de calcul d'ICER en situation de dominance stricte et étendue</i>	56
<i>Tableau 9 : Incertitude dans les modèles décisionnels, concepts et terminologie</i>	61
<i>Tableau 10 : Valeurs, intervalles et distributions utilisés pour les paramètres du modèle dans le cas de référence et les analyses de sensibilité</i>	90
<i>Tableau 11 : Valeurs des paramètres utilisées pour les estimations des budgets nécessaires pour l'application des stratégies de diagnostic en population générale</i>	91
<i>Tableau 12 : Coût, efficacité et coût-efficacité estimés de chaque stratégie pour le cas de référence</i>	92
<i>Tableau 13 : Estimations du coût nécessaire pour atteindre les objectifs de l'OMS en mettant en place les stratégies <math>S_4</math> et <math>S_5</math> au Cameroun, en Côte d'Ivoire et au Sénégal</i>	95
<i>Tableau 14 : Effectifs estimés de vrais positifs, faux positifs, vrais négatifs et faux négatifs pour 10 000 personnes dans le cas de référence</i>	99
<i>Tableau 15 : Estimations du coût par personne dépistée des stratégies <math>S_5</math> et <math>S_4</math> dans les populations générales du Cameroun, de Côte d'Ivoire et du Sénégal pour atteindre les objectifs de l'OMS, et des effectifs de vrais positifs, faux positifs, vrais négatifs et faux négatifs pour 10 000 personnes dépistées dans chaque cas</i>	100
<i>Tableau 16 : Différents concepts d'innovation, définition et impacts</i>	119

### Figures

<i>Figure 1 : Organigramme des flexibilités prévues par les accords sur les ADPIC</i>	14
<i>Figure 2 : Prix le plus faible observé pour un traitement de 28 jours par sofosbuvir, en version princeps ou générique, dans les pays à revenu faible ou intermédiaire de la tranche inférieure sur la période 2015-2017, exprimé en US dollars</i>	18

<i>Figure 3 : Prix le plus faible pour un traitement de 12 semaines par sofosbuvir/ daclatasvir observé dans une sélection de 16 pays en septembre 2017, exprimé en US dollars</i>	19
<i>Figure 4 : Nombre de personnes ayant la possibilité d'accéder aux antiviraux à action directe génériques, par groupe de revenu des pays, en 2017, exprimé en millions de personnes</i>	20
<i>Figure 5 : Cascade de soins de l'infection par le VHC en 2015, par région OMS</i>	27
<i>Figure 6 : Cinétique des marqueurs virologiques de l'infection par le VHC lors d'une infection aiguë (A) ou chronique (B)</i>	36
<i>Figure 7 : Cinétique des marqueurs virologiques de l'infection par le VHC lors d'une infection chronique</i>	39
<i>Figure 8 : Distribution des résultats d'un test quantitatif chez des personnes malades et des personnes saines et variation des caractéristiques intrinsèques de ce test en fonction de la valeur du seuil de décision</i>	51
<i>Figure 9 : Exemples de courbes ROC et illustration de leur utilisation pour le choix du seuil de décision d'un test</i>	52
<i>Figure 10 : Plan coût-efficacité</i>	55
<i>Figure 11 : Algorithme de décision pour le choix de la méthode de simulation</i>	59
<i>Figure 12 : Exemple d'arbre de décision et de son utilisation pour comparer l'efficacité moyenne de 2 stratégies</i>	60
<i>Figure 13 : Exemple de diagramme en tornade</i>	62
<i>Figure 14 : Courbe d'acceptabilité des différentes stratégies de diagnostic</i>	94
<i>Figure 15 : Diagramme en tornade de l'ICER entre S5[Ab_POC → RNA_POC] et S4[Ab_POC → RNA_lab_DBS]</i>	101
<i>Figure 16 : ICER entre S5[Ab_POC → RNA_POC] et S12[RNA_POC] en fonction du coût des cartouches du test POC de détection de l'ARN du VHC</i>	102

---

## Abréviations

---

AAD	Antiviraux à action directe
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ADPIC	Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce
AgC	Antigène de capsid du VHC
ANRS	Agence National de Recherche sur le Sida et les hépatites virales
ARN	Acide ribonucléique
ASSURED	Affordable, Sensitive, Specific, User-friendly, Rapid and robust, Equipment-free and Deliverable to end-user
AUC	Area Under the Curve
BoP	Bottom of the pyramid
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CMIA	Chemiluminescent magnetic microparticle immunoassay
CPC	Centre Pasteur du Cameroun
DAAs	Direct-acting antivirals
DALY	Disability-Adjusted Life Year
DBS	Dried blood spot
EASL	European Association for the Study of the Liver
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FIND	Foundation for Innovative New Diagnostics
FMN	Firmes multinationales
FN	Faux négatif / False negative
FP	Faux positif / False positive
HCV	Hepatitis C virus
HCV-Ab	Anti-HCV antibody
HCV-cAg	HCV core antigen
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
LGBT	Lesbian, gay, bisexual, transgender, drugs PWID
LMICs	Low- and middle-income countries
LTFU	Lost to follow-up
LR	Likelihood ratios
MPP	Medicine Patent Pool
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence

OMC	Organisation mondiale du commerce
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
R&D	Recherche et développement
PIB	Produit intérieur brut
POC	Point-of-care
PRFI	Pays à revenu faible et intermédiaire
PSA	Probabilistic sensitivity analysis
PWID	People who use injectable drugs
QALYs	Quality-adjusted life years
ROC	Receiver Operating Characteristic
RT-PCR	Real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction
RV	Rapports de vraisemblance
RVS	Réponse virologique soutenue
TMA	Real-time transcription-mediated amplification
TN	True negative
TP	True positive
VHC	Virus de l'hépatite C
VN	Vrai négatif
VP	Vrai positif
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive
WHO	World Health Organization
WTP	Willingness-to-pay

---

## Introduction générale

---

L'arrivée sur le marché en 2011 des antiviraux à action directe (AAD) a entraîné un changement de paradigme important dans la prise en charge de l'hépatite C. Ces nouveaux traitements étant bien plus efficaces et mieux tolérés que leurs prédécesseurs, l'hépatite C est passée en quelques années du statut de maladie difficile à traiter et guérissable pour une poignée de patients seulement, à celui de maladie dont tout le monde peut guérir facilement en quelques semaines. Alors que ces traitements devraient entraîner une véritable révolution de santé publique en permettant l'élimination du VHC<sup>1</sup>, leur impact sur l'épidémie d'hépatite C reste pourtant aujourd'hui limité en raison de leur utilisation encore très restreinte dans le monde. Deux raisons principales à ce faible déploiement des AAD peuvent être soulignées : d'une part, leurs prix de lancement très élevés et, d'autre part, le manque d'accès au diagnostic et au suivi de l'hépatite C dans le monde.

Le travail présenté dans cette thèse porte sur ce second point, en se concentrant sur les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI)<sup>2</sup>, principalement à travers l'exemple des pays d'Afrique subsaharienne. Bien que cet obstacle de l'accès au diagnostic de l'hépatite C soit présent dans la plupart des pays du monde, ceux aux revenus les plus faibles font face à des limites structurelles, financières et techniques qui leur sont propres et rendent nécessaires le développement d'outils et de stratégies spécifiques à leur situation.

Du fait de la mondialisation du marché pharmaceutique et biomédicale, les enjeux liés à la problématique de l'accès des PRFI au traitement et au diagnostic de l'hépatite C se jouent à la fois au niveau national et international. La situation actuelle des PRFI concernant ces enjeux est donc en partie liée à une dynamique qui leur est exogène. La décrire, ainsi que ses raisons d'être, nécessite donc d'effectuer un certain va-et-vient entre les situations de chaque catégorie de pays. L'introduction générale de cette thèse a pour objectif de fournir une image aussi précise que possible des enjeux liés à l'accès aux soins de l'hépatite C dans les PRFI ; certains événements ou initiatives provenant des pays à revenu élevé y seront donc examinés bien que cela ne soit pas le sujet principal de la thèse.

---

<sup>1</sup> L'élimination d'une maladie désigne la réduction du nombre de nouveaux cas dans une zone géographique définie jusqu'à un seuil (très bas) donné. Concernant l'hépatite C, l'Organisation Mondiale de la Santé a fixé cet objectif à une réduction de l'incidence de l'infection par le virus de l'hépatite C de 90% d'ici 2030. La notion d'élimination diffère de celle d'éradication qui elle implique de réduire à zéro, de manière permanente et à l'échelle mondiale, le nombre de nouveaux cas de la maladie.

<sup>2</sup> La Banque mondiale classe les pays en fonction de leur revenu par habitant. Depuis juillet 2018, un pays est considéré à revenu faible si son revenu national brut (RNB) annuel par habitant est inférieur ou égal à 996 dollars. Si ce revenu est supérieur à 12 055 dollars, les pays sont dits à revenu élevé. Les pays avec un RNB compris entre ces deux bornes sont classés comme pays à revenu intermédiaire, en deux sous-catégories : pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure ( $996\$ < \text{RNB} \leq 3895\$$ ) et de la tranche supérieure ( $3896\$ < \text{RNB} \leq 12\ 055\$$ ).

Dans cette introduction générale, seront tout d'abord présentées les principales caractéristiques cliniques et épidémiologiques de l'infection par le VHC, ainsi que les différentes évolutions thérapeutiques ayant mené aux AAD. Puis, une seconde partie développera comment malgré la mobilisation par les gouvernements et les firmes, d'un éventail d'outils légaux et commerciaux afin d'améliorer l'accessibilité financière des AAD, cette question reste prégnante dans de nombreux pays, en particulier dans les PRFI. Ensuite, nous décrirons en quoi l'amélioration du diagnostic de l'hépatite C représente aujourd'hui un enjeu majeur du déploiement des AAD dans le monde et quelles limites structurelles et techniques des systèmes de santé des PRFI y font obstacles. Nous verrons en quoi les stratégies et techniques utilisées dans les rares pays en voie d'élimination du VHC, qui sont principalement des pays à revenu élevé, leur sont actuellement difficilement transposables. Enfin, dans une dernière partie seront présentés des outils diagnostiques alternatifs à ceux de référence qui pourraient permettre de dépasser les obstacles techniques auxquels font face les PRFI.

## **I. L'hépatite C : « success story » de la recherche thérapeutique**

### **1. Découverte, caractéristiques virologiques et manifestations cliniques de l'infection par le virus de l'hépatite C**

Décrite pour la première fois en 1975, l'hépatite C est alors appelée « hépatite non A, non B » car, comme son nom l'indique, ne résultant pas d'une infection par les virus de l'hépatite A ou B, alors seules hépatites virales identifiées (Feinstone, Kapikian, Purcell, Alter, & Holland, 1975). En 1989, suite à l'évolution des techniques de biologie moléculaire, le virus de l'hépatite C (VHC) est identifié comme étant l'agent responsable de ces cas d'hépatite (Choo et al., 1989; Houghton, 2009). Il s'agit d'un virus à acide ribonucléique (ARN) se transmettant principalement par voie sanguine et possédant une grande variabilité génétique avec, à ce jour, 7 génotypes différents identifiés, 67 sous-types et de nombreuses quasi-espèces<sup>3</sup> au sein de ces sous-types (Pawlotsky, 2003; Tsukiyama-Kohara & Kohara, 2017).

L'infection par le VHC commence par une phase d'infection dite « aiguë », correspondant à la période d'incubation du virus, soit les six mois suivant l'infection. Étant asymptomatique dans 80% des cas, cette phase passe souvent inaperçue. Chez 20 à 30% des personnes infectées, le virus est spontanément éliminé par leur système immunitaire au cours de cette période ; les autres développent une infection chronique. L'inflammation chronique du foie qui en résulte entraîne une

---

<sup>3</sup> Les pressions de sélection causées par les réponses immunitaires sur le VHC ainsi que les mutations aléatoires introduites dans son génome lors de sa réplication conduisent à l'émergence chez les personnes infectées de variants génomiques : des molécules d'ARN du VHC très proches mais distinctes, avec des génomes qui diffèrent d'1 à 3%. La quasi-espèce est alors constituée par l'ensemble des variants viraux présents chez une même personne infectée (Pawlotsky, 2016).

fibrose hépatique, c'est-à-dire une accumulation de tissu cicatriciel dans le foie suite à la destruction par le système immunitaire des cellules hépatiques infectées. Chez environ 10 à 20% des personnes infectées, cette dernière évolue, dans les 20 à 30 ans suivant l'infection, vers une cirrhose (destruction de la structure interne du foie résultant de la trop grande prolifération de la fibrose) (Westbrook & Dusheiko, 2014). À ce stade, la circulation sanguine dans le foie devient difficile, entravant le bon fonctionnement de l'organe ainsi que sa capacité de régénération. Environ 3 à 7% des personnes cirrhotiques développent alors un carcinome hépatocellulaire (cancer du foie) ou une décompensation de la maladie hépatique (stade où le foie arrête d'être pleinement fonctionnel), deux complications mortelles si une greffe de foie n'est pas effectuée rapidement. La fibrose progressant lentement, l'hépatite C chronique reste longtemps asymptomatique, faisant du VHC un « tueur silencieux » souvent diagnostiqué à un stade avancé de la maladie hépatique ou de ces comorbidités extra-hépatiques.

## 2. Épidémiologie de l'infection par le VHC dans le monde

A l'instar d'autres épidémies, il existe un manque généralisé de données fiables concernant l'épidémiologie du VHC dans le monde, en particulier dans les PRFI (Riou et al., 2016). Une étude reposant sur une nouvelle méthode d'estimation, sur laquelle s'appuie le *Global Hepatitis Report* publié par l'OMS en 2017, a permis de pallier, dans la mesure du possible, ce manque de données et d'obtenir des estimations plus fiables que celles acquises jusqu'alors.

Le *Global Hepatitis Report* indique ainsi que le nombre estimé de personnes chroniquement infectées par le VHC dans le monde en 2015 s'élève à 71 millions (Polaris Observatory HCV Collaborators, 2017). Comme le montre le **Tableau 1**, selon les estimations de cette étude, la répartition de la prévalence du VHC varie beaucoup entre les régions du monde. Si on affine ces estimations, on observe de grandes disparités au sein même de ces régions. Les sous-régions, les plus touchées sont l'Asie Centrale et l'Europe de l'Est avec une prévalence de plus de 3% (Polaris Observatory HCV Collaborators, 2017). En nombre de personnes infectées, les plus gros foyers d'infection se trouvent en Asie de l'Est, en Asie du Sud, en Afrique du Nord / Moyen-Orient, en Europe de l'Est et en Afrique Sub-saharienne de l'Ouest, avec plus de 5 millions de personnes infectées par le VHC dans chacune de ces régions. Par ailleurs, la majeure partie des personnes porteuses du VHC (72%) se trouvent dans des PRFI (WHO, 2017b).

La même étude de modélisation a estimé l'incidence mondiale de l'infection par le VHC à 23,7 nouvelles infections pour 100 000 habitants en 2015, ce qui correspond à environ 1,75 millions de nouveaux cas. Là aussi on constate d'importants contrastes entre les différentes régions du monde. Pour cette même année, les régions européenne et de la Méditerranée orientale sont celles avec les plus forts taux d'incidence (61,8 et 62,5 cas pour 100 000), suivies par l'Afrique et l'Asie du sud-est

(31,0 et 14,8 / 100 000), puis les régions des Amériques et du Pacifique (environ 6/100 000 dans les deux cas). A ces disparités inter-pays s'ajoutent aussi des variations au sein même des pays où l'épidémie du VHC peut ne toucher que certaines populations spécifiques ou bien, au contraire, concerner la population générale.

**Tableau 1 : Prévalence et incidence estimées de l'infection par le VHC dans le monde, par région OMS et catégorie de revenu, en 2015**

	<b>Population (millions)</b>	<b>Prévalence [% (IC 95%)]</b>	<b>Nombre de personnes infectées [milliers (IC95%)]</b>	<b>Taux d'incidence [/100 000 personnes (IC 95%)]</b>	<b>Nombre de nouvelles infections [milliers (IC 95%)]</b>
<b>Région OMS</b>					
<i>Amériques</i>	989	0,7 (0,6-0,8)	7 237 (6 110-7 976)	6,4 (5,9-7,0)	63 (59-69)
<i>Afrique</i>	1 000	1 (0,7-1,6)	10 284 (7 271-15 878)	31 (22,5-54,4)	309 (225-544)
<i>Méditerranée Orientale</i>	654	2,3 (1,9-2,4)	15 190 (12 560-15 489)	62,5 (55,6-65,2)	409 (363-426)
<i>Europe</i>	914	1,5 (1,2-1,5)	13 641 (10 901-14 151)	61,8 (50,3-66,0)	565 (460-603)
<i>Asie du Sud-Est</i>	1 945	0,5 (0,4-0,9)	10 391 (8 019-17 826)	14,8 (12,5-26,9)	287 (243-524)
<i>Pacifique Occidentale</i>	1 867	0,7 (0,6-0,8)	13 898 (10 308-14 684)	6 (5,6-6,6)	111 (104-124)
<i>Non-OMS</i>	25	2 (1,3-3,5)	506 (327-891)	22,9 (19,4-42,4)	6 (5-11)
<b>Classement Banque Mondiale</b>					
<i>Elevé</i>	1 408	1 (0,8-1,0)	13 499 (11 578-14 682)	27,7 (25,8-30,0)	390 (364-423)
<i>Intermédiaire-tranche supérieure</i>	2 393	0,8 (0,6-0,8)	18 439 (14 492-19 834)	9,1 (7,6-11,4)	218 (183-273)
<i>Intermédiaire-tranche inférieure</i>	2 946	1,1 (1,0-1,3)	33 341 (28 683-38 986)	33,1 (29,3-40,3)	975 (862 -1 187)
<i>Faible</i>	644	0,9 (0,6-1,6)	5 846 (3 804-10 093)	26,1 (16,2-52,8)	168 (104-340)
<i>Autres</i>	3	0,7 (0,6-0,8)	20 (18-23)	14,8 (14,2-17,2)	0,4 (0,4 -0,5)
<b>Total</b>	<b>7 394</b>	<b>1 (0,8-1,1)</b>	<b>71 146 (62 102-78 974)</b>	<b>23,7 (21,3-28,7)</b>	<b>1 751 (1 572-2 120)</b>

IC : intervalle de confiance. OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

Source : adapté de (WHO, 2017a)

La variabilité des modes de transmission du VHC en fonction des régions du monde et des niveaux de revenu des pays explique en partie cette hétérogénéité<sup>4</sup>. Dans les pays à revenu élevé, le partage de matériel contaminé lors de la consommation de drogues par voie intraveineuse ou nasale représente à l'heure actuelle la principale voie de transmission du VHC. Bien que l'incidence de l'infection par le VHC diminue progressivement dans la population générale de ces pays, elle reste forte dans les populations vulnérables et à risque pour la consommation de drogues. Dans les PRFI, le VHC est principalement transmis par voie iatrogène, lors de transfusions sanguines ou d'injections contaminées. La mise en place progressive de systèmes de contrôle de la sécurité des produits sanguins et de normes garantissant des soins sûrs tend à faire diminuer cette voie de transmission. Ce processus étant souvent lent et encore inachevé, elle reste cependant active et continue à nourrir le réservoir de porteurs chroniques, conjointement à de nouvelles voies de transmission surtout liées à la consommation de drogues dont l'usage a explosé ces dernières années dans les PRFI.

En 2015, les complications liées à l'hépatite C chronique ont été responsables de plus de 475 000 décès dans le monde (WHO, 2017b). A l'inverse d'autres maladies infectieuses majeures, la mortalité due aux hépatites B et C augmente de manière régulière depuis 15 ans : +22% contre respectivement -27%, -18% et -49% pour le VIH, la tuberculose et le paludisme (WHO, 2017a). En raison du profil épidémiologique de l'hépatite C dans de nombreux PRFI, où vivent la majorité des personnes porteuses du VHC, il est attendu que ces chiffres augmentent encore dans les années à venir si aucune mesure n'est prise. Il a en effet été constaté que, dans nombre de ces pays, l'infection par le VHC touchait tout particulièrement les personnes de plus de 30 ans. Par exemple, une étude de séroprévalence menée au Cameroun, à la fois en contexte urbain et rural, a montré que les personnes nées avant 1960 étaient bien plus à risque d'être porteuses chroniques du virus que les générations suivantes (Nerrienet et al., 2005; Njouom et al., 2018). Cet effet cohorte pourrait s'expliquer par la mise en place de programmes médicaux de grande envergure, en particulier pour le traitement de la maladie du sommeil, entre 1930 et 1960 précédant cette date (Lachenal, 2011). Un cas similaire est celui de l'Égypte, où les campagnes de traitement de la schistosomiase menées dans les années 1950 à 1980 ont entraîné la contamination par le VHC d'un quart de la population de l'époque, sans distinction d'âge (Elgharably et al., 2016). La majorité des PRFI possédant une histoire de médecine de masse – coloniale ou héritée de cette époque – similaire à celle des deux pays précédemment cités, il est probable que ce schéma soit présent dans de nombreux PRFI. Le vieillissement de ces personnes et le caractère tardif de l'apparition des

---

<sup>4</sup> Dans cette partie sont décrites les deux principales voies de transmission du VHC dans le monde. Les autres sources de transmission possibles telles que la transmission de la mère à l'enfant, les rapports sexuels ou via le partage d'objets du quotidien présentant un risque d'exposition au sang, restent, au niveau mondial, rares.

complications cliniques engendrées par l'hépatite C chronique entraîneront donc probablement l'augmentation des taux de mortalité et de morbidité liées à l'infection par le VHC.

### 3. Traitement de l'hépatite C : de l'interféron...

À ce jour, aucun vaccin contre le VHC n'a encore été mis au point. La lutte contre l'hépatite C repose donc actuellement uniquement sur le traitement des personnes infectées identifiées et la prévention de la transmission. Les traitements anti-VHC ont pour but d'atteindre une « réponse virologique soutenue » (RVS), correspondant à une charge virale du VHC indétectable dans le plasma 12 semaines après la fin du traitement. Bien que la RVS soit associée à une diminution du risque de survenue d'événements hépatiques et extra-hépatiques, à une meilleure survie ainsi qu'à une régression de la fibrose chez certains patients sans cirrhose, il s'agit d'une « guérison » virologique et non hépatique ; un suivi clinique est donc nécessaire même après l'obtention d'une RVS, notamment chez les patients présentant un stade de fibrose avancé ou des comorbidités hépatiques.

Avant même l'identification du VHC, l'interféron alpha – protéine produite par de nombreuses cellules de l'organisme et jouant un rôle, entre autres, dans l'activation de la réponse immunitaire – a été utilisé pour le traitement de l'hépatite C. Cette monothérapie obtenait un taux de RVS faible, avoisinant à peine les 15-20%. Dès le début des années 90, il a été recommandé d'associer l'interféron alpha à un analogue nucléosidique de la guanosine<sup>5</sup>, la ribavirine, ce qui a permis d'atteindre un taux de RVS de 20 à 40%. A la fin des années 90, la pegylation<sup>6</sup> de l'interféron alpha permit d'atteindre un taux de RVS oscillant entre 45 et 80% selon le génotype du VHC considéré et les comorbidités du patient. Bien que plus efficace que ces prédécesseurs, ce traitement nécessitait cependant une prise en charge lourde avec une injection sous-cutanée hebdomadaire d'interféron et la prise journalière de ribavirine par voie orale sur une période très longue allant de 24 à 48 semaines. De plus, cette combinaison présentait des effets indésirables forts (asthénie, anémie, syndrome pseudo-grippal, troubles intestinaux, prurit, troubles psychiatriques, etc.), entraînant de nombreuses interruptions de traitement. Un bilan pré-thérapeutique exhaustif était donc requis afin de s'assurer de l'éligibilité des patients (**Tableau 2**), tout comme un suivi régulier afin de diminuer la posologie du traitement en cas d'effets secondaires graves, ce qui diminuait alors les chances d'obtention de RVS. Mettre en place un

---

<sup>5</sup> La guanosine est un composé biochimique permettant la création d'une des bases nucléiques constitutives de l'ARN. Un analogue nucléosidique de la guanosine est un composé chimique similaire à la guanosine. Une fois dans les cellules, cet analogue va permettre d'inhiber indirectement la réplication virale du VHC en entrant en compétition avec la guanosine : faute de matériel adéquat, le processus de réplication devient non opérationnel.

<sup>6</sup> La pegylation est un procédé biochimique permettant d'augmenter la demi-vie d'une molécule. Dans le cas présent, cette technique a permis de diminuer le nombre d'injection de l'interféron alpha de 3 à 1 par semaine. Par ailleurs, la pegylation faisant baisser l'immunogénicité de l'interféron alpha, elle a aussi permis d'en réduire le nombre d'effets secondaires.

suivi aussi complexe, et régulier, dans les populations dites « difficiles à atteindre » (injecteurs de drogues, population carcérale, migrants, etc.) ou des pays à faibles ressources en santé s’est révélé quasiment impossible.

**Tableau 2 : Examens minimums de référence pour la mise sous traitement par Interféron pegylé en 2013**

	Pré- traitement	S2	S4	S12	S24 ou S48 (fin du traitement)	SVR12	SVR24
Génotype	X						
IL-28B (si génotype 1 ou 4)	X						
Evaluation de la maladie hépatique	X						
Alpha-foetoprotéine	X						
Test de grossesse	X	X	X	X	X	X	X
Charge virale quantitative	X			X	X	X	X
Hémogramme	X	X	X	X	X		X
Créatinine	X	X	X	X	X		X
ALT	X	X	X	X	X		X
Thyréostimuline	X			X	X		X

#### 4. ... aux antiviraux à action directe

La mise au point en 2005 du premier système de culture in vitro du VHC fonctionnel a permis d’étudier la structure même du virus et son cycle de réplication (Wakita et al., 2005). Ces études ont permis le développement, au début des années 2010, d’antiviraux ciblant directement le système de réplication du VHC, les antiviraux à action directe (AAD). Il existe 3 classes d’AAD, chacune étant définie par l’étape de la réplication virale qu’ils visent : les inhibiteurs de la protéase NS3/A4, les inhibiteurs de la protéine NS5A et les inhibiteurs de la polymérase NS5B (nucléotidiques ou non nucléosidiques). Afin de maximiser leur efficacité antivirale, les AAD ne sont pas utilisés seuls mais de manière combinée.

Les premiers AAD arrivés sur le marché, le boceprevir et le telaprevir, dont l’activité antivirale n’était efficace que chez les patients infectés par les génotypes 1 et 4 du VHC, ont permis d’atteindre dans ce groupe de patients, avec ou sans cirrhose, un taux de RVS de 75% et de réduire la durée du traitement à 24 semaines (Gordon et al., 2015; Hézode et al., 2009; Werner et al., 2015). Devant le développement extrêmement rapide de résistance à ces AAD utilisés en monothérapie (Sarrazin et al., 2007; Susser et al., 2009), l’utilisation de ribavirine et d’interféron pegylé a été maintenue, ajoutant aux effets secondaires de ces AAD (fatigue, anémie, effets cutanés) ceux induits par ces deux molécules. Par ailleurs, bien qu’orale, la prise de ces AAD se révélait assez lourde avec plus d’une dizaine de gélules à ingérer par jours. Cette première génération d’AAD représentait donc une avancée

majeure en termes de réussite thérapeutique mais ne permettait pas de simplifier significativement le suivi des patients sous traitement.

Une deuxième génération d’AAD, mise sur le marché à partir de 2014, a permis d’améliorer encore le taux de RVS mais aussi de s’émanciper dans un premier temps de l’interféron, puis de la ribavirine, et par la même de leurs effets secondaires. Ces nouvelles stratégies thérapeutiques ont aussi permis de réduire les durées de traitement à 24 puis 12 semaines et le nombre de gélules à administrer, facilitant ainsi grandement la prise du traitement. L’efficacité virale des premières combinaisons de cette génération dépendait encore de facteurs virologiques ou cliniques tels que le génotype du virus, la présence de comorbidités (co-infection VIH, présence de cirrhose, etc.) ou encore de l’histoire thérapeutique du patient (naïf de traitement ou en échec d’une thérapie antérieure). Parmi les plus récentes, on trouve certaines combinaisons dites « pan-génotypiques », c’est-à-dire efficaces pour tous les génotypes connus du VHC qui présentent aussi l’avantage d’être efficaces indépendamment des critères virologiques ou cliniques susmentionnés. Tous ces traitements par AAD permettent d’obtenir une RVS chez environ 95% des patients traités (EASL, 2018; WHO, 2018a). (EASL, 2018; WHO, 2018a). Jusqu’à récemment, ces données d’efficacité provenaient surtout de pays à revenu élevé et l’efficacité des AAD dans les populations des PRFI, chez qui des résistances aux traitements à base d’Interféron avaient émergé, manquaient, notamment en Afrique (Ge et al., 2009). Cependant, plusieurs essais conduits récemment en Afrique de l’Ouest, au Rwanda et en Asie ont obtenu des taux de RVS similaires à ceux observés dans les pays à revenu élevé (N. Gupta et al., 2019; Lacombe et al., 2018; Wei et al., 2019). D’abord réservé aux patients difficiles à traiter (présentant une fibrose avancée ou une cirrhose, une coïnfection VIH ou VHB, des manifestations extra-hépatiques, etc.), l’utilisation universelle d’AAD pan-génotypiques comme traitement de première ligne est maintenant recommandée par l’OMS, l’*European Association for the Study of the Liver* (EASL), l’*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), dans la mesure où ces derniers sont disponibles dans le contexte considéré (AASLD-IDSa HCV Guidance Panel, 2018; EASL, 2018; WHO, 2018a).

L’arrivée des AAD a radicalement changé le paradigme de prise en charge de l’hépatite C en permettant, d’une part, de traiter des patients autrefois considérés comme difficiles et, d’autre part, l’allègement du suivi des patients (**Tableau 3**). La cascade d’examens virologiques a en effet pu être réduite à trois points clé : le diagnostic de l’infection, le génotypage du virus porté par le patient et l’évaluation de la RVS. Avec les AAD pan-génotypiques cette cascade peut se simplifier encore davantage, le génotypage devenant inutile à la prise de décision thérapeutique (EASL, 2018). La mesure du niveau de fibrose hépatique reste nécessaire pour le suivi des patients mais peut, en l’absence des outils nécessaires, ne pas être prise en compte pour la décision de mise sous traitement. Cette simplification du suivi des patients rend envisageable la mise en œuvre de programmes de soins du

VHC dans des contextes de ressources en santé restreintes, où un suivi régulier de patients ne peut être effectué (N. Gupta et al., 2019).

**Tableau 3 : Examens minimums de référence pour la mise sous traitement par AAD en 2018**

	Pré- traitement	S0	SVR12	SVR24
Dépistage	X			
Confirmation virémique	X		X	X
Evaluation de la maladie hépatique		X		
Génotype		X		

La possibilité d’apporter une réponse thérapeutique satisfaisante grâce aux AAD, ainsi que l’évaluation du poids à venir en termes de mortalité et de morbidité des hépatites virales, a conduit l’OMS à émettre une « Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l’hépatite virale » pour la période 2016-2021 (WHO, 2016). Cette stratégie s’inscrit dans l’un des Objectifs de développement durable établis par les Nations Unies en 2015 visant à éliminer les hépatites comme menace majeure de santé publique d’ici 2030. Pour cela, l’OMS a défini deux objectifs à atteindre : une baisse de 65% de la mortalité due au VHC et de 90% de son incidence entre 2016 et 2030, ce qui devrait permettre d’éviter 1,1 million de morts (WHO, 2017b).

## II. Antiviraux à action directe : une révolution thérapeutique inabordable ?

### 1. Prix de lancement des AAD : entre propriété intellectuelle, rationalité économique et droit à la santé pour tous

Les AAD, avec leur simplicité d’administration et leur faible durée de traitement, offrent donc en théorie le moyen d’étendre pleinement la distribution du traitement de l’hépatite C dans le monde. Cependant, comme ce fut le cas lors de la crise du VIH/SIDA dans les années 90, les prix de lancement très élevés des AAD ont représenté pendant plusieurs années un frein à leur accès.

Au lancement des premiers ADD, les firmes pharmaceutiques ont d’abord mis en place une tarification différenciée, c’est-à-dire un système de fixation des prix où ces derniers varient en fonction de la propension à payer du pays acheteur, déterminée généralement par son niveau de revenu et la prévalence de la maladie dans sa population. Cette segmentation du marché permet aux firmes de pratiquer des prix bas dans les pays les moins riches tout en garantissant leurs bénéfices. A titre d’exemple, le coût par patient du sofosbuvir – un des premiers AAD de 2ème génération à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché –, à son entrée sur le marché, était d’environ 75 000 euros aux Etats-Unis et 56 000 euros en France. Le programme d’accès de Gilead visant les PRFI prévoyait quant

à lui un prix de 900 dollars pour 12 semaines de traitement. Or, selon une étude menée en 2014 par l'Université de Liverpool, le coût de production du sofosbuvir à grande échelle (pour un volume minimum d'un million de patients traités par an) pouvait ne coûter que 136 dollars par patient (A. Hill, Khoo, Fortunak, Simmons, & Ford, 2014); posant alors la question de la justification des prix fixés par les firmes pharmaceutiques.

Le système de protection internationale des innovations – mis en place par l'Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC) adopté en 1994 par les membres de l'Organisation mondiale du commerce (OMC)<sup>7</sup> – confère aux firmes pharmaceutiques un monopole temporaire sur l'exploitation commerciale des molécules thérapeutiques pour lesquelles elles ont déposé et obtenu un brevet ; elles peuvent alors en fixer librement le prix pendant les vingt ans suivant l'obtention de ce dernier. Ce dispositif de protection de la propriété intellectuelle a été mis en place dans le but d'encourager l'innovation thérapeutique en garantissant sa rentabilité malgré les lourds investissements en recherche et développement (R&D) qu'elle requiert<sup>8</sup> (DiMasi, Grabowski, & Hansen, 2016). L'argumentation de Gilead pour justifier sa politique tarifaire à la sortie du sofosbuvir reposa en partie sur ce concept (Hiltzik, 2017). Or, presque l'intégralité de l'investissement de Gilead concernant le sofosbuvir a en réalité été consacrée au rachat, en 2011, de Pharmasset, la firme ayant initialement développé le principe actif du sofosbuvir<sup>9</sup>, pour 11 milliards de dollars, quand les frais de recherche et développement de Pharmasset ont été estimés à 62,4 millions de dollars<sup>10</sup>. Plus que la réussite du système de brevets comme vecteur d'innovation, le sofosbuvir illustre donc en fait la stratégie spéculative adoptée depuis plusieurs années par certaines firmes pharmaceutiques afin de lancer de nouveaux médicaments (Roy & King, 2016).

Autre argument utilisé pour justifier ces coûts élevés : le gain important, à la fois en santé et économique, que pourraient apporter les AAD, au niveau individuel comme sociétal. Plus efficaces et mieux tolérés que les anciennes thérapies, ils pourraient en effet permettre à la quasi-totalité des personnes porteuses du VHC d'être soignées, représentant ainsi un investissement en santé bien plus efficace que les anciennes thérapies qui, elles, ne pouvaient toucher qu'une partie restreinte des personnes concernées. Sur le plus long terme, les AAD permettraient aussi de réduire les coûts

---

<sup>7</sup> L'adoption de cet accord rend obligatoire, pour les pays qui en sont signataires, l'intégration dans leur loi d'un système de protection des droits de propriété intellectuelle dont les applications, définies dans l'accord, inclues les produits pharmaceutiques qui, jusqu'alors, étaient rarement concernés dans les PRFI par les lois sur les brevets.

<sup>8</sup> Il a été estimé que seuls 12% des médicaments développés atteignent réellement le marché. Or, le coût moyen de R&D par molécule oscille entre 161 millions et 2,6 milliards de dollars (molécules approuvées, refusées et coût d'opportunité inclus, coûts post-développement non inclus).

<sup>9</sup> Le composant responsable de l'effet thérapeutique d'un médicament.

<sup>10</sup> Gilead a déclaré, lors de l'enquête menée par le Sénat des Etats-Unis sur le prix du Sovaldi et ses conséquences potentielles sur le système de santé du pays, avoir dépensé environ 880.3 millions de dollars pour les essais cliniques liés au sofosbuvir entre 2012 et 2014.

engendrés par la baisse de productivité et la prise en charge des complications des personnes n'ayant pas été soignées. En économie de la santé, une solution permettant d'optimiser l'utilisation des ressources disponibles, financières et médicales, par rapport à d'autres interventions disponibles est dite « coût-efficace ». Cette caractérisation permet aux décideurs en santé de faire un choix quand une alternative se présente. Ce choix est cependant aussi conditionné par l'accessibilité financière de ces interventions et le besoin de maîtriser les dépenses en santé, en particulier dans les PRFI. Ainsi, bien que plusieurs études aient montré que les AAD représentaient alors souvent la solution la plus coût-efficace pour le traitement du VHC dans plusieurs pays, et ce même avec les prix élevés de leur sortie, il a aussi été montré que les organismes d'assurances de santé des pays, à revenu élevé comme faible, ne pouvaient absorber le coût qu'engendrerait leur mise en place à grande échelle (Chhatwal, Kanwal, Roberts, & Dunn, 2015; Deuffic-Burban et al., 2016; Iyengar et al., 2016).

Cette situation conduisit de nombreux gouvernements et assurances privées à restreindre la prise en charge financière des AAD à certaines catégories de patients (Barua et al., 2015; Marshall et al., 2018). Par exemple, en France, jusqu'en 2017, seuls les patients les « plus critiques », à savoir ceux présentant une co-infection par le VIH ou ayant un stade de fibrose F3 ou F4<sup>11</sup>, voyaient leur traitement pris en charge par l'Assurance Maladie. Au-delà du danger que pouvait représenter pour les patients un tel rationnement – l'initiation tardive du traitement augmentant significativement le risque de survenue de complications par la suite –, ces politiques ont été perçues comme une source de discrimination portant atteinte au principe d'accès pour tous à la santé, inscrits dans de nombreuses constitutions nationales et supranationales. Cet enjeu éthique entraîna une forte mobilisation d'acteurs nationaux et internationaux autour de la question de l'accessibilité économique des AAD, et l'utilisation de dispositifs variés afin de faire baisser leurs prix.

## **2. Outils et stratégies mis en place pour répondre au manque d'accessibilité financière des antiviraux à action directe**

La plupart des stratégies déployées ces dernières années afin de faire baisser le prix des AAD repose sur l'idée que l'introduction de concurrence dans un marché via la multiplication de l'offre, c'est-à-dire ici du nombre de firmes proposant des AAD, permet de faire baisser le prix du produit considéré. Dans

---

<sup>11</sup> On distingue plusieurs stades de fibrose, notés de F1 à F4, en fonction des dommages déjà subis par le foie. Le stade F1 correspond à une fibrose légère, le stade F2 une fibrose avancée, le stade F3 une fibrose sévère et enfin, le stade F4 à la cirrhose.

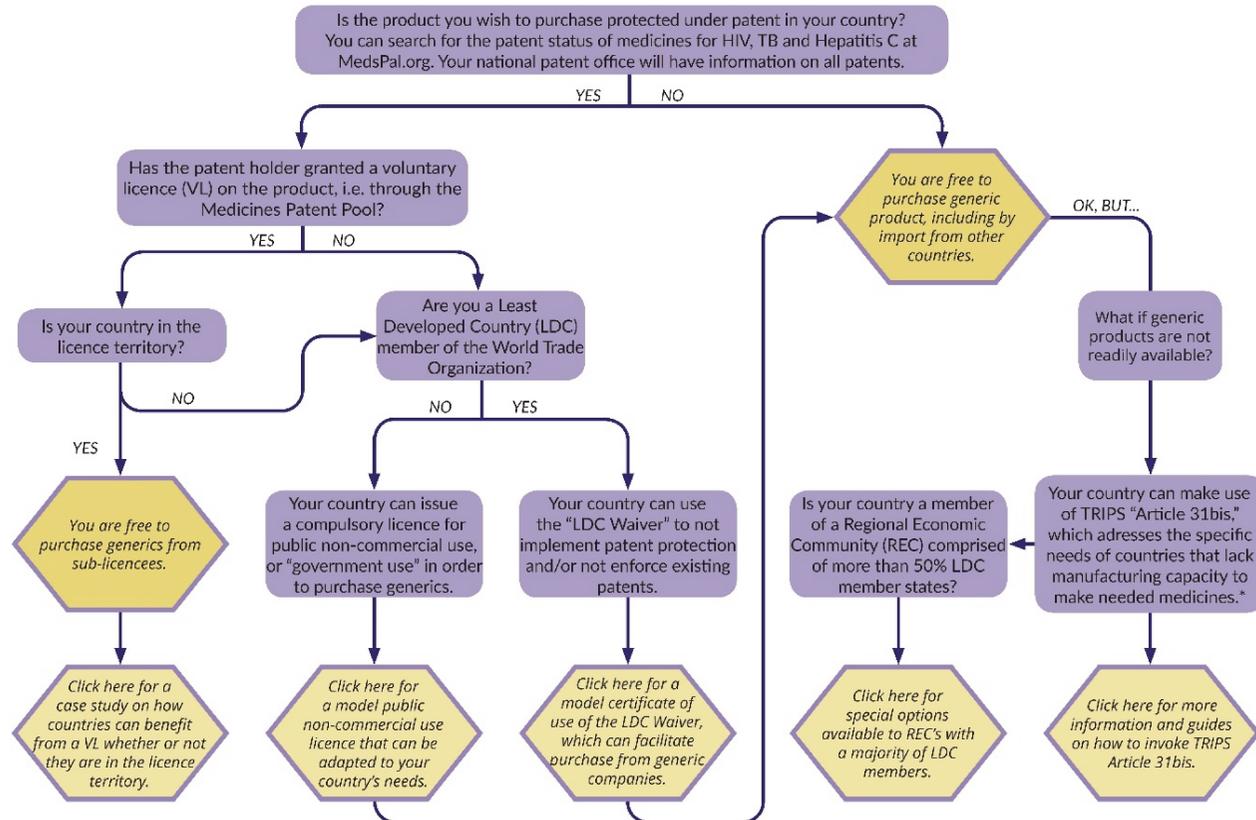
le cas du VIH/SIDA, l'introduction de multiples génériques<sup>12</sup> avait en effet permis de réduire de 99% le prix des antirétroviraux (Médecins Sans Frontières, 2016). L'arrivée sur le marché d'AAD princeps autres que ceux produits par Gilead à partir de début 2014 a amorcé cette dynamique. Cependant, c'est surtout le développement de génériques à partir de 2015 qui a permis d'introduire une véritable concurrence dans le marché des AAD.

En temps normal, le système international de brevets sur les produits pharmaceutiques instauré suite à l'accord sur les ADPIC autorise la production de génériques seulement après que le brevet de la molécule princeps soit tombé dans le domaine public, c'est-à-dire vingt ans après son dépôt. Cependant, l'accord sur les ADPIC prévoit certaines flexibilités autorisant les Etats à déroger aux règles de la protection de la propriété intellectuelle dans le cas où ils considèrent que la situation de monopole induite par un brevet les empêche de répondre à leurs besoins en santé publique. Par ailleurs, les firmes pharmaceutiques elles-mêmes peuvent autoriser la production de versions génériques de leurs produits avant l'expiration de leur brevet. Ces mécanismes, ainsi que des exemples de leur application dans le cadre des AAD, sont présentés dans cette partie et résumés dans la **Figure 1** ('Medicines, Law & Policy', 2019).

---

<sup>12</sup> Un médicament générique est une « copie » d'un médicament déjà commercialisé, appelé « princeps », dont le brevet est tombé dans le domaine public ou a pu être contourné. Sa composition en termes de principes actifs doit être la même que celle du médicament princeps, tout comme sa forme pharmaceutique. Enfin, il doit avoir la même efficacité thérapeutique que le médicament princeps.

There are several model uses of TRIPS flexibilities available from Medicines Law & Policy, depending on your particular circumstances and needs. To find the right tool for your purposes, follow the flow chart below. The yellow hexagons link to model uses of the appropriate tool on the Medicines Law & Policy site.



This flow chart was developed by Medicines Law & Policy and licensed under Creative Commons. You are free to distribute it for non-commercial use, with attribution.

\* Some high income countries have opted out of the use of this provision.

**Figure 1 : Organigramme des flexibilités prévues par les accords sur les ADPIC**

Source: 'Medicines, Law & Policy', 2019

### **a) Opposition au brevet et licence obligatoire**

Les pays signataires de l'accord sur les ADPIC sont libres d'introduire dans leur loi sur les brevets des procédures permettant à une tierce partie de demander le rejet ou l'invalidation<sup>13</sup> d'un brevet, selon des conditions d'application qui varient en fonction de chaque pays. Par ailleurs, depuis 2002, l'OMC a adopté une mesure stipulant que les pays dits « les moins avancés »<sup>14</sup> n'ont pas l'obligation d'appliquer les règles de protection de la propriété intellectuelle inscrites dans l'accord et ce jusqu'en 2033 ou jusqu'à ce qu'ils ne soient plus considérés comme appartenant aux pays les moins avancés, si cela arrive avant 2033 (World Trade Organization, 2015). Ces pays peuvent donc directement s'approvisionner auprès de génériqueurs, à condition que ces derniers eux-mêmes n'aient pas d'accord restrictif avec la firme princeps.

La licence obligatoire, quant à elle, permet aux Etats d'autoriser la production de génériques avant l'expiration du brevet de la molécule princeps et ce, sans l'accord de l'entité détentrice du brevet. L'accord sur les ADPIC précise que l'octroi d'une licence obligatoire doit être précédé par des négociations avec la firme princeps afin d'obtenir des conditions de vente satisfaisantes pour les deux parties. Si ces dernières échouent et qu'une licence obligatoire est émise, le détenteur du brevet reçoit une compensation –dont les caractéristiques sont fixées par l'institution délivrant la licence –, le plus souvent un pourcentage sur les ventes du générique ainsi produit. Avant 2005, bien qu'une partie de cette production puisse légalement être exportée, la majorité devait être destinée au marché national du pays émetteur de la licence. Un amendement, adopté en 2005 par l'OMC et entré en vigueur à partir de 2017, autorise maintenant l'exportation de génériques produits dans le cadre d'une licence obligatoire vers des pays n'ayant pas les capacités industrielles suffisantes pour les produire eux-mêmes. Cette mesure a pour but de faciliter l'import de génériques par les pays les moins avancés. A ce jour, la Malaisie est le seul pays à avoir émis une licence obligatoire pour un AAD après que les négociations avec Gilead pour baisser le prix du sofosbuvir, initialement prévu à 54 000 dollars, aient échoué. Le traitement y est maintenant disponible au prix maximum de 105 dollars pour 12 semaines. Malgré les problèmes d'accès aux médicaments observés au niveau mondial, et en particulier dans les

---

<sup>13</sup> Par exemple, en 2015, puis en 2017, plusieurs organisations non gouvernementales européennes ont ainsi déposé une demande d'annulation du brevet du sofosbuvir auprès de l'Organisation Européenne des Brevets pour non-respect des règles de brevetabilité, le brevet de Gilead ne respectant pas, selon ces associations, le critère d'inventivité.

<sup>14</sup> Catégorie de pays créée par l'Organisation des Nations Unies regroupant actuellement 47 pays reposant sur trois critères : le critère de revenu (revenu national brut par habitant < 1035 dollars), le critère de capital humain (reposant sur un indice composite regroupant des indicateurs sur les niveaux de nutrition, santé, scolarisation et alphabétisation du pays) et le critère de vulnérabilité économique (reposant sur un indice composite regroupant des indicateurs sur le risque de chocs naturels, chocs commerciaux, exposition physique, exposition économique, taille de la population et situation géographique).

PRFI, peu de pays ont eu recours aux licences obligatoires avant 2001, date à laquelle la Déclaration de Doha a clarifié les droits des pays membres concernant les flexibilités de l'accord sur les ADPIC. Ce faible taux s'expliquerait par la lourdeur des démarches requises pour la mise en place d'une licence obligatoire ainsi que par les pressions internationales, surtout commerciales, pouvant en découler (Guennif, 2015; 't Hoen, Veraldi, Toebes, & Hogerzeil, 2018). Une revue de la littérature publiée en 2018 a répertorié 100 cas de procédures de licence obligatoire dont 81 ont été finalement été mises en œuvre ('t Hoen et al., 2018).

### ***b) Licence volontaire***

Les détenteurs de brevets peuvent volontairement délivrer des licences exclusives ou non-exclusives à d'autres parties les autorisant à fabriquer et distribuer un médicament breveté, en échange de royalties. Il n'existe pas de conditions standards d'application de ces licences ; elles varient donc pour chaque accord, en fonction des parties et brevets impliqués, et peuvent parfois limiter la réduction des prix ou la distribution à large échelle des produits pharmaceutiques en jeu. Par exemple, bien que la licence volontaire octroyée par Gilead à onze génériqueurs indiens leur permette de commercialiser une version générique de ces trois molécules phares (sofosbuvir, ledispavir et velpatasvir) dans 105 pays, elle exclut de nombreux pays aux revenus intermédiaires, pourtant très touchés par l'hépatite C. Par ailleurs, cet accord stipule que ces génériques ne peuvent pas être commercialisés dans des pays où le brevet de Gilead a été rejeté, invalidé ou n'a pas encore été accordé par les autorités compétentes.

C'est pourquoi la fondation « Medicines Patent Pool » (MPP) – ou « communauté de brevets sur les médicaments » –, créée en 2010, cherche à étendre l'accès des PRFI aux produits pharmaceutiques en favorisant l'émission de licences volontaires régies par des conditions leur étant adaptées. Pour cela, la MPP négocie avec les firmes détentrices de brevets afin d'obtenir des licences respectant certaines conditions telles que la non-exclusivité (afin de permettre la mise en concurrence des génériqueurs), l'autorisation de couvrir une large zone commerciale et de rendre publique les termes de la licence<sup>15</sup> et, enfin, la compatibilité avec les flexibilités des ADPIC sur la propriété intellectuelle — afin que, contrairement aux génériques produits dans le cadre de la licence volontaire de Gilead, les produits concernés par les licences de la MPP puissent être exportés vers des pays où ils n'ont pas été brevetés. La MPP octroie ensuite elle-même des sous-licences à des génériqueurs s'engageant à développer une production à destination des PRFI qui, en échange, reverse des royalties à la firme

---

<sup>15</sup> Toutes les licences obtenues par le MPP sont ainsi disponibles en libre accès sur leur site : <https://medicinespatentpool.org/fr/ce-que-nous-faisons/global-licence-overview/licences-du-mpp>

dont le brevet est concerné. A ce jour, le MPP a obtenu trois accords de licence pour les AAD : un avec Bristol-Myers Squibb permettant la distribution du daclatasvir dans 112 pays (tous ceux catégorisés comme « à revenu faible » ou « les moins avancés » ainsi que quelque pays à revenu intermédiaire), un autre avec Pharco Pharmaceuticals pour le ravidasvir qui concerne 19 pays et, enfin, un avec Abbvie pour sa combinaison glecaprevir/pibrentasvir qui inclut 96 pays.

### ***c) Négociations avec les firmes détentrices de brevet***

Les pays non couverts par les licences volontaires, ayant accordé un brevet aux firmes titulaires des molécules princeps et ne souhaitant pas faire appel aux flexibilités de l'Accord des ADPIC peuvent entamer des négociations directement avec ces dernières. Jouer sur les volumes de traitement commandés, à plus ou moins grande échelle – nationale ou internationale via un système d'approvisionnement commun à plusieurs pays par exemple – peut permettre alors de faire baisser le prix des médicaments. L'Organisation panaméricaine de la santé, dont la plupart des membres sont des pays à revenu intermédiaire ou élevé, a ainsi pu négocier que tous les pays membres aient accès à la combinaison sofosbuvir/velpatasvir à son prix d'accès (900 dollars) et à la combinaison générique de sofosbuvir/daclatasvir pour un prix de 129 dollars (Ghidinelli, 2019) ; ce qui représente une économie commune d'environ 21,5 millions de dollars. En 2016, l'Australie a, quant à elle, négocié une baisse des prix sur la base d'un volume d'achat garanti – calculé à partir de l'estimation de la population atteinte par le VHC dans le pays, soit 68 000 patients – sur une période de cinq ans. Le gouvernement s'est ainsi engagé à verser 250 millions de dollars australiens par an à la firme, soit un coût d'environ 11 700 dollars par personne traitée. Cet accord stipule que cette somme constitue un plafond : tout patient à traiter supplémentaire par rapport au scénario de base n'entraîne pas une hausse des frais annuels prévus et fait donc baisser le prix unitaire du traitement, permettant ainsi d'encourager la mise sous traitement.

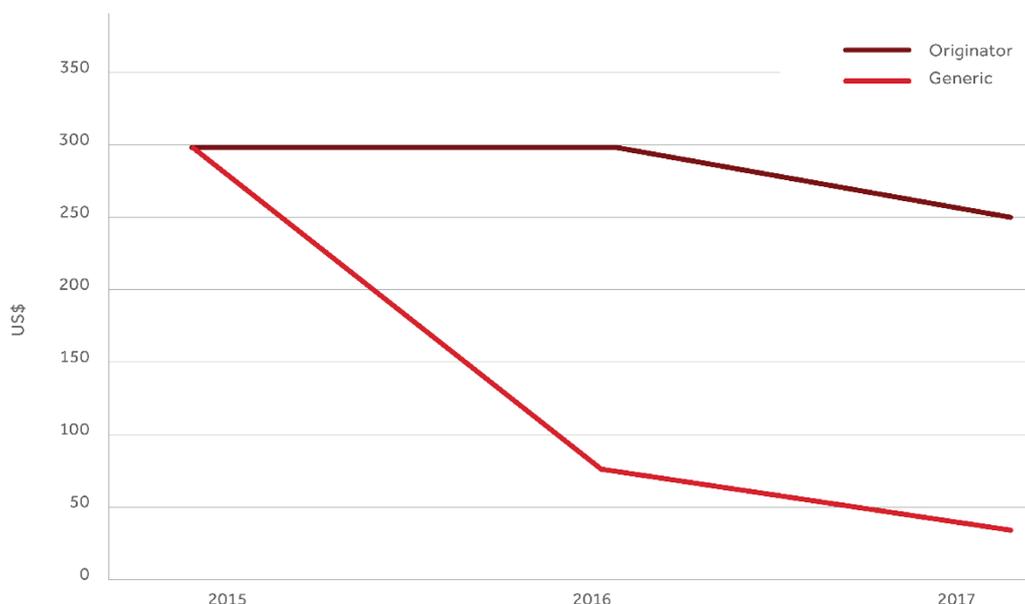
Contrairement à ces exemples, les conditions régissant ce type d'accords sont le plus souvent tenues secrètes, ce qui crée une certaine opacité sur les caractéristiques du marché et rend donc plus difficiles les négociations futures. Lorsque ces négociations n'aboutissent à aucune réduction de prix satisfaisante, ces pays n'ont d'autres choix que de se tourner vers des moyens de contournement de la protection de la propriété intellectuelle. En fonction du statut du brevet dans le pays (octroyé ou non), plusieurs solutions parmi celles mentionnées précédemment s'offrent à eux (**Figure 1**).

In fine, les prix des AAD sont aujourd'hui principalement déterminés par la politique commerciale développée par les firmes détentrices des brevets des molécules princeps à l'égard du pays considéré – qui est souvent conditionnée par son niveau de revenu – et de l'usage des flexibilités sur les lois de protection de la propriété intellectuelle en vigueur dans ce dernier.

### 3. Accès aux antiviraux à action directe : un enjeu économique en passe d'être résolu ?

#### a) Une baisse des prix inégale au niveau mondial

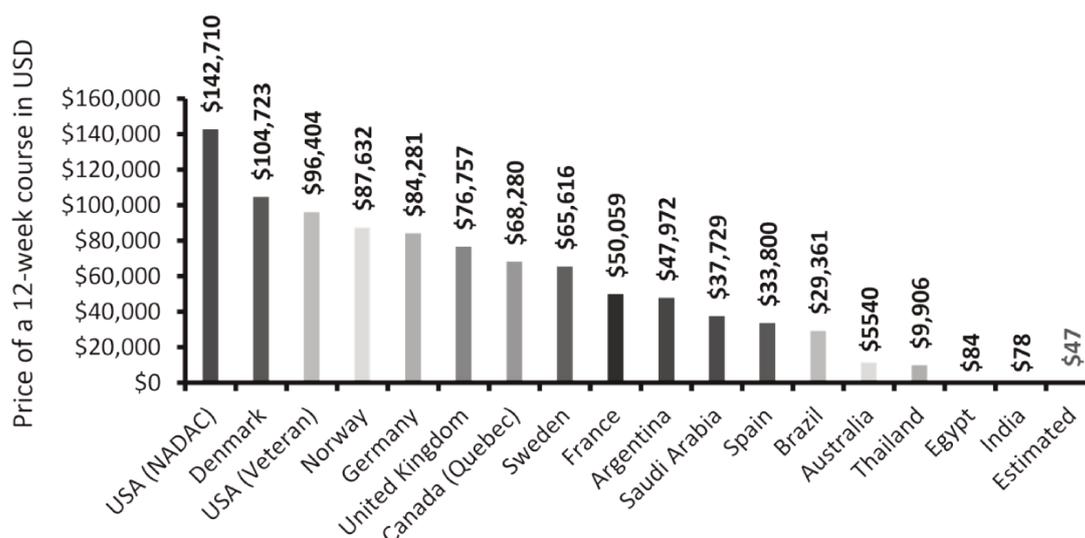
Grace à ces différents mécanismes, le prix des AAD a pu être divisé par 10 dans certains pays entre 2013 et 2017 (Figure 2).



**Figure 2 : Prix le plus faible observé pour un traitement de 28 jours par sofosbuvir, en version princeps ou générique, dans les pays à revenu faible ou intermédiaire de la tranche inférieure sur la période 2015-2017, exprimé en US dollars**

Source : (WHO, 2018b)

Cependant, du fait de la diversité de stratégies déployées par les firmes, les gouvernements et les sociétés civiles des pays pour le contrôle des prix des AAD, ces derniers restent très hétérogènes au niveau mondial avec des prix allant de 21 à plus de 140 000 dollars pour 12 semaines de traitement (Grillon et al., 2018; UNITAID, 2017). On observe néanmoins une tendance dans la répartition des prix des AAD : ceux ayant cours dans la majeure partie des pays à revenu élevé ou intermédiaire de la tranche supérieure sont encore très élevés en comparaison de ceux pratiqués dans les pays à revenu faible ou intermédiaire de la tranche inférieure. La **Figure 3** illustre cette situation à travers une sélection de pays : les prix les plus faibles constatés en Inde, en Thaïlande ou en Egypte – des pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure – sont 3 à 1000 fois moins élevés que ceux des autres pays présentés qui appartiennent, eux, aux catégories de revenu plus élevé. D'autre part, on peut aussi observer une différence de prix importante au sein des pays aux revenus les plus élevés. Cette dernière est la résultante de l'hétérogénéité des stratégies de régulation des prix des AAD utilisée dans ces pays (cf. §II.2).



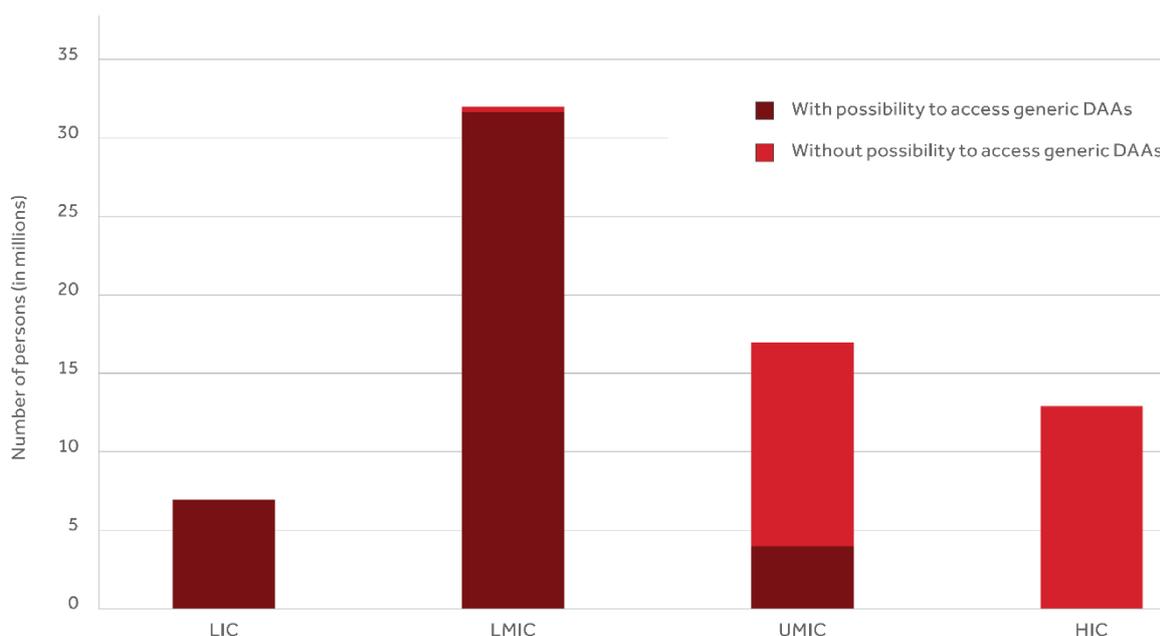
**Figure 3 : Prix le plus faible pour un traitement de 12 semaines par sofosbuvir/ daclatasvir observé dans une sélection de 16 pays en septembre 2017, exprimé en US dollars**

La valeur « estimated » correspond au coût minimum estimé pour une production à grande échelle.

**Source :** (A. Hill, 2017)

Les différences de prix entre les pays aux revenus les plus élevés et ceux aux revenus plus faibles reflètent les inégalités d'accès aux génériques entre ces différents pays. Il est en effet estimé que 40% des personnes infectées par le VHC dans le monde, soit 28 millions de personnes, n'ont pas la possibilité d'accéder aux AAD génériques (WHO, 2018b). Or la quasi-totalité de ces personnes vivent dans des pays à revenu intermédiaire de la tranche supérieure ou élevé (**Figure 4**).

Les prix des AAD ont donc grandement diminué dans de nombreux pays ; cependant leur accessibilité économique n'est pas garantie dans tous. Dans les pays où la baisse des prix des AAD n'a pas eu lieu, ou n'a pas été suffisante, les prix encore très élevés des AAD empêchent que les particuliers assument leurs coûts et, de plus, participent au maintien des règles de restriction d'accès de la part des systèmes d'assurance santé. Aux Etats-Unis, une étude récente incluant 45 États du pays a ainsi montré qu'entre 2016 et 2017, environ un tiers des personnes atteintes par l'hépatite C qui y vivent se sont vu refuser la prise en charge de leur traitement par ADD par leur assurance, publique ou privée.



**Figure 4 : Nombre de personnes ayant la possibilité d’accéder aux antiviraux à action directe génériques, par groupe de revenu des pays, en 2017, exprimé en millions de personnes**

LIC : low-income countries, LMIC : lower middle-income countries, UMIC : upper middle-income countries, HIC : high-income countries

Source : (WHO, 2018b)

***b) Quand accessibilité financière n’est pas synonyme de disponibilité : la barrière de l’autorisation réglementaire...***

La formule « ayant la possibilité d’accéder aux AAD » employée dans le graphique de l’OMS reproduit ci-dessus (**Figure 4**) ne désigne en effet que les pays où les firmes, productrices d’AAD génériques ou princeps, ont autorisé la vente de leurs produits à un prix négocié et non les pays où cette vente est effective.

Avant de pouvoir être distribué dans un pays, un médicament doit être enregistré pour se voir délivrer une autorisation de mise sur le marché par les autorités réglementaires compétentes du pays concerné. Ces procédures ont pour objectif de s’assurer de l’efficacité et de la sécurité d’un médicament avant sa commercialisation ; les prérequis peuvent grandement varier en fonction des pays. L’initiation de ces démarches relève de la responsabilité de l’entreprise productrice du traitement à commercialiser, qu’il s’agisse de la version princeps ou générique. Faire partie de la liste de pays inclus dans un programme de licence volontaire ne garantit donc pas que les firmes fassent les démarches réglementaires requises pour la distribution de leur produit. Les données concernant l’enregistrement des AAD dans le monde sont parcellaires, ce qui rend l’évaluation de la situation mondiale difficile. Dans son rapport sur la progression de l’accès aux AAD publié en 2018, l’OMS indiquait que le nombre de pays dans lequel les AAD sont enregistrés, bien qu’en hausse, restait faible (WHO, 2018b). Selon le site MapCrowd – créé en 2016 à l’initiative des ONG Médecins du Monde et

Treatment Action Group afin de regrouper et de diffuser des données concernant les épidémies d'hépatite B et C dans le monde –, le Sovaldi et le Daklinza (versions princeps du sofosbuvir et du daclatasvir, commercialisées par Gilead et Bristol-Myers Squibb, respectivement) sont à l'heure actuelle enregistrés dans au moins 45 et 40 pays à revenu élevé, respectivement. Malheureusement, le site MapCrowd dispose de peu de données concernant l'enregistrement des AAD dans les PRFI. A notre connaissance, la firme Bristol-Myers Squibb n'a, à ce jour, pas publié d'informations sur ce sujet. En revanche, en juin 2019, Gilead indiquait avoir obtenu l'enregistrement du Sovaldi, de l'Harvoni (sofosbuvir/ledipasvir) et de l'Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir) dans 29, 35 et 23 PRFI, respectivement (Gilead, 2019c, 2019b, 2019a). Concernant l'enregistrement des génériques issus de la licence volontaire de Gilead, aucune donnée n'est, à notre connaissance, disponible en accès libre. Selon des données publiées par le Medicines Patent Pool en juin 2019, le nombre de pays où au moins un des génériqueurs signataires de leurs licences ont obtenu l'enregistrement de leurs AAD est encore faible : 26 pour le daclatasvir et 6 pour la combinaison daclatasvir/sofosbuvir. Cependant, à cette date, de nouvelles demandes d'enregistrement étaient en cours d'examen dans 29 pays supplémentaires pour le daclatasvir et 22 pour la combinaison daclatasvir/sofosbuvir (Medicines Patent Pool, 2019). En plus de limiter le nombre de pays ayant réellement accès aux AAD, cette situation limite aussi le nombre de firmes faisant enregistrer leur produit dans un même pays, empêchant ainsi l'instauration d'une véritable situation de concurrence et, par conséquent, la baisse des prix que cette dernière est censée entraîner.

Les procédures d'enregistrement sont en général longues<sup>16</sup>, en particulier dans les PRFI où les autorités de régulation sont souvent sous-financées (Ahonkhai, Martins, Portet, Lumpkin, & Hartman, 2016), et onéreuse<sup>17</sup>. De plus, le manque d'harmonisation entre les procédures d'enregistrement des

---

<sup>16</sup> A titre d'exemple, entre 2011 et 2015, le délai médian pour obtenir une autorisation était de 306 jours pour la Food and Drug Administration et de 383 jours pour l'Agence européenne des médicaments. (Downing, Zhang, & Ross, 2017)

<sup>17</sup> Les procédures requièrent généralement, pour les médicaments princeps, que les firmes fournissent la preuve de leur innocuité, efficacité et qualité. Cela requiert d'effectuer des études précliniques et cliniques, dont la mise en place est longue et coûteuse. Certains pays demandent à ce que les essais cliniques soient conduits sur leur propre territoire, entraînant par conséquent une multiplication des coûts et des délais de mise sur le marché. L'impossibilité de présenter les données déjà utilisées pour d'autres demandes de mise sur le marché incite souvent les firmes à ne pas en demander dans ces pays.

Les médicaments génériques, eux, n'ont généralement pas à effectuer d'études précliniques ou cliniques, les données concernant le(s) principe(s) actif(s) étant déjà disponibles via le dossier déposé pour l'enregistrement du médicament princeps. Ils doivent, en revanche, prouver leur bioéquivalence, c'est-à-dire que pour la même dose de principe actif que celle se trouvant dans la version princeps, ils produisent les mêmes effets thérapeutiques. Cependant, un nombre croissant de pays signent des accords de libre-échange dont la plupart contiennent une clause « d'exclusivité des données » stipulant que les données soumises dans le cadre d'une

pays rend difficile l'enregistrement d'un même produit à l'échelle mondiale (S. Hill, 2004). Différentes initiatives ont été lancées afin de regrouper plusieurs pays au sein d'une même organisation réglementaire, dans les pays à revenu élevé mais aussi les PRFI (Ndomondo-Sigonda, Miot, Naidoo, Dodoo, & Kaale, 2017; Research, 2019). L'Organisation Africaine de la Propriété Intellectuelle, une des organisations créées en Afrique dans ce même but d'harmonisation des procédures d'enregistrement, a ainsi octroyé un brevet au Sovaldi au nom de 17 pays différents. Certains pays ont aussi mis en place des procédures accélérées, comme celle utilisée par la Food and Drug Administration aux Etats-Unis pour l'enregistrement du sofosbuvir par exemple ou celles mises en place par l'Egypte pour les AAD. De son côté l'OMS a mis en place, depuis 2001, une procédure de « pré-qualification » — plus rapide que la plupart des procédures nationales<sup>18</sup> — lui permettant d'évaluer la qualité, l'innocuité et l'efficacité des médicaments, ainsi que de leur mode de production (Lantenois & Coriat, 2014); là encore ce processus est initié à la demande de la firme productrice. Dans les pays reconnaissant cette procédure comme un gage de qualité et de sécurité, elle peut servir de base à la procédure d'enregistrement et ainsi accélérer cette dernière, en particulier dans les pays n'ayant pas les moyens de mettre en place un système complexe de régulation du médicament, comme nombre de PRFI. A ce jour, ont été pré-qualifiés : quatre versions génériques du sofosbuvir, une version générique du daclatasvir ainsi que sa version princeps et la version princeps de la combinaison sofosbuvir/velpatasvir (WHO, 2019a).

**c) ... et du manque de financement**

Selon une enquête conduite par l'OMS en 2017 auprès de ses 194 Etats membres, 84 pays, soit 62% des 135 répondants, avaient alors émis un plan national de lutte contre les hépatites virales ; en revanche seuls 49 d'entre eux (soit 36% des répondants) les finançaient via des fonds spécifiques (Smith et al., 2019). Ces derniers ne couvrent que 18% de la population mondiale infectée par le VHC. Une nouvelle enquête menée début 2019 par l'OMS indique que 124 pays possèdent actuellement un plan national de lutte contre les hépatites virales. Le seul rapport ayant été, à notre connaissance, publié jusqu'à maintenant à partir des résultats de cette enquête se concentre sur l'intégration des problématiques liées aux usagers de drogue et aux personnes incarcérées dans les programmes de prise en charge de l'hépatite C. Aucune nouvelle donnée concernant la proportion de pays ayant

---

procédure d'enregistrement peuvent être gardées confidentielles pendant plusieurs années, généralement cinq à dix ans, par la firme candidate. Dans ce cas, un génériqueur souhaitant faire enregistrer son produit doit réaliser lui-même les essais précliniques et cliniques, ce que peu de génériqueurs décident de faire au regard des coûts de ces études.

<sup>18</sup> La durée moyenne d'obtention de la pré-qualification est de 6 à 7 mois.

débloqué des fonds à destination de la mise en place de leurs plans nationaux n’y est apportée (WHO, 2019c). En juin 2019, le bureau Afrique de l’OMS a publié une enquête menée auprès de ses membres : plus de la moitié d’entre eux (28 sur 47) déclarait avoir émis un plan national de lutte contre les hépatites virales ; cependant la plupart sont encore au stade du développement avec seulement 13 de ces plans publiés et 3 disposant de fonds spécifiques à leur mise en place (‘Hepatitis Scorecard for the WHO Africa Region Implementing the hepatitis elimination strategy’, 2019; Makoni, 2019). Ce manque de financement rend le marché des PRFI peu attractif pour les firmes productrices d’AAD ; ceci peut aussi expliquer leur choix d’entamer une procédure d’enregistrement dans un nombre limité de pays.

En ce qui concerne les PRFI, derrière cette absence de financement dédié à l’élimination du VHC se trouve la faiblesse des ressources financières dont ils disposent pour le domaine de la santé. En 2016, seules 19,1% des dépenses mondiales de santé ont eu lieu dans un de ces pays, alors que 84% de la population mondiale y vit<sup>19</sup> (Chang et al., 2019). De plus, la structure du financement de la santé dans ces pays laisse peu de marge de manœuvre pour inclure de nouvelles interventions, telles qu’un plan d’élimination de l’hépatite C.

Les dépenses en santé d’un pays sont financées par trois principaux secteurs : public, privé et externe. De manière générale, plus le niveau de revenu des pays est élevé, plus la part du secteur public dans les dépenses en santé est elle-même élevée (**Tableau 4**) ; la part revenant au secteur privé, qui regroupe à la fois les usagers et, dans une moindre mesure, les assurances privées, est alors réduite. Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire de la tranche inférieure, 40% des dépenses en santé proviennent des paiements directs par les usagers mêmes. Le poids de ces dépenses sur les ménages a été identifié comme un facteur d’appauvrissement de la population de ces pays<sup>20</sup> (Wagstaff et al., 2018; Xu et al., 2003). Dans les pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure, 13,8% de la population (soit 399,5 millions de personnes) vit sous le seuil de pauvreté –c’est-à-dire avec moins d’1,90 dollars par jour– ; dans les pays à revenu faible, cette proportion est de 43,4% (soit 300,2 millions de personnes) (World Bank, 2019). Par conséquent, l’acquisition des traitements par AAD,

---

<sup>19</sup> Plus précisément, 0,4% des dépenses en santé dans le monde proviennent des pays à faible revenu alors qu’environ 9% de la population mondiale y vit. 3% d’entre elles ont lieu dans les pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure (40% de la population mondiale) ; 15,6% proviennent de ceux de la tranche supérieure (35% de la population mondiale) et, enfin, 81% d’entre elles proviennent des pays à haut revenu (16% de la population mondiale).

<sup>20</sup> Il a été estimé qu’en 2010, 97 millions de personnes (soit 1,4% de la population mondiale) sont passées sous le seuil de pauvreté suite à des paiements directs de santé. Cela arrive le plus souvent lorsque ces dépenses atteignent un seuil dit « catastrophique » et représentent plus de 10%, ou 25% selon les définitions, des revenus du foyer. Ce phénomène, bien que présent dans tous les pays, est plus courant dans les pays à revenu intermédiaire que les autres (WHO, 2019b). Généralement, plus un système de santé repose sur les paiements directs, moins les populations sont protégées financièrement face aux aléas médicaux.

même aux prix les plus bas actuellement disponibles, risque de représenter un effort financier trop important pour une grande partie des ménages de ces pays.

**Tableau 4 : Répartition des dépenses en santé des pays dans le monde en 2016, exprimée en pourcentage des dépenses de santé totales, par catégorie de revenu et par source de financement**

Niveau de revenu	Dépenses des administrations publiques <sup>a</sup>	Dépenses privées <sup>b</sup>	Paiements directs <sup>c</sup>	Financements externes <sup>d</sup>
Faible	26	46	40	28
Intermédiaire – tranche inférieure	44	45	40	12
Intermédiaire – tranche supérieure	57	40	32	4
Elevé	71	28	21	1

<sup>a</sup> Part des dépenses de santé totales financée par les administrations publiques, l'assurance maladie et le prépaiement obligatoire.

<sup>b</sup> Part des dépenses de santé totales financée par le secteur privé, c'est-à-dire les ménages, entreprises et organisations à but non lucratif du pays.

<sup>c</sup> Part des dépenses de santé totales financée par les paiements directs des ménages de chaque pays.

<sup>d</sup> Part des dépenses de santé totales financée des sources externes, c'est-à-dire tous les transferts provenant de l'étranger, qu'ils soient directs ou distribués par le gouvernement du pays.

**Source :** (WHO, 2019a)

Les financements publics en santé des PRFI sont, quant à eux, majoritairement dédiés au fonctionnement basique du système de santé. Plus de la moitié de leurs dépenses publiques en santé sont ainsi attribuées aux soins primaires en santé<sup>21</sup> (WHO, 2018c). Cependant, malgré l'importance de ce financement (rapporté au financement public en santé total), il ne couvre que 40% des dépenses liées à ce type de soins. Cette situation est incompatible avec la mise en place de programmes d'élimination à grande échelle, ces derniers nécessitant de pouvoir momentanément réallouer certains budgets –ce qui ne peut se faire qu'au détriment d'autres mesures, créant ainsi un coût d'opportunité<sup>22</sup>– ou alors de débloquer des ressources additionnelles. Les possibilités d'accroissement

<sup>21</sup> Les soins de santé primaires sont un concept de santé publique, évoqué pour la première fois lors de la Conférence d'Alma-Ata en 1978, ayant revêtu différents sens depuis. Deux principales définitions se distinguent. La première les définit comme une approche globale de santé publique visant à donner un accès universel aux soins requis par une population tout au long de sa vie et en fonction de son environnement grâce à une approche intégrant promotion de la santé, prévention et soins. La seconde relie les soins de santé primaires aux infrastructures de première ligne d'un système de santé. Le rapport cité ici fait appel à la première définition tout en se servant des éléments de la seconde pour construire, en partie, son critère de jugement (Crismer, Belche, & Vennet, 2016).

<sup>22</sup> Le coût d'opportunité est un concept économique visant à mesurer la perte engendrée par le choix, ici d'une politique publique, au détriment des autres politiques alors possibles. Le coût est alors estimé par rapport aux actions non réalisées et aux gains qu'elles n'apporteront donc pas.

des ressources budgétaires internes des PRFI apparaissent comme limitées dans ces pays ; d'une part en raison de leur faible potentiel fiscal<sup>23</sup> (Junquera-Varela et al., 2017; World Inequality Lab, 2018) et d'autre part, en particulier dans les pays à revenu faible, en raison de la faible priorisation de la santé dans la répartition des financements publics<sup>24</sup> (WHO, 2017d).

Le recours à des financements extérieurs, qui représentent déjà une part substantielle des dépenses en santé dans les pays à revenu faible (28% en moyenne), pourrait alors combler ce manque mais les financements externes dédiés à la prise en charge de l'hépatite C sont rares. L'OMS a souligné cette situation à l'occasion de la Journée mondiale de l'hépatite 2019 et a appelé au développement de financement, nationaux et internationaux, pour lutter contre les hépatites virales (OMS, 2019).

En résumé, une baisse importante des prix des AAD a eu lieu ces dernières années, en particulier dans les PRFI où l'accès aux génériques a été rendu possible grâce aux licences volontaires émises par les firmes détentrices des brevets relatifs aux AAD. Cependant, disposer de prix peu élevés ne représente qu'une composante de l'accessibilité des AAD : des obstacles commerciaux et financiers empêchent encore leur distribution à grande échelle dans les PRFI. Le manque de ressources budgétaires impacte non seulement l'accès aux AAD dans ces pays mais aussi des aspects plus systémiques de leurs systèmes de santé qui, comme nous allons le voir dans la partie III, limitent l'accès à d'autres étapes clé de la prise en charge de l'hépatite C.

### **III. Au-delà du médicament : l'accès au diagnostic de l'hépatite C dans les PRFI, un enjeu multidimensionnel**

#### **1. Importance et défis liés au renforcement de la cascade soins : leçons des pays en voie d'élimination de l'hépatite C**

L'OMS estime que le taux de mise sous traitement par AAD a progressivement augmenté dans le monde, entre 2014 et 2017, pour atteindre un total d'environ 5 millions de personnes traitées par AAD

---

<sup>23</sup> De manière schématique, en ce qui concerne la mobilisation de leurs ressources internes, les PRFI font généralement face à deux principaux problèmes. D'une part, une administration déficiente, par de multiples raisons (sous-financement, corruption, etc.), qui ne leur permet pas de collecter efficacement les richesses produites intérieurement. D'autre part, ces dernières sont largement insuffisantes en comparaison des besoins financiers des PRFI, le modèle économique actuel de la majeure partie des PRFI ne leur permettant pas de les accroître de manière significative.

<sup>24</sup> Dans les pays à revenu faible, bien que les dépenses publiques augmentent depuis 2000, la part allouée à la santé, elle, diminue : elle est passée de 7,9% en 2000 à 6,8 en 2015 (WHO, 2018c). Cette tendance va à l'inverse de celle de tous les autres pays.

au cours de cette période (WHO, 2018b). Bien que positive, cette hausse ne représente pas une tendance globale, une poignée de pays ayant, à elle seule, significativement contribué à cette augmentation<sup>25</sup>. Une étude menée sur 45 pays de revenu élevé, dont le but était d'estimer à quelle date ces pays atteindraient les objectifs d'élimination de l'OMS si les taux de diagnostic et de mise sous traitement restaient ce qu'ils étaient en 2017, a conclu que seuls 7 d'entre eux pouvaient les atteindre d'ici 2030 : l'Espagne, l'Islande, l'Australie, la France, la Corée du Sud, la Suisse et le Royaume-Uni. Huit autres pouvaient également les atteindre mais seulement entre 2030 et 2050<sup>26</sup> (Razavi, Sanchez, Pangerl, & Cornberg, 2019). Cette liste recoupe en partie celle obtenue par une autre étude, incluant 91 pays, qui comptait quant à elle 10 pays en bonne voie pour atteindre lesdits objectifs au regard de l'évolution de l'épidémie de l'infection par le VHC sur leur territoire respectif entre 2016 et 2017<sup>27</sup> (A. M. Hill, Nath, & Simmons, 2017). Cette étude concluait que l'augmentation du taux de mise sous traitement est encore trop faible et trop inégalement répartie dans le monde pour que les objectifs de l'OMS soient atteints d'ici 2030, l'épidémie progressant encore dans de nombreuses régions, telles que l'Afrique sub-saharienne et l'Europe de l'est. Tous les pays identifiés par ces études appartiennent à la catégorie des pays à revenu élevé.

Les barrières à la disponibilité des AAD exposées dans la partie précédente représentent bien sûr une des raisons majeures de cette inertie. Cependant, l'estimation de la couverture de la cascade de soins de l'hépatite C – c'est-à-dire l'estimation du nombre de personnes incluses dans chaque étape de la prise en charge de l'hépatite C, du diagnostic à la guérison virologique, voire la prise en charge de la maladie hépatique chronique par la suite – montre qu'il ne s'agit pas de la seule étape où des difficultés d'accès existent (**Figure 5**). Le nombre de personnes porteuses chroniques du VHC engagées dans cette cascade est en effet très faible, et ce dès l'étape du diagnostic : il est estimé que seul 19% d'entre elles, soit 13,1 millions, avaient été diagnostiquées en 2017 (WHO, 2017b). Les 5 millions de personnes mises sous traitement depuis 2014 représentent donc moins de 40% des personnes diagnostiquées, soit environ 7% de l'ensemble des personnes infectées par le VHC ; des chiffres loin de l'objectif visant la mise sous traitement de 80% des personnes diagnostiquées. Le taux de diagnostic est par ailleurs bien plus élevé dans les pays à revenu élevé (46%) que dans les pays à revenu faible et intermédiaire (6%). En Afrique sub-saharienne, le taux de diagnostic est de 6% et seulement 2% des personnes

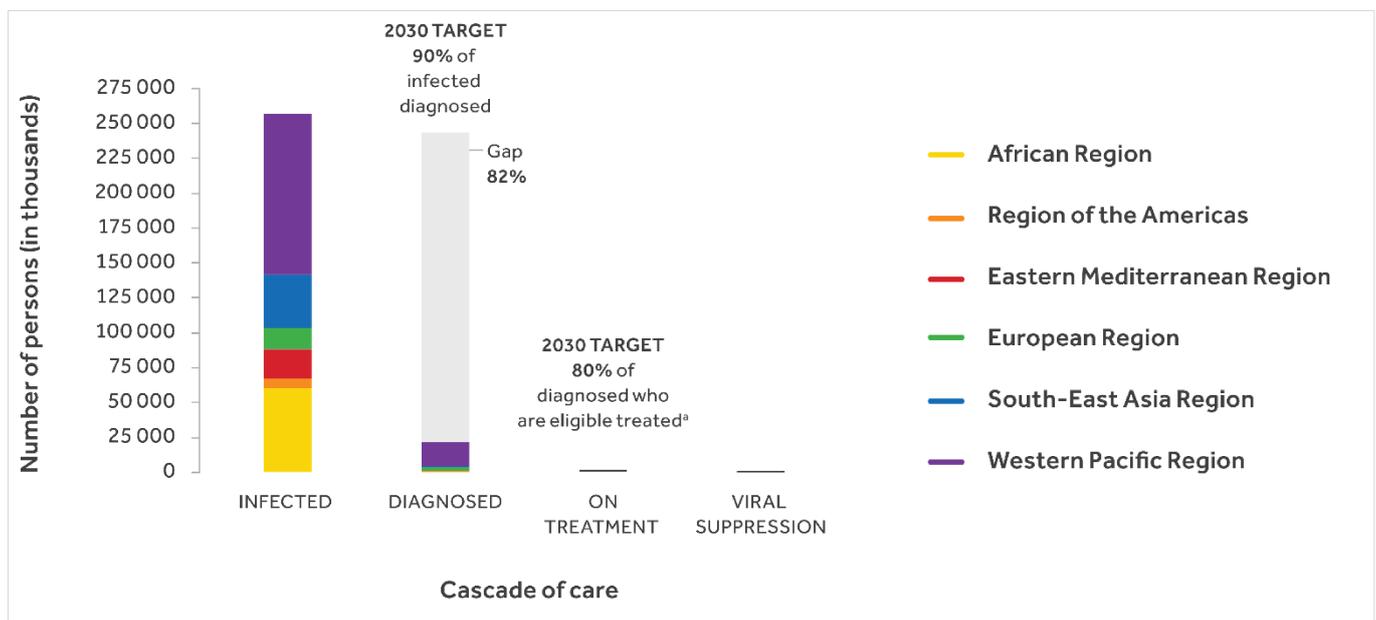
---

<sup>25</sup> Selon le "Global hepatitis report" publié en 2017 par l'OMS, la moitié des mises sous traitement par AAD en 2016 ont eu lieu en Egypte et le Pakistan. Le rapport mentionne aussi l'Australie, la Chine, la France, la Géorgie, le Maroc, le Rwanda et l'Espagne comme pays avec une augmentation prometteuse du nombre de patients traités par AAD.

<sup>26</sup> L'Italie, Malte, le Japon, l'Allemagne, l'Arabie Saoudite, la Nouvelle Zélande, l'Irlande et les Pays-Bas.

<sup>27</sup> L'Australie, le Japon, les Pays-Bas, l'Egypte, le Royaume Uni, la France, l'Espagne, l'Allemagne, l'Islande et le Qatar.

diagnostiquées ont commencé le traitement (WHO, 2017b). Une étude de modélisation a montré que, étant donné le taux de diagnostic actuel, l'amélioration de la disponibilité des AAD seule ne suffirait pas à atteindre les objectifs d'élimination du VHC de l'OMS d'ici 2030 et devrait s'accompagner d'une hausse rapide du taux de diagnostic et du renforcement des actions de prévention de la transmission du VHC au niveau mondial (Heffernan, Cooke, Nayagam, Thursz, & Hallett, 2019). Plusieurs pays, tels que les Pays-Bas, l'Allemagne ou l'Espagne, risquent de se trouver en pénurie de personnes à traiter d'ici 5 à 8 ans, faute de nouveaux diagnostics (A. M. Hill, Khan, Nath, & Simmons, 2017). Renforcer la cascade de soins, en commençant par l'étape du diagnostic, est donc primordial pour consolider les progrès obtenus et les dépasser.



**Figure 5 : Cascade de soins de l'infection par le VHC en 2015, par région OMS**

Source : (WHO, 2018b)

Les données de terrain apportées par les pays en voie d'élimination du VHC vont dans le sens de ces résultats. En plus d'actions visant à baisser le prix des AAD, ces pays se sont en effet aussi focalisés sur la mise en place de dispositifs permettant d'améliorer chaque étape de cette cascade, en particulier celle du diagnostic (Popping et al., 2019). Bien qu'ayant des situations épidémiologiques et socio-économiques différentes, il ressort des expériences respectives de ces pays quelques points communs, en termes de stratégie globale, d'objectifs fixés et de défis rencontrés. La plupart de ces pays ont en effet favorisé la mise en place de plans de lutte contre l'hépatite C, nationaux ou non, reposant sur l'identification des personnes à traiter, l'établissement d'objectifs concernant la réduction de l'incidence et de la mortalité liées à l'infection par le VHC, et l'ouverture des soins à tous. Remplir ces objectifs a souvent nécessité la mobilisation de données épidémiologiques, afin d'identifier les populations clé à atteindre, ainsi que la décentralisation de la cascade de soins pour pouvoir atteindre les personnes ayant un accès restreint aux services de santé (du fait de leur précarité, leur éloignement

géographique ou la stigmatisation rencontrée par elle, etc.). Un défi commun à ces pays a donc souvent été la conception d'interventions plus ou moins originales afin d'y parvenir, comme cela avait déjà pu être fait pour d'autres maladies, en particulier le VIH : mise en place d'unités médicales mobiles (Morano et al., 2014), dépistage dans les pharmacies locales (Buchanan, Cooper, Grellier, Khakoo, & Parkes, 2019) ou par les pairs dans certains groupes de population (Crowley et al., 2019), etc. La plupart de ces pays ont cependant pu s'appuyer sur les ressources préexistantes de leur système de santé respectif en intégrant les actions spécifiques à l'hépatite C à ce dernier, pour pouvoir développer rapidement des interventions. La Géorgie par exemple, dans le cadre d'un projet pilote de 7 mois, a formé tous les professionnels de santé exerçant dans les structures de santé primaires d'une région au diagnostic combiné du VHC, du VIH et de la tuberculose, avec pour résultat une augmentation de 60% du nombre de personnes dépistées pour le VHC (Khonelidze et al., 2019). Devant les résultats obtenus, il est prévu que ce système soit généralisé au niveau national. D'autres pays, afin de pallier les déserts médicaux, ont créé des circuits alternatifs de prise en charge des patients, reposant sur les médecins généralistes et les travailleurs sociaux, et non sur les seuls médecins spécialistes (Wade, Veronese, Hellard, & Doyle, 2016). Autre exemple, certains pays à revenu élevé où les principales personnes à risque sont les usagers de drogue ont intégré le dépistage du VHC à la routine de leurs centres de réduction des risques dans le but d'augmenter le taux de diagnostic dans cette population.

La transposition de ces stratégies aux PRFI représente un défi ; d'une part en raison du manque de financement disponible pour la lutte contre l'hépatite C évoqué plus haut (**§II.3.c**), d'autre part du fait de l'existence de barrières organisationnelles aux soins liées à la structure même de leurs systèmes de santé.

## **2. Limites organisationnelles des systèmes de santé dans les pays à revenu faible ou intermédiaire**

Les pays en voie d'élimination de l'hépatite C mentionnés au paragraphe III.1. ont montré l'avantage que représentait le fait de pouvoir s'appuyer sur les capacités déjà présentes dans le système de santé pour mettre en œuvre rapidement, et à grande échelle, la prise en charge de l'hépatite C. Les systèmes de santé des PRFI, malgré certaines améliorations notables ces trente dernières années, font quant à eux face à des barrières d'accès aux soins structurelles qui les rendent trop fragiles pour pouvoir servir de base à des programmes d'élimination.

Avant de décrire ces limites, il est important de noter que sous la dénomination de « pays à revenu faible et intermédiaire » sont regroupés des pays à l'histoire et aux environnements socio-économiques et politiques différents ; toute généralisation concernant le fonctionnement ou l'état présent de leurs systèmes de santé comporte donc des limites.

Les définitions du concept d'accessibilité aux soins sont nombreuses, elles incluent néanmoins régulièrement les quatre mêmes notions : l'accessibilité financière, déjà évoquée précédemment, l'accessibilité géographique, la disponibilité et enfin l'acceptabilité de ces soins (Chambaud, 2018; Peters et al., 2008). La disponibilité des soins concerne le personnel de santé mais aussi les médicaments ou l'équipement médical. Ces éléments doivent être adaptés à la demande des usagers ; ce dernier point détermine l'acceptabilité des soins proposés. L'accessibilité géographique des infrastructures de santé, c'est-à-dire la distance que doivent parcourir les patients pour s'y rendre, dépend de la densité du maillage des réseaux sanitaires et de transports présents dans le pays. Cette notion est donc intimement reliée à celle de décentralisation du système de santé. Or l'état actuel des systèmes de santé des PRFI concernant cet aspect trouve en partie sa racine dans de multiples événements de politique internationale.

### **a) Décentralisation et soins de santé primaires dans les PRFI : des enjeux historiques**

« Faire accéder d'ici à l'an 2000 tous les habitants du monde à un niveau de santé qui leur permette de mener une vie socialement et économiquement productive » : tel est le mot d'ordre délivré par l'Assemblée mondiale de la santé de 1977. Cet objectif de « santé pour tous » suit la direction prise alors par la majorité des pays aujourd'hui classés comme PRFI, nombre d'entre eux ayant adopté une politique de gratuité des soins à la suite de leur indépendance. Le financement des infrastructures de santé et des soins est alors principalement étatique. Concernant l'organisation de leurs systèmes de santé, la plupart d'entre eux possèdent alors un système hospitalo-centré, hérité de l'époque coloniale. Ce modèle est alors de plus en plus remis en question car vecteur d'inégalités d'accès aux soins entre les zones urbaines et rurales. Les financements sont alors surtout redirigés sur des

programmes de masse visant des maladies précises, telles que la poliomyélite ou le paludisme, reposant sur une organisation souvent verticale, c'est-à-dire indépendante du système de santé « général » avec un financement, des structures et un personnel propres au programme. La Déclaration d'Alma-Ata, signée par 138 pays en 1978, promeut le développement des soins de santé primaires, et donc d'une organisation des systèmes de santé plus horizontale, comme réponse à ces inégalités (UNICEF, OMS, & International Conference on Primary Health Care, 1978). Il s'agit néanmoins plus d'une déclaration de principes qu'une feuille de route pour la mise en place de structures répondant à ces objectifs. Plusieurs pays entament cependant des réformes de décentralisation de leurs systèmes de santé afin de développer les services de proximité.

La faible croissance économique de ces pays, aggravée par les crises économiques mondiales des années 1970-80, couplée aux politiques d'ajustement structurel qui leur sont imposées par le FMI et la Banque mondiale<sup>28</sup>, entraîne une diminution drastique des financements publics alloués à la santé. Les moyens financiers restants sont alors concentrés dans les hôpitaux, laissant les structures décentralisées sous-dotées en moyens techniques et financiers. Le manque de médicaments, de formation des professionnels de santé et de maintenance des infrastructures qui en résulte entraîne une réaction en chaîne : la baisse de la qualité des soins, suivie par un moindre recours aux services de santé par les usagers et, enfin, la dégradation globale de la situation sanitaire de ces pays.

C'est dans ce contexte que se tient, sous l'égide de l'UNICEF et de l'OMS, l'Initiative de Bamako en 1987. Elle réunit les ministres de santé africains avec pour objectif d'émettre des propositions pour développer l'accès aux soins de santé primaires des populations africaines. Deux principaux concepts vont en émerger. D'une part, celui de « recouvrement des coûts » qui propose de faire contribuer les usagers à certains frais de santé afin de compenser le manque de fonds publics et d'augmenter l'enveloppe totale destinée au financement du secteur de la santé. D'autre part, dans un volet plus opérationnel, l'Initiative de Bamako préconise aussi une relance des politiques des soins de santé primaires via une décentralisation fonctionnelle des systèmes de santé – c'est-à-dire le transfert du pouvoir décisionnel en santé de l'administration sanitaire centrale vers les centres de santé locaux – en insistant sur le rôle à jouer des communautés dans ce processus. D'abord appliquées aux seuls pays

---

<sup>28</sup> En 1982, débute une « crise de la dette » des pays dits alors en « voie de développement » : suite à une hausse des taux d'intérêts dans le monde, les pays endettés se retrouvent dans l'incapacité de rembourser leurs dettes extérieures. Les institutions financières internationales, sur recommandations du Fond Monétaire International et de la Banque Mondiale, eux-mêmes organismes prêteurs, vont conditionner l'octroi de prêts à la mise en œuvre par les gouvernements de politiques d'ajustement structurel ayant pour but la baisse de l'inflation et l'austérité budgétaire. Ces politiques vont reposer sur la dévaluation des monnaies nationales, le démantèlement des politiques protectionnistes, la privatisation des entreprises et la libéralisation des économies des pays.

d'Afrique subsaharienne, certaines mesures de l'initiative de Bamako ont ensuite été adoptées par plusieurs pays d'Asie et d'Amérique du Sud.

Le recouvrement des coûts, pensé à l'origine afin d'augmenter l'enveloppe globale des fonds disponibles pour le secteur de la santé et d'améliorer la qualité des soins grâce à l'investissement dans les infrastructures rendu ainsi possible, va en réalité s'accompagner pour de nombreux pays du désengagement de l'Etat en ce qui concerne le financement des infrastructures de santé, avec pour résultat la dégradation de la qualité de ces dernières, en particulier dans les zones rurales, ainsi que la situation décrite dans la partie II.3.c où les paiements directs deviennent la principale source de financement, entraînant le creusement des inégalités d'accès aux soins entre riches et pauvres (Foirry, 2017; Ridde & Girard, 2004; Tizio & Flori, 1997). Cette période va se caractériser, en termes de choix de stratégies de santé publique, par une alternance entre des programmes ciblés pour des maladies spécifiques et, dans une moindre mesure, des programmes de renforcement des structures de soins primaires, souvent financés par des organisations non gouvernementales ou des institutions internationales (Mills, Rasheed, & Tollman, 2006). Cette mosaïque de programmes non coordonnés, bien qu'ayant obtenu certains résultats non négligeables, a retardé l'instauration d'un système intégré de santé dans ces pays.

Le constat de ces inégalités financières et géographiques couplé au poids grandissant des maladies non transmissibles dans les PRFI alors que la propagation de celles transmissibles n'est toujours pas jugulées, ont relancé, à partir de la fin des années 2000, l'intérêt porté au développement des soins de santé primaires et à leur dimension d'accessibilité financière pour tous (Chan, 2008; WHO, 2008). Plusieurs initiatives internationales sont mises en place afin de libérer des fonds pour le secteur de la santé : annulation de la dette de certains pays, assouplissement des politiques d'ajustement structurel dans certains cas, engagement des pays à revenu élevé de consacrer 0,7% de leur PIB à l'assistance aux pays les plus pauvres, etc. (Meessen & Damme, 2005) Se développe alors en parallèle la promotion de la mise en œuvre d'une couverture universelle dans les PRFI, à travers le développement de systèmes assuranciers publics ou privés, et le renforcement des systèmes de santé mêmes (WHO, 2017e).

#### ***b) Des infrastructures souvent défaillantes et inégalement réparties***

Les processus de décentralisation et les réformes du financement des systèmes de santé engendrés par ces événements ont revêtu des formes très variables en fonction de l'évolution politique, sociale et économique de chaque pays, rendant l'évaluation de leur impact global difficile. Cependant, malgré ces singularités, certaines caractéristiques communes aux systèmes de santé de la plupart des PRFI peuvent être dégagées.

Tout d’abord, il existe un manque chronique de personnel dans les PRFI (Kuehn, 2007). En général, plus le niveau de revenu d’un pays est faible, plus sa densité en termes de ressources en santé a tendance l’est aussi (**Tableau 5**). L’OMS estime qu’au minimum 2,5 professionnels de santé (médecins, infirmier(e)s et sages-femmes) pour 1 000 habitants sont nécessaires pour garantir l’accès aux soins primaires d’une population. Comme le montre le **Tableau 5**, les PRFI sont bien en-deçà de ce seuil. Ce tableau illustre aussi le déséquilibre existant entre le nombre de médecins, infirmiers et sages-femmes – des métiers requérant des cursus de formation longs – par rapport au nombre d’agents de santé communautaires. Le cas de l’Afrique est un exemple remarquable de la pénurie actuelle concernant le personnel de santé dans les PRFI : selon certaines estimations, cette région est touchée par 22% des maladies dans le monde mais ne compte que 3% des personnels en santé en activité dans le monde. Deux raisons principales reviennent pour expliquer le manque de professionnels dans les PRFI : le faible nombre de nouveaux diplômés par an ainsi que la « fuite des cerveaux » vers les pays occidentaux. L’Afrique est particulièrement touchée par ces deux phénomènes avec seulement un peu plus de 5 000 personnes formées en médecine par an pour tout le continent (Ghebreyesus, Scheffler, & Soucat, 2013) et 1 sur 9 de ses diplômés de l’enseignement supérieur vivant dans un pays de l’OCDE en 2011 (OECD & UN, 2013).

**Tableau 5 : Ressources des systèmes de santé des pays dans le monde selon leur catégorie de revenu**

Niveau de revenu	Médecins <sup>a</sup> (pour 1000 habitants)	Infirmier(e)s et sages-femmes <sup>b</sup> (pour 1000 habitants)	Agents de santé communautaires <sup>c</sup> (pour 1000 habitants)	Lits d’hôpitaux <sup>d</sup> (pour 1000 habitants)
Faible	0,3	0,8	5,4	1,0
Intermédiaire – tranche inférieure	0,7	1,7	4,0	1,0
Intermédiaire – tranche supérieure	1,9	3,4	5,9	3,8
Elevé	3,0	8,9	12,6	4,1

<sup>a</sup> Les médecins incluent les médecins généralistes et spécialistes. Données de l’année 2013.

<sup>b</sup> Les infirmières et les sages-femmes comprennent les infirmières professionnelles, les sages-femmes professionnelles, les infirmières auxiliaires, les infirmières auxiliaires, les infirmières inscrites, les sages-femmes inscrites et le personnel associé, tels que les infirmières dentaires et les infirmières spécialisées en soins de première ligne. Données de l’année 2013.

<sup>c</sup> Les agents de santé communautaires comprennent divers types d’aides à la santé communautaires, dont beaucoup ont des titres professionnels spécifiques à chaque pays, tels que responsables de la santé communautaires, agents d’éducation sanitaire communautaires, agents de santé familiale, visiteuses de santé et agents de vulgarisation sanitaire. Données de l’année 2016.

<sup>d</sup> Concernant le nombre de lits d’hôpitaux, les données à la dernière date disponible pour chaque catégorie de pays ont été utilisées (1990 – 2013).

Source : (World Bank, 2018)

Concernant leur niveau d'équipement et de ressources, les structures de santé ont souffert de la crise des finances publiques décrite plus haut. De manière générale, les PRFI manquent de matériel de base pour garantir la qualité et la sécurité des soins ainsi que le fonctionnement continu des infrastructures de santé : matériel de stérilisation, gants, électricité, eau courante, etc. (Cronk & Bartram, 2018; Meara et al., 2015). Les PRFI font aussi face à des déficits d'outils médicaux de base – stéthoscope, thermomètre, tensiomètre, réactifs pour les tests diagnostic, etc. (Kieny et al., 2018; Zhang et al., 2016; Sayed et al., 2018; Wilson et al., 2018) – et de médicaments (Acosta, Vanegas, Rovira, Godman, & Bochenek, 2019). De plus, une partie de ces équipements ne sont pas fonctionnels, principalement par manque de filières de maintenance (Howitt et al., 2012; Perry & Malkin, 2011).

Ce manque de ressources, humaines comme matérielles, se répercutent sur la qualité des soins, et leur adéquation aux besoins des usagers (Kruk et al., 2018; Macarayan et al., 2018; O'Neill, Takane, Sheffel, Abou-Zahr, & Boerma, 2013), entraînant une perte de confiance de la part de ces derniers envers les infrastructures de santé et, par conséquent, un faible recours à ces dernières.

Par ailleurs, ces ressources en santé sont souvent fragmentées et distribuées de manière très inégale au niveau national, au détriment des zones rurales. Bien que de nombreux PRFI aient, au fur et à mesure des revirements politiques évoqués au paragraphe précédent, adopté une organisation sanitaire en partie décentralisée<sup>29</sup>, une grande partie de leurs populations vit éloignée des centres de santé, par la distance ou le temps nécessaire au trajet (Knowlton et al., 2017; Macarayan et al., 2018). Or le manque d'accessibilité géographique aux infrastructures de santé, souvent étudiée à travers le cas de la disponibilité des soins obstétricaux et pédiatriques, a été identifiée comme un facteur limitant du recours aux soins dans les PRFI (Gabrysch & Campbell, 2009; Karra, Fink, & Canning, 2017; Tegegne, Chojenta, Loxton, Smith, & Kibret, 2018). En plus de la distance, les structures rurales ont souvent encore moins de moyens, techniques comme humains, que les hôpitaux centraux. En 2015, l'Organisation internationale du travail, une agence spécialisée de l'ONU, a estimé qu'au niveau mondial, seul 23% des professionnels de santé exercent dans des zones rurales alors qu'environ 50% de la population mondiale y vit. Cela représente un déficit en professionnels de santé d'environ 7 millions de professionnels dans les zones rurales, contre 3 millions dans les zones urbaines (Scheil-Adlung, 2015). Cette même situation se retrouve dans les PRFI (Dussault & Franceschini, 2006). Cependant, l'urbanisation – normalement associée à l'amélioration des indicateurs du niveau de santé des populations – croissante de ces derniers fait apparaître, ou renforce selon les cas, en raison de sa

---

<sup>29</sup> La plupart des PRFI possèdent ainsi une carte sanitaire reposant sur la découpe du territoire en districts) au sein desquels les infrastructures s'organisent de manière pyramidale avec, à la base, un réseau de centres de santé communautaires, puis, à l'échelon intermédiaire, des hôpitaux régionaux (ou de district), et enfin, au sommet, des hôpitaux de référence, se trouvant à l'échelle régionale ou nationale selon les pays. Le degré d'autonomie octroyé aux échelons régionaux et communautaires varie en fonction des pays.

rapidité et de son manque de planification, de nouvelles inégalités d'accès aux soins au sein même de leurs métropoles (Joseph, Silva, Barros, & Victora, 2018).

### ***c) Infection par le virus de l'hépatite C : quelles données dans les PRFI ?***

En raison de leurs faibles ressources en santé, les systèmes de santé des PRFI sont peu adaptés à la mise en place de programmes de surveillance. Or disposer de données épidémiologiques est essentiel à la conception d'interventions de santé publique ainsi qu'à leur optimisation en fonction des caractéristiques du contexte donné. Les stratégies de dépistage du VHC mises en place n'ont pas été les mêmes en Egypte, où l'épidémie de VHC touche toute la population, et en Australie où elle concerne surtout les usagers de drogues. Au-delà d'être délétère à la conception même d'interventions en santé, l'absence de données de référence sur l'étendue d'une épidémie représente un obstacle à la prise d'engagements opérationnels la concernant par les gouvernements. En effet, le contexte actuel de restrictions budgétaires induit une hiérarchisation de plus en plus sélective des priorités de santé en fonction de leur poids épidémiologique au niveau du pays. L'évaluation de l'ampleur de l'épidémie permet par ailleurs l'estimation des objectifs en santé à atteindre, à plus ou moins long terme, ainsi que des besoins en ressources en santé nécessaires à leur réalisation. Dans le cas de l'Australie, cela a représenté un avantage lors des négociations avec les firmes pharmaceutiques pour le prix des AAD (voir §II.2.c). Disposer d'un système de veille sanitaire permet en outre d'évaluer l'avancement d'un programme par rapport aux objectifs fixés et de l'adapter si besoin est. L'Islande et la ville d'Athènes ont ainsi mis en place un système de registre permettant de mesurer le taux de mise sous traitement ; ces derniers leur ont permis d'évaluer l'impact de leurs programmes et ainsi d'améliorer la rétention dans le système de soins des patients diagnostiqués au fur et à mesure des ajustements apportés au programme sur la base des informations recueillies (Popping et al., 2019).

Malgré leur importance, peu de PRFI disposent d'un système permettant de collecter et d'analyser les données en santé provenant de leurs systèmes de santé : en 2017, tous les pays à revenu faible et les deux tiers des pays à revenu intermédiaire membres de l'OMS (soit environ la moitié de ces derniers) ne possédaient pas de systèmes d'enregistrement des décès et de leurs causes ou, le cas échéant, ne disposaient que de données de très faible qualité (WHO, 2019b). L'hépatite C ne fait pas exception ; peu de données concernant cette épidémie sont disponibles dans les PRFI. Une enquête de l'OMS a montré que, parmi les 135 pays répondants, seuls 33% des pays à revenu faible et 39% de ceux à revenus intermédiaires disposaient de données de prévalence de l'infection par le VHC (Smith et al., 2019). Le pourcentage de pays possédant une estimation de leur taux d'incidence de l'infection par le VHC ou de couverture de chaque étape de la cascade de soins ne dépassait pas 30%, avec pour certaines étapes un pourcentage inférieur à 10%. En incluant le diagnostic de l'infection par le VHC

dans leurs enquêtes démographiques de santé<sup>30</sup>, le Burkina Faso et le Cameroun ont pu, à moindre coût, en partie combler leur manque de données (Meda et al., 2018; Njouom et al., 2018). Ces études ont montré que la répartition de l'infection par le VHC pouvait être très disparate au sein d'un même pays. Raffiner l'échelle géographique d'obtention des données épidémiologiques relatives à l'infection par le VHC semble donc primordial pour permettre la calibration des politiques de santé la concernant. En-dehors de ces pays, le manque de données précédemment évoqué demeure. Ce manque de données résulte en partie des faibles ressources financières que les PRFI peuvent allouer à la réalisation d'études épidémiologiques étant donné le manque de stabilité et de flexibilité de leur budget en santé évoqué dans la partie précédente (cf §II.3.c). Par conséquent, le peu d'études disponibles sont souvent restreintes à des populations particulières (donneurs de sang, patients atteints par le VIH, etc) et à de faibles effectifs ne permettant pas une estimation précise des indicateurs épidémiologiques ni leur généralisation, comme c'est le cas en Afrique sub-saharienne par exemple (Riou et al., 2016; Sonderup et al., 2017). Par ailleurs, les connaissances de l'hépatite C chez les populations de ces pays et les professionnels de santé restent parcellaires (Shimakawa et al., 2017), freinant le recours spontané au diagnostic du VHC ou sa prescription.

Pour résumer, de nombreux PRFI font actuellement face d'une part à un manque de données épidémiologiques concernant l'hépatite C – ce qui représente un frein à la conception de politiques de prise en charge ou de prévention – et, d'autre part, à un manque chronique de personnel médical et d'infrastructures en santé, en particulier dans les milieux décentralisés. Dans ce contexte, la simplification de la cascade de soins de l'hépatite C permise par les AAD représente ici un avantage car elle permet de confier la prise en charge à un personnel formé à minima, comme les agents de santé communautaires exerçant dans les centres de santé périphériques par exemple. Ce type de protocoles nécessite toutefois l'usage d'outils virologiques simples d'utilisation et transportables, afin d'effectuer les quelques examens encore nécessaires (diagnostic et évaluation de la RVS). Or nous allons voir que les outils de référence pour le diagnostic et le suivi de l'hépatite C chronique ne sont pas adaptés à une utilisation décentralisée.

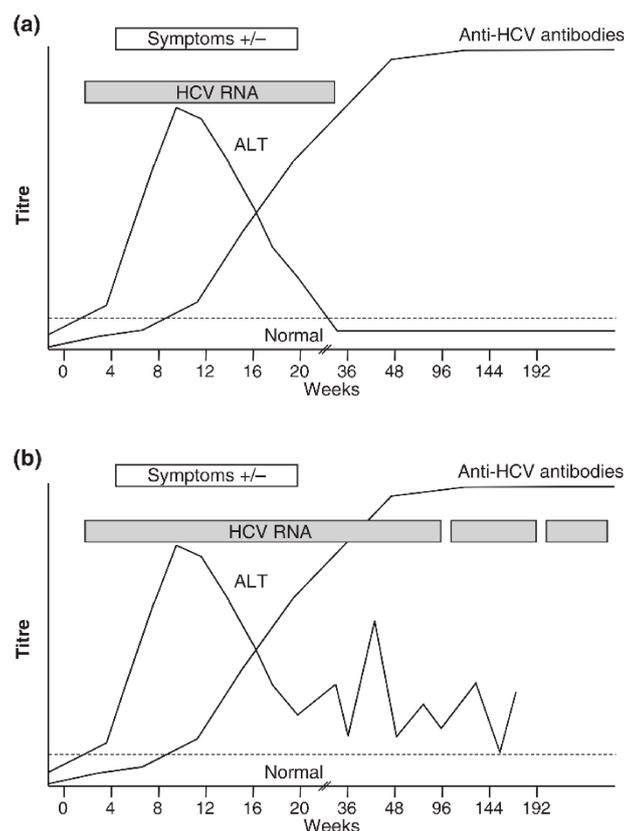
### **3. Outils virologiques de référence pour le diagnostic de l'hépatite C : des méthodes peu adaptées aux pays aux faibles ressources en santé**

On distingue aujourd'hui trois marqueurs de l'infection par le VHC : les anticorps anti-VHC, l'ARN du VHC et l'antigène de capside du VHC (ce dernier cas sera traité dans la partie suivante §IV.1.). Les

---

<sup>30</sup> Une enquête démographique de santé est une étude systématique de certaines personnes ou groupe de personnes (ménage) appartenant à une population, qui sert généralement à déduire les caractéristiques ou les tendances démographiques d'un segment plus large ou de toute la population (INED, 2019).

anticorps anti-VHC sont produits par le système immunitaire en réaction à l'infection par le VHC ; il est possible de les détecter entre 2 et 3 mois après l'infection par le VHC (**Figure 6**) (S. Chevaliez, 2011). Le laps de temps entre ces deux phénomènes est appelé « fenêtre de séroconversion » ou « fenêtre sérologique ». Au bout de 6 mois, le virus peut être naturellement éliminé par le système immunitaire de la personne infectée. Dans ce cas, les anticorps anti-VHC restent présents dans le corps mais n'ont pas d'activité protectrice en cas de nouvelle infection. En revanche, l'ARN du VHC, qui lui peut être mesuré 1 à 2 semaines après l'infection par le virus, disparaît en cas d'élimination de ce dernier. Les délais minimums de détection de ces marqueurs dépendent des seuils de détection des techniques utilisées et des seuils de décision fixés pour discriminer les personnes porteuses du marqueur étudié de celles ne le portant pas (sur la **Figure 6**, ce seuil est représenté par la ligne « normal »). Une personne dont l'infection par le VHC n'est pas devenue chronique possèdera donc des anticorps anti-VHC positif mais pas d'ARN du VHC. Les personnes chroniquement infectées disposent quant à elles des deux marqueurs et celles ne l'ayant jamais été n'ont aucun des deux.



**Figure 6 : Cinétique des marqueurs virologiques de l'infection par le VHC lors d'une infection aiguë (A) ou chronique (B)**

ALT, alanine aminotransferase; HCV, hepatitis C virus; RNA, ribonucleic acid.

Source: S. Chevaliez, 2011

L'actuelle procédure de référence pour le diagnostic de l'hépatite C comporte deux étapes : la détection des anticorps anti-VHC suivie, chez les personnes pour lesquelles ce test est positif, par la recherche d'ARN du VHC afin de confirmer la présence d'une infection active par le virus. La prévalence de l'hépatite C en population générale est souvent faible ; cette procédure en deux étapes a donc été adoptée afin d'éviter les coûts inutiles qu'engendrerait la réalisation d'un test ARN, au coût bien plus élevé que le test des anticorps, chez les nombreuses personnes non infectées chroniquement ou n'ayant jamais été infectées. L'évaluation de la RVS se fait elle aussi par la mesure de l'ARN du VHC.

La détection des anticorps anti-VHC repose sur des techniques de dosages immunologiques, les plus utilisées par les tests actuellement commercialisés étant de type ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) ou CMIA (*chemiluminescent magnetic microparticle immunoassay*). Les performances analytiques de ces tests sont élevées ; dans une méta-analyse récente, les tests ELISA et CMIA avaient respectivement une sensibilité de 95,0% (95% IC : 94,0-96,0%) et 97,0% (95% IC : 94,0-98,0%) pour une spécificité de 99,0% (95% IC : 99,0-99,0%) et 100,0% (95% IC : 99,0-100,0%), respectivement (Vázquez-Morón et al., 2019). La détection et la quantification de l'ARN du VHC en laboratoire reposent quant à elles sur des tests dits moléculaires. Les plus répandus parmi ceux actuellement commercialisés pour le diagnostic du VHC — c'est-à-dire les tests COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV de Roche (Pleasanton, CA), Real-Time HCV d'Abbott (Chicago, IL), et Versant HCV RNA de Siemens (Tarrytown, NY) — utilisent la technique de RT-PCR (*real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction*) comme méthode d'amplification de l'ARN. Avec une limite de détection inférieure à 15 unités internationales (UI)/mL, ces tests respectent les recommandations de l'EASL<sup>31</sup> (EASL, 2018). Autre test communément utilisé avec une sensibilité analytique respectant ce critère, le test Aptima HCV Quant Dx (Hologic, Inc., San Diego, CA, USA) utilise quant à lui une technique de *real-time transcription-mediated amplification* (TMA) pour amplifier l'ARN (Schalasta, Speicher, Börner, & Enders, 2016).

Les tests susmentionnés, sérologiques comme moléculaires, présentent l'avantage d'exister sous forme de kits pouvant être utilisés sur des plateformes automatisées de préparation et d'analyse, ce qui permet de réduire drastiquement le temps de manipulation des techniciens de laboratoire. Par ailleurs, étant donné la grande capacité de chargement de ces plateformes, cette automatisation permet de traiter un grand nombre d'échantillons ; leur utilisation est donc adaptée à la mise en place

---

<sup>31</sup> Cependant, dans le cas où de tels tests seraient indisponibles ou inutilisables de par leur manque d'adéquation aux conditions du contexte d'utilisation, comme dans les PED ou les populations marginalisées des pays du Nord, l'EASL considère comme suffisant d'utiliser des tests de détection de l'ARN du VHC qualitatifs avec une limite de détection inférieure ou égale à 1000 UI/mL.

d'un dépistage à grande échelle. Enfin, les performances analytiques de ces tests ont été largement étudiées et validées ; ces outils sont donc considérés comme sûrs.

Cependant, malgré les avantages de ces techniques, elles cristallisent les limites des systèmes de santé des PRFI et représentent donc, dans ces pays, un frein au diagnostic du VHC. En effet, l'utilisation de ces techniques requiert un personnel hautement qualifié et des équipements à la technologie avancée et chère. Comme expliqué au paragraphe III.2.b), les infrastructures disposant de ces éléments ne sont souvent présentes que dans les métropoles. Par ailleurs, ces examens s'effectuent traditionnellement sur des échantillons de sérum ou de plasma obtenus par centrifugation à partir d'un prélèvement veineux. Or ce type de prélèvements doit être conservé à basse température afin d'éviter la dégradation des biomarqueurs, en particulier pour les acides nucléiques. Leur transport depuis les zones rurales jusqu'aux laboratoires centraux nécessite donc la mise en œuvre d'un circuit de transport réfrigéré, difficilement réalisable dans les PRFI au vu des infrastructures routières disponibles et du coût qu'engendrerait la mise en œuvre d'un tel système. Il revient donc au patient de se déplacer jusqu'au centre de prélèvement. Ces techniques ayant un temps de résultat de plusieurs heures, voire jours s'il faut attendre d'atteindre la charge maximale de chargement de l'automate afin de rentabiliser les coûts, les deux tests ne peuvent être effectués le même jour. Il peut donc arriver que le patient ait à se déplacer jusqu'à trois fois : pour le test de dépistage, celui de diagnostic et enfin l'annonce des résultats avec la mise en relation avec un médecin. Le temps nécessaire à un tel déplacement, son coût ainsi que celui des tests en eux-mêmes (30 à 200\$), en particulier celui de la charge virale qui dépasse souvent le salaire minimum des PRFI, rendent ces examens inabordable pour une grande partie de leur population.<sup>32</sup> Par ailleurs, la nécessité d'effectuer plusieurs visites avant d'obtenir le résultat final du diagnostic ainsi que le manque de proximité des infrastructures de soins diminuent d'une part le nombre de personnes allant jusqu'au bout de la procédure diagnostique et, d'autre part, la rétention des personnes diagnostiquées dans le système de soins.

Plusieurs défis restent donc à relever pour améliorer le diagnostic de l'hépatite C dans les PRFI : sa décentralisation afin de le rendre réalisable même dans des contextes avec peu de ressources en santé, sa réalisation en une seule visite afin de maximiser la rétention dans le système de soins des personnes diagnostiquées et enfin la baisse de son prix. Etant donnée l'inadéquation entre les méthodes de référence pour le diagnostic du VHC et ces objectifs, trouver des outils alternatifs apparaît comme nécessaire depuis plusieurs années (Applegate, Fajardo, & Sacks, 2018). Les outils considérés actuellement comme de potentielles solutions à ces défis sont présentés dans la partie suivante.

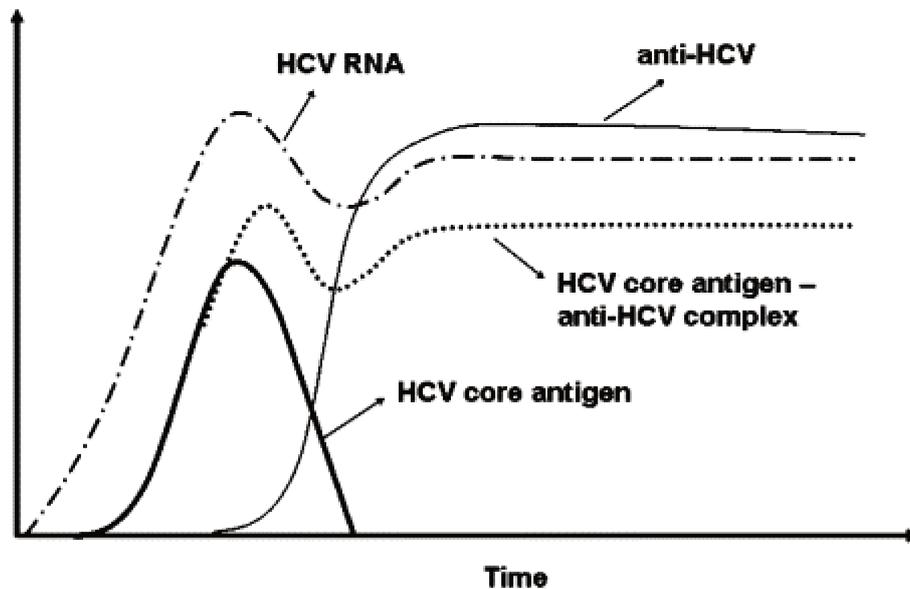
---

<sup>32</sup> Ces prérequis financiers et logistiques représentent aussi une barrière à l'usage de ces techniques pour le dépistage des populations marginalisées et précaires des pays à hauts revenus dont l'accès aux soins est structurellement restreint.

#### IV. Outils diagnostiques alternatifs aux techniques de référence actuellement disponibles

##### 1. Un marqueur alternatif de la réplication virale : l'antigène de capside du VHC

L'antigène de capside du VHC (AgC) est un peptide relâché dans le sang par les cellules infectées lors de l'assemblage du virus. Etant donnée la corrélation de sa cinétique avec celle de l'ARN du VHC (**Figure 7**), ce marqueur a été rapidement pressenti comme un potentiel substitut de l'ARN du VHC en tant que marqueur de la réplication du VHC (Seme, Poljak, Babic, Mocilnik, & Vince, 2005).



**Figure 7 : Cinétique des marqueurs virologiques de l'infection par le VHC lors d'une infection chronique**

HCV, hepatitis C virus; RNA, ribonucleic acid.

La cinétique de l'AgC comporte deux phases, avant et après l'apparition des anticorps anti-VHC. Lorsque ces derniers apparaissent, l'AgC, alors présent sous forme libre dans le sang des personnes, se combine à ces anticorps pour former un complexe immun.

Source: Seme, Poljak, Babic, Mocilnik, & Vince, 2005

Sa détection repose sur une technique immuno-enzymatique, bien plus simple à réaliser que celle de l'ARN du VHC. Dans une récente méta-analyse cherchant à évaluer les performances diagnostiques des tests AgC actuellement disponibles par rapport à celles des tests ARN, le test AgC d'Abbott, qui est à l'heure actuelle le test AgC ayant été le plus étudié, avait une sensibilité et une spécificité de 93,4% (95% IC : 90,1-96,4%) et 98.8% (95% IC : 97,4-99,5%) (Freiman et al., 2016). Pour deux des autres tests inclus dans cette analyse, trop peu d'études étaient disponibles pour mener une évaluation de leurs performances. Les autres tests ayant pu être évalués ont montré des performances très variables ; cependant les auteurs soulignent que le manque de qualité des études prises en compte dans la méta-analyse a pu biaiser leurs résultats. Au vu de ses performances, et ce malgré une sensibilité légèrement plus faible que celle des tests ARN, l'utilisation de l'AgC pour le diagnostic de l'hépatite C a été intégrée

aux recommandations émises par l’OMS et l’Association européenne pour l’étude du foie (EASL), en particulier pour les contextes où les ressources en santé sont limitées et ne permettent pas d’effectuer de tests ARN (EASL, 2018; WHO, 2017c).

En effet, les tests de quantification de l’AgC coûtent actuellement entre 7 et 45 euros, soit jusqu’à 10 fois moins qu’un test ARN quantitatif mais environ le même prix que les tests ARN qualitatifs (WHO, 2017c). Plusieurs études, menées dans des pays à revenu intermédiaire ou élevé, ont montré que remplacer la détection de l’ARN par celle de l’AgC pour confirmer la présence d’une infection active serait coût-efficace par rapport à l’algorithme actuel (Chapko et al., 2015; Jülicher & Galli, 2018). Des études économiques doivent être mise en place pour valider ce résultat dans le contexte des PRFI, où le facteur économique est à fortiori une barrière majeure au développement de programme de diagnostic de l’hépatite C.

L’utilisation de l’AgC pour l’évaluation de la RVS reste quant à elle encore discutée ; l’EASL recommande son emploi 24 semaines après la fin du traitement alors que l’OMS juge les preuves disponibles comme insuffisantes pour le recommander (EASL, 2018; WHO, 2017c). La limite inférieure de détection de ces tests a été estimée à 500-3000 IU/mL, contre environ 25 IU/mL pour les tests de détection de l’ARN du VHC en laboratoire, ce qui pourrait mener à des résultats faussement négatifs chez les personnes présentant un rebond virologique. Cependant, la plupart des patients en échec thérapeutique présente une charge virale bien plus élevée que cette limite après le traitement et devrait donc pouvoir être détectés par ce test. Plusieurs études ont d’ailleurs montré une sensibilité et spécificité de 100% pour l’évaluation de la RVS par ce dernier (Stéphane Chevaliez et al., 2016; Lamoury et al., 2017) ; il faut cependant noté les faibles effectifs de patients ayant rechuté présents ces études.

La détection de l’AgC représente un pas vers la simplification ainsi que la baisse du coût du processus de diagnostic du VHC. Cependant, elle nécessite le même type d’infrastructure que les techniques de référence et ne peut donc, à elle seule, constituer à l’heure actuelle une réponse au problème de la centralisation des capacités diagnostiques dans les PRFI ou au manque d’accès au diagnostic des populations marginalisées dans les pays développés.

## **2. Le prélèvement sur papier buvard : comment amener le patient au laboratoire**

Le prélèvement sur papier buvard, ou « dried blood spot » (DBS) en anglais, permet la conservation d’échantillons de sang sous forme séchée qui peuvent alors être envoyés ou transportés sans système de réfrigération jusqu’à un laboratoire central où ils peuvent ensuite être analysés ou stockés sur le long terme à -20°C. Le prélèvement sur DBS permet la conservation de sang veineux mais aussi de sang capillaire prélevé au bout du doigt du patient. Dans ce dernier cas, la facilité du prélèvement permet

de déléguer sa réalisation à un personnel n'appartenant pas au corps médical, tels que les travailleurs de santé communautaires, et de mettre en place des stratégies de dépistage reposant sur les structures de santé primaires plutôt que sur les centres de référence. De plus, en évitant la ponction veineuse, l'usage de papier buvard représente un mode de prélèvement alternatif intéressant dans les cas où le caractère invasif de la phlébotomie peut être délétère, chez les nourrissons ou les injecteurs de drogue par exemple. La plupart des cartes de papier buvard permettent de collecter simultanément plusieurs échantillons chez le même patient. En cas de test positif pour les anticorps anti-VHC, il est donc possible d'utiliser la même série de prélèvements pour confirmer le diagnostic et ainsi de réduire le processus à une seule visite. Enfin, bien que les échantillons sur papier buvard nécessitent un protocole spécifique de pré-extraction, ils peuvent être analysés avec les mêmes tests que ceux utilisés pour les échantillons de sérum ou de plasma. La plupart des entreprises fournissant ces tests ont d'ailleurs mis au point des kits spécifiques de préparation pour DBS, facilitant ainsi leur intégration dans la routine d'un laboratoire de virologie.

Il a été observé que, bien que corrélés, les niveaux d'ARN VHC mesurés sur DBS étaient moins élevés que ceux détectés sur sérum (Soulie et al., 2016). Deux conséquences à cela : l'utilisation des tests ARN sur DBS n'est pour le moment pas adaptée à un usage quantitatif et la mise au point de nouveaux seuils de décision est nécessaire afin de garantir leur fiabilité en termes de diagnostic. Cependant, les AAD permettent de se limiter à un suivi qualitatif de la réponse virologique et la limite de détection estimée des tests ARN sur DBS est comprise entre 150 à 2500 UI/mL (Lange, Roberts, et al., 2017), c'est-à-dire une valeur bien inférieure aux charges virales observées chez les patients avant traitement; cette limite technique devrait donc avoir peu d'impact sur l'utilité clinique des DBS dans la prise en charge du VHC. La sensibilité et de la spécificité de ces tests sur DBS obtenues dans une récente méta-analyse étaient d'ailleurs bonnes, les deux étant estimées à 98% (95% IC : 95-99%) (Lange, Roberts, et al., 2017). Une autre méta-analyse conduite par la même équipe a montré que les performances diagnostiques des tests de détection des anticorps anti-VHC étaient similaires à celles obtenues sur sérum ou plasma (Lange, Cohn, et al., 2017). Enfin, bien que les estimations varient en fonction des études, la détection de l'antigène de capsid du VHC semble avoir une moins bonne sensibilité sur DBS que sur échantillon de sang total avec des estimations comprises entre 64,1 et 88,6% (Lamoury et al., 2018; Soulie et al., 2016). L'utilisation de cette technique dans le cadre de stratégies reposant sur la collecte d'échantillons sur papier buvard n'est donc pas recommandée.

Cette incertitude concernant la sensibilité rend difficile l'utilisation de tests de détection de l'AgC sur DBS pour évaluer la RVS. De la même manière que la limite de détection légèrement élevée des tests AgC sur sérum ne pose théoriquement pas de problème pour servir à évaluer la RVS, étant donné les niveaux de charge virale retrouvés chez les patients qui sont en échec de traitement, la limite de détection des tests ARN sur DBS évoquée plus haut ne devrait pas constituer une limite à leur

utilisation dans ce même but ; de futures études doivent cependant être menées pour valider cette hypothèse.

Concernant le diagnostic, des études menées auprès d'usagers de drogues et de populations carcérales en Grande Bretagne ont montré que l'utilisation de DBS permettait d'augmenter le taux de diagnostic du VHC dans ces populations (Coats & Dillon, 2015). Quelques études ont montré l'efficacité des DBS pour le dépistage des hépatites C et B dans les PRFI, bien que l'absence de procédés automatisés pour leur utilisation ait été soulevée comme un potentiel obstacle à leur mise en œuvre dans ces pays (Stéphane Chevaliez & Pawlotsky, 2018).

L'utilisation de DBS permet de relier facilement les régions périphériques aux laboratoires centralisés tout en limitant le nombre de prélèvements. Cependant, le délai de transport et de réalisation des analyses en laboratoire ne permet pas de communiquer au patient le résultat des tests sur DBS le jour-même du prélèvement. Les stratégies reposant sur leur utilisation doivent donc être accompagnées de mesures afin de garantir la rétention dans le système des soins des personnes diagnostiquées malgré le délai entre le processus de diagnostic et l'annonce de ce dernier.

### **3. Tests « point-of-care » (POC) : comment amener le laboratoire auprès du patient**

Les tests dits « point-of-care » (POC) sont des appareils portatifs permettant d'effectuer des analyses biologiques de manière délocalisée, dans des centres de santé périphériques ou au chevet même du patient. Afin de réduire au maximum la formation nécessaire à leur utilisation, ces tests sont le plus souvent prévus pour être effectués sur des échantillons de sang capillaire ou de salive. Le critère *ASSURED* (*Affordable, Sensitive, Specific, User-friendly, Rapid and robust, Equipment-free and Deliverable to end-user*) a été développé par l'OMS afin d'évaluer l'adéquation de ces tests aux caractéristiques des environnements aux ressources en santé restreintes. Selon ce critère, un test POC devrait être peu coûteux, précis, simple à utiliser et à interpréter, rapide, stable dans des conditions extrêmes, ne nécessiter aucun ou peu de matériel ancillaire et être culturellement acceptable.

De nombreux tests sur carte ou bandelettes existent maintenant depuis plusieurs années pour la détection des anticorps anti-VHC. Ces tests présentent l'avantage de ne pas nécessiter de source d'énergie, leur fonctionnement étant purement mécanique, et de pouvoir fournir en peu de temps (5 à 40 minutes) un résultat qualitatif, le plus souvent colorimétrique et donc extrêmement simple à interpréter. Une récente méta-analyse a estimé la sensibilité et la spécificité des principaux tests POC actuellement disponibles pour la détection des anticorps anti-VHC à 98% (95% IC : 98-100%) et 100% (95% IC : 100-100%) (Tang et al., 2017). Dans cette même étude, la sensibilité des tests salivaires était légèrement plus faible (94%, 95%IC : 93-96%) que celle des tests sanguins. Leur spécificité en revanche était similaire à celle de ces derniers (100% (95% IC 100-100%). Au vu de leurs performances, leur faible

coût et leur simplicité d'usage, leur utilisation est maintenant recommandée par l'OMS et l'EASL pour le dépistage de l'hépatite C, en particulier dans les régions périphériques ou les populations difficiles à atteindre (EASL, 2018; WHO, 2017c).

Ça n'est que récemment que des tests POC capable de détecter l'ARN du VHC ont été mis au point. Le premier à avoir été évalué et mis sur le marché est le test de charge virale VHC développé pour la plateforme POC GeneXpert (Cepheid, Sunnyvale, CA). D'abord seulement disponible pour une utilisation sur échantillon de sang veineux, ce test a récemment été adapté pour pouvoir être effectué sur un prélèvement de sang capillaire. Les deux versions se présentent sous la forme d'une cartouche dans laquelle est déposé l'échantillon avant d'être insérée dans la plateforme qui effectue l'analyse de manière automatisée. Ce système fermé permet de réduire au maximum le risque de contamination de l'échantillon ainsi que le niveau de formation requis afin de pouvoir l'effectuer. La plateforme GeneXpert se décline en plusieurs modèles dont la taille varie en fonction du nombre de modules d'analyse disponible (un module correspondant à l'emplacement d'une cartouche). Chaque module peut fonctionner de manière indépendante, permettant l'analyse simultanée de différents échantillons ainsi que l'utilisation de tests visant différents marqueurs sur une même plateforme. Cependant, son besoin d'un apport continu en électricité et sa taille (au minimum 30 cm de haut) restreint sa mise en place à des régions avec un minimum d'infrastructures. Une version avec batterie rechargeable est cependant actuellement en cours de développement (GeneXpert Omni). Les deux versions de ce test (celle pour une utilisation sur sang veineux et celle prévue pour l'analyse de sang capillaire) ont montré des performances similaires à celles des techniques de référence de laboratoire pour le diagnostic de l'hépatite C (Grebely, Lamoury, et al., 2017; E. Gupta, Agarwala, Kumar, Maiwall, & Sarin, 2017). Avec une limite de détection (40 IU/mL) elle aussi, proche de celle de ces dernières, l'utilisation du test GeneXpert pour l'évaluation de la RVS devrait entraîner peu de faux négatifs. Les premières études ayant évalué les performances du GeneXpert dans cette optique-là ont d'ailleurs obtenu d'excellents résultats (Calvaruso et al., 2018; E. Gupta et al., 2017).

Autre test POC développé pour la détection de l'ARN du VHC, le test Genedrive (Genedrive Diagnostics, Manchester, UK) repose lui aussi sur l'utilisation d'une plateforme d'analyse portative et automatisée dans laquelle s'insère une cartouche après le dépôt de l'échantillon dans cette dernière. Cependant, il ne peut être utilisé qu'avec des échantillons de plasma, ce qui implique l'ajout d'une étape de centrifugation de l'échantillon avant analyse et réduit son potentiel de décentralisation. En revanche, avec une taille de 18 centimètres, un poids inférieur à 600 grammes et la présence d'une batterie intégrée rechargeable, la plateforme Genedrive peut être transportée même dans les zones les plus excentrées. Ayant été lancé plus tardivement que le test VHC sur GeneXpert, moins de données sont disponibles concernant les performances du test Genedrive que pour ce dernier. Cependant, une première étude réalisée sur plus de 1000 individus a estimé la sensibilité et la spécificité de ce test à

98.8% et 99.2% (Llibre et al., 2018). A ce jour, aucune étude n'a encore été menée pour évaluer les performances de ce test pour l'évaluation de la RVS. Sa limite de détection ayant été estimée à 2 362 IU/mL (95% IC : 1 966 – 2 788), on peut cependant supposer, sur la même base de raisonnement que pour les méthodes de laboratoire sur DBS aux limites de détection plus élevées que leurs versions sur sérum, que cet appareil permettrait l'identification de la plupart des patients en échec thérapeutique.

Molbio Diagnostics a très récemment lancé la commercialisation d'un test de mesure de la charge virale sur sa plateforme POC Truenat. Le lancement de ce test datant d'octobre 2019, aucune donnée concernant ses performances n'est encore disponible (Molbio Diagnostics, 2019). A notre connaissance, aucun autre test POC de ce type n'est actuellement commercialisé.

Le temps d'analyse par échantillon est de 105 minutes pour le test GeneXpert et de 90 minutes pour celui de Genedrive. Couplés à un test POC de recherche des anticorps anti-VHC, ces tests permettent donc la réalisation du processus complet de diagnostic du VHC en 2 heures environ. L'utilisation du Genexpert dans plusieurs PRFI a permis de réduire le délai de mise sous traitement (Boehme et al., 2011). Malgré cette efficacité opérationnelle, le coût unitaire de ces tests POC, bien que moins élevé que pour les tests ARN en laboratoire (12,35-17,10\$ pour le test GeneXpert, 25-35\$ pour le test Genedrive) risque de représenter une barrière économique à leur déploiement dans les PRFI. Par ailleurs, chacune de ces plateformes a un coût substantiel : entre 11 530 et 71 000\$ selon le nombre de modules voulu pour la première, 4 153\$ pour la seconde. (Médecins Sans Frontières, 2017) La plateforme GeneXpert présente cependant l'avantage d'être déjà utilisée dans de nombreux PRFI dans le cadre du diagnostic d'autres maladies, en particulier la tuberculose. Mettre en œuvre une stratégie de diagnostic reposant sur son utilisation pourrait donc nécessiter un investissement initial moindre que pour d'autres outils. En revanche, les cartouches GeneXpert contiennent des produits toxiques qui rendent nécessaire leur incinération à plus de 850°C ; développer un circuit adapté d'élimination de ces déchets dans les PRFI pourrait aussi entraîner un investissement conséquent. Les cartouches Genedrive ne contenant pas de produits toxiques, elles sont plus simples à traiter une fois utilisées.

Le développement d'un test POC permettant la détection de l'AgC a été annoncé par l'entreprise Daktari en 2015 mais a depuis été abandonné. La détection de l'AgC reposant sur une technique immuno-enzymatique, un tel outil devrait se rapprocher des tests POC de détection des anticorps anti-VHC et, par conséquent, avoir un coût plus abordable que ceux des tests de détection de l'ARN du VHC, en particulier si un test qualitatif est développé. Si un coût assez bas est atteint, et bien sûr si l'outil développé est assez performant, un tel test pourrait permettre la mise en place de stratégies en une étape et ainsi de simplifier au maximum le processus de diagnostic du VHC.

Les tests POC actuellement disponibles pour la détection des anticorps anti-VHC correspondent aux critères édictés par l'OMS pour un usage en contexte délocalisé. Les nouvelles plateformes POC pour

la détection de l'ARN du VHC, quant à elles, s'en approchent mais leur coût ou certaines de leurs caractéristiques techniques pourraient limiter leur potentiel de décentralisation, en particulier dans les PRFI.

En conclusion, à l'heure actuelle, l'enjeu principal concernant le diagnostic et le suivi de l'hépatite C est donc de rendre accessible la confirmation virémique en tout lieu. De nombreux outils alternatifs aux techniques de référence sont déjà disponibles ; leurs principales caractéristiques qui pourraient permettre de concrétiser cet objectif sont rassemblées dans le **Tableau 6**.

**Tableau 6 : caractéristiques des outils virologiques pouvant permettre la simplification, la délocalisation et la réduction du coût du diagnostic et du suivi de l'hépatite C**

	ARN du VHC			AgC du VHC	
	Test en laboratoire sur DBS	Test POC GeneXpert	Test POC Genedrive	Test en laboratoire sur sérum	Test en laboratoire sur DBS
<b>Décentralisation</b>	Zones périphériques	Centres de santé primaire	Zones périphériques	Non	Zones périphériques
<b>Type de prélèvement</b>	Sang capillaire au bout du doigt	Sang capillaire au bout du doigt	Plasma après centrifugation de sang veineux obtenu par ponction	Sang veineux par ponction	Sang capillaire au bout du doigt
<b>Formation requise</b>	Elevée	Minimale	Minimale	Elevée	Elevée
<b>Performances</b>					
Sensibilité pour le diagnostic (%)	98 <sup>a</sup>	95,5 <sup>b</sup>	98,8 <sup>c</sup>	93,4 <sup>d</sup>	64,1 – 88,6 <sup>e</sup>
Limite de détection (IU/mL)	>25	40	2362	500 - 3000	<i>Non disponible</i>
<b>Nombre de visites requises (hors annonce du diagnostic)</b>	1	1	1	2	1
<b>Délai d'obtention du diagnostic</b>	Plusieurs heures/jours	105 minutes	90 minutes	Plusieurs heures/jours	Plusieurs heures/jours
<b>Entrée dans le système de soins suite au diagnostic</b>	Besoin d'un dispositif pour la garantir	Potentiellement directe	Potentiellement directe	Besoin d'un dispositif pour la garantir	Besoin d'un dispositif pour la garantir
<b>Coût par test</b>	Quantitatif : 30 – 200\$ <sup>f</sup> Qualitatif : 43 – 51\$ <sup>f</sup> + prix du DBS (~3€)	12,35 – 17,10\$ <sup>g</sup>	25 – 35\$ <sup>g</sup>	7 – 45€ <sup>f</sup>	7 – 45€ <sup>f</sup> + prix du DBS (~3€)

Abréviations : ARN, acide ribonucléique ; VHC, virus de l'hépatite C ; AgC, antigène de capsid du VHC ; DBS, dried blood spot ; POC, point-of-care.

<sup>a</sup>Lange, Roberts, et al., 2017. <sup>b</sup>Grebely, Lamoury, et al., 2017. <sup>c</sup>Llibre et al., 2018. <sup>d</sup>Freiman et al., 2016. <sup>e</sup>Lamoury et al., 2018 ; Soulier et al., 2016. <sup>f</sup>WHO, 2017c. <sup>g</sup>Treatment Action Group, 2017.

---

## Objectifs de la thèse

---

Lorsque cette thèse a débuté, en septembre 2015, les AAD commençaient à devenir le nouveau standard thérapeutique pour la prise en charge de l'hépatite C. Les faiblesses de la cascade de soins, et en particulier le faible taux de diagnostic, commençaient alors à être soulignées comme un obstacle à la large diffusion de ces thérapies révolutionnaires, en particulier dans les PRFI. Devant les limites financières et matérielles liées à l'utilisation des outils de diagnostic de référence dans ces derniers, la question de l'identification d'outils et de stratégies alternatifs capables de dépasser ces limites tout en garantissant la qualité du diagnostic s'est alors posée. La thèse présentée ici s'est construite autour de cette problématique. Cette question recèle dans sa formulation même plusieurs dimensions ; y répondre, même partiellement, a donc nécessité de faire appel à plusieurs disciplines. Cela s'est traduit par la création de 3 axes de travail.

Le premier s'inscrit dans la question de la validité des outils diagnostiques pouvant potentiellement remplacer les outils de référence dans les PRFI. Son objectif était d'évaluer les performances diagnostiques du test de quantification de l'antigène de capsid du VHC d'Abbott sur une collection d'échantillons sanguins provenant de patients camerounais.

Le deuxième aborde la question du choix des outils de diagnostic de l'infection par le VHC à travers celle de leur rentabilité et de leur accessibilité financière. Il présente les résultats de deux analyses coût-efficacité visant à comparer différentes stratégies de diagnostic reposant sur une grande diversité d'outils diagnostiques dans deux contextes différents : d'une part la population d'usagers de drogue de Dakar (Sénégal) et, d'autre part, la population générale de 3 pays d'Afrique sub-saharienne.

Enfin, le dernier s'intéresse aux raisons de la faible présence d'outils adaptés à l'analyse moléculaire en contexte délocalisé, et donc utilisables dans les PRFI, sur le marché des tests diagnostiques, ainsi qu'aux défis techniques, mais aussi systémiques, sous-jacents au développement de tels outils. Cette partie repose sur une revue de la littérature décrivant comment de nombreuses innovations récentes, provenant de domaines variés (biologie, génétique, physique, etc.), pourraient apporter des réponses à ces défis. De cette revue sont ressorties certaines difficultés inhérentes à la mise en œuvre opérationnelle d'innovations diagnostiques destinées aux PRFI. Une note interdisciplinaire, réalisée dans le cadre du Réseau doctoral de l'EHESP, a permis de faire le parallèle entre les technologies identifiées dans cette revue et le concept « d'innovation frugale » dont les développements récents pourraient permettre d'apporter des réponses aux obstacles susmentionnés.

Avant de présenter les travaux mentionnés ci-dessus, nous expliciterons les différents concepts et méthodes utilisés dans ces derniers. Puis, les résultats de chaque axe seront présentés dans un chapitre différent. Lorsque ces résultats ont conduit à la publication d'un article scientifique, ils seront présentés sous cette forme. Ces résultats feront ensuite l'objet d'une synthèse. La problématique de

l'accès au diagnostic de l'infection par le VHC ayant évolué très rapidement au cours des 4 dernières années, cette partie aura aussi à cœur de replacer ces résultats dans le contexte de leur obtention et de préciser, autant que possible, leur signification à l'heure actuelle. Enfin, une dernière partie développera certains questionnements ouverts par les différents travaux présentés.

---

## Méthodes

---

### I. Évaluation des caractéristiques informationnelles d'un test de diagnostic

Le dépistage a pour objectif d'identifier parmi une population asymptomatique les individus ayant une forte probabilité d'être atteint par la maladie d'intérêt. Le diagnostic, quant à lui, vise à confirmer ou infirmer la présence de cette maladie chez les individus dépistés ou présentant des signes cliniques de la maladie en question. Ces deux phases peuvent reposer sur l'utilisation de tests biologiques permettant de détecter ou de quantifier un biomarqueur de la maladie recherchée (anticorps, agent pathogène, etc.). Le résultat de ces tests peut être qualitatif (binaire, ordinal) ou quantitatif.

Chaque test possède une certaine validité, c'est-à-dire une capacité à identifier correctement une maladie. En fonction de ses caractéristiques intrinsèques, un test va en effet produire un certain nombre de vrais positifs, faux positifs, vrais négatifs et faux négatifs. La qualité de l'information apportée par un test dépend de ces caractéristiques ; les connaître est donc nécessaire à l'évaluation de la qualité de l'information apportée par un test et de sa pertinence pour la prise de décision clinique.

L'évaluation des caractéristiques d'un test repose sur la comparaison des résultats du test évalué avec ceux d'un test de référence – c'est-à-dire un test permettant de déterminer, sans erreur, le statut d'un groupe de patients vis-à-vis de la maladie étudiée – dans une population représentative de celle d'application du test. Ces différents résultats permettent de construire un tableau de contingence indiquant la validité des résultats du test évalué (**Tableau 7**). Les tests permettant cette discrimination parfaite entre individus sains et malades sont rares et, le plus souvent, difficilement réalisable dans la pratique clinique, en raison de leur coût ou de l'aspect invasif de leur réalisation (biopsie, chirurgie, etc.). En l'absence d'un test « parfait », il est possible d'utiliser un test aux capacités discriminatoires considérées comme satisfaisantes. Lorsqu'aucun test de référence n'est disponible, il est nécessaire d'avoir recours à des méthodes spécifiques qui ne seront pas détaillées ici.

**Tableau 7 : Combinaisons de résultats possibles pour un test diagnostique, en fonction du statut des patients vis-à-vis de la maladie étudiée et du résultat du test évalué**

	Sujet malade (M+)	Sujet sain (M-)
Test positif (T+)	Vrai positif (VP)	Faux positif (FP)
Test négatif (T-)	Faux négatif (FN)	Vrai négatif (VN)

Il existe plusieurs mesures de la validité d'un test. Elles peuvent concerner des caractéristiques intrinsèques – qui ne changent pas en fonction de la prévalence de la maladie – ou extrinsèques du test. Dans cette partie seront décrites celles utilisées dans le cadre de l'étude présentée dans la Partie I de cette thèse.

## 1. Caractéristiques intrinsèques : sensibilité, spécificité et rapports de vraisemblance

La sensibilité désigne la probabilité qu'un test donne un résultat positif chez une personne atteinte par la maladie recherchée. La spécificité, quant à elle, indique la probabilité que le résultat du test soit négatif chez une personne saine. Ces deux mesures sont calculées à partir d'un tableau de contingence comme celui présenté précédemment (**Tableau 7**) comme suit :

$$Se = P(T + | M +) = \frac{VP}{VP + FN}$$
$$Sp = P(T - | M -) = \frac{VN}{VN + FP}$$

Ainsi, un test avec une sensibilité élevée permet de correctement identifier presque toutes les personnes saines. De même, un test doté d'une bonne spécificité permet de détecter presque tous les malades.

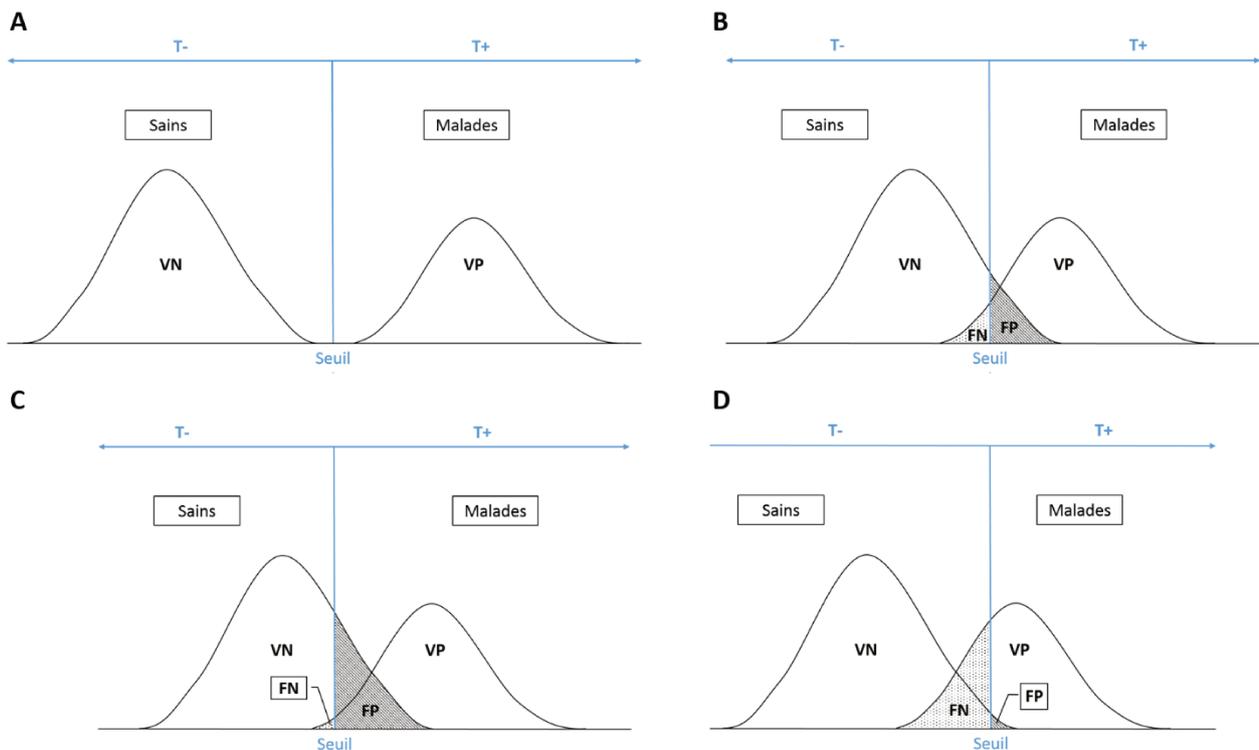
Deux indicateurs permettent de résumer ces deux caractéristiques : les rapports de vraisemblance (RV) ou *likelihood ratios* (LR). Le RV positif correspond au rapport entre la probabilité que le test soit positif chez une personne malade et la probabilité qu'il le soit chez une personne saine.

$$RV+ = \frac{P(T + | M+)}{P(T + | M-)} = \frac{Se}{1 - Sp}$$
$$RV- = \frac{P(T - | M+)}{P(T - | M-)} = \frac{1 - Se}{Sp}$$

Le résultat du RV positif est supérieur ou égal à 1. Un RV positif égal à 1 signifie que le test en question est aussi souvent positif chez les personnes saines que chez les malades. Un rapport égal à 5 par exemple, signifie que le test est 5 fois plus souvent positif chez les personnes malades que chez les personnes saines. Le résultat du RV négatif est, quant à lui, compris entre 0 et 1. De même que pour le RV positif, un RV négatif égal à 1 signifie que le test est aussi souvent négatif chez les personnes saines que chez les malades. Un RV négatif de 0,25 par exemple, implique que le test est 4 fois plus souvent négatif chez les personnes saines que chez les malades. Dans la pratique clinique, on recherche donc des tests avec un RV positif le plus élevé possible et un RV négatif le plus proche de zéro possible.

## 2. Seuil de décision et courbes ROC

Lorsque le test diagnostique repose sur une mesure quantitative du biomarqueur, un seuil de décision est défini afin de pouvoir classer les résultats de manière qualitative. Etant donné qu'il existe souvent des variations intra-personnelles des niveaux de biomarqueurs, dans la plupart des cas les distributions de ces niveaux entre les personnes saines et celles malades se recoupent en partie (**Figure 8A et 8B**). Une personne saine pourra ainsi avoir une valeur plus élevée du biomarqueur qu'une personne atteinte par la maladie recherchée. Dans ce cas, définir un seuil implique forcément l'obtention d'un certain taux d'erreur, correspondant aux faux positifs et aux faux négatifs. Le choix du seuil de décision du test influe donc sur la sensibilité et la spécificité d'un test : dans le cas où une valeur élevée du biomarqueur indique la présence de la maladie recherchée, abaisser le seuil revient à diminuer le nombre de faux négatifs mais aussi à augmenter le nombre de faux positifs (**Figure 8C**). De même, favoriser la spécificité se fait au détriment de la sensibilité (**Figure 8D**).



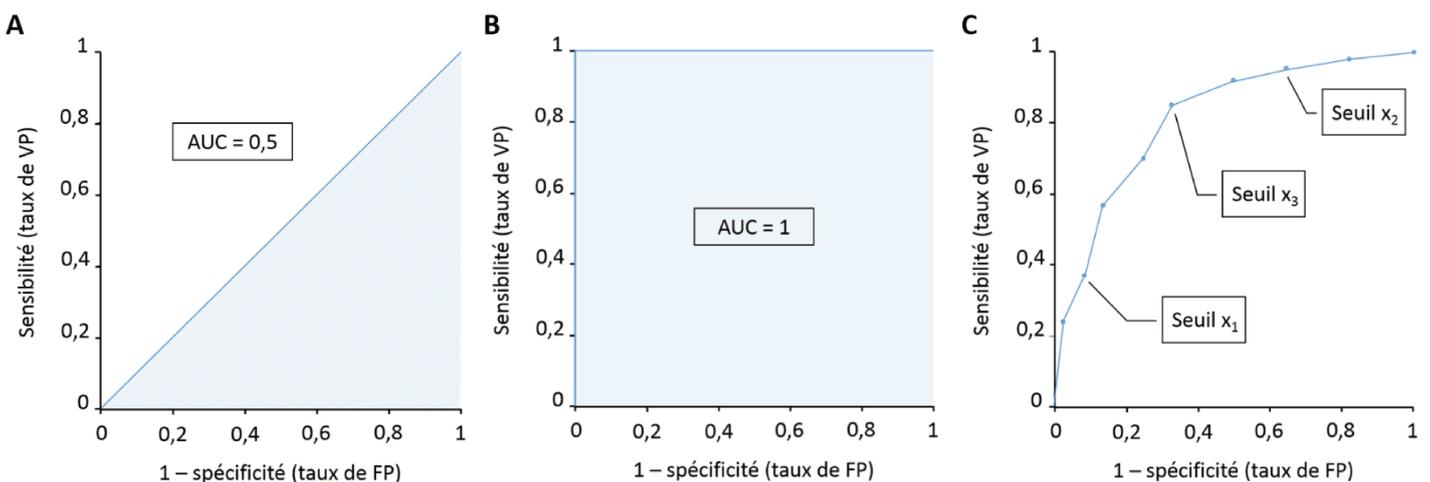
**Figure 8 : Distribution des résultats d'un test quantitatif chez des personnes malades et des personnes saines et variation des caractéristiques intrinsèques de ce test en fonction de la valeur du seuil de décision**

T+ : test avec un résultat positif, T- : test avec un résultat négatif.

**A** : Cas où la distribution du biomarqueur chez les personnes saines et celles malades ne se recoupent pas, il existe alors un seuil permettant de discriminer parfaitement les deux groupes. **B** : Cas le plus courant où les deux distributions se recoupent et où le choix d'un seuil engendre forcément de faux résultats. **C** : Seuil de décision bas, la sensibilité est favorisée au détriment de la spécificité. **D** : Seuil de décision élevé, la spécificité est favorisée au détriment de la sensibilité.

Le choix de la valeur du seuil de décision dépend donc de l'objectif à atteindre : maximiser la sensibilité (lorsque l'on souhaite éviter les faux négatifs, par exemple dans le cas d'une maladie évoluant très vite ou se transmettant facilement), la spécificité (par exemple dans le cas d'un traitement potentiellement toxique, invasif ou très onéreux où un test faussement positif aurait des conséquences graves) ou les deux. L'analyse de la courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*) permet de déterminer le seuil optimal selon le critère recherché. Cette courbe permet de représenter graphiquement le lien entre sensibilité et spécificité : pour chaque valeur de seuil possible sont reportés les taux de faux positifs (ce qui correspond au calcul « 1 – spécificité ») et de vrais positifs (ce qui correspond à la sensibilité) produit par le test. La **Figure 9A** montre la courbe ROC obtenue pour un test pour lequel la probabilité d'obtenir un résultat positif est la même que l'on soit sain ou touché par la maladie d'intérêt, c'est-à-dire que le test n'est pas plus performant que si le résultat était donné au hasard. La **Figure 9B** correspond, elle, à un test « parfait » : quel que soit le seuil de décision choisi, le taux de vrais positifs est toujours égal à 100%. La **Figure 9C** illustre l'utilisation qui peut être faite de la courbe ROC pour choisir le seuil de décision optimal dans une situation donnée ; plusieurs cas de choix y sont représentés. Lorsque l'on cherche à maximiser à la fois la spécificité et la sensibilité, le seuil optimal correspond au point le plus proche de l'idéal (coordonnées (0,1)) et le plus éloigné de la diagonale (seuil x3 sur la **Figure 9C**).

La courbe ROC permet de calculer l'aire sous la courbe, ou *Area Under the Curve* (AUC), qui représente une estimation globale de la sensibilité et de la spécificité d'un test. Cette mesure est comprise entre 0,5 et 1, une AUC de 0,5 correspondant au cas de la **Figure 9A** et une AUC de 1 au cas du test parfaitement discriminant (**Figure 9B**). En résumé, plus un test est informatif, plus son AUC se rapproche de 1.



**Figure 9 : Exemples de courbes ROC et illustration de leur utilisation pour le choix du seuil de décision d'un test**

AUC : Area Under the Curve, FP : faux positifs, VP : vrai positifs.

**A** : Cas d'un test équivalent à un tirage au hasard. **B** : Cas d'un test parfaitement discriminant. **C** : Utilisation de la courbe ROC comme outil d'aide au choix d'un seuil. En utilisant le seuil  $x_1$  le test est très spécifique (~90%) mais peu sensible (~40%). A l'inverse, le seuil  $x_2$  rend le test très sensible (90%) mais peu spécifique (>~30%). Le seuil  $x_3$  correspond à la valeur permettant de maximiser à la fois la sensibilité (~85%) et la spécificité (~60%).

### 3. Caractéristiques extrinsèques : valeurs prédictives

Dans la pratique clinique, pouvoir juger de la validité d'un test une fois le résultat obtenu est important, autrement dit : étant donné le résultat obtenu, quelle est la probabilité que le patient ait réellement la condition indiquée par ce résultat ? Il s'agit là de probabilités dites « à posteriori » car calculées à l'issue du test. La valeur prédictive positive (VPP) correspond à la probabilité qu'un patient soit réellement malade sachant que le test est positif : la valeur prédictive négative (VPN) désigne la probabilité qu'un patient soit réellement sain sachant que le test est négatif. Lorsqu'un tableau de contingence comme celui présenté précédemment est disponible, ces deux probabilités peuvent être calculées comme suit :

$$VPP = P(M + |T +) = \frac{VP}{VP + FP}$$

$$VPN = P(M - |T -) = \frac{VN}{VN + FN}$$

Cependant, dans la pratique clinique, la prévalence de la maladie peut être connue, tout comme la sensibilité et la spécificité du test utilisé, mais pas le statut du patient vis-à-vis de la maladie considérée, cette information étant celle justement recherchée. Les données mentionnées peuvent alors permettre de calculer les valeurs de la VPP et de la VPN grâce au théorème de Bayes :

$$P(A|B) = \frac{P(B|A) \times P(A)}{P(B|A) \times P(A) + P(B|\bar{A}) \times P(\bar{A})}$$

La VPP d'un test peut être calculée comme suit, où  $P(M+)$  la prévalence de la maladie est notée  $p$  :

$$\begin{aligned} VPP &= P(M + |T +) \\ &= \frac{P(T + |M +) \times P(M +)}{P(T + |M +) \times P(M +) + P(T + |M -) \times P(M -)} \\ &= \frac{Se \times p}{Se \times p + (1 - Sp) \times (1 - p)} \end{aligned}$$

De même, la VPN peut être calculée comme suit :

$$\begin{aligned} VPN &= P(M - |T -) \\ &= \frac{P(T - |M -) \times P(M -)}{P(T - |M -) \times P(M -) + P(T - |M +) \times P(M +)} \\ &= \frac{Sp \times (1 - p)}{Sp \times (1 - p) + (1 - Se) \times p} \end{aligned}$$

Ces formules montrent que la VPP et la VPN sont des mesures dépendantes de la prévalence. Cette relation a un impact sur la fiabilité du test lorsque l'on cherche à diagnostiquer une maladie rare, même lorsque l'on dispose d'un test très performant. Dans un tel cas, le test étant très sensible, il va bien identifier correctement la majeure partie des personnes malades mais, étant donné le faible nombre de personnes malades dans la population, la majorité des tests positifs correspondront à des

personnes saines. C'est pour cette raison que le dépistage d'une maladie rare nécessite souvent d'associer plusieurs tests afin de limiter les faux positifs.

## II. Etude coût-efficacité

Les études médico-économiques ont pour but de fournir une aide à la décision aux décideurs en santé lorsqu'un arbitrage est nécessaire pour décider de l'allocation des ressources financières et matérielles disponibles, ces dernières étant considérées comme insuffisantes pour traiter tous les problèmes de santé publique se présentant. Ces études apportent ainsi des éléments de réponse aux questions suivantes : quelle intervention choisir pour atteindre l'objectif fixé ? Au regard des autres interventions possibles, faut-il mettre en place l'intervention considérée ? En a-t-on les moyens ? Il existe plusieurs types d'analyses médico-économiques. Toutes reposent sur une méthode commune, la comparaison de l'intérêt médical de chaque intervention possible ainsi que des coûts qu'elles entraînent, mais différent entre elles dans leur manière de mesurer les gains en santé.

Les études médico-économiques réalisées dans le cadre de cette thèse reposent sur des analyses coût-efficacité dont le principe général est exposé dans la partie qui suit. Y sont aussi présentées les principales recommandations méthodologiques émises par l'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) s'appliquant aux travaux inclus dans cette thèse. Un aide-mémoire plus exhaustif de ces recommandations est disponible en annexe (**Annexe 1**).

### 1. Principe des analyses coût-efficacité

Comme mentionné dans l'introduction générale (§II.1.), les analyses coût-efficacité reposent sur l'identification de l'intervention en santé la plus efficace d'un point de vue économique pour atteindre un objectif donné parmi un ensemble d'intervention possibles, aussi appelées « comparateurs ».

L'efficacité des interventions est exprimée par un même indicateur défini en fonction du cas étudié : nombre de cas correctement diagnostiqués, années de vie gagnées, etc. Le critère de jugement principal, appelé *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER), permet de comparer 2 à 2 les interventions étudiées en calculant le ratio entre leur différence de coûts et leur différence d'efficacité. Si on note  $C_A$  et  $C_B$  les coûts respectifs des deux interventions à comparer et  $E_A$  et  $E_B$  leur efficacité, l'ICER s'écrit comme suit :

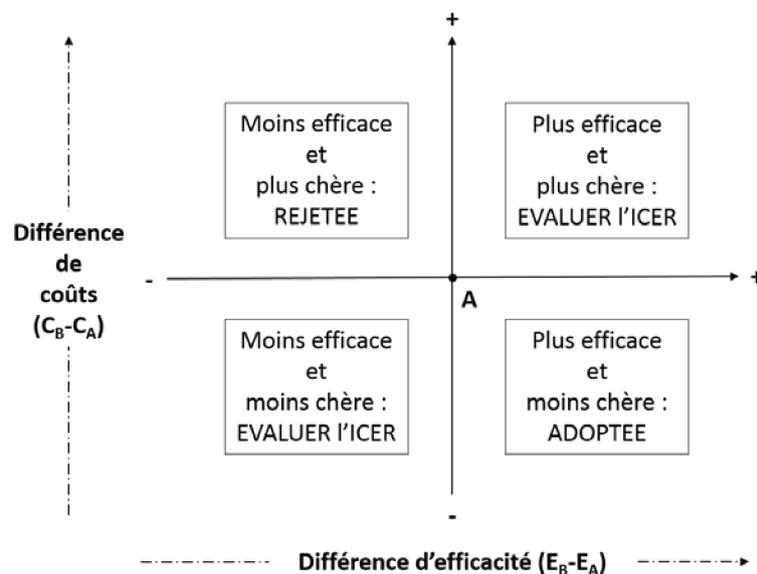
$$ICER = \frac{C_B - C_A}{E_B - E_A}$$

Ce rapport permet de donner un coût au gain en santé qu'apporte l'intervention B par rapport à l'intervention A et s'exprime donc en coût par unité d'efficacité supplémentaire.

Lorsque deux interventions sont comparées, plusieurs cas de figure peuvent se présenter (**Figure 10**). Lorsqu'une intervention est à la fois plus efficace et moins onéreuse qu'une autre, elle est dite

« dominante » et peut-être adoptée. A l'inverse, une intervention moins efficace et plus coûteuse qu'une autre sera, elle, dominée. Ces deux situations correspondent, respectivement, aux cadrans en bas à droite et haut à gauche de la **Figure 10**. La décision est alors simple à prendre : l'intervention dominante est à adopter tandis que la dominée est à rejeter. Les deux autres cadrans correspondent au cas où une intervention procure un gain par rapport à une autre mais au prix d'un coût plus élevé (cadrans en haut à droite) et au cas où une intervention est moins efficace mais aussi moins onéreuse qu'une autre (cadrans en bas à gauche). Il faut alors avoir recours au calcul de l'ICER pour trancher.

Dans ce cas, s'il ne reste plus que deux interventions à comparer, le choix d'adopter l'une ou l'autre va dépendre de l'ICER maximum considéré comme acceptable dans le contexte étudié. Cette valeur seuil est souvent fixée en fonction du coût d'opportunité représenté par l'intervention considérée – ce critère est surtout valable dans les pays où les dépenses de santé sont encadrées – ou alors en fonction de la disposition de la collectivité à payer pour une unité d'efficacité sanitaire supplémentaire.



**Figure 10 : Plan coût-efficacité**

A : intervention de référence pour la comparaison,  $C_x$  : coût de l'intervention X,  $E_x$  : efficacité de l'intervention X, ICER : incremental cost-effectiveness ratio.

Malgré l'importance méthodologique de ce seuil pour la prise de décision, peu de pays en ont défini un et ceux existants sont souvent l'objet de vifs débats, en raison du manque de preuves empiriques venant étayer leur validité ou de leur manque d'applicabilité à des contextes nationaux (Bertram et al., 2016; Robinson, Hammitt, Chang, & Resch, 2017a). Dans les PRFI, où l'économie de la santé est peu planifiée et les financements dédiés à la santé peu stable, fixer un seuil de décision est d'autant plus difficile. Pour ces pays, les valeurs seuil les plus utilisées sont celles définies par l'OMS en 2002 (Leech, Kim, Cohen, & Neumann, 2018) : les interventions dont le coût par *Disability-Adjusted Life Year*

(DALY)<sup>33</sup> supplémentaire évité est inférieur à 3 fois le produit intérieur brut (PIB) par habitant sont considérées comme coût-efficace ; si cet ICER est inférieur au PIB par habitant même, l'intervention est considérée comme très coût-efficace.

Si plus de deux interventions sont dans un cas de non-dominance, on se réfère là aussi à la valeur seuil d'ICER pour choisir l'intervention à retenir. Il est cependant parfois possible d'éliminer certaines stratégies au préalable si des cas dits de « dominance étendue », en opposition au cas de « dominance stricte » précédemment exposé, se présentent. Prenons la situation exposée dans le *Tableau 8 : Exemple de calcul d'ICER en situation de dominance stricte et étendue*, où 4 interventions dont l'efficacité est évaluée en nombre d'années de vie gagnées pondéré par la qualité – *quality-adjusted life years* (QALYs) – sont comparées. Les interventions sont ordonnées par ordre croissant de coût afin de pouvoir repérer facilement celles en situation de dominance stricte (ici, la D). On compare alors chaque intervention restante avec celle au coût et à l'efficacité immédiatement inférieurs aux siens en calculant leur ICER. Dans le cas présent, l'ICER comparant C et B est moins élevé que celui comparant B et A ; c'est-à-dire que si les interventions B et C sont toutes les deux disponibles, bien que C soit plus chère elle sera préférable à B car elle utilise plus efficacement les ressources que cette dernière. On dit alors que B est en situation de dominance étendue : dans ce contexte, tant que C sera aussi disponible, B ne sera jamais une option pertinente. L'intervention B est alors éliminée et l'ICER de C calculé par rapport à l'intervention restante, c'est-à-dire A. On revient alors à la situation précédente où il faut se référer au seuil de décision ayant cours dans le contexte étudié. Ce principe illustre l'importance de bien inclure dans l'analyse toutes les interventions pouvant potentiellement être coût-efficace dans la situation donnée.

**Tableau 8 : Exemple de calcul d'ICER en situation de dominance stricte et étendue**

Intervention	Coût (€)	QALYs gagnés	ICER comparé à l'intervention la plus proche ayant un coût moins élevé (€/QALY gagné supplémentaire)	ICER après sélection des interventions pertinentes (€/QALY gagné supplémentaire)
A	25 000	20	-	-
B	55 000	25	6 000	Dominance étendue
C	75 000	30	4 000	5 000
D	80 000	20	Dominance stricte	Dominance stricte

ICER : incremental cost-effectiveness ratio, QALY : quality-adjusted life year.

<sup>33</sup> Le disability-adjusted life year (DALY), ou l'espérance de vie corrigée de l'incapacité en français, est une mesure de l'espérance de vie en bonne santé, c'est-à-dire que l'on retire à l'espérance de vie totale le nombre d'années correspondant à des périodes de maladie, de handicap ou celles perdues à cause d'une mort précoce.

## **2. Choix du critère d'efficacité**

Le critère de jugement d'efficacité d'une analyse coût-efficacité doit être exprimé en une unité physique qui peut être spécifique au cas étudié (infarctus du myocarde évité, jours sans symptômes pour l'asthme, etc.) ou plus général (QALY, DALY, qualité de vie). L'intérêt de ces derniers est de permettre la comparaison d'interventions intervenant dans des champs médicaux totalement différents, en reliant leur impact à l'espérance et la qualité de vie, ce qui ne serait pas possible si leur efficacité respective était évaluée à partir de critère spécifique à chacun. Ces indicateurs ont en revanche le désavantage d'être difficile à estimer et d'être l'objet de controverses en ce qui concerne leur validité méthodologique (Arnesen & Kapiriri, 2004; Fox-Rushby & Hanson, 2001; Reed Johnson, 2009). De plus, ces indicateurs soulèvent de nombreuses questions, en particulier : peut-on d'attribuer une valeur à chaque vie humaine et s'en servir pour hiérarchiser le droit à la santé entre les individus ? (Pettitt & Raza, 2016)

Concernant les données d'efficacité utilisées, elles peuvent provenir soit d'un essai clinique auquel est adossée l'étude coût-efficacité, soit de la littérature si il s'agit d'une étude de modélisation. Les travaux présentés dans cette thèse relèvent de ce second cas. Concernant ce type d'étude, l'ISPOR recommande de fournir des indications précises quant à la provenance des données utilisées.

## **3. Perspective et détermination des coûts**

Le coût estimé pour chaque intervention doit refléter le coût de l'ensemble des ressources en santé consommées ou épargnées suite à sa mise en place. Le calculer nécessite donc d'identifier toutes ces ressources. Le contenu de la liste qui découle de cette étape dépend de la perspective adoptée pour mener l'étude. On en distingue plusieurs, les plus utilisées étant celles du prestataire de soins (par exemple, l'hôpital), du payeur (par exemple, l'Assurance Maladie en France ou le Medicare aux Etats-Unis) ou de la collectivité.

Les deux premières incluent principalement les coûts directs – c'est-à-dire les dépenses attribuables à l'intervention même – de nature médicale tels que ceux liés aux médicaments, tests, soins utilisés ou réalisés. Il existe aussi des coûts classés comme « directs non-médicaux » (par exemple, le coût engendré par la mise en place d'un suivi médical à domicile ou les frais de transport pour se rendre dans les structures de soins, etc.) et des coûts dits « indirects » (par exemple, ceux liés à la perte de productivité du patient en raison d'une perte de mobilité ou d'un arrêt de travail liés à la maladie étudiée) Ce sont ces derniers, ajoutés aux coûts directs médicaux, qui sont le plus souvent considérés par les analyses sociétales. Etant donné que ces perspectives n'ont pas été standardisées, l'ISPOR recommande de décrire précisément la perspective adoptée ainsi que ses implications en termes de coûts.

Tout comme les données d'efficacité, celles portant sur les coûts peuvent provenir soit d'un essai soit de la littérature. Dans ce dernier cas, il est là aussi recommandé de fournir une source précise, en particulier si plusieurs coûts sont disponibles pour une même ressource dans le contexte étudié. Les coûts pouvant évoluer au cours du temps, les dates auxquelles ont été obtenus ceux utilisés doivent être précisées. En cas de conversion de monnaie, la méthode utilisée doit être aussi décrite.

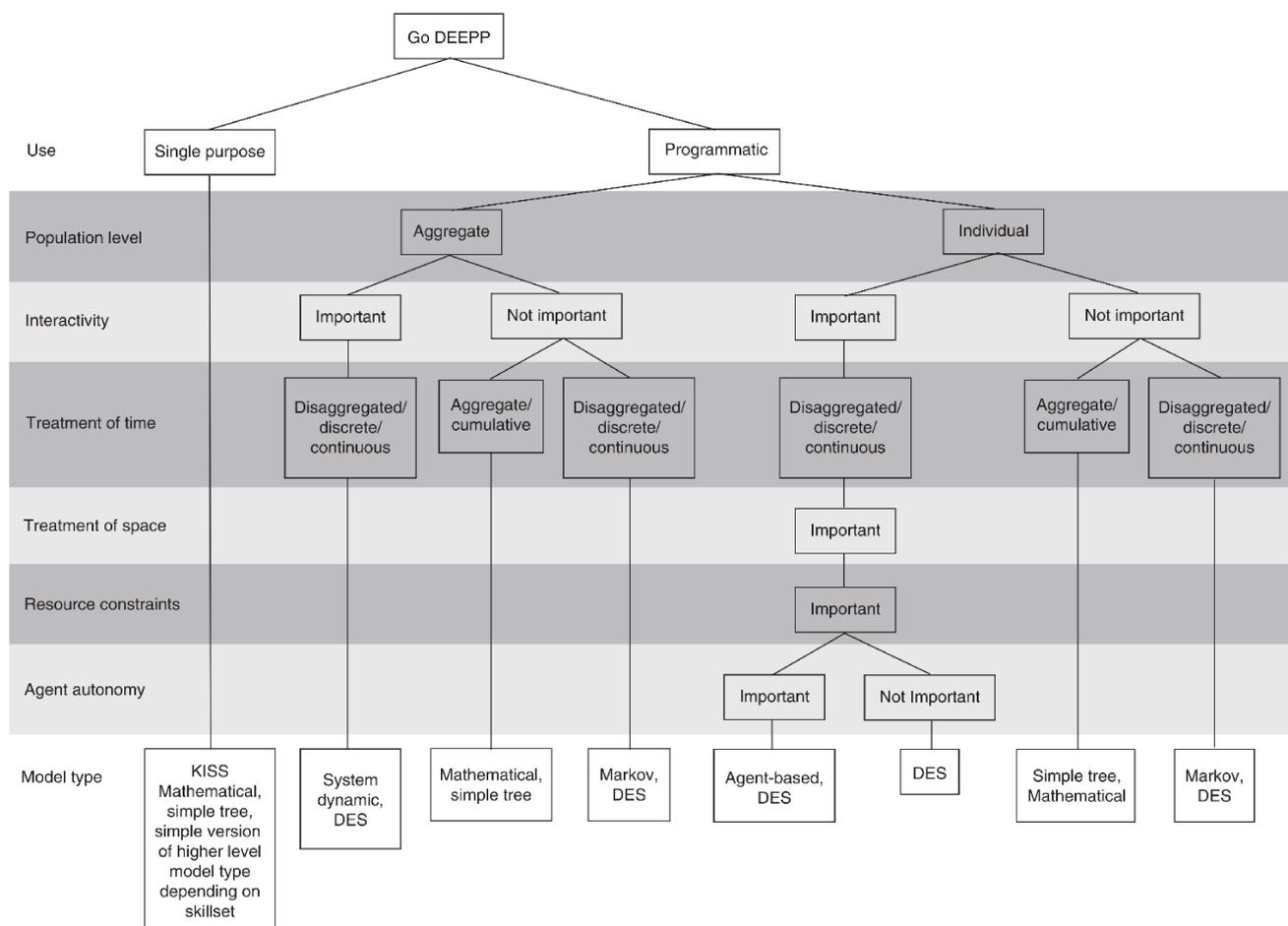
La prise en compte des coûts dans l'analyse dépend aussi de l'horizon temporel choisi pour l'étude, c'est-à-dire la période sur laquelle sont évalués les coûts et les conséquences des interventions comparées, ainsi que du taux d'actualisation utilisé<sup>34</sup>. Ces deux paramètres des études sont particulièrement importants pour les interventions pouvant avoir des conséquences sur plusieurs années. Les interventions dont on mesure l'effet immédiat, avec par conséquent un horizon temporel très court (moins d'un an), n'inclut généralement pas de taux d'actualisation.

#### 4. Choix du modèle

Lorsque l'analyse coût-efficacité n'est pas réalisée dans le cadre d'un essai clinique, les interventions comparées sont modélisées afin d'en estimer le coût et l'efficacité. Le choix du modèle utilisé dépend de l'horizon temporel et de la perspective choisie, ainsi que du phénomène étudié. La **Figure 11** synthétise les principaux critères de sélection d'un modèle.

---

<sup>34</sup> Le taux d'actualisation repose sur un concept de micro-économie selon lequel les individus préfèrent disposer de ressources, financières ou matérielles, au temps présent plutôt que dans le futur car il est possible de les utiliser pour générer encore plus de ressources au lieu d'attendre. Selon ce principe, une somme  $x$  disponible à l'heure actuelle n'a pas la même valeur que cette même somme  $x$  disponible dans plusieurs années. C'est cette préférence pour le présent que le taux d'actualisation tente de traduire, en ramenant la valeur des coûts futurs estimés par l'analyse à leur valeur actuelle.



**Figure 11 : Algorithme de décision pour le choix de la méthode de simulation**

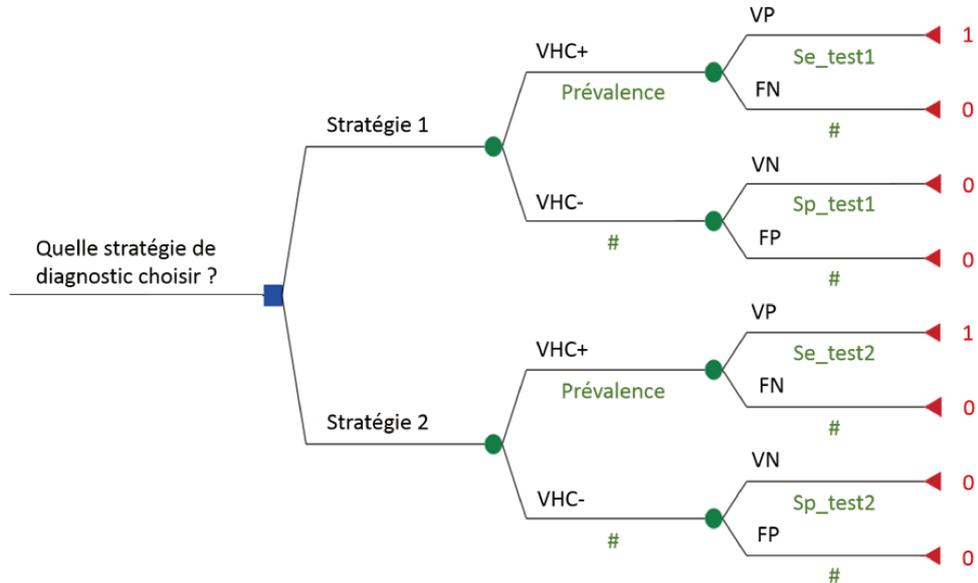
DEEP : Describe, Evaluate, Explore, Predict and Persuade, DES : discrete event simulation, KISS :

keep it simple stupid

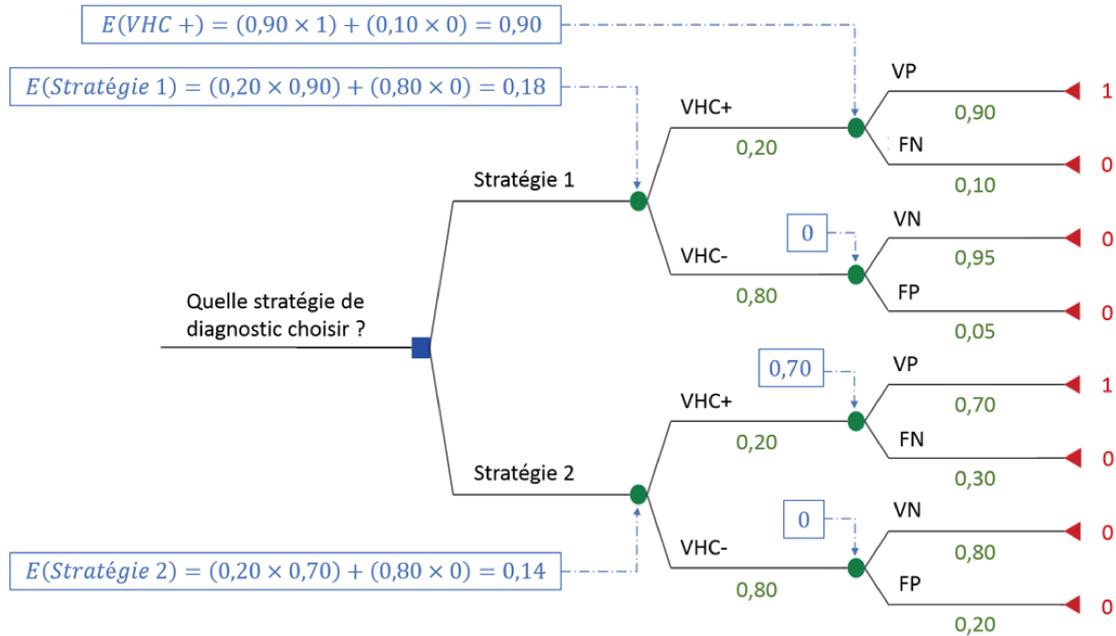
Source : (Stahl, 2008)

Le modèle retenu dans les travaux présentés ici a été celui des arbres de décision. Cette méthode requiert de construire pour chaque intervention à comparer un arbre décisionnel représentant la séquence d'événements et de décisions qu'elle peut entraîner. Sur la **Figure 12A** est représenté un exemple simple d'arbre de décision où sont comparées deux stratégies de diagnostic de l'hépatite C reposant sur deux tests aux performances différentes. La première branche correspond à un nœud de décision indiquant les interventions que l'on compare. Chaque branche suivante, dont le début est indiqué par un rond vert, représente un événement possible auquel est attribuée une probabilité d'occurrence. À chaque séquence d'événement, dont la fin est marquée par un triangle rouge, est attribuée une conséquence ; ici le nombre de personnes atteintes par le VHC correctement identifiées, autrement dit le nombre de vrais positifs obtenus (ici 1 ou 0). La **Figure 12B** illustre comment l'arbre de décision est utilisé pour calculer l'efficacité moyenne, en termes de vrais positifs identifiés, de chaque stratégie. Ici la stratégie 2 a une efficacité moyenne plus faible que la stratégie 1 : 0,14 contre 0,18, ce qui correspond à 14 contre 18 VP identifiés pour 100 personnes testées (sur les 20 réellement touchées). De la même manière, en indiquant les coûts liés à chaque événement et en en faisant la somme finale pour chaque séquence d'événements, on pourrait calculer le coût moyen de chaque stratégie, ce qui nous permettrait alors de calculer l'ICER des 2 stratégies.

**A**



**B**



**Figure 12 : Exemple d'arbre de décision et de son utilisation pour comparer l'efficacité moyenne de 2 stratégies**

E : espérance, FN : faux négatif, FP : faux positif, Se : sensibilité, Sp : spécificité, VHC : virus de l'hépatite C, VN : vrai négatif, VP : vrai positif.

Le signe # indique la probabilité correspondant à l'événement équivalent à 1 – la probabilité de la branche complémentaire.

## 5. Analyses de sensibilité

Les modèles décisionnels, comme tout outil de modélisation, sont construits sur un certain nombre d'hypothèses simplificatrices concernant le phénomène étudié. Ces hypothèses sont à la fois la conséquence d'inconnues sur les caractéristiques dudit phénomène et la source d'incertitudes quant aux résultats obtenus. On distingue plusieurs types d'incertitudes sous-jacentes aux modèles décisionnels : les données (*parameter uncertainty*), la variabilité intra-individuelle (*stochastic uncertainty*), celle inter-individuelle (*heterogeneity*) et la structure du modèle en elle-même (*structural uncertainty*). Leurs caractéristiques sont expliquées dans le **Tableau 9**.

**Tableau 9 : Incertitude dans les modèles décisionnels, concepts et terminologie**

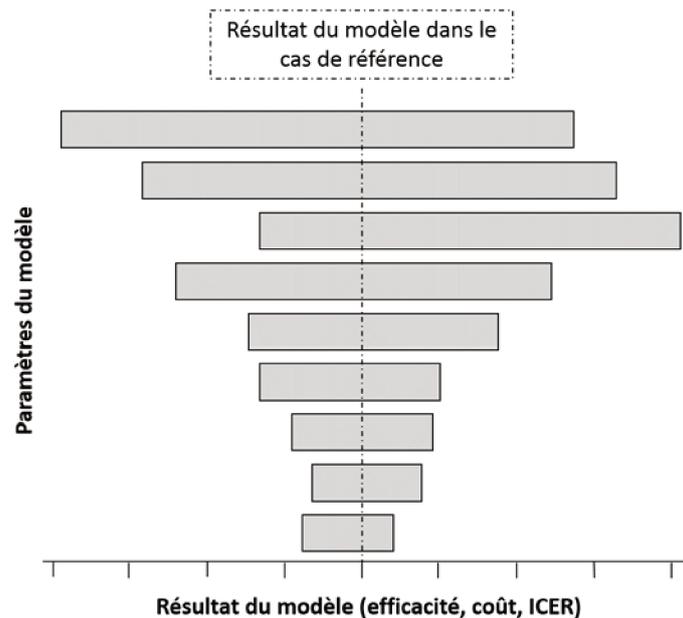
Preferred term	Concept	Other terms sometimes employed	Analogous concept in regression
Stochastic uncertainty	Random variability in outcomes between identical patients	Variability Monte Carlo error First-order uncertainty	Error term
Parameter uncertainty	The uncertainty in estimation of the parameter of interest	Second-order uncertainty	Standard error of the estimate
Heterogeneity	The variability between patients that can be attributed to characteristics of those patients	Variability Observed or explained heterogeneity	Beta coefficients (or the extent to which the dependent variable varies by patient characteristics)
Structural uncertainty	The assumptions inherent in the decision model	Model uncertainty	The form of the regression model (e.g., linear, log-linear)

Source : (Briggs et al., 2012)

Mener des analyses de sensibilité permet d'évaluer l'impact de ces incertitudes sur les résultats du modèle et donc, par extension, la robustesse de ce dernier. Elles permettent ainsi d'identifier les paramètres clefs du modèle –ceux dont les variations de valeur influent sur les résultats du modèle–, donnant ainsi des indications quant aux paramètres à surveiller plus particulièrement en cas de changement de perspective et de contexte ou sur le besoin de mieux documenter certains paramètres.

Les analyses de sensibilité peuvent être univariée, c'est-à-dire que l'on fait varier la valeur d'un seul paramètre à la fois. Ces analyses sont souvent représentées à l'aide d'un diagramme en tornade (**Figure 13**) où l'impact de chaque paramètre étudié sur les résultats du modèle est représenté par la longueur de la barre le représentant ; ces barres sont rangées par ordre croissant d'influence sur les résultats. Lorsqu'un paramètre clef est identifié, on a parfois recours à une analyse de seuil afin de déterminer les valeurs maximale et minimale de ce paramètre pour lesquelles une intervention reste

coût-efficace par rapport aux autres comparateurs. Bien qu'indispensables pour avoir une première compréhension du modèle, les analyses univariées ne permettent cependant pas de visualiser l'effet combiné que peuvent avoir les différents paramètres sur le modèle.



**Figure 13 : Exemple de diagramme en tornade**  
Adapté de (Briggs et al., 2012)

Pour dépasser cette limite, il est possible de réaliser des analyses multivariées où les valeurs de plusieurs paramètres varient simultanément. Effectuées de manière déterministe, ces analyses sont alors limitées à quelques paramètres, le nombre de combinaisons possibles devenant vite très élevé, ce qui rend leurs résultats difficiles à interpréter. En revanche, effectuée de manière probabiliste, ce type d'analyse permet de faire varier autant de paramètres que voulu. Tout d'abord, on attribue une distribution à chaque paramètre dont on veut vérifier l'impact sur les résultats du modèle. Pour chacun de ces derniers, un tirage aléatoire effectué dans leurs distributions permet de remplacer leur valeur de référence respective. Le coût et l'efficacité de chaque intervention sont alors estimés à partir de ce nouveau vecteur de paramètres et la stratégie la plus coût-efficace est identifiée. Ces opérations sont répétées un grand nombre de fois. Le résultat combiné de toutes ces simulations peut être représenté de plusieurs manières : représenter les distributions des bénéfices nets en santé ou financiers, plan coût-efficacité, étude de la valeur de l'information (*value of information analysis*) ou, l'option retenue dans les travaux présentés dans cette thèse, via une courbe d'acceptabilité sur laquelle est représenté pour chaque intervention étudiée la probabilité que celle-ci soit considérée comme optimale par rapport aux autres comparateurs en fonction de la disposition à payer, ou *willingness-to-pay* (WTP) (Briggs et al., 2012). La WTP fait ici référence au coût maximal que l'entité responsable de l'intervention serait prête à payer par unité de santé gagnée supplémentaire.

---

## Partie I

### Evaluation des performances de la quantification de l'antigène de capsid du VHC comme outil de diagnostic de l'infection par le VHC

---

#### I. Présentation de l'article

Le travail présenté dans cette partie constitue le premier volet de l'étude «Evaluation de la performance de l'antigène core du VHC comme marqueur diagnostique et de suivi sous traitement par antiviraux directs de l'hépatite C chronique » financée par l'Agence National de Recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS) suite à son premier appel d'offre de 2015 (ci-après dénommée « étude ANRS 12 336 »).

Au moment de la conception de cette étude, en 2014, il avait déjà été montré que l'AgC pouvait remplacer l'ARN comme marqueur de la réplication virale du VHC. Parmi les quelques tests de détection ou de quantification de l'AgC alors existants, seul l'*ARCHITECT HCV Core Antigen Test* d'Abbott était alors à la fois largement commercialisé dans le monde et automatisé, et donc adapté à un usage à grande échelle. Plusieurs études avaient montré sa bonne corrélation avec l'ARN du VHC ; en revanche, seules quelques-unes avaient caractérisé ses performances diagnostiques à proprement parler. De plus, la plupart de ces études reposaient sur un nombre restreint d'échantillons et la validité de ce test en cas de coïnfection avec le VIH ou le VHB –coïnfections courantes dans les PRFI– était encore incertaine. Etant donné ce manque de données, aucune des institutions internationales émettant des recommandations concernant la prise en charge de l'hépatite C n'y avait encore inclus la quantification de l'AgC comme outils de diagnostic fiable.

L'étude ANRS 12 336 a été mise en place dans le but de combler ce manque de données concernant les performances diagnostiques de la quantification de l'AgC. Elle repose sur un partenariat entre l'équipe 2 de l'UMR-S 1 136, l'hôpital Henri Mondor de Créteil et le Centre Pasteur du Cameroun (CPC), situé à Yaoundé. Ce dernier est l'un des laboratoires nationaux de référence du Ministère de la Santé Publique du Cameroun. A ce titre, le CPC a un rôle prépondérant dans l'étude et la prise en charge des hépatites virales au Cameroun. La forte activité de dépistage et de diagnostic qui en découle a permis à l'équipe de virologie du CPC de constituer une sérothèque conséquente pouvant être utilisée à des fins de recherche. De cette sérothèque ont été extraits 1 009 échantillons, provenant tous de patients différents et dont le statut concernant l'hépatite C avait été déterminé au préalable par l'algorithme de référence, pour être testés en France, au service de virologie de l'hôpital Henri Mondor, avec la technique de quantification de l'AgC d'Abbott. Tous ces échantillons ont aussi été caractérisés pour les infections par le VIH et le VHB afin d'étudier l'influence de ces infections sur les résultats de la quantification de l'AgC.

L'article rapportant les résultats de cette étude, publié dans le *Journal of International AIDS Society* en mai 2017, est présenté dans la partie suivante.

## **II. Article**

Research article

## HCV Ag quantification as a one-step procedure in diagnosing chronic hepatitis C infection in Cameroon: the ANRS 12336 study

Léa Duchesne<sup>1,5\*</sup>, Richard Njouom<sup>2\*</sup>, Frédéric Lissoc<sup>2</sup>, Gishlaine Flore Tamko-Mella<sup>2</sup>, Sandrine Rallier<sup>3</sup>, Lila Poiteau<sup>3</sup>, Alexandre Soulier<sup>3</sup>, Stéphane Chevaliez<sup>3</sup>, Guy Vernet<sup>2</sup>, Nicolas Rouveau<sup>4</sup>, Jean-Michel Pawlotsky<sup>3</sup>, Pierre-Marie Girard<sup>1,5</sup> and Karine Lacombe<sup>1,5\*</sup>

<sup>5</sup>Corresponding author: Léa Duchesne, Inserm UMR-S1136, 27 rue Chaligny, Paris 75012, France. Tel: +33 6 71 62 66 77. ([lea.duchesne@iplesp.upmc.fr](mailto:lea.duchesne@iplesp.upmc.fr))  
<sup>\*</sup>These authors have contributed equally to the work.

### Abstract

**Introduction:** The diagnostic procedure for chronic hepatitis C infection (CHC) usually combines anti-HCV antibody (HCV-Ab) and HCV-RNA measurement. Quantifying HCV core antigen (cAg) as a one-step procedure could shorten the diagnostic process. We aimed to assess the performance of cAg quantification in diagnosing CHC and how it is influenced by concomitant HIV or HBV infections.

**Methods:** The cAg was quantified by an automated assay (Abbott Diagnostics) in 465 HCV-Ab negative serum samples and 544 HCV-RNA positive serum samples ( $n = 1009$ ) collected in patients from the Pasteur Center in Cameroon, some of whom were infected by HBV or HIV. Its performance was evaluated in comparison to the gold standard (ELISA or PCR) by estimating its sensitivity (Se) and specificity (Sp), and by comparing the area under ROC (AUROC) curves in each patient population: HCV mono-infected, HCV-HBV and HIV-HCV co-infected.

**Results:** Among the 465 HCV-Ab negative patients, 51 and 79 were HIV- and HBV-infected, respectively, whereas among the 544 patients with CHC, 27 and 28 were HIV- and HBV-infected, respectively. The Spearman  $\rho$  correlation coefficient between cAg and HCV-RNA was 0.75 ( $p < 0.00001$ ). The assay had a sensitivity of 95.7% (95% CI: 93.2–97.5) and a specificity of 99.7% (95% CI: 98.1–10) in diagnosing CHC, corresponding to an AUROC of 0.99 (95% CI: 0.98–1.0). Being HIV- or HBV-infected did not impact the performance of cAg (Se = 96.4%, Sp = 96.2% and AUROC = 0.98 (95% CI: 0.95–1.0) in the HBV group, Se = 100%, Sp = 88.2% and AUROC = 0.99 (95% CI: 0.97–1.0) in the HIV group,  $\rho$  between AUROC = 0.69).

**Conclusions:** The cAg quantification displayed a high specificity and sensitivity for the diagnosis of CHC in Cameroon, and its performance was not significantly modified by a concomitant HIV or HBV infection. In the context of CHC elimination on a global scale, using cAg quantification as a screening tool to directly identify CHC could be a reliable tool in a “test and treat” strategy.

**Keywords:** chronic hepatitis C; HCV core antigen; diagnosis; Sub-Saharan Africa; co-infection; HIV; hepatitis B virus

Received 18 August 2016; Accepted 25 April 2017; Published 15 May 2017

**Copyright:** © 2017 Duchesne L et al; licensee International AIDS Society. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### Introduction

Chronic hepatitis C (CHC) affects about 80 million individuals worldwide [1], and in 2013, its complications, namely cirrhosis and liver cancer, have caused over 700,000 deaths [2]. Africa is one of the most endemic regions with about 19 million seropositive individuals [3].

The new all-oral antiviral treatments have greatly simplified the management of hepatitis C virus (HCV)-infected patients and made HCV elimination conceivable. But the current lack of diagnostic facilities limits access to CHC care. Indeed, an estimated 85% of HCV-infected individuals are unaware of their infection [4], especially in low and middle income countries (LMIC) where 75% of the HCV-individuals live [1].

The standard chronic hepatitis C (CHC) diagnostic algorithm is based on screening by anti-HCV antibody detection

(HCV-Ab), using enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA), supplemented by the detection of HCV RNA by nucleic acid amplification techniques (NAATs) to confirm viral replication. Both methods require highly skilled human resources and molecular technology that are available only in centralized laboratory structures [5]. Furthermore, NAATs are expensive, resulting in a high proportion of patients who tested positive for HCV-Ab lost to follow-up. Consequently, as CHC usually remains asymptomatic, most patients are diagnosed at late stages of CHC evolution, with an increased risk of mortality. Simplifying this diagnostic procedure is therefore crucial to scaling up access to CHC care [6,7].

The HCV core antigen (cAg) has been proven to be a good marker of HCV replication. Indeed, unlike HCV-Ab, cAg

can be detected during the seroconversion phase [8–10] and, as HCV RNA, its detection allows for identifying active infection. Moreover, it correlates well with HCV RNA, in various populations: mono-infected [11,12], HIV-HCV co-infected, liver transplanted [13] and hemodialysed patients [14]. In addition, its quantification is faster and two to five times cheaper than a viral load test [15].

Hence, several studies have addressed its potential role as an alternative to RNA quantification in the current two-step diagnostic procedure. But none was conducted in a resource-constrained area nor with a one-step strategy based only on cAg quantification. Moreover, data on the influence of HIV or HBV infection, both chronic infections prevalent in LMIC, is lacking on its diagnostic performance [16].

The present cross-sectional validation study aims to assess the performance of the ARCHITECT HCV Ag assay (Abbott Diagnostics) in differentiating patients with CHC from HCV-negative individuals, in comparison to the current diagnostic algorithm, and to evaluate the impact of cofactors such as HBV and HIV status on its diagnostic accuracy.

## Materials and methods

### Study samples

The samples, extracted from the serum bank of the Pasteur Center in Cameroon (PCC), were drawn from individuals in various medical settings throughout Cameroon and sent to the PCC for HCV, HIV or HBV testing from January 2013 to April 2015. They all had provided consent for their samples to be stored and used for future research.

The protocol of the present study was approved by the National Ethics Committee for Human Health Research of Cameroon.

Group A included sera from individuals with CHC (positive HCV-Ab ELISA serology and quantifiable HCV RNA). Group B comprised sera that was negative for CHC (HCV-Ab ELISA serology, either negative or positive with undetectable HCV RNA).

All samples have been tested for the presence of HBsAg and HIV-antibodies. Age and gender were retrieved from the PCC database, as well as the HCV genotype when available. When missing, HCV genotyping was performed. Because the remaining sample volume after the cAg test was often too low, only 132 samples had their genotype determined.

### Laboratory methods

#### HCV core antigen quantification

Quantification was performed using a fully automated chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) (ARCHITECT HCV antigen assay; Abbott Diagnostics, Chicago, Illinois). A threshold of 0.5 Log fmol/L and an indeterminate zone between 0.50 Log fmol/L and 1 Log fmol/L were used. Indeterminate samples were retested twice and considered nonreactive if both supplementary tests were negative; otherwise they were considered reactive.

#### Anti-HCV Ab detection

The third-generation ELISA ARCHITECT HCV Ab assay (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Germany) was used. This test uses recombinant antigens, allowing for the detection of serum antibodies against the core protein and the non-structural proteins NS3, NS4 and NS5. The results are calculated with a formalized signal, according to a threshold value.

#### HCV RNA quantification and genotyping

The Abbott RealTime HCV assay was used. This assay has a lower limit of detection of 12 IU/ml [17].

HCV genotyping and subtyping were performed by amplification, sequencing and phylogenetic analysis of a 382-nt fragment of the NS5B gene and a 360-nt fragment of the core gene as described elsewhere [18].

#### HIV serology

The fourth-generation CMIA ARCHITECT HIV Ab/Ag Combo assay (Abbott Diagnostics, Wiesbaden Germany) and ELISA HIV-1/2Genscreen Ultra Ac/Ag (BioradMarnes-La-Coquette, France) were used as first and second-line tests, respectively. Samples reactive for both tests were classified as positive and referred for HIV serotyping using an in-house ELISA.

#### HBsAg serology

The fourth-generation CMIA ARCHITECT HBsAg qualitative assay (Abbott Diagnostics, Wiesbaden Germany) was used. Reactive samples were re-tested using ARCHITECT HBsAg qualitative confirmation assay.

All the assays were conducted according to the manufacturer's instructions and, except for cAg quantification, at the PCC. A Cameroonian technician from the PCC performed the cAg quantification at the Mondor Hospital in France.

#### Statistical analysis

Using a previously described method [19], the study was powered in order to test desirable levels of the pair [false positive fraction (FPF), true positive fraction (TPF)] at (0.02, 0.95). Non-inferiority criteria were then selected with minimally acceptable values of FPF and TPF at (0.05, 0.85), respectively. Our aim was to test a one-sided, null hypothesis assuming a joint power of 0.90 and type I error of 0.05. As the HCV prevalence in Cameroon presents a cohort effect [20] (30% among individuals aged over 50, 5% for those under it), a weighted prevalence has been used, based on the number of expected individuals in each age strata (60% and 40%, respectively). When accounting for this weighted prevalence of 0.20 and correcting calculations on a 90% probability that the sample obtained will be at least as large as required, the minimum number of participants needed was 555 and 476 (for group A and group B, respectively). Since both FPF and TPF were considered, the joint 95% confidence region was given from the 97.5% univariate intervals. To facilitate clinical interpretation, we have reported the sensitivity (TPF) and specificity (1-FPF). The final sample size is lower than estimated here, but the

**Table 1. Demographic and virological characteristics of the study population**

	Group A (n = 544)			Group B (n = 465)		
	HCV-positive (n = 489)	HIV-positive (n = 27)	HBV-positive (n = 28)	No infection (n = 335)	HIV-positive (n = 51)	HBV-positive (n = 79)
Female, n (%)	251 (51.3)	12 (44.4)	14 (50.0)	194 (57.9)	30 (58.8)	41 (51.9)
Age, mean (SD)	59.8 (0.51)	57.3 (1.7)	54.9 (2.2)	40.8 (0.95)	40.6 (1.7)	35.5 (1.4)
<b>Virology, median (IQR)</b>						
HCV RNA (Log IU/mL)	6.0 (0.86)	6.2 (1.4)	5.8 (1.6)	NA	NA	NA
HCV cAg (Log fmol/L)	2.9 (1.3)	3.0 (2.0)	2.7 (1.4)	<0.5	<0.5	<0.5
<b>Genotype, n = 132, n (%)</b>						
1	45 (37.2)	2 (40.0)	2 (33.0)	NA	NA	NA
2	39 (32.2)	1 (20.0)	1 (17.0)	NA	NA	NA
4	37 (30.6)	2 (40.0)	3 (50.0)	NA	NA	NA

NA: not applicable.

lower limits of the sensitivity and specificity confidence intervals obtained are higher than the minimally acceptable values, thus we can reject H0 and conclude that the test meets the minimal performance criteria.

The association between cAg levels and categorical variables was evaluated by the Kruskal-Wallis test or Wilcoxon test, while the association with continuous variables was compared by the Spearman test. The level of significance of the correlation between cAg levels and HCV RNA quantification was calculated using Spearman's correlation. All differences were considered significant for a *p* value ≤0.05.

The cAg quantification test was compared to the diagnostic algorithm used to define group A and B. Sensitivity (Se), specificity (Sp), positive and negative predictive value (PPV and NPV, respectively), and positive and negative likelihood ratio (LR+ and LR-, respectively) were estimated. ROC curves were plotted and their corresponding area under the curve (AUC) was calculated in each patient population (HCV mono-infected, HBV- or HIV-co-infected); AUCs were compared using the method described by DeLong (18). The optimal detection threshold, defined as the cutoff value associated with the highest proportion of correctly classified patients in the overall study population and maximizing both sensitivity and specificity, was determined from the corresponding ROC curve.

Statistical analyses were performed using STATA (v11.2, College Station, TX, USA) statistical software.

## Results

### Study samples

A total of 1037 samples were initially selected. Among them, 28 were excluded from the statistical analysis for the following reasons: 11 were tri-infected with HIV, HBV and HCV and did not represent a large enough group to be analyzed, 7 had an unknown HIV and HBV status and 10 had a first result in the indeterminate zone and no additional serum was available for the retest. Thus, 1009 samples have been included in the analysis; their characteristics are shown in Table 1.

Among the 544 samples from group A, 489 (89.9%) were HCV mono-infected, 27 (5.0%) were HIV-HCV co-infected and 28 (5.1%) were HBV-HCV co-infected. Group B was comprised of 465 samples: 335 (72.0%) un-infected, 51 (11.0%) HIV-infected and 79 (17.0%) HBV-infected.

The mean patient age was 50.4 ± 16.9 years with a significant difference between group A (mean age: 59.4 ± 11.2) and group B (mean age: 39.9 ± 16.4) (*p* < 0.00001), consistent with the cohort effect observed in the HCV prevalence in Cameroon (17).

In group A, the median cAg level was 2.9 Log fmol/L (IQR = 1.3), 3.0 Log fmol/L (IQR = 2.0) and 2.7 Log fmol/L (IQR = 1.4) in HCV mono-infected, HIV- and HBV-co-infected patients, respectively. Likewise, the median HCV RNA level was 6.0 Log IU/mL (IQR = 0.86), 6.2 Log IU/mL (IQR = 1.4) and 5.8 Log IU/mL (IQR = 1.6).

### Correlation between cAg and HCV RNA levels (group A)

A significantly positive correlation between cAg and HCV RNA levels was observed for HCV mono-infected patients (*r* = 0.75, *p* < 0.00001, *n* = 489), HIV-HCV co-infected patients (*r* = 0.84, *p* < 0.00001, *n* = 27) and HCV-HBV co-infected patients (*r* = 0.58, *p* < 0.001, *n* = 28) (Figure 1). This correlation was significant for all genotypes (Figure 2) with correlation coefficients of *r* = 0.60 (*p* < 0.00001), *r* = 0.88 (*p* < 0.00001) and *r* = 0.85 (*p* < 0.00001) for genotype 1 (*n* = 48), 2 (*n* = 41) and 4 (*n* = 42), respectively. Coefficient values did not differ when the outliers visible on the graphics were withdrawn.

### Variables associated with cAg levels (group A)

No significant association was found between cAg quantification and age (*p* = 0.16), gender (*p* = 0.88), and infection with HBV (*p* = 0.4) or HIV (*p* = 0.3). In genotype 1, the cAg level was significantly lower than in genotype 4 sera (*p* = 0.002). No difference was noted for cAg levels between genotypes 1 and 2 (*p* = 0.10) or 2 and 4 (*p* = 0.2). Insufficient data on HCV genotype in HCV-HIV and HCV-HBV infected patients were available to study this relationship according to the infectious status.

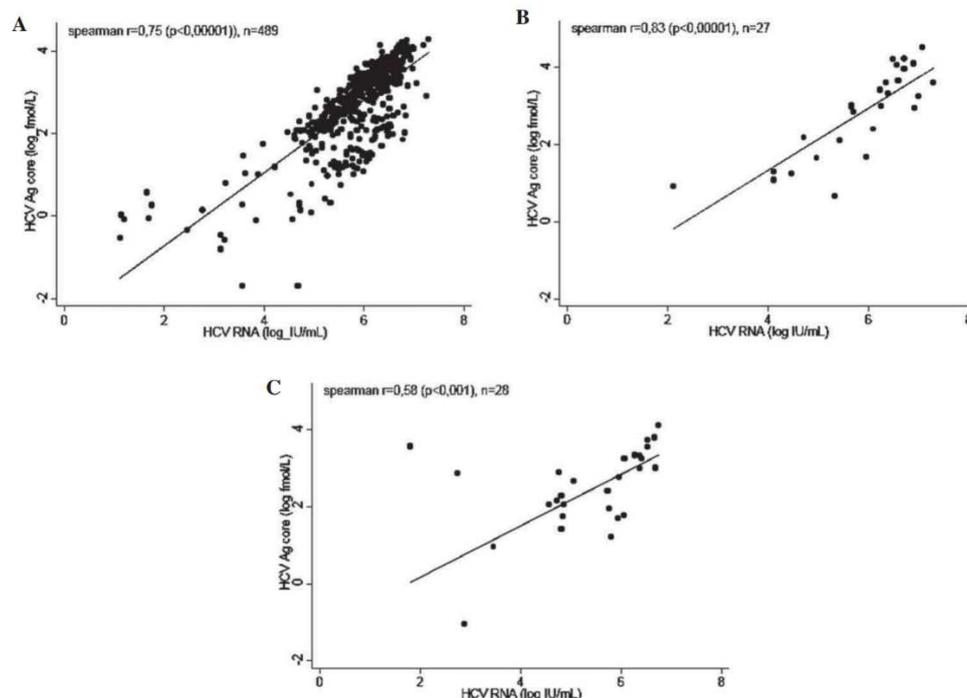


Figure 1. Correlation between cAg and HCV RNA in mono-infected (a), HIV-infected (b) and HBV-infected (c) sera.

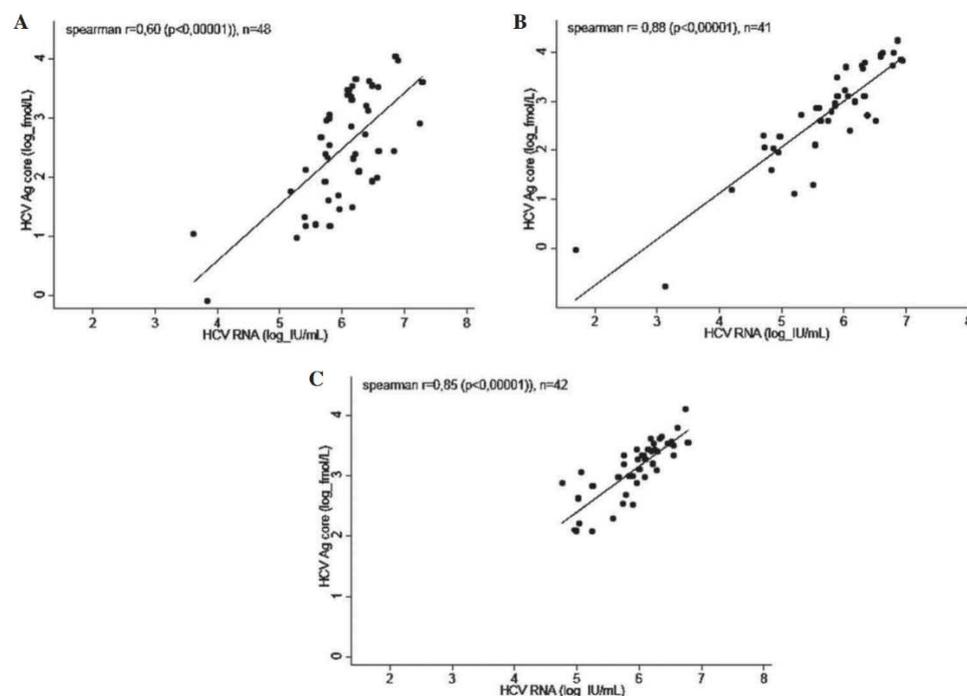


Figure 2. Correlation between cAg and HCV RNA in genotype 1 (a), genotype 2 (b) and genotype 4 (c) sera.

#### Diagnostic performance of cAg

In HCV mono-infected sera, the test showed a sensitivity of 95.7% [CI 97.5%: 93.2; 97.5] and a specificity of 99.7% [CI 97.5%: 98.1; 100] corresponding to an AUC of 0.99 [CI 95%: 0.98–1.0].

Among HIV- and HBV-infected patients, a sensitivity of 100% [CI 97.5%: 85.0; 100] and 96.4% [CI 97.5%: 79.2; 99.9]; a specificity of 88.2% [CI 97.5%: 74.3; 96.2] and 96.2% [CI 97.5%: 88.1; 99.4]; and an AUC of 0.99 [CI 95%: 0.97; 1.0] and 0.98 [0.95; 1.0], were observed, respectively

**Table 2. Performance of cAg quantification by infection group**

	<i>n</i>	Se [CI97.5%]	Sp [CI97.5%]	PPV <sup>a</sup>	NPV <sup>a</sup>	AUC [CI95%]	LR+	LR-
<b>Mono</b>	824	95.7 [93.2; 97.5]	99.7 [98.1; 100]	98.1	99.3	0.99 [0.98–1.0]	319	0.043
<b>HIV</b>	78	100 [85.0; 100]	88.2 [74.3; 96.2]	57.6	100	0.99 [0.97–1.0]	847	0
<b>HBV</b>	107	96.4 [79.2; 99.9]	96.2 [88.1; 99.4]	80.2	99.4	0.98 [0.95–1.0]	25	0.037

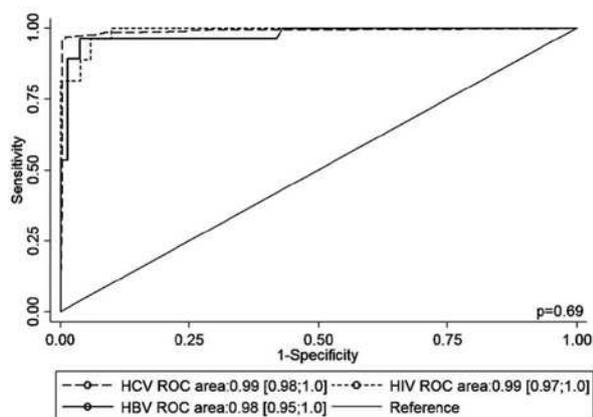
<sup>a</sup>Estimated HCV prevalence in Cameroon: 13.8%.

(Table 2). No significant difference was noted between the three AUCs (chi squared test,  $p = 0.69$ ) (Figure 3).

The test performance did not differ according to genotype, with a sensitivity of 97.9% [CI 97.5%: 87.4–1.0] in genotype 1, 95.1% [CI 97.5%: 81.6–99.6] in genotype 2 and 100% [CI 97.5%: 90.1–100] in genotype 4 (Table 3).

#### Optimal detection threshold

The optimal detection threshold was set at 0.53 Log fmol/L, which provided a sensitivity of 95.7%, a specificity of 99.7% and a percentage of correctly classified sera of 97.3% in HCV mono-infected individuals. In HIV and HBV-co-infected patients, this threshold was associated with a sensitivity of 100% and 96.4%, a specificity of 88.2% and 96.2% and a percentage of correctly classified sera of 92.3% and 96.3%, respectively.



**Figure 3. ROC curves of the performance of cAg quantification for the diagnosis of chronic hepatitis C in HCV mono-infected, HIV-infected and HBV-infected patients.**

**Table 3. Performance of cAg quantification by genotype**

	<i>n</i>	Se [CI 97.5%]	Sp [CI 97.5%]	PPV <sup>a</sup>	NPV <sup>a</sup>	AUC [CI 95%]	LR+	LR-
<b>Genotype 1</b>	513	97.9 [87.4–1.0]	97.8 [95.8–99.1]	98.1	99.6	0.99 [0.98–1.0]	326	0.021
<b>Genotype 2</b>	506	95.1 [81.6–99.6]	97.8 [95.8–99.1]	87.4	99.2	0.99 [0.96–1.0]	43	0.050
<b>Genotype 4</b>	507	100 [90.1–100]	97.8 [95.8–99.1]	87.9	100	0.99 [0.99–1.0]	45	0

<sup>a</sup>Estimated HCV prevalence in Cameroon: 13.8%.

#### Discordant results

Overall, 32 samples (3.2%) were incorrectly identified by the cAg test, of which 22 were false negative (FN) and 10 false positive (FP). The characteristics of these individuals are reported in Table 4.

The FN individuals had HCV-RNA levels significantly lower than true positive (TP) individuals (Wilcoxon test,  $p = 0.00001$ ), with a median of 3.4 Log UI/mL (IQR = 2.3) in FN sera and 6.1 Log UI/mL (IQR = 0.8) in TP sera. Likewise, the gender repartition in the two groups was significantly different: 77.3% of FN sera came from men compared to 47.9% in TP sera (Fisher test,  $p = 0.008$ ).

The FP and true negative sera differed significantly only in their proportion of HIV-infected sera, which was higher in FP sera: 60% versus 9.9% (Fisher test,  $p < 0.0001$ ).

#### Discussion

The lack of affordable and adapted viral diagnostic tests in resource-limited countries represents a barrier to implementing CHC diagnosis and, hence, to ensuring HCV treatment access. The ANRS 12,336 project is the first validation study with sufficient power to demonstrate the excellent diagnostic performance (se = 95.7%, sp = 99.7%) of the cAg quantification assay (Abbott ARCHITECT) in detecting CHC in patients from Sub-Saharan Africa. Smaller studies conducted in Europe and the USA have reported similar results with a sensitivity from 90.9% to 98.1% and a specificity from 98.2% to 100% [12,21,22], depending on the study. Contrary to these previous studies, this study aimed to compare the cAg quantification used as a one-step procedure to the current two-step one and not only to RNA quantification. A one-step strategy of this type could make the diagnostic process simpler, faster and less expensive, thus increasing access to CHC diagnosis and the linkage to care [23].

This study showed that cAg and HCV RNA are significantly correlated in both mono-infected and co-infected

**Table 4. Characteristics of the sera with a discordant cAg quantification result**

Diagnosis	Gender	Age	HCV RNA (Log IU/mL)	Ag core (Log fmol/L)	Genotype
<b>False negative</b>					
Mono	F	66	2.8	0.16	–
Mono	M	51	1.1	0.033	–
Mono	M	53	5.2	0.42	–
Mono	M	66	4.7	0.33	–
Mono	M	72	3.1	-0.44	–
Mono	M	65	3.8	-0.09	–
Mono	M	59	1.2	-0.07	–
Mono	F	59	1.1	-0.54	–
Mono	M	73	3.1	-0.80	2
Mono	F	57	4.9	0.09	–
HCV-HBV	F	60	2.9	-1.04	–
Mono	M	65	1.7	0.27	–
Mono	M	70	1.7	-0.46	2
Mono	F	63	3.2	-0.57	–
Mono	M	53	4.7	0.15	–
Mono	M	56	2.5	-0.35 <sup>a</sup>	–
Mono	M	40	3.6	0.29	–
Mono	M	53	3.6	-1.7	–
Mono	M	57	4.7	-1.7	–
Mono	M	48	4.6	-0.066	–
Mono	M	69	4.7	0.27	–
Mono	M	56	5.3	0.33	–
<b>False positive</b>					
HIV	F	46	–	0.85 <sup>a</sup>	–
HIV	M	46	–	0.53 <sup>a</sup>	–
HIV	F	55	–	1.6	–
HIV	M	46	–	1.4	–
Un-infected	F	61	<1.0 <sup>b</sup>	3.7	–
HBV	F	46	<1.0 <sup>b</sup>	2.6	–
HBV	M	44	<1.0 <sup>b</sup>	1.4	–
HIV	M	32	<1.0*	0.77 <sup>a</sup>	–
HBV	M	41	<1.0*	1.2	–
HIV	M	58	<1.0*	1.2	–

<sup>a</sup>Retested.

<sup>b</sup>Undetectable viral load.

patients, as suggested by previous studies [24–27], and that cAg can therefore be used as a surrogate to HCV RNA in these populations. Moreover, high classification probabilities have been observed in sera infected with HBV or HIV. Previous studies in HIV-positive sera have already reported high sensitivity and high specificity (100% and 95% to 97.9%, respectively) [27–29]. One study reported a

specificity closer to the one found in our study (87.5%) [30]. The excellent diagnostic performance of cAg quantification in HBV-infected patients is clearly an advantage in low-resource countries where the prevalence of HBsAg carriage is high. To our knowledge, only one study has evaluated the influence of HBV infection on the assay performance ( $n = 57$  patients) and reported a non-significant correlation between HCV RNA and cAg levels ( $r = 0.04$ ,  $p = 0.822$ ) but a sensitivity of 100% and a specificity of 90.9% [31]. These results are consistent with ours: low correlation and good discriminatory probabilities.

Moreover, the validity of the detection threshold given by the manufacturer was confirmed: the estimated optimal detection cutoff did not improve the percentage of sera correctly classified in HCV mono-infected patients and increased it by not more than 1% in HIV- and HBV-infected patients.

Finally, no influence of age, gender and genotype was found on the test performance, which is consistent with other published studies [28,30,31].

The sensitivity of the test was lower in patients with a low HCV viral load; this was expected because of the lower limit of detection of the test corresponding to about 3 Log IU/mL HCV RNA [24,28]. However, since 95% of the patients infected by HCV usually have HCV-RNA higher than this limit [32–34], it should not affect the potential of the test as a diagnostic tool.

Several limitations in this study should be acknowledged. First, it lacks power to assess the influence of concomitant HIV or HBV infections on the test performance; studies with a higher number of co-infected patients should therefore be conducted. It is however nearly impossible in view of logistical constraints. Furthermore, all other published studies concluded that HIV and HBV co-infections have no impact on the diagnostic performance of cAg quantification. Second, we did not perform it in real-life settings but retrospectively in a laboratory.

Despite its excellent performance, the implementation of cAg quantification on a large scale in resource-limited countries presents some limitations in the present time. First, it requires a fully equipped laboratory and a trained staff; yet these conditions are often limited to big cities in resource-limited countries. This implies that patients need to travel to be diagnosed or that a high quality sample transportation system must be implemented. The dried blood spot (DBS) technology – a filter paper where blood samples are dried and can be easily sent off to laboratories – could make cAg testing available even in remote regions [35]. However, a recent study showed that the cAg quantification test sensitivity was considerably reduced after using DBS, whereas the performance of HCV RNA detection on DBS was satisfactory [36]. Thus, for now, DBS can be implemented only combined with molecular tests, which are still very expensive in the majority of resource-limited countries, resolving the issue of decentralization but not that of the diagnostic cost. An alternative to DBS for decentralized CHC diagnosis are the point-of-care (POC) tests, which can

perform diagnostic testing directly at the bedside. Several POC tests for HCV are currently in development, using either cAg quantification or molecular testing, and should be available for marketing towards the end of 2017 [23]. Lastly, the cost of the cAg quantification makes it an economical replacement for viral load tests but, since it is still three times more expensive than HCV-Ab detection (PCC personal communication), its price may be a limitation to its use as a one-step diagnostic procedure. This may be overcome in countries or among high risk groups where CHC prevalence is high enough to make the use of cAg quantification more cost-effective than a two-step procedure combining serology and HCV PCR in patients with positive HCV antibodies.

## Conclusions

In view of its diagnostic performance, cAg quantification could replace the current two-step CHC diagnostic approach. But, until some POC tests are developed or the quality of its detection on DBS is improved, cAg will remain unsuitable for an HCV diagnostic strategy on a large and decentralized scale. Nevertheless, it can serve as a confirmatory test in the current diagnostic procedure at a lower price than NAATs, and thus contribute to scaling up access to HCV diagnosis. Further cost-effectiveness studies are necessary to determine in which settings these different strategies (one-step versus two-step, with RNA or cAg quantification, laboratory or POC tests) would be cost-effective.

Furthermore, its good performance as a detection test suggests that cAg quantification may also be used as a monitoring tool for treatment efficacy instead of PCR, as recently suggested [37]. The second part of this project contained within the ANRS 12,311 TAC (NCT02405013) trial [38] that is currently assessing the feasibility of interferon-free therapy in Sub-Saharan Africa will provide further insights about this possible role.

## Authors' affiliations

<sup>1</sup>Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Inserm, Paris, France; <sup>2</sup>Virology Department, Pasteur Center of Cameroun, Yaoundé, Cameroon; <sup>3</sup>National Reference Center for Viral Hepatitis B, C and delta, Department of Virology, Hôpital Henri Mondor, Inserm U955, Université Paris-Est, Créteil, France; <sup>4</sup>"Research in Resource-Limited Settings" Department, ANRS, Paris, France; <sup>5</sup>Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris, France

## Competing interests

The authors have no competing interests to declare.

## Authors' contribution

Study conception and design: KL, RN, LD  
Data collection: FL, GFT, SR, LP, AS  
Data analysis and interpretation: LD, KL  
Drafting of manuscript: LD, KL  
Critical revision: RN, FL, GFT, SR, LP, AS, SC, GV, NR, JMP, PMG, KL  
Obtained funding: LD, KL  
Administrative, technical, or material support: NR

Study supervision: KL, RN

All authors have read and approved the final manuscript.

## Acknowledgements

Financial support. This study has been funded by the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS).

## Funding

This work was supported by the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis [ANRS 12336].

## Abbreviations

AUC, area under the curve; cAg, HCV core antigen; cDNA, complementary DNA; CHC, chronic hepatitis C; CMIA, chemiluminescent microparticle immunoassay; DBS, dried blood spot; DNA, deoxyribonucleic acid; EIA, enzyme immunoassay; FPF, false positive fraction; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; HCV-Ab, anti-HCV antibody; HIV, human immunodeficiency virus; IQR, interquartile range; LMIC, low and middle income countries; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; NAATs, nucleic acid amplification techniques; NPV, negative predictive value; PCC, Pasteur Center in Cameroon; PCR, polymerase chain reaction; POC, point of care; PPV, positive predictive value; RNA, ribonucleic acid; ROC, receiver operating characteristic; Se, sensitivity; Sp, specificity; TPF, true positive fraction.

## References

- [1] Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S45–57.
- [2] Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Lond Engl*. 2016 Sep 10;388(10049):1081–88.
- [3] Riou J, Ait Ahmed M, Blake A, Vozlinsky S, Briclher S, Eholié S, et al. Hepatitis C virus seroprevalence in adults in Africa: a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2016 Apr;23(4):244–55.
- [4] Thomas DL. Curing hepatitis C with pills: a step toward global control. *Lancet Lond Engl*. 2010 Oct 30;376(9751):1441–42.
- [5] Lemoine M, Thursz M. Viral hepatitis: scaling up HCV treatment in resource-limited countries. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;12(4):193–94.
- [6] Denkinger CM, Kessel M. Diagnostics for hepatitis C: an urgent need for action. *Lancet Glob Health*. 2015 Apr;3(4):e195.
- [7] Cohn J, Roberts T, Amorosa V, Lemoine M, Hill A. Simplified diagnostic monitoring for hepatitis C, in the new era of direct-acting antiviral treatment. *Curr Opin HIV AIDS*. 2015 Sep;10(5):369–73.
- [8] Couroucé AM, Le Marrec N, Bouchardeau F, Razer A, Maniez M, Laperche S, et al. Efficacy of HCV core antigen detection during the preseroconversion period. *Transfusion (Paris)*. 2000 Oct;40(10):1198–202.
- [9] Peterson J, Green G, Iida K, Caldwell B, Kerrison P, Bernich S, et al. Detection of hepatitis C core antigen in the antibody negative 'window' phase of hepatitis C infection. *Vox Sang*. 2000;78(2):80–85.
- [10] Lee SR, Peterson J, Niven P, Bahl C, Page E, DeLeys R, et al. Efficacy of a hepatitis C virus core antigen enzyme-linked immunosorbent assay for the identification of 'window-phase' blood donations. *Vox Sang*. 2001 Jan;80(1):19–23.
- [11] Bouvier-Alias M, Patel K, Dahari H, Beaucourt S, Larderie P, Blatt L, et al. Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication. *Hepatol Baltim Md*. 2002 Jul;36(1):211–18.
- [12] Chevalier S, Soulier A, Poiteau L, Bouvier-Alias M, Pawlowsky J-M. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2014 Sep;61(1):145–48.
- [13] Heidrich B, Pischke S, Helfritz FA, Mederacke I, Kirschner J, Schneider J, et al. Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. *J Viral Hepat*. 2014 Nov;21(11):769–79.
- [14] Moini M, Ziyaeyan M, Aghaei S, Sagheb MM, Taghavi SA, Moeini M, et al. Hepatitis C virus (HCV) infection rate among seronegative hemodialysis

patients screened by two methods; HCV core antigen and polymerase chain reaction. *Hepat Mon.* 2013;13(6):e9147.

[15] Report: Putting HIV and HCV to the Test [Internet]. [cited 2017 Feb 3]. Available from: <http://www.msfaaccess.org/HIV-HCV-diagnostic-product-guide-2015>

[16] Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, White LF, Ongarellio S, Cohn J, et al. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of Hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;165(5):345.

[17] Michelin BDA, Muller Z, Stelzl E, Marth E, Kessler HH. Evaluation of the Abbott RealTime HCV assay for quantitative detection of hepatitis C virus RNA. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2007 Feb;38(2):96–100.

[18] Njouom R, Caron M, Besson G, Ndong-Atome G-R, Makuwa M, Pouillot R, et al. Phylogeography, risk factors and genetic history of hepatitis C virus in Gabon, central Africa. *PLoS One.* 2012;7(8):e42002.

[19] Pepe MS. The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2003.

[20] Nerrienet E, Pouillot R, Lachenal G, Njouom R, Mfoupouendoun J, Bilong C, et al. Hepatitis C virus infection in cameroon: a cohort-effect. *J Med Virol.* 2005 Jun;76(2):208–14.

[21] Durante-Mangoni E, Vallefucio L, Sorrentino R, Iossa D, Perna E, Molaro R, et al. Clinico-pathological significance of hepatitis C virus core antigen levels in chronic infection. *J Med Virol.* 2013 Nov;85(11):1913–18.

[22] Mixson-Hayden T, Dawson GJ, Teshale E, Le T, Cheng K, Drobeniuc J, et al. Performance of ARCHITECT HCV core antigen test with specimens from US plasma donors and injecting drug users. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2015 May;66:15–18.

[23] UNITAID. Hepatitis C medicines and diagnostics in the context of HIV/HCV co-Infection: a scoping report. Geneva: WHO, 2013. [cited 2017 May 2]. Available from: [http://www.unitaid.org/assets/Hepatitis-C\\_October-2013.pdf](http://www.unitaid.org/assets/Hepatitis-C_October-2013.pdf).

[24] Ottiger C, Gygli N, Huber AR. Detection limit of architect hepatitis C core antigen assay in correlation with HCV RNA, and renewed confirmation algorithm for reactive anti-HCV samples. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2013 Nov;58(3):535–40.

[25] Medici MC, Furlini G, Rodella A, Fuertes A, Monachetti A, Calderaro A, et al. Hepatitis C virus core antigen: analytical performances, correlation with viremia and potential applications of a quantitative, automated immunoassay. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2011 Aug;51(4):264–69.

[26] Thong VD, Akkarathamrongsin S, Avihingsanon A, Theamboonlers A, Poovorawan Y, Tangkijvanich P. The correlation between hepatitis C core antigen and hepatitis C virus RNA levels with respect to human immunodeficiency virus status, hepatitis C virus genotype and interferon-lambda-4 polymorphism. *Intervirol.* 2015;58(2):73–79.

[27] Long L, Shen T, Gao J, Duan Z, Liang H, Lu F. Effectiveness of HCV core antigen and RNA quantification in HCV-infected and HCV/HIV-1-coinfected patients. *BMC Infect Dis.* 2014;14:577.

[28] Vanhommerig JW, Van De Laar TJW, Koot M, Van Rooijen MS, Schinkel J, Speksnijder AGCL, et al. Evaluation of a hepatitis C virus (HCV) antigen assay for routine HCV screening among men who have sex with men infected with HIV. *J Virol Methods.* 2015 Mar;213:147–50.

[29] Cresswell FV, Fisher M, Hughes DJ, Shaw SG, Homer G, Hassan-Ibrahim MO. Hepatitis C core antigen testing: a reliable, quick, and potentially cost-effective alternative to hepatitis C polymerase chain reaction in diagnosing acute hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2015 Jan 15;60(2):263–66.

[30] Garbuglia AR, Monachetti A, Galli C, Sabatini R, Ferreri ML, Capobianchi MR, et al. HCV core antigen and HCV-RNA in HIV/HCV co-infected patients with different HCV genotypes. *BMC Infect Dis.* 2014;14:222.

[31] Mederacke I, Wedemeyer H, Ciesek S, Steinmann E, Raupach R, Wursthorn K, et al. Performance and clinical utility of a novel fully automated quantitative HCV-core antigen assay. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2009 Nov;46(3):210–15.

[32] Ticehurst JR, Hamzeh FM, Thomas DL. Factors affecting serum concentrations of hepatitis C virus (HCV) RNA in HCV genotype 1-infected patients with chronic hepatitis. *J Clin Microbiol.* 2007 Aug;45(8):2426–33.

[33] Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, et al. Hepatitis C viral dynamics *in vivo* and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science.* 1998 Oct 2;282(5386):103–07.

[34] Bunchorntavakul C, Jones LM, Kikuchi M, Valiga ME, Kaplan DE, Nunes FA, et al. Distinct features in natural history and outcomes of acute hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2015 Apr;49(4):e31–40.

[35] Thursz M, Lacombe K. Breaking down barriers to care in Hepatitis C virus infection. *J Infect Dis.* 2016;213(7):1055–6.

[36] Soulier A, Poiteau L, Rosa I, Hézode C, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky J-M, et al. Dried blood spots: a tool to ensure broad access to Hepatitis C screening, diagnosis, and treatment monitoring. *J Infect Dis.* 2016;213(7):1087–95.

[37] Chevaliez S, Feld J, Cheng K, Wedemeyer H, Sarrazin C, Maasoumy B, et al. Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an all-oral, interferon-free regimen. *Antivir Ther.* 2016. [cited 2017 May 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/27115431/>.

[38] Timetable - Monothematic Conference Bucharest [Internet]. [cited 2016 Apr 18]. Available from: <https://events.easl.eu/EventPortal/Information/EventInformation.aspx?EventInformationPageCode=TIMETABLE&EventCode=MB>

---

## Partie II

### Études coût-efficacité de différentes stratégies de diagnostic de l'hépatite C chronique au Cameroun, en Côte d'Ivoire et au Sénégal

---

#### I. Présentation des deux études

Cette partie regroupe deux études, actuellement en cours de soumission pour publication, ayant pour but de comparer, d'un point de vue médico-économique, 12 stratégies de diagnostic de l'hépatite C chronique incluant les différents outils décrits dans les paragraphes §III.3. et §IV de l'introduction générale, en Afrique sub-saharienne.

Ces deux études ont été lancées fin 2017. A cette date, plusieurs études évaluant les performances des outils susmentionnés venaient d'être publiées, comblant ainsi l'absence de données sur ce sujet. Par ailleurs, les discussions autour de l'enjeu de l'amélioration du diagnostic de l'hépatite C dans le monde se développaient et avec elles la question du choix de la stratégie de diagnostic à adopter en fonction du contexte, en particulier dans les populations dites difficiles à atteindre comme les personnes marginalisées ou les populations des PRFI.

La plupart des études médico-économiques à propos de l'hépatite C alors récemment publiées se concentraient sur des pays à revenu élevé ou intermédiaire de la tranche supérieure. Le principal thème abordé était celui de la comparaison du rapport coût-efficacité des traitements par AAD par rapport aux traitements par Interféron ou à l'absence de traitement. Les études médico-économiques abordant la question du diagnostic de l'hépatite C avaient quant à elles principalement pour objectif d'évaluer le rapport coût-efficacité du dépistage universel comparé au dépistage ciblé. Les rares études coût-efficacité ayant pour but de comparer différentes combinaisons d'outils de diagnostic se concentraient quant à elles sur l'évaluation de l'intégration de la quantification de l'AgC dans la pratique clinique des pays étudiés, là encore des pays à revenu élevé ou intermédiaire de la tranche supérieure. A notre connaissance, aucune étude de ce genre n'avait alors été menée dans le contexte des PRFI ou avec une plus grande diversité d'outils diagnostiques.

Les études présentées dans cette partie avaient donc pour but de combler ce manque en évaluant le rapport coût-efficacité de plusieurs stratégies reposant sur une grande diversité d'outils dans le contexte de PRFI d'Afrique sub-saharienne. Etant donné les nouvelles données épidémiologiques identifiant les usagers de drogue comme une potentielle population clef dans l'épidémie d'hépatite C en Afrique (Degenhardt et al., 2017), nous avons décidé de focaliser la première étude sur la population d'injecteurs de drogue de Dakar, au Sénégal. La seconde vise à comparer le rapport coût-efficacité de ces stratégies dans un contexte de population générale en Afrique sub-saharienne, où la

séroprévalence du VHC est plus faible que dans les populations à risque. Elle utilise les données de trois pays d'Afrique de l'Ouest et Centrale : le Sénégal, la Côte d'Ivoire et le Cameroun.

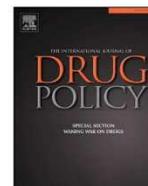
Les résultats de la première étude seront publiés début 2020 dans l'*International Journal of Drug Policy* ; la première section de cette **Partie II** est constituée de l'article correspondant. L'article décrivant les résultats du 2<sup>nd</sup> travail de cette partie est en cours d'écriture. Le modèle utilisé pour ce second travail ayant la même structure que celui utilisé pour le premier, seuls les points de méthode divergents ainsi que ses principaux résultats sont présentés ici.

## **II. Premier cas : population des usagers de drogue à Dakar (article)**



Contents lists available at ScienceDirect

## International Journal of Drug Policy

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/drugpo](http://www.elsevier.com/locate/drugpo)

Research paper

## Model-based cost-effectiveness estimates of testing strategies for diagnosing hepatitis C virus infection in people who use injecting drugs in Senegal



Léa Duchesne<sup>a,\*</sup>, Gilles Hejblum<sup>a</sup>, Ndèye Coumba Toure Kane<sup>b</sup>, Richard Njouom<sup>c</sup>, Thomas-D'aquin Toni<sup>d</sup>, Raoul Moh<sup>e,f</sup>, Babacar Sylla<sup>g</sup>, Nicolas Rouveau<sup>h</sup>, Alain Attia<sup>i</sup>, Karine Lacombe<sup>a,j</sup>

<sup>a</sup> Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, F75012, Paris, France

<sup>b</sup> Le Dantec CHU, Laboratoire de Bactériologie Virologie, Dakar, Senegal

<sup>c</sup> Pasteur Center of Cameroon, Virology Department, Yaoundé, Cameroon

<sup>d</sup> Centre de Diagnostic et de Recherches sur le SIDA (CeDReS), Treichville CHU, Abidjan, Côte d'Ivoire

<sup>e</sup> Programme PAC-CI, Abidjan, Côte d'Ivoire

<sup>f</sup> Unité Pédagogique de Dermatologie et Infectiologie, UFR SMA, Université FHB, Abidjan, Côte d'Ivoire

<sup>g</sup> IMEA, Paris, France

<sup>h</sup> International Research and Collaboration unit, ANRS, Paris, France

<sup>i</sup> Yopougon CHU, Service d'Hépatologie, Abidjan, Côte d'Ivoire

<sup>j</sup> AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, F75012, Paris, France

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Hepatitis C

Cost-effectiveness analysis

Diagnosis, Africa

Drug users

## ABSTRACT

**Background:** Scaling-up the access to hepatitis C virus (HCV) diagnostics for people who use injecting drugs (PWID) is essential to reduce the HCV incidence in low and middle-income countries.

**Methods:** A decision tree model was developed to compare the cost-effectiveness of 12 strategies for diagnosing HCV in Senegal with a health sector perspective. Strategies included HCV-Ab screening and confirmation of viraemia (based on HCV-RNA or HCV core antigen detection) or only the latter step. Laboratory assays and decentralized tools (point-of-care (POC) tests and dried blood spot (DBS) samples) were included. The base-case assumed a 38.9% seroprevalence, as reported in the PWID population of Dakar.

**Results:** Compared to the cheapest strategy (POC HCV-Ab followed by POC HCV-RNA (S<sub>5</sub>)), one strategy remained un-dominated in the base-case: POC HCV-Ab followed by venepuncture-based laboratory HCV-RNA (S<sub>3</sub>). Above a lost to follow-up testing rate of 2.3%, combining POC HCV-Ab with HCV-RNA on DBS (S<sub>4</sub>) became more cost-effective than S<sub>3</sub>. Above this threshold, a single-step POC HCV-RNA (S<sub>12</sub>) was also found un-dominated (ICER to S<sub>5</sub> = €3,297.50). S<sub>5</sub>, S<sub>12</sub> and S<sub>4</sub> cost €14.21, €17.03 and €36.55/screened individual. Incremental cost-effectiveness ratios (€/additional true positive case) were 2,164.82 (S<sub>12</sub> versus S<sub>5</sub>) and 3,297.50 (S<sub>4</sub> versus S<sub>12</sub>). Whenever HCV seroprevalence reached 55.5%, S<sub>12</sub> became more cost-effective than S<sub>5</sub>. Moreover, S<sub>4</sub> required a budget 2 to 2.5 times higher than S<sub>5</sub> or S<sub>12</sub> for diagnosing 90% of HCV-infected PWID in Dakar.

**Conclusion:** A two-step POC-based strategy (S<sub>5</sub>) would be the most cost-effective option among those proposed in this study for diagnosing HCV in PWID in Senegal. This study illustrates how the lack of secure financing and of data on PWID in LMICs, render difficult to identify the most sustainable strategy in those countries, as well as its implementation.

## Background

In high-income countries, ongoing and new HICV infections are mainly diagnosed in people who use injecting drugs (PWID) (Hajarizadeh, Grebely & Dore, 2013). PWID have therefore been identified as a key group to target for reaching HCV elimination in those

countries (AASLD-IDSA HCV Guidance Panel, 2018). In low and middle-income countries (LMICs), where the majority of HCV-infected people worldwide lives (WHO, 2017), the HCV epidemic is mostly caused by iatrogenic transmission of HCV, through unsafe medical procedures or blood transfusion for instance (Thursz & Fontanet, 2014). However, an increase in injecting drug use –by injection but also with

\* Corresponding author at: Inserm UMR-S1136, 27 rue Chaligny 75012, Paris, France.

E-mail address: [lea.duchesne@iplsp.upmc.fr](mailto:lea.duchesne@iplsp.upmc.fr) (L. Duchesne).

<https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.102613>

0955-3959/ © 2019 Published by Elsevier B.V.

straw or crack pipes— have been observed (Degenhardt et al., 2017) in LMICs, especially in sub-Saharan Africa (Nelson et al., 2011). Implementing HCV care and management models in this highly susceptible population is therefore essential for containing the spread of the virus (Easterbrook & WHO Guidelines Development Group, 2016; WHO 2018).

Although enhancing access to HCV treatment for PWID was reported as cost-effective in several high-income countries (Scott, Iser, Thompson, Doyle & Hellard, 2016; van Santen et al., 2016) and in LMICs (Morgan, Servidone, Easterbrook & Linas, 2017), the rate of treatment initiation in PWID remains low worldwide (Grebely, Hajarizadeh & Dore, 2017). One major reason to this low rate is the widespread unavailability of HCV testing which has globally hampered scaling-up the access to HCV care. All in all, about 80% of HCV-infected individuals are estimated to remain undiagnosed worldwide (WHO 2017). In LMICs, only 6% of them are aware of their status (WHO 2017).

Historically, the reference procedure for diagnosing HCV infection is based on a two-step approach combining the detection of anti-HCV antibody (HCV-Ab) followed by the detection of HCV-RNA to confirm viral replication in individuals tested positive for HCV-Ab. This testing sequence was adopted in order to avoid unnecessary viraemia test and reduce the cost of HCV diagnosis, given that HCV-RNA testing accounts for the major share of the testing expenditure. However, both steps are based on laboratory techniques requiring highly-skilled technicians and a complex equipment. In LMICs, such facilities are available only in centralized laboratory structures (i.e., in major cities). Moreover, as both tests must be run sequentially, completing the whole diagnosis procedure implies that the patient has to return several times to the laboratory. Consequently, this two-step procedure led to a high lost to follow-up (LTFU) rate between the two testing steps (Luma et al., 2018; Mohamed et al., 2018; Viner, Kuncio, Newbern & Johnson, 2015), especially in marginalized populations with a restricted access to health infrastructures, such as PWID. In addition, in most LMICs, HCV diagnostics are expensive, especially HCV-RNA testing (Etard, Colbachini, Dromigny & Perrier-Gros-Claude, 2003; Sonderup et al., 2017). Yet, given that testing expenditures are generally out-of-pocket in these countries, the cost of laboratory testing represents an economic barrier for the major part of their populations.

Several innovative technologies provide opportunities for building alternative approaches, more adapted to LMICs and PWID. First, using dried blood samples (DBS)—blood samples collected on filter paper—that can be transported at room temperature from the field to a central laboratory enables a decentralized sample collection and therefore reduces the required number of visits to the laboratory. DBS-based strategies have been reported to be effective in reducing the rate of LTFU (Coats & Dillon, 2015). Second, point-of-care (POC) tests -portable devices able to detect biomarkers in 20 to 60 min at the site of patient care- are now available for HCV testing (Chevaliez, 2019). HCV-Ab POC tests are based on a mechanical mechanism whereas HCV-RNA POC tests require an electrical power supply. However, depending on the manufacturer and the model, HCV-RNA POC tests can be battery operated. This, added to their compatibility with finger-prick blood sampling, enables the use of POC tests in decentralized settings, such as in peripheral or community health centers, by minimally trained workers. POC tests were found effective in reducing LTFU and in increasing linkage to care among drug users (Schackman et al., 2015). Third, decreasing the cost of HCV diagnosis is crucial to enhance access to testing. In line with such a perspective, tests based on the detection of HCV core antigen (HCV-cAg), a biomarker of HCV replication easier and cheaper to detect than HCV-RNA, have been developed (Freiman et al., 2016b).

Evidence-based recommendations are now required to guide policy makers from LMICs in their choice between different testing strategies, taking into account the economic and technical constraints. However, most economic studies on HCV testing in PWID conducted to date

aimed at assessing if an increased access to treatment through an increased testing uptake rate would be cost-effective in high-income countries. Very few studies have focused on the comparison of alternative testing algorithms with the reference strategy. A model-based study conducted in Switzerland found that a screening program based on rapid detection test and DBS would be cost-effective as compared to the reference screening program (Girardin et al., 2018). To our knowledge, only one study about the cost-effectiveness of HCV testing has been conducted in a LMIC but focused on the general population of Egypt and not on PWID (Kim et al., 2015).

Senegal is one of the first countries in sub-Saharan Africa to officially consider PWID as a key population to target for the management of infectious diseases and to give them access to testing infrastructures and opioid substitution programmes (UNODC, 2014). Moreover, the Senegalese government has shown willingness to implement a viral hepatitis national plan (Ndiaye, 2019). Senegal is also one of the few countries in sub-Saharan Africa for which data regarding the HCV epidemic in drug users are available (Degenhardt et al., 2017). A capture-recapture study estimated the HCV seroprevalence at 38.9% in the specific population of PWID in the Dakar area (Leprêtre et al., 2015). Given this political context, and the current need for scaling-up HCV diagnosis in LMICs and PWID, we designed the present study comparing the cost-effectiveness of a range of HCV diagnostic strategies, based on the aforementioned technologies, in order to provide insights regarding, first, the economic impact that a publicly-funded intervention would have and, second, which strategies would provide the best value for money if such an intervention was to be implemented.

Therefore, our study aimed to for diagnosing HCV in PWID in the context of LMICs, considering Senegal as an illustrative example.

## Methods

This study report follows the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards statement (Husereau et al., 2013).

### Diagnostic strategies

Twelve testing strategies were evaluated (Table 1). Strategies included one or two testing steps. Two-steps strategies included HCV-Ab screening followed by a viraemia test among individuals who tested positive for HCV-Ab screening. Single-step strategies included only a viraemia test. Viraemia test were either based on HCV-RNA detection or on HCV-cAg detection. The reference strategy ( $S_{ref}[Ab_{lab\_Ven} \rightarrow RNA_{lab\_Ven}]$ ) corresponds to the standard procedure for diagnosing hepatitis C infection in Senegal. The compared strategies could involve laboratory and/or POC tests. Antibody rapid detection testing and HCV RNA POC testing will be referred to as POC tests. As the diagnostic performance of laboratory assays depend on the type of sample used, two strategies were modelled for each testing sequence including a laboratory test: one based on venepuncture blood samples and the other on DBS samples. Reflex testing has been recommended for several years by in the United States in order to decrease LTFU (CDC, 2013). In Africa, the current lack of storage capacities of laboratories would likely prevent the routine implementation of such a strategy. Reflexive strategy was therefore not considered.

### Model's assumptions

Decision trees were used to model the twelve strategies (Fig. 1). The HCV prevalence was estimated as follows: HCV seroprevalence  $\times$  (1 - clearance rate) (Fig. 1, Table 2). Strategies involving a first step either based on POC or DBS testing are hereinafter referred to as “decentralized” strategies. “Centralized” strategies use a venepuncture-based laboratory test as a first-line test. Due to the restricted access of PWID, and a great part of the population in LMICs, to centralized health care facilities, we assumed that decentralized strategies would have a higher

**Table 1**  
Description of the HCV testing strategies evaluated in the cost-effectiveness analysis.

Strategy	Strategy label	Description
S <sub>ref</sub>	Ab_lab_Ven→RNA_lab_Ven	HCV-Ab testing followed by HCV-RNA testing, both conducted in laboratory on blood samples collected by venepuncture
S <sub>2</sub>	Ab_lab_DBS→RNA_lab_DBS	HCV-Ab testing followed by HCV-RNA testing, both conducted in laboratory on DBS samples
S <sub>3</sub>	Ab_POC→RNA_lab_Ven	HCV-Ab testing performed with a POC followed by HCV-RNA testing conducted in laboratory on blood samples collected by venepuncture
S <sub>4</sub>	Ab_POC→RNA_lab_DBS	HCV-Ab testing performed with a POC followed by HCV-RNA testing conducted in laboratory on DBS samples
S <sub>5</sub>	Ab_POC→RNA (POC)	HCV-Ab testing performed with a POC followed by HCV-RNA testing performed with a POC device
S <sub>6</sub>	Ab_lab_Ven→cAg_lab_Ven	HCV-Ab testing followed by HCV-cAg testing, both conducted in laboratory on blood samples collected by venepuncture
S <sub>7</sub>	Ab_lab_DBS→cAg_lab_DBS	HCV-Ab testing followed by HCV-cAg testing, both conducted in laboratory on DBS samples
S <sub>8</sub>	Ab_POC→cAg_lab_Ven	HCV-Ab testing performed with a POC followed by HCV-cAg testing conducted in laboratory on blood samples collected by venepuncture
S <sub>9</sub>	Ab_POC→cAg_lab_DBS	HCV-Ab testing performed with a POC followed by a HCV-cAg testing conducted in laboratory on DBS samples
S <sub>10</sub>	cAg_lab_Ven	HCV-cAg testing on blood samples collected by venepuncture
S <sub>11</sub>	cAg_lab_DBS	HCV-cAg testing on DBS samples
S <sub>12</sub>	RNA_POC	HCV-RNA testing performed with a POC device

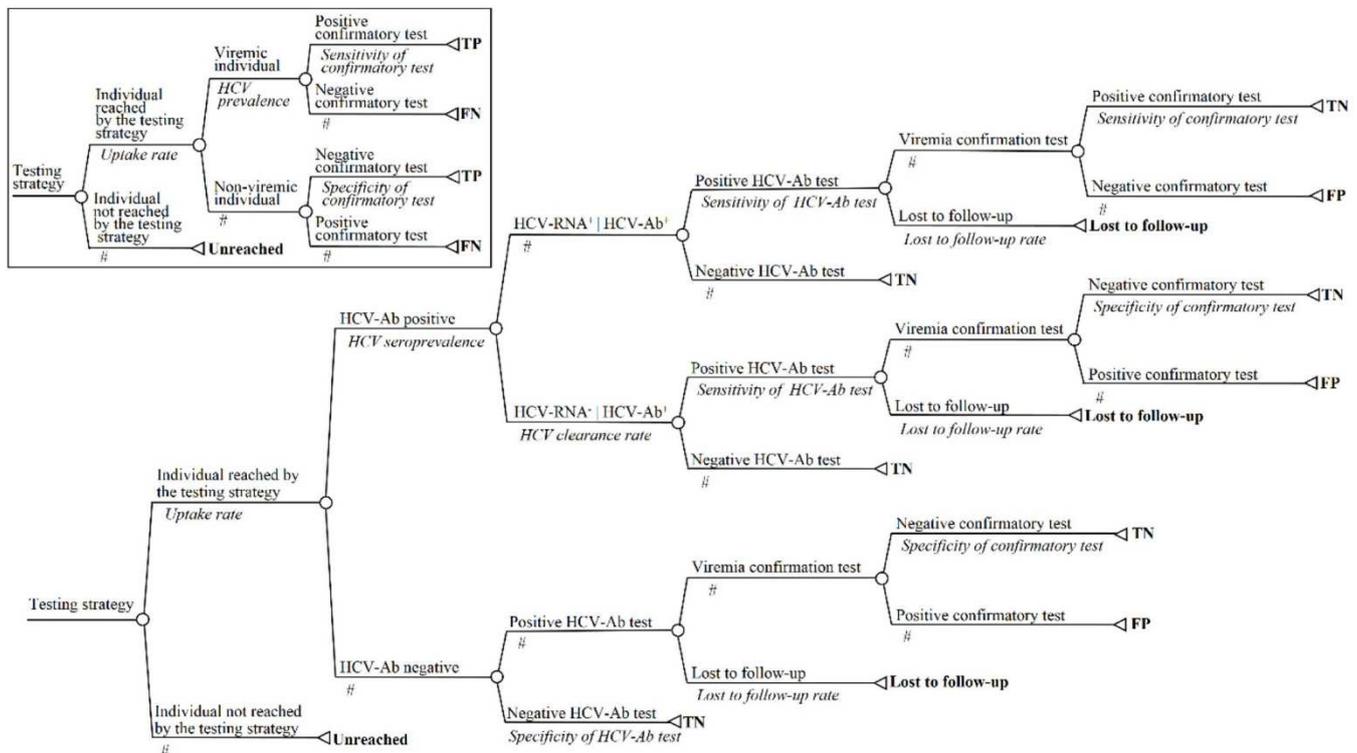
Ab = =antibody. cAg = =core antigen. DBS = =dried blood spot. HCV-Ab = =anti-HCV antibody. HCV-cAg = =HCV core antigen. HCV-RNA = =HCV ribonucleic acid. lab = =laboratory. POC = =point of care. RNA = =ribonucleic acid. Ven = =Venepuncture.

uptake rate than centralized strategies. This was modelled by including two different uptake rate probabilities in the model (Table 2).

Lost to follow-up (LTFU) was allowed for two-step strategies involving a venepuncture-based laboratory test for the confirmation of viraemia but we assumed that there was no LTFU in the two-step strategies including only POC testing (S<sub>5</sub>[Ab\_POC→RNA\_POC]), DBS testing (S<sub>2</sub>[Ab\_lab\_DBS→RNA\_lab\_DBS], S<sub>7</sub>[Ab\_lab\_DBS→cAg\_lab\_DBS]), or a combination of both (S<sub>4</sub>[Ab\_POC→RNA\_lab\_DBS], S<sub>9</sub>[Ab\_POC→cAg\_lab\_DBS]).

*Health outcome and measurement of effectiveness*

The health outcome of each strategy was the number of true positive (TP) cases identified, a TP case being defined as a chronically-HCV-infected individual tested positive with a viraemia test. Based on the estimation of the TP, false positive (HCV-negative individual tested HCV-RNA positive), true negative (HCV-negative individual whether tested HCV-Ab negative or HCV-Ab positive and HCV-RNA negative) and false negative (HCV-infected individual tested as HCV-Ab negative and HCV-RNA negative) rates (Fig. 1), the sensitivity, specificity and



**Fig. 1.** Structure of the decision tree used to model the studied strategies.

Main panel: tree used for two-step strategies. Inset: tree used for single-step strategies. Two-step strategies included viraemia testing only in individuals who previously tested positive for HCV-Ab. Single-step strategies were only based on viraemia testing. Chance nodes and terminal nodes are represented by circles and triangles, respectively. The corresponding label and probability of occurrence appear above and below the branch, respectively, for each branch of the tree. The sum of a branch's probabilities of each chance node must equal 1; the # symbol corresponds to 1-probability of the alternative branch. The final effectiveness outcome of a decision pathway is shown to the right of each corresponding terminal node; the associated cost was also estimated. For single-step strategies, the HCV prevalence is equal to the product of the HCV seroprevalence and the HCV clearance rate.

Abbreviations: Ab, antibody; HCV, hepatitis C virus; FN, false negative; FP, false positive; LTFU, lost to follow-up; TN, true negative; TP, true positive.

**Table 2**

Values, ranges and distributions of the model parameters used in the base-case and sensitivity analyses.

Variables	Base-case	Range considered in the sensitivity analyses	Distribution type in the PSA	References
<b>Health outcome and setting,%</b>				
HCV seroprevalence	0.389	0.15–0.60	Triangular	Mora et al. (2016)
HCV clearance rate	0.30	*	*	Micallef, Kaldor & Dore (2006)
Screening uptake rate of centralized strategies	1	0.05–0.60	*	Assumption
Screening uptake rate of decentralized strategies	1	0.30–0.80	*	Assumption
Loss to follow-up testing rate between the first and second-line tests for strategies using a venepuncture-based laboratory test to confirm viraemia	0	0–0.50	Triangular	Assumption
<b>Test performance,%</b>				
<i>Sensitivity</i>				
Laboratory HCV-Ab test on serum samples	0.995	0.930–1.000	Triangular	Product insert <sup>a</sup>
Laboratory HCV-Ab test on DBS	0.974	0.943–0.988	Triangular	Muzembo, Mbendi & Nakayama (2017)
HCV-Ab POC test	0.995	0.989–0.998	Triangular	Khuroo, Khuroo & Khuroo (2015)
Laboratory HCV-RNA test on serum samples	0.999	0.995–1.000	Triangular	Product insert <sup>b</sup>
Laboratory HCV-RNA test on DBS	0.980	0.950–0.990	Triangular	Lange et al. (2017)
HCV-RNA POC test	0.955	0.845–0.994	Triangular	Grebelly et al. (2017)
Laboratory HCV-cAg on serum samples	0.934	0.901–0.964	Triangular	Freiman et al. (2016a)
Laboratory HCV-cAg test in laboratory on DBS	0.767	0.667–0.850	Triangular	Mohamed et al. (2017)
<i>Specificity</i>				
Laboratory HCV-Ab test on serum samples	0.990	0.930–1.000	Triangular	Product insert <sup>a</sup>
Laboratory HCV-Ab test on DBS	0.996	0.985–0.999	Triangular	Muzembo et al. (2017)
HCV-Ab POC	0.998	0.996–0.999	Triangular	Khuroo et al. (2015)
Laboratory HCV-RNA test on serum samples	0.997	0.990–1.000	Triangular	Product insert <sup>b</sup>
Laboratory HCV-RNA test on DBS	0.980	0.950–0.990	Triangular	Lange et al. (2017)
HCV-RNA POC test	0.981	0.934–0.998	Triangular	Grebelly et al. (2017)
Laboratory HCV-cAg test on serum samples	0.988	0.974–0.995	Triangular	Freiman et al. (2016a)
Laboratory HCV-cAg test on DBS	0.973	0.840–1.000	Triangular	Mohamed et al. (2017)
<b>Costs, €</b>				
Laboratory HCV-Ab test	23.0	+/- 50%	Normal	<sup>c</sup>
HCV-Ab POC test	7.6	+/- 50%	Normal	<sup>c</sup>
Laboratory HCV-RNA test	68.6	+/- 50%	Normal	<sup>c</sup>
HCV-RNA POC cartridge	14.02 <sup>d</sup>	10.12–14.02	Triangular	'HCV World CAB Report   Treatment Action, Group'; Senegalese Customs
Healthcare worker time for HCV-RNA POC	0.9	+/- 50%	Normal	<sup>e</sup>
Profit margin	0.15 <sup>f</sup>	0.05–0.30	Normal	(World Bank, 2008)
Laboratory HCV-cAg test	34.3	+/- 50%	Normal	<sup>g</sup>
DBS sampling	2.9	+/- 50%	Normal	<sup>c</sup>
DBS transportation from POC to laboratory	3	+/- 50%	Normal	<sup>c</sup>

DBS = =dried blood spot. HCV = =hepatitis C virus. HCV-Ab = =anti-HCV antibody. HCV-cAg = =HCV core antigen. HCV-RNA = =HCV ribonucleic acid. POC = =point of care. PSA = =probabilistic sensitivity analysis.

\* The base-case value was used in the corresponding sensitivity analysis.

<sup>a</sup> Vitro anti-HCV Assay (Ortho Clinical Diagnostics).

<sup>b</sup> Abbott Real Time HCV Viral Load (Abbott Diagnostics).

<sup>c</sup> Personal communication from the study sites.

<sup>d</sup> Calculated as the price of the POC cartridge \* 1.025. The coefficient corresponds to the import tax on medical products in Senegal.

<sup>e</sup> Calculated on the basis of: a monthly wage of FCFA 150,000, a contribution rate of 27.5% (CLEISS, 2019) and a working time for performing the test of 30 min.

<sup>f</sup> This coefficient was applied to the following sum: cost of the HCV-RNA POC cartridge (tax included) + cost of healthcare worker time.

<sup>g</sup> Calculated as half the price of HCV-RNA testing.

diagnostic accuracy of each strategy were also estimated. In some analyses, the proportion of HCV-infected individuals diagnosed was reported. It corresponds to the estimated TP rate for the given situation divided by the estimated HCV prevalence. The diagnostic performances of all assays were taken from the literature.

### Costs

PWID are usually economically vulnerable. Scaling-up HCV diagnostic in this population will therefore likely require an external intervention as, for instance, a public testing campaign. We therefore adopted a public health system perspective in order to estimate what would be the cost of each strategy if it was to be implemented within the current HCV testing system in Dakar. However, currently, most hospitals in this area usually do not routinely perform HCV testing and, hence, outsource it. All the costs included in this analysis (Table 2), except those of HCV-RNA POC and HCV-cAg testing, were communicated by the Fann Hospital of Dakar (€1 = FCFA655.96, €1 = US

\$0.86) in 2018 and correspond to the prices private laboratories charged it for performing HCV testing. They include the costs associated to reagents, laboratory operating costs, technician time and the profit margin realized by the private laboratories. The cost per HCV-RNA POC cartridge was taken from the literature (Treatment Action Group, 2017). To be consistent with the costs communicated by the Fann hospital, the import tax on medical products (2.5%), an estimated labor cost (including the employer and employee contributions) for performing the HCV-RNA POC test and an estimated profit margin were included in the analysis, as explained in Table 2. HCV-cAg testing has not yet been widely implemented in sub-Saharan Africa and is not available in the Dakar area. However, HCV-cAg testing is used in Cameroon, a nearby country classified, like Senegal, as a lower-middle income country, by the Pasteur center of Cameroon and billed at half the price of HCV-RNA testing. We therefore used the same ratio for inferring the cost of HCV-cAg in our analysis. Patients' costs, such as time and travel expenditures were not considered. The cost outcome estimated for each strategy corresponded to its cost per targeted

**Table 3**

Base-case estimates of cost, effectiveness, and cost-effectiveness of testing strategies for detecting chronic hepatitis C cases.

Strategy	Cost / targeted individual (€)	Number of true positive cases / 10,000 targeted individuals	ICER (€ / additional true positive case detected)	Cost / true positive case detected (€)	Diagnostic accuracy (%) <sup>*</sup>	Strategy sensitivity (%) <sup>†</sup>	Strategy specificity (%) <sup>‡</sup>
S <sub>5</sub> : Ab_POC → RNA_POC	14.21	2587		50.80	98.42	95.02	99.69
S <sub>12</sub> : RNA_POC	17.03	2600	**	54.91	97.39	95.50	98.10
S <sub>8</sub> : Ab_POC → cAg_lab_Ven	20.92	2531	**	82.66	97.93	92.93	99.81
S <sub>9</sub> : Ab_POC → cA_lab_DBS	23.23	2078	**	111.78	93.23	76.32	99.56
S <sub>3</sub> : Ab_POC → RNA_lab_Ven	34.24	2707	1679.79	126.49	99.80	99.40	99.95
S <sub>10</sub> : cAg_lab_Ven	34.30	2543	**	134.87	97.33	93.40	98.80
S <sub>6</sub> : Ab_lab_Ven → cAg_lab_Ven	36.49	2531	**	144.18	97.93	92.93	99.80
S <sub>4</sub> : Ab_POC → RNA_lab_DBS	36.55	2655	**	137.64	99.09	97.51	99.68
S <sub>11</sub> : cAg_lab_DBS	40.25	2089	**	192.72	91.69	76.70	97.30
S <sub>7</sub> : Ab_lab_Ven → cA_lab_DBS	42.03	2034	**	206.64	92.79	74.69	99.57
S <sub>ref</sub> : Ab_lab_Ven → RNA_lab_Ven	49.97	2707	**	184.62	99.80	99.40	99.95
S <sub>2</sub> : Ab_lab_Ven → RNA_lab_DBS	55.10	2599	**	212.05	98.52	95.43	99.68

\* Diagnostic accuracy: cumulated percentage of true positive and true negative cases.

\*\* Dominated strategy: Sensitivity percentage of HCV-infected individuals in the population tested as positive cases.

† Ab = antibody. cAg = antigen core. DBS = dried blood spot. ICER = incremental cost-effectiveness ratio. lab = laboratory. POC = point of care. RNA = ribonucleic acid. Ven = Venepuncture.

individual. When a 100% uptake rate and no LTFU were applied, this cost is equivalent to the cost per individual screened. The aim of the study being to evaluate these strategies in a one-off intervention approach, an immediate time horizon was considered. Therefore, no discount rate was applied.

### Analytic methods

#### Base-case and sensitivity analyses

The values used for estimating the health and cost outcomes of each strategy are shown in Table 2. The profit margin corresponding to HCV-RNA POC testing was set, based on a published case for a medical laboratory in Dakar, at 15% (World Bank, 2008). In the absence of data regarding the uptake or LTFU rates achievable in the study population with the proposed strategies, the base-case analysis was parameterized to estimate the model outcomes in an “ideal situation” (i.e., a 100% uptake rate and no LTFU) which then served as a reference for sensitivity analyses exploring the impact of these variables. Strategies which both cost more and were less effective than a comparator were said to be “dominated”. Un-dominated strategies were compared based on their incremental cost-effectiveness ratio (ICER) calculated as the difference in cost between one strategy and the next least expensive strategy divided by the corresponding difference in the number of TP cases diagnosed. ICER were therefore expressed as an additional cost per supplementary TP case identified.

Deterministic sensitivity analyses were conducted on all variables, as well as a probabilistic sensitivity analysis (PSA) based on 10,000 iterations. The ranges and distributions used for those analyses are reported in Table 2. When the lowest and highest plausible values (confidence interval or ranges of prices published by the manufacturer), triangular distributions were used (Muennig & Bounthavong, 2016). If nothing was known, normal distributions were used. The result of the PSA was presented with a cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) representing the probability of a strategy being cost-effective as a function of willingness-to-pay (WTP) thresholds. The WTP refers to the maximum cost the health system would accept to pay per TP case detected. The thresholds of 1 to 3 times the national GDP-per-capita per quality-adjusted life years (QALY) gained are commonly used to evaluate the affordability of health interventions in LMICs. Such thresholds must be viewed with caution in the present study since the health outcomes retained were not expressed in QALY. However, as gains in QALYs are mainly due to treatment, it must be acknowledged that using lower thresholds would probably better indicate the affordability of a diagnostic procedure in LMICs.

### Budget analyses

In 2016, the World Health Organisation (WHO) released targets for combating viral hepatitis including an 80% reduction in HCV incidence by 2030 which would imply to diagnose 90% of HCV-infected individuals (WHO, 2016). The impact of potential budget constraints on the achievement of this goal was estimated by calculating, based on the results of the base-case analysis, which percentage of HCV-infected individuals would be achieved by each of the dominant strategies previously identified in the cost-effectiveness analysis, when assuming different thresholds of budget per individual screened. In addition, we aimed to evaluate the affordability of the aforementioned strategies by extrapolating from the base-case analysis the budgets required for their implementation in the PWID population of Dakar. Given that the only size estimate available regarding this population concerned all drug users ( $n = 1324$ ), including PWID, the budget estimations were conducted based on the HCV seroprevalence estimate corresponding to this population (23.3%) (Leprêtre et al., 2015).

The model was developed with TreeAge Pro software (© 2018, TreeAge Software, Inc. Williamstown, MA, USA).

### Results

#### Base-case analysis

Table 3 presents the cost, effectiveness and cost-effectiveness of each strategy under the base-case assumptions. Compared to S<sub>5</sub>[Ab\_POC→RNA\_POC], which was the cheapest strategy with a cost per screened individual of €14.21, only one other strategy remained un-dominated: the strategy S<sub>3</sub>[Ab\_POC→RNA\_lab\_Ven] which displayed a higher sensitivity than S<sub>5</sub>[Ab\_POC→RNA\_POC] (99.4 and 95.02, respectively) but had a substantially more expensive cost per screened individual (€34.24). As a result, the ICER of S<sub>3</sub>[Ab\_POC→RNA\_lab\_Ven] to S<sub>5</sub>[Ab\_POC→RNA\_POC] was high with a cost of €1679.79/additional TP case identified. S<sub>12</sub>[RNA\_POC] was extensively dominated by S<sub>3</sub>[Ab\_POC→RNA\_lab\_Ven]. As shown in Table S1, all one-step strategies resulted in higher false positive (FP) rates than two-step strategies. Due to its lower sensitivity, S<sub>5</sub>[Ab\_POC→RNA\_POC] missed more infections than S<sub>3</sub>[Ab\_POC→RNA\_lab\_Ven] (136 and 16 false negatives (FN)/10,000 individuals screened, respectively).

#### Deterministic sensitivity analyses

A two-way sensitivity analysis exploring the impact of variations in the ratio of the screening uptake rates of both centralized and decentralized strategies was conducted. Table S2 presents, for each scenario,

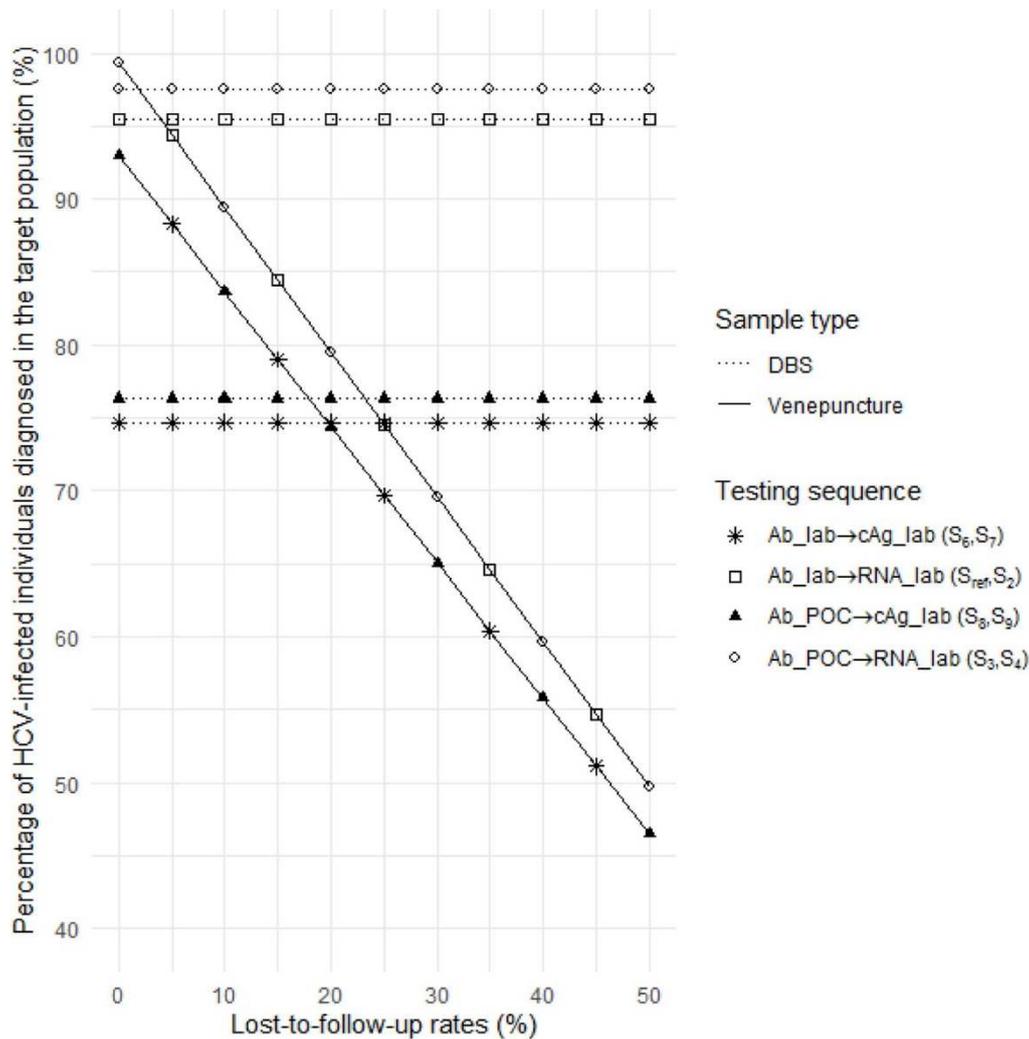


Fig. 2. Percentage of HCV-infected individuals in the target population diagnosed by the studied two-step strategies according to different loss to follow-up rates and the type of samples used.

Except the LTFU rates, all other parameters of the model were set at their base case values.

Ab = =antibody. DBS = =dried blood spot. lab = =laboratory. POC = =point of care. RNA = =ribonucleic acid. S = =strategy. Ven = =venepuncture.

the un-dominated strategies, as well as their cost, effectiveness and ICER. For all possible combinations of input values within the proposed ranges, S<sub>5</sub>[Ab\_POC→RNA\_POC], S<sub>12</sub>[RNA\_POC] and S<sub>3</sub>[Ab\_POC→RNA\_lab\_Ven] remained un-dominated. When the uptake rate of centralized strategies was at least 2.6 times inferior to that of decentralized strategies, S<sub>10</sub>[cAg\_lab\_Ven] was also found dominated: given its reduced uptake rate compared with the decentralized strategies, its effectiveness and cost fell below those of the two un-dominated strategies. As a result, the ICER of S<sub>5</sub>[Ab\_POC→RNA\_POC] to S<sub>10</sub>[cAg\_lab\_Ven] was in all cases very favourable (€3.12–45.12, Table S2).

When LTFU occurs in two-step strategies involving a venepuncture-based laboratory test for the confirmation of viraemia (S<sub>ref</sub>[Ab\_lab\_Ven→RNA\_lab\_Ven], S<sub>3</sub>[Ab\_POC→RNA\_lab\_Ven], S<sub>6</sub>[Ab\_lab\_Ven→cAg\_lab\_Ven] and S<sub>8</sub>[Ab\_POC→cAg\_lab\_Ven]), fewer individuals undergo this second step and, consequently, fewer HCV-infected individuals are identified. Fig. 2 shows how the effectiveness of two-step strategies decreases with an increasing LTFU. Above a corresponding LTFU value, venepuncture-based strategies become less effective than their DBS-based equivalent; leading to a change in the cost-effectiveness ranking of the strategies. Most importantly, it was found that a change in the preferred strategy from S<sub>3</sub>[Ab\_POC→RNA\_lab\_Ven] to S<sub>4</sub>[Ab\_POC→RNA\_lab\_DBS] occurred at a

very low LTFU rate (2.3%). S<sub>4</sub>[Ab\_POC→RNA\_lab\_DBS] would produce almost twice less FNs and 6 times less FPs than S<sub>5</sub>[Ab\_POC→RNA\_POC]. Moreover, above this threshold, S<sub>12</sub>[RNA\_POC] also became un-dominated with an ICER to S<sub>5</sub>[Ab\_POC→RNA\_POC] of €2164.82. Compared to S<sub>12</sub>[RNA\_POC], S<sub>4</sub>[Ab\_POC→RNA\_lab\_DBS] had an ICER of €3566.59. As S<sub>5</sub>[Ab\_POC→RNA\_POC], S<sub>12</sub>[RNA\_POC] and S<sub>4</sub>[Ab\_POC→RNA\_lab\_DBS] are not subject to LTFU testing, these ICER would remain constant across all values of LTFU.

The model results were also found to be sensitive to variations in HCV seroprevalence. The number of viraemia test to be performed in two-step strategies increases with an increasing HCV seroprevalence, resulting in an increased cost per targeted individual (Fig. 3). Consequently, for HCV seroprevalence values greater than 55.5%, S<sub>12</sub>[RNA\_POC] became less costly than S<sub>5</sub>[Ab\_POC→RNA\_POC]. Yet, as S<sub>12</sub>[RNA\_POC] is more effective than S<sub>5</sub>[Ab\_POC→RNA\_POC], a change in the preferred strategy from S<sub>5</sub>[Ab\_POC→RNA\_POC] to S<sub>12</sub>[RNA\_POC] was observed above this threshold value.

Small variations in the costs of tests had an impact in the cost-effectiveness ranking of the strategies. S<sub>12</sub>[RNA\_POC] became more cost-effective than S<sub>5</sub>[Ab\_POC→RNA\_POC] for HCV-Ab POC cost values superior to €10.41 (+37% compared to base-case) and for HCV-RNA POC cost values inferior to €9.78 (−28.5% compared to base-case).

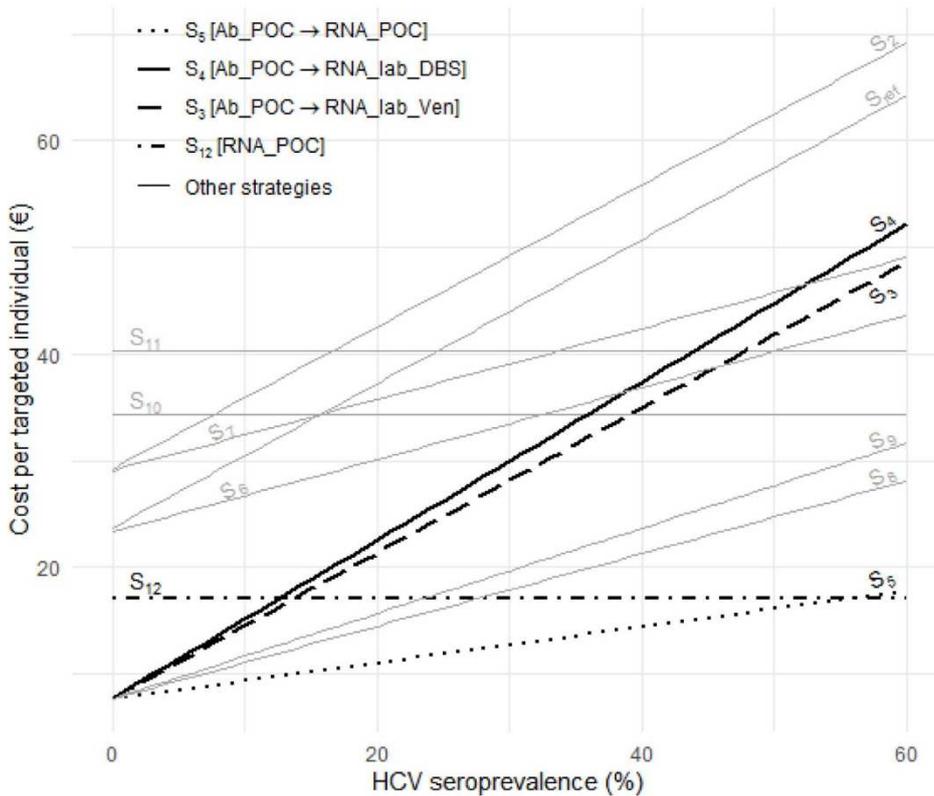


Fig. 3. Cost per screened individual of each studied testing strategy according to different levels of HCV seroprevalence.

Except HCV seroprevalence, all the parameters of the model were set at their base case values. DBS = =dried blood spot. lab = =laboratory. POC = =point of care. RDT = =rapid detection test. RNA = =ribonucleic acid.

Regarding HCV-RNA laboratory testing, a really important decrease in its cost (-84%, which corresponds to a cost of €11) would lead to the dominance of  $S_4[Ab\_POC \rightarrow RNA\_lab\_DBS]$  over  $S_5[Ab\_POC \rightarrow RNA\_POC]$ .

One-way sensitivity analyses also revealed that the results of the model were sensitive to small variations in the diagnostic performances of the tests. The analysis exploring the range of sensitivity of the HCV-Ab POC (98.9%–99.8%) resulted in an ICER of  $S_5[Ab\_POC \rightarrow RNA\_POC]$  to  $S_{12}[RNA\_POC]$  ranging from €997.90 to €5373.84/additional TP detected, with an increased sensitivity resulting in an increased ICER. Likewise, for sensitivity values of HCV-RNA testing on DBS below 96.0% (base-case estimate = 98.0%),  $S_4[Ab\_POC \rightarrow RNA\_lab\_DBS]$  was dominated by  $S_{12}[RNA\_POC]$ . In contrast, for values above this threshold–96.0% to 99.0%–the ICER of  $S_4[Ab\_POC \rightarrow RNA\_lab\_DBS]$  to  $S_{12}[RNA\_POC]$  steadily decreased with an increasing sensitivity value, with a corresponding ICER ranging from €2385.64 to €358,442.

No other parameters were found to have an impact on the cost-effectiveness ranking of the studied strategies.

Most of the diagnostic tests included in the base-case analysis had similar diagnostic performance estimates and overlapping confidence intervals, with the exception of those based on the detection of HCV-cAg on DBS which had a substantially lower sensitivity than the other viremia tests (Table 2). The differences in cost-effectiveness between strategies observed in the base-case may therefore only reflect sampling fluctuations between the studies which reported the aforementioned diagnostic performance estimates. In order to study the impact of this hypothesis on the cost-effectiveness outcomes, an alternative scenario was explored, with the sensitivity and specificity of all tests set at 98.0% and 99.0%, respectively. In this scenario,  $S_5[Ab\_POC \rightarrow RNA\_POC]$  and  $S_{12}[RNA\_POC]$  were the only strategies to remain un-dominated. Both strategies having similar costs (€14.19 and €17.03/screened individual for  $S_5[Ab\_POC \rightarrow RNA\_POC]$  and  $S_{12}[RNA\_POC]$ , respectively) and effectiveness (2615 and 2668 TPs/10,000 individuals screened for  $S_5[Ab\_POC \rightarrow RNA\_POC]$  and  $S_{12}[RNA\_POC]$ , respectively), the ICER of  $S_{12}$  to  $S_5[Ab\_POC \rightarrow RNA\_POC]$  was relatively low (€530.42/additional

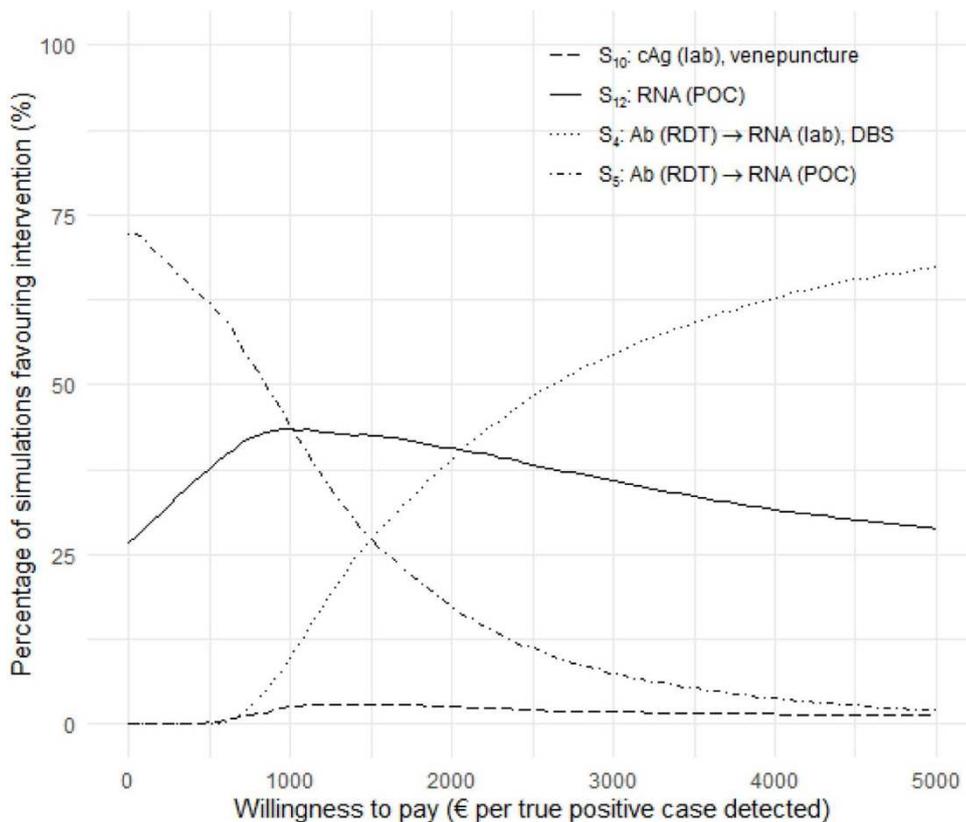
TP case detected). However,  $S_{12}[RNA\_POC]$  would produce more FPs than  $S_5[Ab\_POC \rightarrow RNA\_POC]$  (72 and 12/10,000 individuals screened, respectively). As  $S_4[Ab\_POC \rightarrow RNA\_lab\_DBS]$  would have the same effectiveness than  $S_5[Ab\_POC \rightarrow RNA\_POC]$  but a higher cost,  $S_5[Ab\_POC \rightarrow RNA\_POC]$  would dominate  $S_4[Ab\_POC \rightarrow RNA\_lab\_DBS]$ .

Probabilistic sensitivity analysis

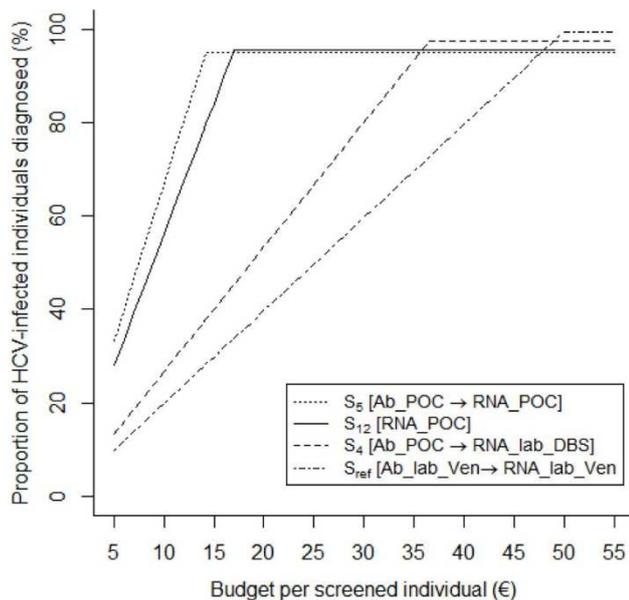
Fig. 4 shows the CEAC derived from the PSA. Below a WTP value of €1000, most simulations favoured  $S_5[Ab\_POC \rightarrow RNA\_POC]$ . When considering WTP values ranging between €1000 and €2100,  $S_{12}[RNA\_POC]$  was the strategy with the highest probability of being favoured by the simulation. Finally, for any WTP value greater than €2100, the percentage of simulations favouring  $S_4[Ab\_POC \rightarrow RNA\_lab\_DBS]$  exceeded that of simulations favouring  $S_{12}$  (and steadily increased with the WTP value). When considering the threshold of 1 time the GDP per capita of Senegal (€975), the proportions of simulations favouring  $S_{12}[RNA\_POC]$  and  $S_5[Ab\_POC \rightarrow RNA\_POC]$  (about 44% and 45%, respectively). At a WTP value of 3 times the GDP per capita of Senegal (€2925), 36% of the simulations favoured  $S_{12}[RNA\_POC]$  and 54% of them favoured  $S_4[Ab\_POC \rightarrow RNA\_lab\_DBS]$ .

Budget analyses

Fig. 5 presents the variations in the percentage of HCV-infected individuals identified in the targeted population according to different fixed budget value per individual screened. These results were derived from the base-case estimates. The proportion of HCV-infected individuals identified with  $S_5[Ab\_POC \rightarrow RNA\_POC]$  and  $S_{12}[RNA\_POC]$  was similar across all of the considered fixed budget values. In contrast, for budget values below the threshold of €35,  $S_4[Ab\_POC \rightarrow RNA\_lab\_DBS]$  implementation would lead to a number of diagnosed infections substantially lower than that issued from  $S_5[Ab\_POC \rightarrow RNA\_POC]$  or  $S_{12}[RNA\_POC]$  implementation. For any budget values inferior to €50,  $S_{ref}[Ab\_lab\_Ven \rightarrow RNA\_lab\_Ven]$  would achieve a lower coverage rate than the other mentioned strategies. Diagnosing 90% of



**Fig. 4.** Cost-effectiveness acceptability curve showing the probability favouring a given strategy according to different thresholds of willingness-to-pay. Ab = =antibody. cAg = = core antigen. DBS = =dried blood spot. lab = =laboratory. POC = =point of care. RDT = =rapid detection test. RNA = =ribonucleic acid.



**Fig. 5.** Percentage of HCV-infected individuals in the target population diagnosed by  $S_5$ ,  $S_{12}$  and  $S_4$  according to different fixed budget per screened individual.

Ab = =antibody. DBS = =dried blood spot. lab = =laboratory. POC = =point of care. RDT = =rapid detection test. RNA = =ribonucleic acid.

the HCV-infected PWID population with  $S_5$ [Ab\_POC→RNA\_POC],  $S_{12}$ [RNA\_POC],  $S_4$ [Ab\_POC→RNA\_lab\_DBS] and  $S_{ref}$ [Ab\_lab\_Ven→RNA\_lab\_Ven] would require a minimal budget per screened individual of €13.46, €16.04, €33.73 and €45.25, respectively.

Testing the whole estimated population of drug users in the Dakar area ( $n = 1324$ , HCV seroprevalence = 23.3%) would cost approximately €15,323, €22,541, €33,097 and €52,205 using  $S_5$ [Ab\_POC→RNA\_POC],  $S_{12}$ [RNA\_POC],  $S_4$ [Ab\_POC→RNA\_lab\_DBS] and  $S_{ref}$ [Ab\_lab\_Ven→RNA\_lab\_Ven], respectively (Table 4).

**Discussion**

A decision tree model was designed to compare the cost-effectiveness of 12 strategies for diagnosing HCV in PWID in Senegal from a health sector perspective. The results of the present study suggest that none of the proposed centralized strategies, given the impact of LTFU on their effectiveness, would provide the best value for money. Three decentralized strategies stand out, namely, listed by increasing cost and effectiveness,  $S_5$ [Ab\_POC→RNA\_POC],  $S_{12}$ [RNA\_POC] and  $S_4$ [Ab\_POC→RNA\_lab\_DBS]. Compared to the sequential use of two POC tests ( $S_5$ [Ab\_POC→RNA\_POC]), implementing HCV-RNA POC testing alone ( $S_{12}$ [RNA\_POC]) would result in a slightly increased effectiveness but also in a substantially higher cost as shown by the ICER of  $S_{12}$ [RNA\_POC] to  $S_5$ [Ab\_POC→

**Table 4**  
Extrapolated costs for potential implementation of  $S_5$ ,  $S_{12}$  and  $S_4$  in the estimated population of drug users in the Dakar area ( $n = 1324$  individuals).

Strategy	Cost/screened individual (€)	Diagnostic cost (€)
$S_5$ : Ab_POC → RNA_POC	11.57	15,322.89
$S_{12}$ : RNA_POC	17.03	22,541.50
$S_4$ : Ab_POC → RNA_lab_DBS	25.00	33,096.90
$S_{ref}$ : Ab_lab_Ven → RNA_lab_Ven	39.43	52,205.38

Except the HCV seroprevalence (23.3%), the parameters of the model were set at their base-case values. Ab = =antibody. DBS = =dried blood spot. DAA = =direct-acting antivirals. FP = =false positive. lab = =laboratory. POC = =point of care. RNA = =ribonucleic acid. Ven = =Venepuncture.

RNA\_POC]: €2164.82 per additional TP case identified. This increased effectiveness is, however, at the expense of a decreased diagnostic specificity. Replacing the HCV-RNA POC test by a DBS-based HCV-RNA laboratory test as the 2nd-line test after HCV-Ab POC testing would be more effective but would also result in a substantially higher cost with an ICER of  $S_4[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_lab\_DBS}]$  to  $S_5[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_POC}]$  of €3297.51 per additional TP case identified. Sensitivity analyses showed that in some settings (HCV seroprevalence > 55.5%, an increased cost of HCV-Ab POC test, a decreased cost of HCV-RNA POC test or a decreased sensitivity of the laboratory HCV-RNA test on DBS compared to their base-case values), using directly the HCV-RNA POC test ( $S_{12}[\text{RNA\_POC}]$ ) would be more cost-effective than when used after HCV-Ab POC testing.

In terms of budget, diagnosing 90% of HCV-infected individual in the population of PWID of Dakar by implementing  $S_5[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_POC}]$ ,  $S_{12}[\text{RNA\_POC}]$  or  $S_4[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_lab\_DBS}]$  would require a budget about 3.5, 2.9 and 1.4 times lower than that required if the standard reference for diagnosing HCV was to be implemented. Yet, in settings such as LMICs, for which budget constraints are critical for building public health policies, the choice of a testing strategy is likely to be determined by the coverage rate achievable with each strategy under a certain fixed budget. This study showed that in case of budget constraints (corresponding to a fixed budget per screened individual < €50), any of the three strategies highlighted in this study would allow a greater part of the population to be diagnosed for HCV infection compared to the reference strategy. The budget value of €35 per screened individual was also a key threshold below which  $S_4$  would enable the diagnosis of a substantially lower number of HCV-infected individuals than  $S_5$  and  $S_{12}$ . When taking the drug users population of Dakar as an illustrative example, we found that diagnosing this whole population with a decentralized strategy would require a budget ranging between €15,323 and €33,097, depending on the selected strategy. This would represent a very minor portion of the national public health expenditures (i.e., about €200 million (IMF, 2018; WHO, 2015)). However, given the present state of funding for policies targeting drug users, this is not a guarantee of financing.

Indeed, funding for implementing healthcare policies or promoting research that targets this population is scarce or, when available, financially unsustainable; this makes difficult to determine cost-effectiveness thresholds for such programs. Globally, PWID suffer from restricted access to health infrastructures due to the stigmatization, discrimination and, above all, criminalization of drug use. Consequently, very few countries among LMICs have set up harm reduction programs or included drug users in their national plans against viral diseases common among PWID, such as HIV/AIDS. However, a political will to address drug issues with a non-criminalizing approach in sub-Saharan Africa seems to be emerging. For instance, the West Africa Commission on Drugs called governments to shift their funding from law enforcement to public health interventions (IDPC, 2018). In Senegal, PWID are considered since 2014 as a key population to target in the National Strategic Plan in Response to AIDS. Moreover, a center for integrated management of addictions (called CEPIAD) was launched in 2014 in Dakar and became the first health center in delivering a methadone maintenance program in West Africa. However, such encouraging political initiatives remain scarce. Moreover, the majority of harm reduction programs developed in LMICs are funded by international organizations or non-governmental organizations and those funds have tended to decrease over the recent years (HRI, 2018). The CEPIAD of Dakar, although partially funded by the Senegalese government, relies mainly on external funding. Yet, a recent modeling study showed that diagnosing HCV in PWID without simultaneously implementing harm reduction programs would not enable to achieve the 90% WHO target by 2030 (Heffernan, Cooke, Nayagam, Thursz & Hallett, 2019). Reaching this goal will therefore require to implement an integrated program of HCV care and ensure the sustainability of its funding.

Looking beyond financial considerations, there are operational pros

and cons to each of the three key strategies highlighted in this study that should be acknowledged. First, a large-scale intervention based on DBS sampling will require to increase the capacity of central laboratories and transportation infrastructures. Considering the shortage of health personnel and transportation infrastructures in Africa (Ghebreyesus, Scheffler & Soucat, 2013; Gwilliam, 2011; Kinfu, Dal Poz, Mercer & Evans, 2009), this may limit the implementation feasibility of  $S_4[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_lab\_DBS}]$ . Moreover, the time required for sending the DBS samples to the central laboratory, performing the analysis and returning the results to the peripheral health centers, represents a risk factor for reduced linkage to care. On the contrary, both  $S_5[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_POC}]$  and  $S_{12}[\text{RNA\_POC}]$  can be completed in a single visit of less than two hours, enabling immediate referral to care if necessary. Second, the GeneXpert cartridges contain a toxic chemical compound and must therefore be incinerated at 850 °C minimum after use. Yet, many LMICs do not possess incinerators able to reach those temperatures. Adopting strategies based on these cartridges will require to address this waste management issue. In this case, HCV-Ab POC tests containing non-toxic materials,  $S_5[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_POC}]$  might be more sustainable than  $S_{12}[\text{RNA\_POC}]$ . However, the Genedrive platform –the second POC platform currently available for HCV-RNA testing– use cartridges containing non-toxic materials. Currently limited by its requirement for serum or plasma samples, its use could overcome the aforementioned issue, if validated on finger-stick samples.

This study has several limitations. First, it must be recalled that the differences in effectiveness that we observed in the base-case analysis may only reflect sampling fluctuations of the source studies instead of solid performance differences between the tests. Therefore, a rigorous simultaneous assessment of the performance of the different assays used in the strategies identified as dominant in this study would be required to draw precise recommendations. Second, the costs of most HCV assays came from only one health center in one city in Senegal. Moreover, as some assays were not routinely used in this center, some costs had to be inferred from published projected costs (GeneXpert HCV viral load assay) or according to data of a neighboring country (HCV-cAg laboratory assay). The cost of biological assays can vary considerably across countries and even within a country. Yet, as the sensitivity analyses showed that variations in the assays' costs could lead to a change in the cost-effectiveness ranking, our results may not be generalizable to the whole country. This also highlights that even a slight discount in the costs of assays could represent an efficient lever for improving the feasibility of some strategies. Third, our results reflect what would be the cost of scaling-up HCV testing for PWID within the current practice for public institutions. However, it must be acknowledged that outsourcing the diagnostic of HCV is not the only, and may not be the better, solution for implementing a publicly-funded intervention in the studied context. Indeed, in the mark of a large-scale program, the public sector would probably obtain lower tests cost than those considered in this study, through bulk-billing rates for instance. Furthermore, public hospitals in Dakar have already developed the capacity of their laboratories, in the mark of HIV or tuberculosis programs for instance; they would therefore probably be capable of strengthening their own testing system. Comparing the required investment, given the existing resources, in terms of personnel and equipment, for implementing the proposed strategies within the public system to our results would therefore be valuable. Contrary to the strategy based on outsourcing, the latter would require not only a financial commitment from policymakers but also a logistical and political one. Fourth, our model did not evaluate the long-term effects of testing strategies on the transmission of HCV and, therefore, on the achievement of the WHO elimination goals. Yet, depending on the capacity of countries to implement ongoing testing and monitoring among PWID, false testing results may have a substantial impact on the mid- to long-term cost-effectiveness of the interventions and, therefore, on the nature of the more preferable strategy for the initial diagnosis. This



- NGDP%2CGGXCNL%2CGGXCNL\_NGDP%2CGGSB%2CGGXONLB%2CGGXONLB\_NGDP%2CGGXWDN%2CGGXWDN\_NGDP%2CGGXWDG%2CGGXWDG\_NGDP%2CGNDP\_FY%2CBCA%2CBCA\_NGDPD&grp=0&a=.
- Khuroo, M. S., Khuroo, N. S., & Khuroo, M. S. (2015). Diagnostic accuracy of point-of-care tests for hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, *10*(3), e0121450. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121450>.
- Kim, D. D., Hutton, D. W., Raouf, A. A., Salama, M., Hablas, A., & Seifeldin, I. A. (2015). Cost-effectiveness model for hepatitis C screening and treatment: Implications for Egypt and other countries with high prevalence. *Global Public Health*, *10*(3), 296–317. <https://doi.org/10.1080/17441692.2014.984742>.
- Kinfulu, Y., Dal Poz, M. R., Mercer, H., & Evans, D. B. (2009). The health worker shortage in Africa: Are enough physicians and nurses being trained? *Bulletin of the World Health Organization*. Retrieved from <https://www.who.int/bulletin/volumes/87/3/08-051599/en/>.
- Lange, B., Roberts, T., Cohn, J., Greenman, J., Camp, J., Ishizaki, A., et al. (2017). Diagnostic accuracy of detection and quantification of HBV-DNA and HCV-RNA using dried blood spot (DBS) samples—A systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, *17*(Suppl 1), 693. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2776-z>.
- Leprêtre, A., Ba, I., Lacombe, K., Maynard, M., Toufik, A., Ndiaye, O., et al. (2015). Prevalence and behavioural risks for HIV and HCV infections in a population of drug users of Dakar, Senegal: The ANRS 12243 Udsen study. *Journal of the International AIDS Society*, *18*, 19888. <https://doi.org/10.7448/IAS.18.1.19888>.
- Luma, H. N., Eloumou, S. A. F. B., Noah, D. N., Eyenga, B. A., Nko'Ayissi, G., & Taku, T. S. (2018). Hepatitis C continuum of care in a treatment center in Sub-Saharan Africa. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, *8*(4), 335–341. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.01.001>.
- Micallef, J. M., Kaldor, J. M., & Dore, G. J. (2006). Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: A systematic review of longitudinal studies. *Journal of Viral Hepatitis*, *13*(1), 34–41. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2005.00651.x>.
- Mohamed, Z., Mbwambo, J., Shimakawa, Y., Poiteau, L., Chevalier, S., Pawlotsky, J.-M., et al. (2017). Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification using serum samples and dried blood spots in people who inject drugs in Dar-es-Salaam, Tanzania. *Journal of the International AIDS Society*, *20*(1), 21856. <https://doi.org/10.7448/IAS.20.1.21856>.
- Mohamed, Z., Rwegasha, J., Kim, J. U., Shimakawa, Y., Poiteau, L., Chevalier, S., et al. (2018). The hepatitis C cascade of care in people who inject drugs in Dar es Salaam, Tanzania. *Journal of Viral Hepatitis*, *25*(12), 1438–1445. <https://doi.org/10.1111/jvh.12966>.
- Mora, N., Adams, W. H., Kliethermes, S., Dugas, L., Balasubramanian, N., Sandhu, J., et al. (2016). A synthesis of hepatitis C prevalence estimates in Sub-Saharan Africa: 2000–2013. *BMC Infectious Diseases*, *16*(1), 283. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1584-1>.
- Morgan, J. R., Servidone, M., Easterbrook, P., & Linas, B. P. (2017). Economic evaluation of HCV testing approaches in low and middle income countries. *BMC Infectious Diseases*, *17*(Suppl 1), 697. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2779-9>.
- Muenning, P., & Bounthavong, M. (2016). *Cost-effectiveness analysis in health: A practical approach* (3rd ed.). Retrieved from <https://www.wiley.com/en-us/Cost+Effectiveness+Analysis+in+Health%3A+A+Practical+Approach%2C+3rd+Edition-p-9781119011262>.
- Muzembo, B. A., Mbendi, N. C., & Nakayama, S. F. (2017). Systematic review with meta-analysis: Performance of dried blood spots for hepatitis C antibodies detection. *Public Health*, *153*, 128–136. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.08.008>.
- Ndiaye, M. (2019). Investing in the fight against hepatitis B and C in Senegal. National strategic plan (2019–2023). *Policy brief*. Retrieved from <http://hepatites.sn/index.php/combattre-les-hepatites/le-plan-strategique-national>.
- Nelson, P. K., Mathers, B. M., Cowie, B., Hagan, H., Des Jarlais, D., Horyniak, D., et al. (2011). Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: Results of systematic reviews. *Lancet (London, England)*, *378*(9791), 571–583. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61097-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61097-0).
- Schackman, B. R., Leff, J. A., Barter, D. M., DiLorenzo, M. A., Feaster, D. J., & Metsch, L. R. (2015). Cost-effectiveness of rapid hepatitis C virus (HCV) testing and simultaneous rapid HCV and HIV testing in substance abuse treatment programs. *Addiction (Abingdon, England)*, *110*(1), 129–143. <https://doi.org/10.1111/add.12754>.
- Scott, N., Iser, D. M., Thompson, A. J., Doyle, J. S., & Hellard, M. E. (2016). Cost-effectiveness of treating chronic hepatitis C virus with direct-acting antivirals in people who inject drugs in Australia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *31*(4), 872–882. <https://doi.org/10.1111/jgh.13223>.
- Senegalese Customs. (n.d.). Taxation mission. Retrieved 4 November 2019, from <https://www.douanes.sn/fr/node/1>.
- Sonderup, M. W., Afihene, M., Ally, R., Apica, B., Awuku, Y., ... Cunha, L., ... Gastroenterology and Hepatology Association of sub-Saharan Africa (GHASSA). (2017). Hepatitis C in Sub-Saharan Africa: The current status and recommendations for achieving elimination by 2030. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, *2*(12), 910–919. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30249-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30249-2).
- Treatment Action Group. (2017). *FORGING A PATH TO HCV ELIMINATION: SIMPLER TESTS AND AFFORDABLE GENERICS. Report of the World Community Advisory Board on HCV Generics and Diagnostics 18-20 July 2017, Bangkok, Thailand*. Retrieved from <http://www.treatmentactiongroup.org/content/hcv/hcv-world-cab-report>.
- Thursz, M., & Fontanet, A. (2014). HCV transmission in industrialized countries and resource-constrained areas. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *11*(1), 28–35. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.179>.
- UNODC. (2014). Senegal—Drug Monitoring and Rehabilitation. Retrieved 21 March 2019, from <https://www.unodc.org/westandcentralafrica/en/senegal—drug-monitoring-and-rehabilitation.html>.
- van Santen, D. K., de Vos, A. S., Matser, A., Willems, S. B., Lindenburg, K., Kretzschmar, M. E. E., et al. (2016). Cost-Effectiveness of hepatitis C treatment for people who inject drugs and the impact of the type of epidemic; extrapolating from Amsterdam, the Netherlands. *PLoS ONE*, *11*(10) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163488>.
- Viner, K., Kuncio, D., Newbern, E. C., & Johnson, C. C. (2015). The continuum of hepatitis C testing and care. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *61*(3), 783–789. <https://doi.org/10.1002/hep.27584>.
- WHO. (2015). *Global health observatory | domestic general government health expenditure (GGHE-D) as percentage of gross domestic product (GDP) (%)—Data by country*. Retrieved 18 October 2018, from WHO website: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.GHEDGGHEDGDP2011?lang=en>.
- WHO. (2016). *Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021*. Retrieved from <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>.
- WHO. (2017). *Global hepatitis report, web annex B, who estimates of the prevalence and incidence of hepatitis C virus infection by WHO region, 2015*. Retrieved from <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
- WHO. (2018). *Progress report on access to hepatitis C treatment*. Retrieved from <http://www.who.int/hepatitis/publications/hep-c-access-report-2018/en/>.
- World Bank. (2008, January 1). *The business of health in Africa: Partnering with the private sector to improve people's lives*. Retrieved from <http://documents.worldbank.org/curated/en/302121467990315371/Investir-dans-la-sante-en-Afrique-Le-secteur-privé-un-partenaire-pour-améliorer-les-conditions-de-vie-des-populations>.

## APPENDIX

**Table S1: Expected numbers of true positive, false positive, false negative and true negative cases per 10,000 targeted individuals of testing strategies under the base-case assumptions**

Strategy	True positives	False positives	False negatives	True negatives
S <sub>5</sub> : Ab_POC → RNA_POC	2,587	22	136	7,255
S <sub>12</sub> : RNA_POC	2,600	138	123	7,139
S <sub>8</sub> : Ab_POC → cAg_lab_Ven	2,531	14	192	7,263
S <sub>9</sub> : Ab_POC → cA_lab_DBS	2,078	32	645	7,245
S <sub>3</sub> : Ab_POC → RNA_lab_Ven	2,707	4	16	7,273
S <sub>10</sub> : cAg_lab_Ven	2,543	87	180	7,190
S <sub>6</sub> : Ab_lab_Ven → cAg_lab_Ven	2,531	15	192	7,262
S <sub>4</sub> : Ab_POC → RNA_lab_DBS	2,655	23	68	7,254
S <sub>11</sub> : cAg_lab_DBS	2,089	196	634	7,081
S <sub>7</sub> : Ab_lab_Ven → cA_lab_DBS	2,034	31	689	7,246
S <sub>ref</sub> : Ab_lab_Ven → RNA_lab_Ven	2,707	4	16	7,273
S <sub>2</sub> : Ab_lab_Ven → RNA_lab_DBS	2,599	23	124	7,254

Ab=antibody. cAg= core antigen. DBS=dried blood spot. lab=laboratory. POC=point of care. RDT=rapid detection test. RNA=ribonucleic acid. Ven=Venepuncture.

**Table S2: Estimates of cost, effectiveness, and cost-effectiveness of un-dominated strategies depending on the values of the uptake rates for decentralized and centralized strategies**

		Uptake rate for centralized strategies (%)																		
		0.1				0.2				0.3				0.4						
		Un-dominated strategies		Cost	Eff.	ICER	Un-dominated strategies		Cost	Eff.	ICER	Un-dominated strategies		Cost	Eff.	ICER	Un-dominated strategies		Cost	Eff.
Uptake rate for decentralized strategies (%)	0.2	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	2.84	517	0															
		S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	6.85	541	1679.79															
	0.3	S <sub>10</sub> [cAg_lab_Ven]	3.43	254	0	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	4.26	776	0											
		S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	4.26	776	15.96	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	10.27	812	1679.79											
		S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	10.27	812	1679.79															
	0.4	S <sub>10</sub> [cAg_lab_Ven]	3.43	254	0	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	5.68	1035	0	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	5.68	1035	0							
		S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	5.68	1035	28.88	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	13.69	1083	1679.79	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	13.69	1083	1679.79							
		S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	13.69	1083	1679.79															
	0.5	S <sub>10</sub> [cAg_lab_Ven]	3.43	254	0	S <sub>10</sub> [cAg_lab_Ven]	6.86	509	0	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	7.11	1294	0	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	7.11	1294	0			
		S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	7.11	1294	35.36	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	7.11	1294	3.12	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	17.12	1353	1679.79	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	17.12	1353	1679.79			
		S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	17.12	1353	1679.79	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	17.12	1353	1679.79											
	0.6	S <sub>10</sub> [cAg_lab_Ven]	3.43	254	0	S <sub>10</sub> [cAg_lab_Ven]	6.86	509	0	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	8.53	1552	0	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	8.53	1552	0			
S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]		8.53	1552	39.26	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	8.53	1552	15.96	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	20.54	1624	1679.79	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	20.54	1624	1679.79				
S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]		20.54	1624	1679.79	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	20.54	1624	1679.79												
0.7	S <sub>10</sub> [cAg_lab_Ven]	3.43	254	0	S <sub>10</sub> [cAg_lab_Ven]	6.86	509	0	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	9.95	1811	0	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	9.95	1811	0				
	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	9.95	1811	41.86	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	9.95	1811	23.7	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	23.97	1895	1679.79	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	23.97	1895	1679.79				
	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	23.97	1895	1679.79	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	23.97	1895	1679.79												
0.8	S <sub>10</sub> [cAg_lab_Ven]	3.43	254	0	S <sub>10</sub> [cAg_lab_Ven]	6.86	509	0	S <sub>10</sub> [cAg_lab_Ven]	10.29	763	0	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	11.37	2070	0				
	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	11.37	2070	43.72	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	11.37	2070	28.88	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	11.37	2070	8.25	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	27.39	2165	1679.79				
	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	27.39	2165	1679.79	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	27.39	2165	1679.79	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	27.39	2165	1679.79								
0.9	S <sub>10</sub> [cAg_lab_Ven]	3.43	254	0	S <sub>10</sub> [cAg_lab_Ven]	6.86	509	0	S <sub>10</sub> [cAg_lab_Ven]	10.29	763	0	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	12.79	2329	0				
	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	12.79	2329	45.12	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	12.79	2329	32.58	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_POC]	12.79	2329	15.96	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	30.81	2436	1679.79				
	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	30.81	2436	1679.79	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	30.81	2436	1679.79	S <sub>5</sub> [Ab_POC→RNA_lab_Ven]	30.81	2436	1679.79								

### III. Second cas : populations générales du Cameroun, de la Côte d'Ivoire et du Sénégal

La valeur estimée de la séroprévalence de l'hépatite C en population générale dans les pays d'Afrique sub-saharienne est beaucoup plus basse que celle observée dans les populations à risque, comme celle des usagers de drogue de Dakar par exemple (3,9% contre 23,3%). L'étude présentée ici repose sur le même modèle que celui utilisé dans celle sur les usagers de drogue de Dakar mais dont l'objectif était d'identifier quelles stratégies parmi les 12 stratégies proposées seraient les plus optimales pour mettre en place un programme public de diagnostic de l'hépatite C à l'échelle de la population générale de 3 pays d'Afrique Centrale et de l'Ouest.

Nous tenons à souligner que la version présentée ici sera corrigée à l'avenir. En effet, une remarque d'un des rapporteurs de l'article soumis à *l'International Journal of Drug Policy* portait sur les caractéristiques des coûts inclus dans l'étude. Nos vérifications nous ont amenées à nous rendre compte que le coût utilisé pour le test POC de détection de l'ARN du VHC n'était pas comparable à ceux des autres tests car ces derniers incluaient une marge bénéficiaire, or nous n'avions pas répercuté cette marge sur notre estimation du coût du test POC. Cette erreur a été corrigée dans l'article sur les usagers de drogue mais reste à faire dans ce second cas d'étude. Néanmoins, étant donné les faibles variations observées entre les résultats des deux versions du manuscrit de l'étude sur les usagers de drogue, ainsi que l'apport à la discussion générale des résultats de cette seconde étude, nous avons décidé de les présenter ici.

En ce qui concerne le l'impact de cette future correction, les éléments à considérer sont les suivants. Les prix indiqués pour la Côte d'Ivoire et le Cameroun pour les tests autres que celui de mesure de la charge virale au POC proviennent d'institutions à but non lucratif. Ils ne comportent donc pas de marge bénéficiaire, contrairement à ceux indiqués pour le Sénégal. Pour les 3 pays, le coût du test POC de l'ARN du VHC correspond à sa version sans marge, sans taxe d'importation et sans la prise en compte des cotisations salariales et patronales. Ces deux dernières composantes devraient cependant être incluses dans le calcul de ce coût afin qu'il corresponde à notre perspective. Étant donné ces éléments, on peut penser que les budgets estimés pour le Sénégal dans cette étude sont surestimés par rapport à la perspective que nous avons adoptée, excepté dans le cas des stratégies incluant le test de POC de mesure de la charge virale, dont le budget est, lui, probablement sous-estimé. Pour les deux autres pays, seuls les budgets liés aux stratégies comprenant ledit test POC doivent être sous-estimés. Les valeurs de coût utilisées dans le cas de référence correspondent à la moyenne des prix obtenus pour les 3 pays de l'étude. Le changement dans les données de prix du Sénégal entraînerait donc une légère hausse des coûts associés au test POC de détection de l'ARN du VHC et une légère baisse des autres ; son impact sur les résultats du modèle serait donc probablement moindre que pour les estimations budgétaires.

## 1. Méthodes

Les stratégies modélisées, les arbres de décision ainsi que les critères d'efficacité et de coût utilisés dans cette étude sont les mêmes que ceux ayant servi à l'étude présentée plus haut sur les usagers de drogue de Dakar (voir **Table 1** et **Figure 1**).

De même, les valeurs d'efficacité des tests diagnostiques utilisées pour le cas présent sont celles du tableau intitulé *Table 2* dans l'article précédent. En revanche, les valeurs des paramètres de séroprévalence et de coût sont différentes (**Tableau 10**). La perspective adoptée étant ici aussi celle du système de santé, les coûts relatifs au transport du patient ou à sa potentielle perte de productivité n'ont donc pas été inclus dans l'analyse. En-dehors du coût du test POC pour la détection de l'ARN du VHC, qui reste le même que pour le cas des usagers de drogue et provient donc de la littérature, le coût indiqué pour le cas de référence pour chaque test correspond à la moyenne des prix obtenus pour les 3 pays de l'étude. Ces derniers proviennent de communication personnelle du Centre Pasteur du Cameroun (Yaoundé, Cameroun), de l'hôpital de Yopougon (Abidjan, Côte d'Ivoire) et de l'hôpital de Fann (Dakar, Sénégal) et correspondent aux coûts pratiqués dans leur structure respective en 2018. L'horizon temporel de l'étude est immédiat, aucun taux d'actualisation n'a donc été appliqué.

**Tableau 10 : Valeurs, intervalles et distributions utilisés pour les paramètres du modèle dans le cas de référence et les analyses de sensibilité**

Variables	Cas de référence	Intervalle utilisé dans les analyses de sensibilité	Type de distribution utilisée dans l'analyse probabiliste	Référence
<b>Variables de santé, %</b>				
Séroprévalence du VHC	0,039	0,01 – 0,60	Triangulaire	Mora et al., 2016
Taux de clairance du VHC	0,30	*	*	Micallef, Kaldor, & Dore, 2006
Taux de couverture pour les stratégies centralisées	1	0,05 – 0,60	*	Hypothèse
Taux de couverture pour les stratégies décentralisées	1	0,30 – 0,80	*	Hypothèse
Taux de perdus de vue entre les deux tests pour les stratégies en 2 étapes utilisant un test de laboratoire sur sérum pour la confirmation virémique	0	0 – 0,50	Triangulaire	Hypothèse
<b>Performances des tests, %</b>				
<i>Sensibilité</i>				
Ac anti-VHC en laboratoire sur sérum	0,995	0,930 – 1,000	Triangulaire	Notice d'information du test <sup>a</sup>
Ac anti-VHC en laboratoire sur DBS	0,974	0,943 – 0,988	Triangulaire	Muzembo, Mbendi, & Nakayama, 2017
Ac anti-VHC par un test POC	0,995	0,989 – 0,998	Triangulaire	Khuroo, Khuroo, & Khuroo, 2015
ARN du VHC en laboratoire sur sérum	0,999	0,995 – 1,000	Triangulaire	Notice d'information du test <sup>b</sup>
ARN du VHC en laboratoire sur DBS	0,980	0,950 – 0,990	Triangulaire	Lange et al., 2017
ARN du VHC avec un test POC	0,955	0,845 – 0,994	Triangulaire	Grebely, Lamoury, et al., 2017
AgC en laboratoire sur sérum	0,934	0,901 – 0,964	Triangulaire	Freiman et al., 2016a
AgC en laboratoire sur DBS	0,767	0,667 – 0,850	Triangulaire	Mohamed et al., 2017
<i>Spécificité</i>				
Ac anti-VHC en laboratoire sur sérum	0,990	0,930 – 1,000	Triangulaire	Notice d'information du test <sup>a</sup>
Ac anti-VHC en laboratoire sur DBS	0,996	0,985 – 0,999	Triangulaire	Muzembo et al., 2017
Ac anti-VHC par un test POC	0,998	0,996 – 0,999	Triangulaire	Khuroo et al., 2015
ARN du VHC en laboratoire sur sérum	0,997	0,990 – 1,000	Triangulaire	Notice d'information du test <sup>b</sup>
ARN du VHC en laboratoire sur DBS	0,980	0,950 – 0,990	Triangulaire	Lange et al., 2017
ARN du VHC avec un test POC	0,981	0,934 – 0,998	Triangulaire	Grebely, Lamoury, et al., 2017
AgC en laboratoire sur sérum	0,988	0,974 – 0,995	Triangulaire	Freiman et al., 2016a
AgC en laboratoire sur DBS	0,973	0,840 – 1,000	Triangulaire	Mohamed et al., 2017
<b>Coûts, €</b>				
Ac anti-VHC, test de laboratoire	17,5	14–23	Normale	<sup>c</sup>
Ac anti-VHC, test POC	7,6	+/- 50%	Normale	<sup>c</sup>
ARN du VHC, test de laboratoire	69,9	45–95	Normale	<sup>c</sup>
ARN du VHC, cartouche du test POC	13,68	9,88–13,68	Triangulaire	Treatment Action Group, 2017
Temps technicien pour la réalisation du test POC de détection de l'ARN du VHC	0,6	0,4–0,8	Normale	<sup>c</sup>
AgC, test de laboratoire	34,3	22–46	Normale	<sup>c</sup>
DBS	2,9	+/- 50%	Normale	<sup>c</sup>
Transport des DBS du lieu de prélèvement au laboratoire	3	+/- 50%	Normale	<sup>c</sup>

Ac, anticorps ; AgC, antigène de capsid du VHC ; DBS, dried blood spot ; VHC, virus de l'hépatite C ; POC, point of care.

\*La valeur du cas de référence a été utilisée dans les analyses de sensibilité.

<sup>a</sup> Vitro anti-HCV Assay (Ortho Clinical Diagnostics).

<sup>b</sup> Abbott Real Time HCV Viral Load (Abbott Diagnostics).

<sup>c</sup> Communication personnelle de la part des sites de l'étude.

En ce qui concerne les analyses de coût-efficacité effectuées, elles regroupent l'analyse d'un cas de référence, des analyses de sensibilité et une analyse probabiliste sur les mêmes principes que ceux exposés pour le cas précédent (voir la section « Methods » de l'article présenté au §II de cette partie). Réduire le nombre d'étapes de la procédure diagnostique de deux à une ayant été identifié comme un levier potentiel pour renforcer l'accès au diagnostic de l'hépatite C (Applegate et al., 2018; Grebely, Applegate, Cunningham, & Feld, 2017), la valeur seuil du coût d'une cartouche pour le test POC de détection de l'ARN du VHC pour laquelle  $S_{12}$  [RNA\_POC] deviendrait la stratégie la plus rentable a également été estimé. Les budgets nécessaires à la mise en place des stratégies identifiées par l'analyse coût-efficacité ont été estimés ici aussi à partir des données présentées dans le **Tableau 11** et des résultats obtenus avec le modèle coût-efficacité pour chaque pays. Ces estimations correspondent au coût que requerrait diagnostiquer 30 et 90% des personnes porteuses du VHC parmi les personnes de plus de 15 ans dans chacun des trois pays étudiés, ce qui correspond aux objectifs fixés par l'OMS pour 2020 et 2030, respectivement.

**Tableau 11 : Valeurs des paramètres utilisées pour les estimations des budgets nécessaires pour l'application des stratégies de diagnostic en population générale**

	Cameroon	Côte d'Ivoire	Senegal	Référence
<b>Séroprévalence du VHC</b>	4,9	2,2	1,0	(Riou et al., 2016)
<b>Population 2018 (&gt;15 ans, millions)</b>	14,19	14,38	9,33	(United Nations, 2018)
<b>Statistiques économiques</b>				
PIB par habitant en 2018 (€)	1,266	1,516	975	(IMF, 2018)
PIB national 2018 (milliards d'€)	31,5	38,8	15,9	(IMF, 2018)
Dépenses de santé en 2015 (% du PIB)	0,7	1,2	1,4	(WHO, 2015a)
<b>Coûts des tests (€)</b>				
Test Ac anti-VHC en laboratoire	14,48	15,24	23,00	†
Test POC Ac anti-VHC	NA‡	NA‡	7,60	†
Test ARN du VHC en laboratoire	95,30	45,70	68,60	†
Test POC ARN du VHC	13,68	13,68	13,68	†
Test AgC en laboratoire	45,70	22,90§	34,30§	†

AfDB, African Development Bank; GDP, gross domestic product; HCV, hepatitis C virus; HCV-Ab, anti-HCV antibody; HCV-cAg, HCV core antigen; HCV-RNA, HCV ribonucleic acid; IMF, International Monetary Fund; NA, not available; POC, point of care; UN, United Nations.

†Communication personnelle des centres de santé.

‡Aucune donnée n'étant disponible au moment de l'étude concernant le prix du test POC pour la détection des anticorps anti-VHC au Cameroun et en Côte d'Ivoire, la valeur du coût connu pour le Sénégal a été utilisé comme proxy.

§A notre connaissance, au moment de l'étude, le test de détection de l'antigène de capsid du VHC n'avait pas encore été mis en place en routine dans les trois pays de l'étude. Sur la base de l'avis d'experts, le coût de ce test a donc été évalué à la moitié de celui du test ARN.

## 2. Résultats

### a) Cas de référence

Le coût et l'efficacité estimés de chaque stratégie sont présentés dans le **Tableau 12**. S<sub>5</sub>[Ab\_POC→RNA\_POC] était la stratégie la moins coûteuse avec un coût par individu dépisté de 8,18 euros. Comparé à S<sub>5</sub>[Ab\_POC→RNA\_POC], toutes les autres stratégies proposées étaient dominées sauf la stratégie S<sub>3</sub>[Ab\_POC→RNA\_lab\_Ven], cette dernière étant la plus efficace des deux (99.4% contre 95.02%). Leur ICER était de 1895,29 euros par VP supplémentaire détecté. Les taux de VP, FP, VN et FN de chaque stratégie sont détaillés dans le **Tableau 14** situé en annexe (cf. §III.4.).

**Tableau 12 : Coût, efficacité et coût-efficacité estimés de chaque stratégie pour le cas de référence**

Stratégie	Coût / personne dépistée (€)	Nombre de vrais positifs/ 10 000 personnes dépistées	ICER (€ / vrai positif détecté supplémentaire)	Coût / vrai positif détecté (€)	Diagnostic correct (%)†	Efficacité des stratégies (%)‡	Spécificité des stratégies (%)§
S <sub>5</sub> : Ab_POC → RNA_POC	8,18	259		316	99,84	95,02	99,97
S <sub>8</sub> : Ab_POC → cAg_lab_Ven	9,00	254	**	355	99,79	92,93	99,98
S <sub>9</sub> : Ab_POC → cA_lab_DBS	9,24	208	**	443	99,32	76,32	99,96
S <sub>3</sub> : Ab_POC → RNA_lab_Ven	10,45	271	1 895,29	385	99,98	99,40	99,99
S <sub>4</sub> : Ab_POC → RNA_lab_DBS	10,69	266	**	401	99,90	97,51	99,97
S <sub>12</sub> : RNA_POC	14,28	261	**	571	98,03	95,50	98,10
S <sub>6</sub> : Ab_lab_Ven → cAg_lab_Ven	19,16	254	**	755	99,78	92,93	99,97
S <sub>ref</sub> : Ab_lab_Ven → RNA_lab_Ven	20,88	271	**	770	99,98	99,40	99,99
S <sub>7</sub> : Ab_lab_Ven → cA_lab_DBS	24,83	204	**	1 224	99,27	74,69	99,96
S <sub>2</sub> : Ab_lab_Ven → RNA_lab_DBS	26,32	261	**	1 015	99,84	95,43	99,97
S <sub>10</sub> : cAg_lab_Ven	34,30	255	**	1 345	98,65	93,40	98,80
S <sub>11</sub> : cAg_lab_DBS	40,20	209	**	1 920	96,74	76,70	97,30

Ab, antibody ; cAg, antigen cor ; DBS, dried blood spot ; ICER, incremental cost-effectiveness ratio ; Lab, laboratory ; POC, point of care ; RNA, ribonucleic acid. ; S, strategy ; Ven, Venepuncture.

†Diagnostic correct : pourcentage cumulé de vrais positifs et vrais négatifs.

‡Sensibilité : pourcentage de personnes atteintes d'hépatite C chronique dans la population obtenant un diagnostic positif.

§Spécificité : pourcentage de personnes saines, en ce qui concerne d'hépatite C chronique, obtenant un diagnostic négatif.

\*\*Stratégie dominée.

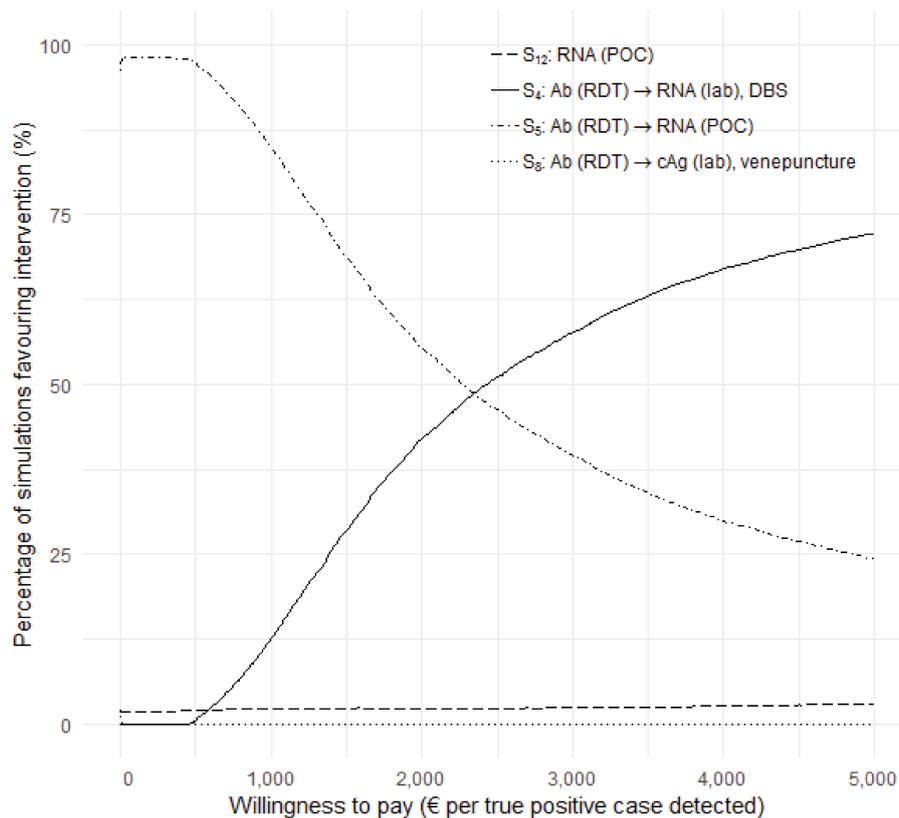
## **b) Analyses de sensibilité**

Les valeurs de sensibilité et de spécificité des tests diagnostiques inclus dans les stratégies étant les mêmes que pour la précédente étude, les résultats du cas de référence présenté ici présentent la même sensibilité aux variations des taux de couverture des stratégies (*uptake rate*) et de perdus de vue (*loss-to-follow-up rate*) que ceux du cas de référence utilisé pour les usagers de drogue. On retrouve donc que pour un taux de perdus de vue très faible (1,9%),  $S_4[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_lab\_DBS}]$  devient plus coût-efficace que  $S_3[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_lab\_Ven}]$ . L'ICER entre  $S_5[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_POC}]$  et  $S_4[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_lab\_DBS}]$  est alors de 3689,55 euros par VP supplémentaire détecté.

Pour les valeurs considérées dans l'analyse de sensibilité univariée, aucun autre paramètre n'entraînait de changement de préférence entre les stratégies. Cependant, l'ICER entre  $S_5[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_POC}]$  et  $S_4[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_lab\_DBS}]$  était sensible aux variations dans les prix des tests virémiques (**Figure 15**, cf. §III.4.).

L'analyse de sensibilité concernant les coûts de la cartouche du test POC pour la détection de l'ARN a montré que pour un coût inférieur à 7,32 euros,  $S_{12}[\text{RNA\_POC}]$  domine  $S_5[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_POC}]$ . Il est à noter que même une très faible augmentation de ce prix au-dessus de cette valeur seuil entraîne une augmentation importante de l'ICER de ces deux stratégies (**Figure 16**, cf. §III.4.). Par ailleurs, la prévalence de l'hépatite C étant ici faible, les stratégies en une étape produisent bien plus de FP que celles en deux étapes. Par conséquent, la VPP de  $S_{12}[\text{RNA\_POC}]$  est plus faible que celle de  $S_5[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_POC}]$  ou  $S_4[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_lab\_DBS}]$  (respectivement, 58, 5%, 99,2% et 98,8%).

Dans l'analyse probabiliste (**Figure 14**), 8 des 12 stratégies n'ont jamais été préférées par les simulations, quelle que soit la valeur de propension à payer considérée dans la fourchette proposée. Pour 2 des 4 stratégies restantes –  $S_8[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{cAg\_lab\_Ven}]$  et  $S_{12}[\text{RNA\_POC}]$  –, le pourcentage de simulations qui leur étaient favorables n'a pas dépassé 5% et ce, là encore, pour toutes les valeurs de propension à payer considérées. En revanche, la probabilité que l'un des deux dernières,  $S_4[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_lab\_DBS}]$  ou  $S_5[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_POC}]$ , soit la stratégie la plus coût-efficace dépendait fortement de la valeur de propension à payer envisagée. En-dessous d'une propension à payer de 1 000 euros, plus de 90% des simulations favorisaient  $S_5[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_POC}]$  alors qu'au-dessus d'un seuil de 2 400 euros, la proportion de simulations favorisant  $S_4[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_lab\_DBS}]$  dépassait celle de  $S_5[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_POC}]$ .



**Figure 14 : Courbe d'acceptabilité des différentes stratégies de diagnostic**  
 Ab, antibody; cAg, core antigen; DBS, dried blood spot; lab, laboratory; POC, point of care; RDT, rapid diagnostic test; RNA, ribonucleic acid; S, strategy.

### c) Estimation de budget

Les estimations des coûts nécessaires à la réalisation des objectifs de l'OMS à partir des stratégies  $S_5[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_POC}]$  et  $S_4[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_lab\_DBS}]$  sont présentées dans le **Tableau 14**. Ces résultats montrent qu'atteindre ces objectifs, c'est-à-dire diagnostiquer 30 et 90% de la population atteintes par l'hépatite C chronique, requerraient de mobiliser une part importante du budget public de santé des pays étudiés : entre 8 et 25% pour le premier objectif, et entre 23 et 75% pour le second, selon les pays. Mettre en place  $S_4[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_lab\_DBS}]$  au lieu de  $S_5[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_POC}]$  augmenterait le budget de 49,1% au Cameroun, 8,3% en Côte d'Ivoire et 2,2% au Sénégal. En ce qui concerne leur efficacité, la stratégie  $S_4[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_lab\_DBS}]$  produirait 2,4% de FP en plus que  $S_5[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_POC}]$  mais moitié moins de FN (**Tableau 15**).

**Tableau 13 : Estimations du coût nécessaire pour atteindre les objectifs de l’OMS en mettant en place les stratégies S<sub>4</sub> et S<sub>5</sub> au Cameroun, en Côte d’Ivoire et au Sénégal**

Pays et stratégie	Coût total pour diagnostiquer 30% des personnes porteuses du VHC			Coût total pour diagnostiquer 90% des personnes porteuses du VHC		
	Millions d’euros	% PIB	% des dépenses publiques en santé	Millions d’euros	% PIB	% des dépenses publiques en santé
<b>Cameroun</b>						
S <sub>5</sub> : Ab_POC → RNA_POC	37,3	0,12	17,0	111,9	0,36	50,7
S <sub>4</sub> : Ab_POC → RNA_lab_DBS	55,6	0,18	25,2	166,7	0,53	75,6
<b>Côte d’Ivoire</b>						
S <sub>5</sub> : Ab_POC → RNA_POC	36,1	0,09	7,8	108,3	0,28	23,3
S <sub>4</sub> : Ab_POC → RNA_lab_DBS	39,1	0,10	8,4	117,2	0,30	25,2
<b>Sénégal</b>						
S <sub>5</sub> : Ab_POC → RNA_POC	22,9	0,14	10,3	68,7	0,43	30,9
S <sub>4</sub> : Ab_POC → RNA_lab_DBS	24,4	0,15	10,9	73,1	0,46	32,8

Ab, antibody; DBS, dried blood spot; GDP, gross domestic product; HCV, hepatitis C virus; HE, health expenditure; lab, laboratory; POC, point of care; RNA, ribonucleic acid; WHO, World Health Organization; S, strategy.

### 3. Discussion

Cette étude a cherché à évaluer le coût et l’efficacité de 12 stratégies différentes de dépistage et de diagnostic de l’hépatite C chronique en population générale en Afrique sub-saharienne à partir de l’exemple de 3 pays d’Afrique de l’Ouest et Centrale : le Cameroun, la Côte d’Ivoire et le Sénégal. D’après nos résultats, dans ce contexte, la stratégie de référence pour le diagnostic de l’hépatite C ne serait pas coût-efficace comparée aux autres stratégies proposées. Parmi ces dernières, les stratégies permettant d’optimiser au mieux les ressources étaient des stratégies décentralisées en deux étapes incluant le dépistage des anticorps anti-VHC par un test POC suivi, en cas de résultat positif, par un test de détection de l’ARN du VHC effectué soit avec un test POC soit avec un test de laboratoire sur DBS (S<sub>5</sub>[Ab\_POC→RNA\_POC] ou S<sub>4</sub>[Ab\_POC→RNA\_lab\_DBS]). La stratégie en une étape soulignée par l’étude sur les usagers de drogue (S<sub>12</sub>[RNA\_POC]), quant à elle, n’apparaissait pas comme coût-efficace. Nos résultats indiquent qu’elle le deviendrait si le prix des cartouches du test POC de détection de l’ARN du VHC était divisé par 2.

Au seuil de 1 fois le PIB par habitant des pays d’Afrique sub-saharienne, soit 1 340 euros (World Bank, 2018), S<sub>5</sub>[Ab\_POC→RNA\_POC] et S<sub>4</sub>[Ab\_POC→RNA\_lab\_DBS] avait chacune une probabilité d’être coût-efficace de 74 et 24%. Au seuil de 3 fois le PIB par habitant, ces probabilités étaient respectivement de 30 et 67%. Cependant, comme nous l’avons mentionné dans l’étude sur les usagers

de drogue, ces seuils n'ont pas été créés pour des études dont le critère d'efficacité n'est pas exprimé en QALYs ou en DALYs. Le diagnostic n'étant que la première étape du parcours de soins des personnes atteintes par l'hépatite C, envisager un seuil plus faible refléterait probablement mieux la propension à payer pour l'intervention envisagée ici. Dans ce cas, nos résultats indiquent que la stratégie la plus indiquée serait  $S_5[Ab\_POC \rightarrow RNA\_POC]$ . Si l'on compare ces deux stratégies d'un point de vue budgétaire, mettre en place  $S_4[Ab\_POC \rightarrow RNA\_lab\_DBS]$  au lieu de  $S_5[Ab\_POC \rightarrow RNA\_POC]$  entrainerait une faible augmentation du budget requis pour atteindre les objectifs de l'OMS au Sénégal et en Côte d'Ivoire (+2,2% et +8,3%, respectivement). En revanche, cette hausse serait bien plus importante au Cameroun (+49,1%). Ceci est dû au fait que la séroprévalence de l'infection par le VHC ainsi que la différence de prix entre le test POC et celui de laboratoire pour la détection de l'ARN sont plus élevées au Cameroun qu'au Sénégal et en Côte d'Ivoire. De toute manière, nos résultats montrent qu'atteindre les objectifs fixés par l'OMS en mettant en place n'importe laquelle de ces deux stratégies nécessiterait un budget très élevé en comparaison du budget public de santé annuel de chaque pays. Seule une analyse d'impact budgétaire précise, prenant aussi bien en compte les coûts d'un programme de dépistage à grande échelle mais aussi les économies que permettrait un tel programme, pourrait permettre d'affirmer quelles seraient les conséquences sur les finances publiques d'un tel projet. L'ampleur des estimations de notre étude ainsi que des pourcentages qu'elles représenteraient dans les budgets publics de santé, semble cependant indiquer qu'il est peu probable que ces pays puissent absorber une telle dépense sur le court terme. Atteindre les objectifs de l'OMS aux dates dites ne pourra donc probablement pas reposer que sur des fonds publics.

Le fait que le budget public de santé des pays d'Afrique sub-saharienne soit, comme nous l'avons vu dans l'introduction générale (cf §II.3.c), en grande partie consacré aux coûts de fonctionnement du système de santé publique national et que les gouvernements possède par conséquent d'une marge de manœuvre limitée pour réaffecter ces fonds et promouvoir de nouvelles interventions sans nuire au bon fonctionnement des infrastructures de santé fondamentales, appuie cette hypothèse. Par ailleurs, en Afrique subsaharienne comme dans les pays étudiés ici, les dépenses publiques de santé ne représentent qu'une part mineure de l'ensemble des dépenses de santé (14,5 à 31,7% dans les pays de l'étude (WHO, 2015a)). Les autres sources de revenus de la santé sont le secteur privé (51,8% – 77,6% 25) et les financements étrangers (7,9% – 26,3% 26). En raison du manque d'assurance maladie universelle, les dépenses à la charge des ménages représentent au moins 70% des soins de santé privés. Or, dans les trois pays de l'étude, effectuer la procédure de diagnostic entière – c'est-à-dire le dépistage et la confirmation de la virémie - avec  $S_5[Ab\_POC \rightarrow RNA\_POC]$  coûterait jusqu'à 40% du salaire minimum mensuel (à savoir, 55, 91 et 73 euros respectivement au Cameroun, en Côte d'Ivoire et au Sénégal (Banque Africaine pour le Développement, 2017)). Par ailleurs, environ 30% de leur population vit sous le seuil de pauvreté internationale (c'est-à-dire avec moins de 1,2 € par jour)

(Banque Africaine pour le Développement, 2017). Même la stratégie la moins coûteuse identifiée dans cette étude représenterait donc à l'heure actuelle une charge financière insoutenable pour la plupart des ménages de ces pays.

Quel que soit la partie qui financera au final le diagnostic de l'hépatite C, atteindre les objectifs de l'OMS va donc nécessiter de négocier une baisse des prix des tests diagnostiques ou d'augmenter les fonds disponibles, à travers la mobilisation de fonds extérieurs par exemple. Certaines firmes productrices de tests diagnostiques ont émis la possibilité, pendant une rencontre avec un conseil consultatif communautaire organisé par plusieurs associations militant pour l'accès aux soins de l'hépatite C, de mettre en place des systèmes de tarification alternatifs (Treatment Action Group, 2017). Cepheid a ainsi annoncé la mise en place d'une tarification dégressive sur le prix unitaire des cartouches du GeneXpert mais seulement à partir d'un volume d'achat de 500 000 tests minimum par an (Treatment Action Group, 2017). Cette estimation se situe bien au-delà du nombre estimé de tests de virémie requis pour atteindre l'objectif de 90% défini par l'OMS dans chacun des pays de l'étude qui n'excédait pas les 300 000 tests.

Au-delà des considérations financières, chaque stratégie possède des avantages et des inconvénients opérationnels pouvant aussi apporter des éléments aidant à choisir la stratégie la plus adaptée. Tout d'abord, une intervention à grande échelle reposant sur l'utilisation des DBS nécessitera d'accroître la capacité des laboratoires centraux et du réseau de transport dans le pays considéré. Compte tenu de la pénurie de personnel de santé et d'infrastructures de transport en Afrique, cela pourrait limiter la faisabilité de la mise en œuvre de  $S_4$  [Ab\_POC→RNA\_lab\_DBS]. De plus, comme expliqué dans la discussion de l'article sur les usagers de drogue, le délai requis pour obtenir le résultat du diagnostic avec une stratégie reposant sur les DBS peut limiter le nombre de personnes entrant réellement dans le système de soins, contrairement aux stratégies à base de tests POC,  $S_5$  [Ab\_POC→RNA\_POC] et  $S_{12}$  [RNA\_POC] qui peuvent permettre d'orienter sans délai les patients vers une prise en charge thérapeutique. Là aussi le besoin d'alimentation continue en électricité du dispositif GeneXpert peut représenter une limite à la complète décentralisation de  $S_5$  [Ab\_POC→RNA\_POC] si la couverture des centres de soins de santé tertiaires est trop faible dans le contexte considéré.

Notre étude possède plusieurs limites. Tout d'abord, étant donné qu'elle utilise le même modèle que l'étude précédente, elle possède les mêmes limites méthodologiques que cette dernière, à savoir des incertitudes concernant les estimations de l'efficacité des tests diagnostiques en raison de potentielles fluctuations d'échantillonnage ainsi que le manque de comparabilité des résultats dû au choix du critère d'efficacité.

Ce choix de critère d'efficacité ainsi que celui de considérer un horizon temporel immédiat a aussi un impact sur l'interprétation des estimations de budget réalisées. Bien que ces estimations aient

permis de voir que l'objectif fixé pour 2020 est probablement hors de portée des pays étudiés, un modèle permettant d'étaler ces budgets sur le plus long terme serait plus réaliste, en particulier pour l'objectif des 90% fixé pour dans 11 ans. Par ailleurs, notre modèle n'a pas permis de prendre en compte les conséquences à moyen et long terme des faux résultats produits par chaque stratégie. Les FP vont en effet entraîner des coûts inutiles de mise sous traitement. Les FN quant à eux, en l'absence de programme répété de dépistage, seront probablement pris en charge à un stade avancé de la maladie hépatique, ce qui engendrera des coûts supplémentaires par rapport à une prise en charge plus précoce. Le taux de transmission en population générale étant bien moins élevé que dans les populations à risque, l'impact des FN sera probablement moins important, d'un point de vue de dynamique épidémiologique, dans le cas étudié ici que dans celui des usagers de drogue ; cependant, étant donné la différence d'échelle en nombre de personnes concernées, l'étudier dans des modèles plus complexes que le nôtre serait intéressant. En considérant ces points, ainsi que la complexité de mettre en place un programme permettant de rattraper les FN, aucun examen autre que virologique permettant de les détecter, privilégier  $S_4[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_lab\_DBS}]$  à  $S_5[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_POC}]$  représenterait peut-être un avantage sur le plus long terme, étant donné que  $S_4[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_lab\_DBS}]$  produit moitié moins de FN que  $S_5[\text{Ab\_POC} \rightarrow \text{RNA\_POC}]$  et seulement 2,5% de FP en plus. Plus d'études.

Une autre limite concerne les coûts utilisés pour paramétrer le modèle, ceux-ci n'ont été collectés que dans trois pays d'Afrique subsaharienne, ce qui limite la généralisation de nos résultats à d'autres pays de la région. Par ailleurs, ces coûts ne provenant que d'un seul centre de santé dans chaque pays, nos résultats ne rendent pas compte non plus des variations de coûts pouvant exister au sein d'un même pays. De plus, certains de ces centres n'utilisaient pas dans leur pratique quotidienne tous les tests inclus dans les stratégies proposées, les données manquantes correspondantes ont donc été remplacées par un proxy, créant ainsi une autre source d'incertitude. Les coûts des stratégies peuvent donc avoir été sous-estimés ou surestimés.

Enfin, cette analyse, tout comme la première, n'a pas pris en compte l'investissement initial que les différentes stratégies nécessiteraient. Comme mentionné plus haut, augmenter la capacité de traitement des laboratoires demanderait en effet des investissements en personnel, ainsi que l'acquisition de plateformes d'analyse dont le coût est compris entre 45 000 et 140 000 euros (UNITAID, 2017). En raison de leur simplicité d'utilisation, les tests POC nécessiteront probablement un investissement moindre en ressources humaines. Le prix d'achat de l'appareil GeneXpert est plus faible (15 000 €) (Treatment Action Group, 2017), mais, en raison de sa capacité maximale de charge moins importante et de son utilisation potentiellement décentralisée, il devrait probablement être acheté en plus grande quantité pour couvrir les besoins de tout un pays, ce qui pourrait entraîner des coûts plus élevés d'investissement que pour les plateformes de laboratoire. En outre, étant donné que certains

fabricants proposent de fournir « gratuitement » certaines plateformes d'analyse en échange d'un volume minimal d'achat concernant les kits des tests garanti par l'acheteur, l'investissement initial requis peut varier d'un pays à l'autre (Treatment Action Group, 2017). En raison de ces potentielles variations ainsi que de la difficulté d'évaluer le nombre de ressources préexistantes dans chaque pays, les paramètres correspondants à ces différents points n'ont pas inclus dans le modèle.

En conclusion, cette étude suggère qu'adopter une stratégie en deux étapes, reposant soit sur des tests POC soit sur des tests de laboratoire sur DBS, procurerait le meilleur rapport coût-efficacité pour le diagnostic de l'infection par le VHC dans la population générale des pays de l'étude. Elle a aussi permis d'identifier certains paramètres clef à documenter afin de permettre la confirmation de ces résultats ou si ce modèle venait à être transposé à d'autres PRFI : le coût des tests de détection de l'ARN du VHC, la séroprévalence du VHC et le taux de perdus de vue atteignable avec les stratégies en deux étapes. Enfin, nos résultats indiquent également que le développement de campagnes de dépistage et de diagnostic de l'hépatite C chronique dans les pays de l'étude à une échelle permettant d'atteindre les objectifs de l'OMS nécessitera soit de faire baisser le coût des tests diagnostiques, soit de trouver des financements supplémentaires pouvant être dédiés à cette intervention, voire les deux.

#### 4. Annexes

**Tableau 14 : Effectifs estimés de vrais positifs, faux positifs, vrais négatifs et faux négatifs pour 10 000 personnes dans le cas de référence**

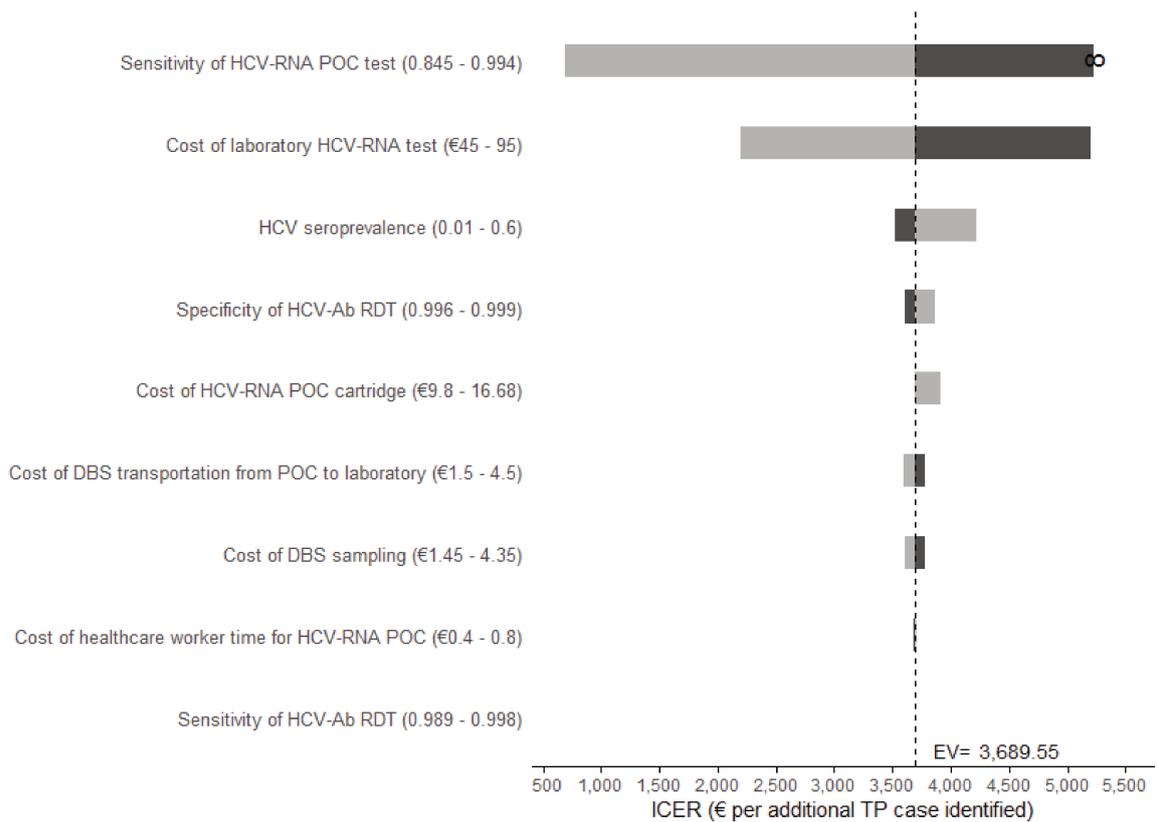
Strategie	Vrais positifs	Faux positifs	Faux négatifs	Vrais négatifs
S <sub>5</sub> : Ab_POC → RNA_POC	259	3	14	9 724
S <sub>8</sub> : Ab_POC → cAg_lab_Ven	254	2	19	9 725
S <sub>9</sub> : Ab_POC → cA_lab_DBS	208	4	65	9 723
S <sub>3</sub> : Ab_POC → RNA_lab_Ven	271	0	2	9 727
S <sub>4</sub> : Ab_POC → RNA_lab_DBS	266	3	7	9 724
S <sub>12</sub> : RNA_POC	261	185	12	9 542
S <sub>6</sub> : Ab_lab_Ven → cAg_lab_Ven	254	3	19	9 724
S <sub>ref</sub> : Ab_lab_Ven → RNA_lab_Ven	271	1	2	9 726
S <sub>7</sub> : Ab_lab_Ven → cA_lab_DBS	204	4	69	9 723
S <sub>2</sub> : Ab_lab_Ven → RNA_lab_DBS	261	3	12	9 724
S <sub>10</sub> : cAg_lab_Ven	255	117	18	9 610
S <sub>11</sub> : cAg_lab_DBS	209	263	64	9 464

Ab, antibody; cAg, core antigen; DBS, dried blood spot; lab, laboratory; POC, point of care; RNA, ribonucleic acid; S, strategy.

**Tableau 15 : Estimations du coût par personne dépistée des stratégies S<sub>5</sub> et S<sub>4</sub> dans les populations générales du Cameroun, de Côte d'Ivoire et du Sénégal pour atteindre les objectifs de l'OMS, et des effectifs de vrais positifs, faux positifs, vrais négatifs et faux négatifs pour 10 000 personnes dépistées dans chaque cas**

	Coût / personne dépistée (€)	Objectif de 30% des personnes porteuses du VHC diagnostiquées				Objectif de 90% des personnes porteuses du VHC diagnostiquées			
		Vrais positifs	Faux positifs	Vrais négatifs	Faux négatifs	Vrais positifs	Faux positifs	Vrais négatifs	Faux négatifs
<b>Cameroun</b>									
S <sub>5</sub> : Ab_POC → RNA_POC	8,32	146 015	1407	7 649	4 324 921	438 045	4221	22 946	12 974 763
S <sub>4</sub> : Ab_POC → RNA_lab_DBS	12,73	146 015	1443	3 729	4 214 519	438 045	4330	11 186	12 643 558
<b>Côte d'Ivoire</b>									
S <sub>5</sub> : Ab_POC → RNA_POC	7,94	66 413	735	3 479	4 467 773	199 238	2205	10 437	13 403 318
S <sub>4</sub> : Ab_POC → RNA_lab_DBS	8,83	66 413	754	1 696	4 353 799	199 238	2262	5 088	13 061 396
<b>Sénégal</b>									
S <sub>5</sub> : Ab_POC → RNA_POC	7,77	19 593	278	1 026	2 924 721	58 779	834	3 079	8 774 163
S <sub>4</sub> : Ab_POC → RNA_lab_DBS	8,49	19 593	285	500	2 850 096	58 779	855	1 501	8 550 289

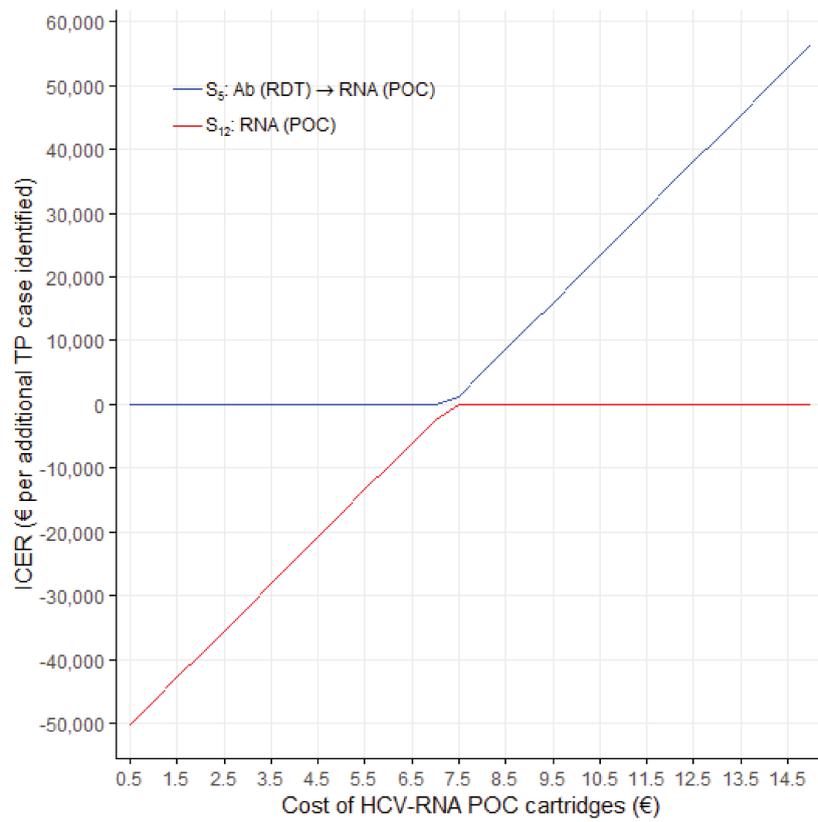
Ab, antibody; DBS, dried blood spot; HCV, hepatitis C virus; lab, laboratory; POC, point of care; RNA, ribonucleic acid; S, strategy.



**Figure 15 : Diagramme en tornade de l'ICER entre  $S_5[Ab\_POC \rightarrow RNA\_POC]$  et  $S_4[Ab\_POC \rightarrow RNA\_lab\_DBS]$**

Chaque ligne correspond à un scénario pour lequel on a fait varier un paramètre du modèle selon l'intervalle indiqué dans le Tableau 2. Chaque scénario indique quel impact avait cette variation sur la valeur de l'ICER par rapport à celle du cas de référence. La ligne verticale correspond à la valeur de l'ICER obtenue pour le cas de référence. La partie grise des barres représente la variation de l'ICER pour les valeurs de l'intervalle de variation du paramètre inférieures à celle du cas de référence, alors que la partie noire correspond à celles supérieures à la valeur du cas de référence. Pour des valeurs de sensibilité du test POC de détection de l'ARN du VHC supérieures à 0,98,  $S_5[Ab\_POC \rightarrow RNA\_POC]$  dominait  $S_4[Ab\_POC \rightarrow RNA\_lab\_DBS]$ , avec pour résultat un ICER négatif, indiqué ici par le symbole « ∞ ».

EV, expected value. ICER, incremental cost-effectiveness ratio.



**Figure 16 : ICER entre S<sub>5</sub>[Ab\_POC→RNA\_POC] et S<sub>12</sub>[RNA\_POC] en fonction du coût des cartouches du test POC de détection de l'ARN du VHC**

POC, point of care; RNA, ribonucleic acid; S, strategy; TP, true positive.

#### IV. Discussion générale aux deux cas d'application

Ces deux études mettent en lumière différents types de limites : certaines sont liées au manque de données concernant la cascade de soins de l'hépatite C dans les contextes étudiés, d'autres à certains de nos choix méthodologiques.

Le manque de données représente une limite récurrente des modélisations médico-économiques. Pour y pallier, il est courant d'avoir recours à des données provenant d'un contexte proche ou à des hypothèses découlant de l'avis d'experts. L'ISPOR recommande alors d'évaluer l'impact de ces approximations sur les résultats du modèle à travers des analyses de sensibilité (Husereau et al., 2013), ce que nous avons fait. Ces différents points ont été discutés dans les articles et les résultats présentés plus haut. On peut cependant remarquer qu'une autre recommandation fréquente concernant l'étude de l'impact de l'utilisation de valeurs approximatives suggère de comparer les résultats du modèle à ceux observés sur le terrain ; aucune stratégie alternative de diagnostic de l'infection par le VHC ayant été, à notre connaissance, mise en place et évaluée dans les contextes étudiés, effectuer cette analyse de sensibilité n'était pas possible.

Notre choix de critère d'efficacité (le nombre de personnes atteintes par le VHC correctement diagnostiquées par chaque stratégie limite quant à lui les conclusions pouvant être tirées de nos résultats. Ce choix a été dicté par le manque de données concernant l'impact à moyen et long terme des AAD sur l'épidémie d'infection par le VHC en Afrique sub-saharienne au moment de la conception du modèle de l'étude. Les données apportées par l'essai thérapeutique TAC (Treatment Africa Hepatitis C) et l'étude coût-efficacité de la prise en charge de l'hépatite C au Sénégal, au Cameroun et en Côte d'Ivoire qui y est associée pourraient permettre de transformer cet aspect de notre modèle (Boyer et al., 2018). La plupart des études menées aujourd'hui dans les PRFI utilisant comme critère les QALYs ou les DALYs, la comparabilité de nos résultats à ceux d'autres études risque d'être limitée. Par ailleurs, les seuils de coût-efficacité les plus utilisés à l'heure actuelle sont eux aussi exprimés en QALYs ou en DALYs (Leech et al., 2018), les transposer à nos études est probablement peu pertinent, comme nous l'avons indiqué dans leurs discussions respectives.

Cette impossibilité d'utiliser les seuils conventionnels de coût-efficacité n'a cependant que partiellement limité notre capacité à répondre à notre objectif principal qui était de fournir des indications pouvant nourrir la discussion du choix des outils les plus adaptés pour augmenter le taux de diagnostic de l'hépatite C dans les contextes étudiés. Notre analyse coût-efficacité nous a en effet permis de hiérarchiser les stratégies proposées et d'identifier les plus optimales. En revanche, en l'absence de seuils applicables à notre étude, nous n'avons pu déterminer si l'adoption d'une des stratégies au coût et à l'efficacité plus élevée que la stratégie la moins onéreuse serait intéressante d'un point de vue médico-économique.

Par ailleurs, étant donné la nature de notre modèle, nos résultats ne permettent pas non plus de donner une indication quant à la pertinence, en termes de priorisation des interventions en santé, de mettre en place un programme de diagnostic de l'hépatite C sur la base des stratégies proposées pour les populations étudiées. Nous nous sommes en effet placés dans une situation hypothétique où la volonté de mettre en place un tel programme existerait et où, par conséquent, la question du choix de la stratégie la plus optimale pour y parvenir se poserait. Nous n'avons donc pas comparé l'intérêt de l'intensification du diagnostic de l'hépatite C, via le renforcement de la stratégie de référence ou la mise en place de stratégies alternatives, par rapport à la situation actuelle.

Le manque de seuil de coût-efficacité de référence a aussi joué lorsque nous nous sommes intéressés à la question de la faisabilité économique des stratégies de diagnostic proposées. En théorie, les analyses coût-efficacité ne sont en effet pas déconnectées de la notion d'*affordability*. Dans un cas d'application parfait, les conséquences en santé et économiques de toutes les interventions possibles seraient comparées et les décideurs en santé n'auraient alors qu'à mettre en place les interventions les plus coût-efficaces par ordre croissant d'ICER jusqu'à atteindre la limite du budget. Cette situation n'est cependant que théorique, seule une minorité d'interventions, en place ou potentielles, faisant généralement l'objet d'une analyse coût-efficacité. C'est dans ces cas-là que l'on a recours à une valeur seuil d'ICER prédéfinie afin de décider du caractère coût-efficace d'une intervention.

En l'absence d'un tel seuil, il est possible d'évaluer la faisabilité économique d'une intervention grâce à une analyse d'impact budgétaire<sup>35</sup>. Ce type d'analyse pose aussi la question de la pertinence de l'adoption d'une intervention dans un contexte donné mais en adoptant un point de vue différent de celui des analyses coût-efficacité. En effet, au lieu d'aborder cette problématique à travers la notion de coût d'opportunité d'une intervention par rapport à une autre, les analyses d'impact budgétaire évaluent la faisabilité d'une intervention en fonction des ressources disponibles pouvant lui être allouées. Dans les études présentées ici, nous n'avons pas pu réaliser d'analyses d'impact budgétaire à proprement parler en raison de l'impossibilité de déterminer quel est actuellement le budget dédié au diagnostic de l'hépatite C dans les 3 pays considérés. Nous avons cependant pu réaliser de simples estimations budgétaires qui, bien que calculées de manière simpliste, permettent de donner une indication quant à la faisabilité des stratégies proposées. En effet, l'ampleur de celles obtenues dans l'étude en population générale semble indiquer que la mise en place à court terme des interventions soulignées par l'analyse coût-efficacité est impossible sans une augmentation conséquente du budget

---

<sup>35</sup> Au vu des limites méthodologiques liées à l'utilisation des seuils, même dans le cas des plus utilisés à l'heure actuelle, compléter les analyses coût-efficacité par une analyse d'impact budgétaire est de plus en plus recommandé par les communautés savantes émettant des recommandations en économie de la santé. Ce point est développé dans la partie ***Discussion et perspectives***.

en santé des pays considérés ou une transformation profonde de la distribution des dépenses en santé publiques. Les estimations du budget requis pour la mise en œuvre des stratégies de diagnostic dans la population d'usagers de drogue de Dakar apparaissent en revanche bien plus basses, en particulier une fois comparées au budget public de santé du pays. Dans ce cas précis, l'absence de budget clairement identifié, au montant connu, pour la prise en charge des usagers de drogue rend difficile l'interprétation de notre résultat. Ce dernier peut néanmoins servir aux décideurs en santé ou aux bailleurs de fonds concernés qui, eux, possèdent des indications plus précises à ce sujet.

---

## Partie III

### Revue de la littérature sur les technologies innovantes pour la création de tests POC et concept d'innovation frugale

---

#### I. Présentation de l'article

L'article présenté dans cette partie, publié en 2017, a été initié suite à deux constats. Tout d'abord, celui que les tests POC allaient probablement avoir un rôle clef à jouer dans le passage à l'échelle de la prise en charge de l'hépatite C. Le second était celui de la faible offre existante concernant les tests POC de détection de l'ARN du VHC et, pour les rares modèles proposés, de leur manque d'adéquation à un contexte complètement délocalisé.

En janvier 2015, l'organisation UNITAID publiait un rapport sur l'offre disponible concernant les tests diagnostiques de l'hépatite C dans lequel elle indiquait que 7 dispositifs de type POC pour la détection de l'ARN du VHC étaient alors en cours de développement (UNITAID, 2015). Deux ans plus tard, seules les plateformes GeneXpert et Genedrive semblaient être en bonne voie pour être commercialisées. La question des raisons de ce faible passage des prototypes annoncés à la commercialisation, ainsi que de leur faible nombre initial, s'est alors posée.

Par ailleurs, des doutes quant à l'applicabilité de ces deux outils aux PRFI existaient déjà en raison des limites à leur utilisation évoquées dans la partie précédente : leurs prix, le besoin de courant continu pour la première version de la plateforme GeneXpert, le manque de diversité des cartouches disponibles pour le Genedrive, etc. Bien qu'elles représentaient, et représentent encore, un premier pas vers la décentralisation des tests de l'hépatite C, ces plateformes ne respectaient en effet pas pleinement le critère ASSURED.

Dans cet article, nous avons cherché à identifier quels étaient les défis techniques qui se posaient concernant la conception d'un test moléculaire POC fiable intégrant toutes les étapes requises pour effectuer un tel test – c'est-à-dire l'isolement du matériel génétique du reste des composants de l'échantillon, l'amplification et la détection du matériel génétique et le rendu d'un résultat interprétable à l'utilisateur –, utilisable par le plus grand nombre, transportable, autonome en termes d'énergie et pouvant être produit à bas coût. Ce travail nous a amené à découvrir la vitalité existant dans les domaines de recherche pouvant être liés à la conception des tests POC et l'émergence d'un grand nombre de solutions pouvant permettre de répondre à ces défis techniques. L'article présenté ci-après tente de synthétiser cette diversité de solutions. Enfin, notre travail de revue de la littérature a permis d'identifier plusieurs obstacles, dont les natures diffèrent, à la mise sur le marché d'outils diagnostiques innovants.

#### II. Article

# Innovative technologies for point-of-care testing of viral hepatitis in low-resource and decentralized settings

L. Duchesne<sup>1,2</sup>  | K. Lacombe<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris, Paris, France

<sup>2</sup>Inserm, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMR5 1136), Paris, France

<sup>3</sup>Service de maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France

## Correspondence

Léa Duchesne, Inserm UMR27 rue Chaligny 75012, Paris, France.  
Email: ljmduchesne@gmail.com

## Summary

According to the Global Burden of Diseases, chronic viral hepatitis B and C are one of the most challenging global health conditions that rank among the first causes of morbidity and mortality worldwide. Low- and middle-income countries are particularly affected by the health burden associated with HBV or HCV infection. One major gap in efficiently addressing the issue of viral hepatitis is universal screening. However, the costs and chronic lack of human resources for using traditional screening strategies based on serology and molecular biology preclude any scaling-up. Point-of-care tests have been deemed a powerful potential solution to fill the current diagnostics gap in low-resource and decentralized settings. Despite high interest resulting from their development in recent years, very few point-of-care devices have reached the market. Scaling down and automating all testing steps in 1 single device (eg, sample preparation, detection and readout) is indeed challenging. But innovations in multiple disciplines such as nanotechnologies, microfluidics, biosensors and synthetic biology have led to the creation of chip-sized laboratory systems called “lab-on-a-chip” devices. This review aims to explain how these innovations can overcome technological barriers that usually arise for each testing step while developing integrated point-of-care tests. Point-of-care test prototypes rarely meet the requirements for mass production, which also hinders their large-scale production. In addition to logistical hurdles, legal and economic constraints specific to the commercialization of in vitro diagnostics, which have also participated in the low transfer of innovative point-of-care tests to the field, are discussed.

## KEYWORDS

biosensors, lab-on-a-chip, microfluidics, nanotechnology, point-of-care tests, synthetic biology

## 1 | INTRODUCTION

In 2015, the Global Burden of Diseases study has ranked death from chronic viral hepatitis and associated conditions such as cirrhosis and

liver cancer among the top 20 causes of death worldwide, with a steep increase between 1990 and 2015.<sup>1</sup> The World Health Organization (WHO) has recently taken steps in tackling the epidemic of hepatitis B and C by issuing guidelines for care and management<sup>2,3</sup> and editing

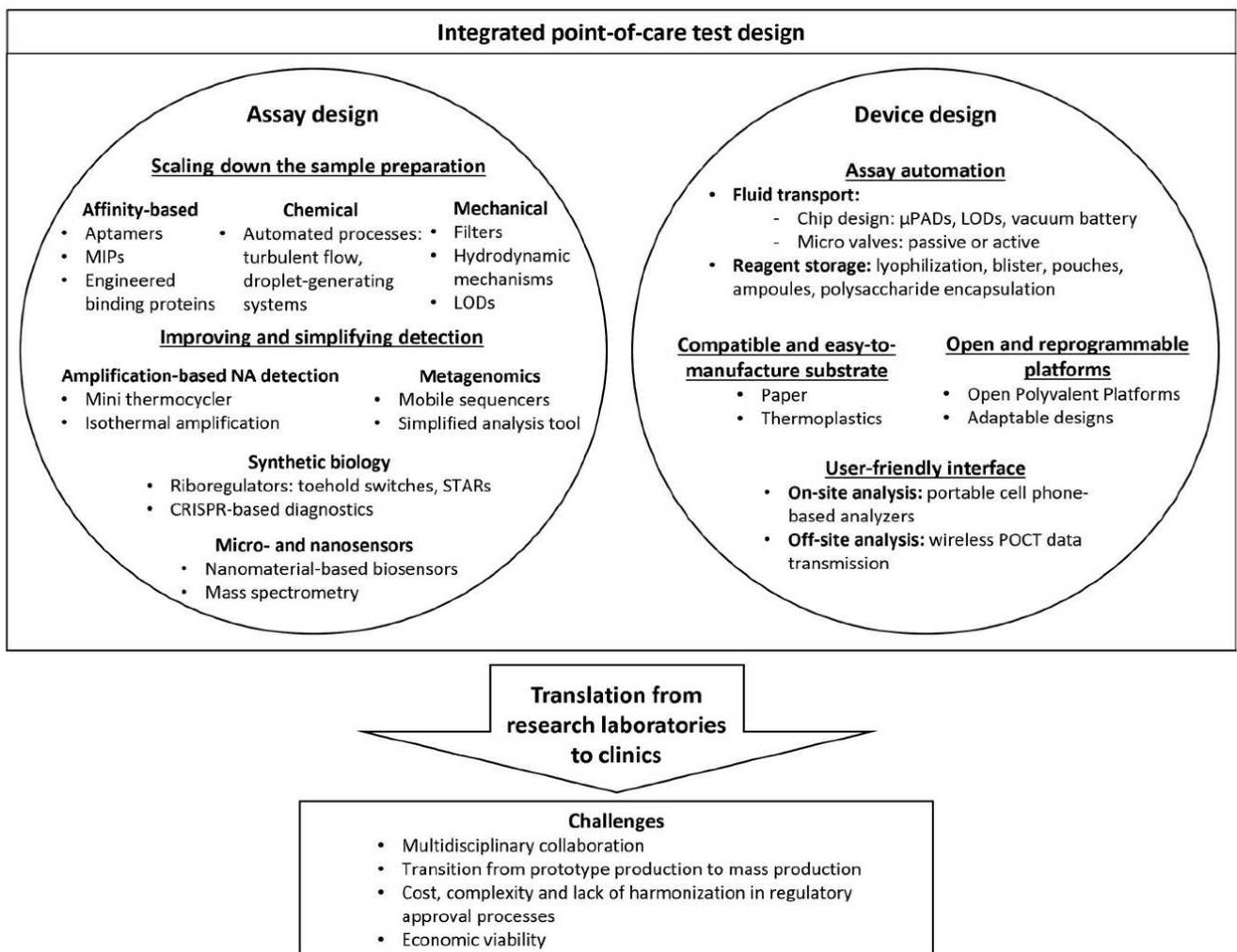
**Abbreviations:** CNTs, Carbon Nanotubes; CRISPR, Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats; DFA, Diagnostics for All; EAC, East African Community; HBV, Hepatitis B Virus; HCV, Hepatitis C virus; IVD, InVtro Diagnostics; LFA, Lateral Flow Assay; LFIA, Lateral Flow Immunoassay; LLOD, Low Limit of Detection; LOC, Lab-on-a-chip; LOD, Lab-on-a-CD; MIPs, Molecular Imprinted Polymers; MS, Mass Spectrometry; NA, Nucleic Acid; NINA, Noninstrumented Nucleic Acid Amplification; NPs, Nanoparticles; NRAs, National Regulatory Authorities; PCR, Polymerase Chain Reaction; PDMS, Polydimethylsiloxane; POC, Point-of-care; POCTs, Point-of-care Tests; SHERLOCK, Specific High Sensitivity Enzymatic Reporter Unlocking; STARs, Small Transcription Activating RNAs; TL, Translation; TX, Transcription; WHO, World Health Organization;  $\mu$ PADs, Microfluidic Paper-based Analytical Devices;  $\mu$ PED, Microfluidic Paper-based Electrochemical Device.

a strong statement towards the global elimination of both epidemics by year 2030.<sup>4</sup> The most affected countries in the fight against viral hepatitis are the low- and middle-income countries that have combined for years a global political inertia around hepatitis and structural barriers to screening (high costs, extreme centralization of technical and human resources).<sup>5</sup> Indeed, conventional laboratory techniques require continuous access to electricity and water, refrigeration capacities and trained human resources able to perform and interpret complex assays and are therefore restricted to major cities.

“Point-of-care tests” (POCTs) are portable devices meant to perform diagnostic assays at or near the site of patient care. Due to their small size and their fast time-to-answer, they could bring instantaneous diagnostic and monitoring capacities to decentralized settings. However, to make a real impact, POCTs not only need to be compact but also affordable, sensitive, specific, user-friendly, rapid, equipment-free and delivered to the populations who need them, as summarized in the “ASSURED” criteria created by the WHO.<sup>6</sup> Unfortunately, few POCTs currently on the market meet those requirements.

Regarding viral hepatitis diagnosis, the vast majority of commercialized POCTs are lateral flow immunoassays (LFIAs). Although portable and very easy to use, they often lack sensitivity and specificity, which limits their reliability and adoption in the field. The very few POCTs able to perform molecular assays feature bench-top formats that are not adapted to POC contexts because they require a power supply and minimally trained personnel and are expensive.

More generally, POCT development has been hindered by technical difficulties in scaling down, automating and integrating all testing steps—namely sample pre-treatment, amplification if needed, detection and readout of the result for interpretation—into a single “sample-to-answer” device. Research in diagnostics development has focused mainly on miniaturizing and improving sensing mechanisms, resulting in the creation of very sensitive devices that necessitate the addition of bulky external equipment to perform sample preparation or to report test results. However, advances in many different scientific and technological disciplines over the last decade, such as micro- and nanomaterials, bioengineering and microfluidics, have enabled



**FIGURE 1** Overview of the solutions provided by micro- and nanotechnologies, microfluidics and bioengineering to the challenges in designing integrated point-of-care tests. MIPs, molecular imprinted polymers, LOD, lab-on-a-CD, STARS, small transcription activating RNAs, CRISPR, clustered regularly interspaced short palindromic repeats,  $\mu$ PADs, microfluidic paper-based analytical devices, POCT, point-of-care test

the creation of integrated devices, called lab-on-a-chip (LOC).<sup>7</sup> When applied to clinical diagnostics, these automated laboratories miniaturized onto a chip can provide solutions to POCT development barriers and meet the ASSURED criteria.

This review aims to give an overview of the main difficulties encountered for scaling down each testing step and innovative techniques developed to overcome those difficulties in the field of viral hepatitis. Figure 1 summarizes the main challenges and advances discussed here. In addition to these technical aspects, challenges related to the translation from the laboratory to the field of these technologies are also discussed.

## 2 | SAMPLE PREPARATION

Sample preparation ensures the quality of analysis in complex matrix, such as blood or urine, by separating the target analyte from compounds that could cause cross-reactivity or interfere with the detection technique. As biomarkers are present in particularly low molar concentration, concentration or amplification of the target are also often necessary. Conventional techniques for sample preparation are expensive and time-consuming. Research to simplify and automate sample preparation has lagged considerably compared to the development of sensing mechanisms suitable for POC applications. As a result, it remains one of the major challenges for POCT development.

Microfluidics systems aim to process and manipulate small volume of fluids automatically through specifically designed micro- or nanochannels and compartments. The unique physical and chemical properties presented by fluids at these scales have been exploited to create miniaturized sample preparation devices based on mechanical, chemical and affinity-based techniques.<sup>8</sup>

### 2.1 | Mechanical techniques

Separation of the target from the matrix can be performed using mechanical techniques, the most common being centrifugation and filtration. Some ingenious centrifuges based on daily objects, such as an egg beater or a salad spinner,<sup>9</sup> were developed to reduce costs, complexity and infrastructure requirements associated with these techniques. Although these devices are a first step to bringing sample preparation to the field, manual manipulations are still needed to transfer the extraction product to the analytical device, thereby increasing contamination risks. Microfluidic centrifugal devices, also known as lab-on-a-CD (LOD) because their microfluidic system is implemented on a rotating disc, can use the pseudoforces created by the rotation to lyse cells, sort particles or mix fluids and integrate other functions such as detection.<sup>10</sup> Porous membranes made of fluidic components, such as pillars or holes, of sizes similar to target analytes can be used to filtrate cells or even single molecules according to their size or density. For example, Sang et al<sup>11</sup> were able to successfully separate plasma and HIV virus from whole blood samples by means of micrometre-scale pores. These filters are precise and easy to manufacture and combine with detection

devices but susceptible to clogging. Other systems exploit the hydrodynamic properties of microfluidics to precisely control the flow rate and specifically sort compounds, through precise geometrical design of channels.<sup>12</sup>

### 2.2 | Chemical techniques

Sample preparation can also be performed using chemical reagents. Chemical protocols usually involve multiple steps that must be executed in a specific order and with precise timing, which are difficult to automate in miniaturized devices. Chemically modified papers able to collect, store and extract nucleic acids (NAs) from a blood sample have already been commercialized. Although very efficient, most of them still require manual interventions, such as adding reagents or washing steps, which decrease their value for potential POC utilization. The addition and mixing of reagents can be automated using chambers containing pre-loaded reagents and designed to produce a turbulent flow while the sample flows through it. Droplet-generating microfluidic systems can deliver fluids in a complex, automated and specific sequence.<sup>13</sup>

### 2.3 | Affinity-based techniques

Affinity-based mechanisms use a probe immobilized on a surface to specifically capture the target biomarker. As many detection methods also recognize their target by means of a probe, affinity-based separation techniques have great potential to integrate both operations into the same module.

Antibodies are the most broadly used affinity probes, due to their high selectivity and numerous pathogens they can target. However, using them in POCTs presents several drawbacks. First, they have limited stability in environmental conditions common in POC settings, such as extreme temperature. Additionally, antibody production methods are very well known but expensive and complex. Similarly, nucleic acid probe fabrication remains expensive. Therefore, alternative affinity tools, such as engineered binding proteins, aptamers or molecular imprinted polymers (MIPs), which are more versatile, cheaper and easier to produce, have been developed.<sup>14</sup>

These affinity tools can be combined to nanoparticles (NPs) with magnetic or electric properties when used for electrokinetics separation. By applying an electric field to the matrix, nanoparticle beads functionalized with an affinity tool can make the targets migrate to a specific area of the device for detection. For instance, a magnetic bead-based separation technique integrated into a small microfluidic chip could efficiently separate influenza A virus from whole blood, serum and saliva samples within 15 minutes.<sup>15</sup>

## 3 | DETECTION

The detection threshold for many POCTs currently on the market is too high compared to biomarker concentrations in raw samples. Various strategies have been adopted to improve test sensitivity.

**TABLE 1** Recent developments on viral hepatitis biosensors

Recognition element	Target labelling	Sample preparation	Target amplification	Detection technique	Device design	Performance	References
HBV DNA probe-coated M $\mu$ Bs	Silver NPs	External mixing with label and capture probe	No	Anodic stripping voltammetry	PAD	LLOD: 85 pM5 min	60
HBV ssDNA probe	Label-free	External DNA purification	No	Electrochemical impedance spectroscopy	NI	LLOD: 111 copies/mL	61
HBV DNA probe	Streptavidin-coated gold NPs	External incubation and mixing	No	Optical (colorimetric)	LFA	LLOD: 0.01 pmol/L	62
HBV ssDNA probe	Copper nanoclusters	External serum separation	No	Optical (colorimetric)	NI	LLOD: 12x10 <sup>9</sup> DNA molecules	63
Thiolated HBV DNA probe	Label-free	External plasma separation and protein precipitation	No	Electrochemical impedance spectroscopy	NI	LLOD: 3.1 x 10 <sup>-13</sup> mol/L	64
HBsAg	Label-free	External serum separation	No	Optical (surface plasmon resonance)	Gold-coated glass slides	Linear range > to ELISA range (0.002-1 IU/mL) 10 min	65
HCV RNA probe	Citrate-coated gold NPs	External RNA extraction	No	Optical (colorimetric)	NI	Se: 93.3% Sp: 100% LLOD: 4.57 IU/ $\mu$ L 30 min	66
HCV cAg HIV p24 cAg	Alkaline phosphatase-labelled IgG	External serum separation	No	Electrochemical (CV, LSV, CA, SWV)	$\mu$ PED	LLOD HIV: 300 pg/mL LLOD HCV: 750 pg/mL 20 min	40
HIV and HCV DNA probes	Label-free	External serum separation	CMAS	Optical (colorimetric and fluorescent)	NI	Fluorescence and colorimetric LLOD: 10 fmol/L and 0.5 pmol/L	67
HIV, HCV, HAV engineered protein-coated 3D probes	Protein A-conjugated gold NPs	External serum separation and mixing with developing solution	No	Optical (colorimetric)	LFA	Se: 100% Sp: 100%	68
PD-coated Hepatitis A virus MIP	Label-free	External serum separation	No	Optical Resonance light scattering	NI	LLOD: 8.6 pmol/L	69

HBV, hepatitis B virus; M $\mu$ Bs, magnetic microbeads; NI, not integrated in a device; NPs, nanoparticles; PAD, paper analytical device; LLOD, low limit of detection; ssDNA, single strand DNA; LFA, lateral flow assay; HBsAg, HBs antigen; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; cAg, core antigen; IgG, immunoglobulin G; CV, cyclic voltammetry; LSV, linear sweeping voltammetry; CA, chronoamperometry; SWV, square wave voltammetry;  $\mu$ PED, microfluidic paper-based electrochemical device; CMAS, cascaded multiple amplification strategy; HIV, human immunodeficiency virus; HCV, hepatitis C virus; HAV, hepatitis A virus; Se, sensitivity; Sp, specificity; PD, polydopamine.

Firstly, a precise target isolation and concentration step can be implemented, as previously shown. Secondly, the target or its signal can be amplified to reach the low limit of detection (LLOD) of the assay. This process is particularly necessary for NA detection but miniaturizing it has been a major challenge because of its complexity.<sup>16</sup> Finally, ensuring the robustness and selectivity while developing sensing methods is crucial to overcome matrix effect.

### 3.1 | Nucleic acid amplification-based techniques

Amplification by polymerase chain reaction (PCR) is the most commonly used method to duplicate small amounts of NA. Based on temperature-dependent reactions, processing PCR requires a thermocycler, a bulky and expensive piece of equipment, to control heating cycles. Mini thermocyclers with rechargeable batteries, such as the miniPCR,<sup>17</sup> are now available on the market, or they can be found through open-source projects.<sup>18</sup> However, because of their price (between US \$200 and \$650) and need for minimally skilled technicians, they are more suitable for small laboratories than for POC settings. Isothermal amplification methods were developed to reduce the complexity of heat control. However, they still require a minimal heating process and, therefore, a source of energy, a scarcity in low-resource or decentralized settings.

To adapt this need to POC settings, research teams used miniaturized sources of electricity, such as commercial heat packs.<sup>19</sup> Others developed electricity-free devices, generating power or heat through chemical reaction or paper-based batteries. For example, the noninstrumented nucleic acid amplification (NINA) platform is a thermosized device incorporating a heater, based on an exothermic chemical reaction. The materials necessary to construct the heater are widely available and cost \$0.60 per test. Noninstrumented Nucleic Acid Amplification was easily combined with an HIV lateral flow assay (LFA) and showed performance similar to commercialized PCRs.<sup>20</sup>

Microfluidics' small size enables quick heat transfers, which offer great opportunities in scaling down the PCR process. Although the integration of all the complex NA amplification-based detection steps into 1 single device remains challenging, advances have been made in this domain.<sup>21</sup> However, the costs of primer production and licensing fees associated with the majority of isothermal amplification reactions could hinder the adoption of such technologies for POCTs targeting developing countries.

### 3.2 | Micro- and nanoscale sensors

Biosensors are compact sensing devices made of a biological recognition element, immobilized on the surface of a transducer. The transducer converts the physical or chemical variation produced at its surface by the interaction between the recognition element and the target into a measurable or observable reporting signal proportional to the target concentration. As the whole detection process occurs at once in the same module, without requiring additional steps like reagent addition or washing, biosensors have a fast time-to-answer. In addition, due to their very small size, they can perform with smaller

sample volumes than in conventional assays, reducing the quantity of reagents needed and thus lowering assay costs. They have therefore been extensively studied to create POCTs.<sup>22</sup> Major impediments to wide adoption of biosensors in POCTs include mixed sensitivity and specificity in raw samples, complexity of production and need for external analyser to interpret the signal.<sup>23</sup>

Biosensors can be classified according to the nature of the reaction their transducer can detect (electrochemical, optical or mechanic) or their detection strategy. Labelled assays work as traditional sandwiched assays where the target is caught between the recognition element and a detector element functionalized with a signalling tag. For label-free assays, the transducer directly senses the changes produced at its surface by the biorecognition process.<sup>24</sup> The detection and signalling properties of a transducer or a tag are determined by the characteristics of the material they are made of. The development of nanomaterials with novel signalling properties has enabled the creation of innovative ultrasensitive detection methods.<sup>25</sup> Carbon nanotubes (CNTs), NPs and graphene have undergone the most study.

Among NPs, gold NPs are a preferred tool for labelling due to its biocompatibility, surface-to-volume ratio and ease to functionalize with biological affinity compounds. In addition, its ability to change colour in response to a variation in the environment composition makes it a powerful signal enhancer. The high electron transfer capacities of CNTs and graphene make them able to greatly amplify the detection signal and are therefore effective transducers. For instance, they have been used as electrodes in many biosensor prototypes.<sup>26</sup> All these materials can also be coated on the sensing surface or inserted inside it to enhance the detection signal.<sup>27</sup> Biosensor- and nanomaterial-based technologies applied to HBV and HCV detection have been reviewed elsewhere.<sup>28-30</sup> Table 1 presents a nonexhaustive list of the most recently developed viral hepatitis biosensors and their characteristics regarding detection and their level of integration in a single device.

Mass spectrometry (MS), although not based on a biological recognition element, is worth mentioning as a potential future microsensor for POCTs. Its mechanism, based on the direct identification of molecules or nucleic acid sequences of interest through measurement of their mass after ionization of the sample, could remove the need for sample preparation. Recent advances made to incorporate it into microfluidic structures open up opportunities for miniaturizing MS analysis systems.<sup>31</sup>

### 3.3 | Synthetic biology-based biosensors

Synthetic biology aims to reprogram natural mechanisms of biological systems to meet human needs. Yet, many biological systems possess very sensitive machineries to sense environmental changes and adapt their metabolism to them. Therefore, synthetic biology researchers have engineered them to create detection tools.

#### 3.3.1 | Synthetic RNA regulators

Riboregulators are engineered RNAs capable of regulating expression of their own gene or of a target gene, in response to a change in

their environment, at the translational or transcriptional level. Thus, they can be used as sensors regulating the expression of a measurable protein to report the presence or the absence of a target RNA. A new design of a translational riboregulator that can be adapted to any target RNA called "toehold switches" was developed.<sup>32</sup> Pardee et al<sup>33</sup> used this technology to construct a sensor able to detect Zika virus RNA in concentrations as little as 3Fm in 30 minutes. They created a fast toehold switch-based sensor development protocol, from the design stage to prototype manufacturing, which was completed in 5 days at a very low investment cost (\$20/prototype) and a final cost of \$0.10-\$1.00 per test. Isothermal amplification of NA was necessary to reach clinically relevant sensitivity. Future research about how to combine this technology and simplified amplification techniques will therefore be needed to fashion an operational POCT. Up to now, synthetic biology-based sensing mechanisms could only be engineered in cell systems, but a technique developed recently has made transcription and translation (TX-TL) reactions *in vitro* possible.<sup>34</sup> This TX-TL system was used to transfer the Zika biosensor onto filter paper.

RNA regulators acting at the transcriptional level, like the small transcription activating RNAs (STARS), could also be used to detect RNA as well as DNA. However, to our knowledge, this technology has still not been applied to diagnostics.

### 3.3.2 | CRISPR-based biosensor

The CRISPR/Cas9 is an editing genome tool inspired from a bacterial defence system. Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, the acronym for "clustered regularly interspaced short palindromic repeats," refers to repeated sequences corresponding to viral sequences situated into bacterial genomes. An endonuclease called cas9 uses the translated RNAs from CRISPR sequences to bind and then cut the viral genome. By replacing bacterial CRISPR with synthetic guide RNAs targeting a specific DNA sequence, researchers transformed this system into an editing genome tool. So far, it has been primarily used as molecular scissors to inhibit genes, by shortening them, or to add DNA sequences in a specific locus.

A CRISPR-based nucleic acid detection tool was recently developed, the SHERLOCK ("specific high sensitivity enzymatic reporter unlocking") platform,<sup>35</sup> a modified version of CRISPR/Cas9. In this system, CRISPR RNAs were designed to target RNA instead of DNA. It also includes a different ribonuclease, the Cas13a, whose specificity is to cut any nearby RNAs when it binds to its target. Placed in contact with fluorescent RNAs, the CRISPR/Cas13a system can therefore report the presence of a target. Combined with isothermal NA amplification, SHERLOCK detected attomolar<sup>10-18</sup> concentrations of NA in serum or urine. Moreover, it was specific enough to distinguish virus sequences differing by a single-base mismatch.

## 3.4 | Metagenomics

The vast majority of NA detection techniques require that NA sequences be designed specific to the target. This phase is complex, time-consuming and expensive. Recent advances in metagenomics,

a method to directly sequence all NA present in raw samples, could facilitate NA detection. Until now, this technique was too expensive and lengthy to be used in diagnostics. Moreover, data analysis must be conducted with computational software by high-skilled personnel. The decreasing cost and shorter turnaround time of metagenomics have heightened interest in developing and facilitating diagnostic metagenomic-based diagnostics. Thus, Taxonomer, a fast and user-friendly web-based metagenomic sequence analysis tool, was developed.<sup>36</sup> Furthermore, mobile sequencers are now available. For example, the MinIONs device is the size of a pen drive and was able to read the genome of Ebola viruses from 14 patients in only 48 hours.<sup>37</sup>

Microsensors are powerful and versatile solutions to simplify detection. One of the major remaining challenges in designing them is the difficulty in suppressing background noise and intrinsic variability. In addition to increasing selectivity and sensitivity of detection strategies, efforts have been made to create built-in noise correction, using a ratiometric signal for example.<sup>38</sup> Another challenge concerns the conversion of microsensors signals into a readable output for the end-user. This process often necessitates expensive and bulky reporting systems sensitive enough to measure a signal in small reaction volumes. An enhanced reporting signal such as those reviewed in this section can help to reduce the inherent complexity of these systems.

## 4 | INTEGRATION

Ideally, untrained individuals should be able to use POCTs in field settings where sample contamination risks are high. Designing devices able to process all the assay procedures without external manipulations is therefore essential. Yet, most proposed solutions to scale down these different steps have been developed separately, resulting in devices that are very efficient but only address 1 specific hurdle and lack sufficient compatibility with other devices. This lack of synergy and flexibility limits the potential impact these innovations may have in broadening diagnosis access. The case of viral hepatitis perfectly illustrates this phenomenon. Indeed, as shown in Table 1, although many sensitive innovative and miniaturized sensing mechanisms have been developed for the diagnosis of viral hepatitis, very few of them include all testing steps or are integrated in a fully operational device. However, promising solutions have been developed for other infectious diseases and could be adapted for diagnosis of viral hepatitis.

In recent years, combining microfluidics and biosensors has enabled the creation of on-chip miniaturized laboratory systems called "lab-on-a-chip", bringing new opportunities for developing integrated diagnostic devices. The challenges of designing such devices lie not only in integration but also in meeting POCT requirements, namely low-cost and ease of production, process automation and a portable result-reporting system.

### 4.1 | Substrates

Chip material selection is a key step that impacts the complexity of microfluidics networks that can be implemented in the chip, ease of

manufacturing and price of the whole LOC. Yet, this must be balanced with the need for the material to be compatible with the sample, sensing mode and reagent characteristics. The first microfluidics chips were principally made of glass, silicon and especially polydimethylsiloxane (PDMS), an elastomer. Despite its many advantages for LOC conception—such as transparency, low-cost pilot scale manufacturing and ability to support thin channels and external elements—PDMS-based LOCs have been poorly commercialized due to high costs of large-scale production. Therefore, alternative materials adapted for POCT mass production were investigated, and 2 candidates appear to be particularly promising: thermoplastics and paper.

Mass production methods using thermoplastics, another kind of polymers, are less expensive than using PDMS and rely on replicating a mould. Producing the moulds can be time-consuming, expensive and therefore unsuitable for prototyping, but direct fabrication techniques have been recently developed. Thermoplastics can support many different assays due to its compatibility with a wide variety of chemicals. Moreover, thermoplastic chips allow for the insertion of a high concentration of channels and compartments and thus have the capacity to generate complex designs, such as LODs.

Paper is an attractive choice for large-scale POCT fabrication due to its low-cost, capillarity properties, portability, worldwide availability, well-known manufacturing processes and compatibility with a wide range of chemical and biological components. Moreover, paper can drive fluids by capillarity, removing the need for external pumps or moving parts. Methods to insert channels defined by hydrophilic barriers or to create multiple-layered structures on paper have been developed, giving rise to microfluidic paper-based analytical devices ( $\mu$ PADs) able to support more complex assays than the traditional LFAs or dipstick assays. For instance, plasma separation and simultaneous detection of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase could be accurately performed in serum and whole blood by a three-dimensional (3D)  $\mu$ PAD created by stacking patterned paper and wax printing of channels.<sup>39</sup> In 15 minutes, it provided a colorimetric output with an intensity proportional to the target concentrations. Such semi-quantitative measurements are common in paper-based assays but are sensitive to intra-rater discrepancies and are not sufficient when precise monitoring is needed. The creation of simple and cost-effective methods to print electrodes on  $\mu$ PADs has expanded their use in quantitative analysis of biomarkers. Thus, a microfluidic paper-based electrochemical device ( $\mu$ PED), tested in mouse serum, was able to detect HIV p24 core antigen and HCV core antigen with limits of detection of 300 pg/mL and 750 pg/mL, respectively.<sup>40</sup>

Many features of POCTs are determined by their substrate, including their potential for large-scale manufacturing. Material selection must therefore be carried out at the early stages of POCT design while taking into account all the final device requirements.

## 4.2 | Automation

The first LOCs required external devices for fluid control, sample loading and reagents addition and, therefore, manipulations by the user. To be used as POCTs, LOCs must be automated as much as possible.

To prevent reagent manipulations while testing, printing methods were developed to pre-pattern them in a stabilized form on the chip.<sup>41</sup> As POC settings lack storage or refrigeration capacity, diagnostic tests must be treated to ensure long-term conservation of reagents without efficacy loss. Solid or liquid chemicals can be conserved in a solid form by lyophilization and then rehydrated by the sample itself. Freeze-drying was used to store the Zika toehold switch biosensor on paper, as previously cited.<sup>33</sup> Encapsulation of reagents in natural polysaccharide was also developed to store chemicals on chips.<sup>42</sup> Storage of reagents in a liquid form, which was a challenge until now, was performed using micro pouches<sup>43</sup> or bioinert glass ampoules.

Microfluidics systems are used to control fluidic transport through pressure-driven flow generated with pumps or pressure generators. Integration of such equipment directly into the device implies diminishing its portability or creating additional costs for miniaturization. Different chip designs enable equipment-free flow generation. Paper-based assays, for example, draw the sample through capillarity, with no external device. LODs use the various forces created by its rotation to drive flow between its different modules. A vacuum battery, able to suck liquids by releasing a vacuum that is pre-stored in PDMS pouches, was inserted into a fully integrated diagnostic microfluidic device.<sup>19</sup> Automation of flow control may also involve the insertion of microvalves into the device in order to compartmentalize the different operations performed within it. Valves also increase the complexity of manufacturing and therefore raise production costs, making them less desirable for POTC use. Passive valves regulated by fluid flow have been developed to simplify their design and insertion.

## 4.3 | End-user interface

When not visible to the naked eye or when used for quantitative analysis, the signal produced by a sensor must be converted into an interpretable output. Reporting equipment—a microscope or spectrometers, for instance—often adds costs and complexity to test devices, counteracting the advantages of miniaturization.

Cell phones provide a portable, user-friendly and universally available processing unit. Cell phone-based reporting systems have therefore been developed.<sup>44</sup> An initial strategy consists of on-site analysis using a cell phone camera and built-in software able to analyse the photograph's features. This strategy gives an instantaneous result but is limited to assays with a visual output. Additionally, it requires the use of smartphones, which are not available in all countries. Therefore, compact assay analysers using cell phones to display results were created, usually from open-source hardware called Arduino enabling a low fabrication cost.<sup>45</sup> Other strategies are based on off-site analysis where the data collected by the cell phone camera or the analyser are sent by text or e-mail to a trained operator who sends back an interpretation of the result. In the same vein, automated analysis by a cloud-based software was successfully developed.<sup>46</sup> Most of these strategies are designed for a specific kind of analysis and a wireless or Internet network. To overcome these requirements, a team developed a device able to analyse almost any electrochemical reaction that is compatible with any cell phone and network.<sup>47</sup>

#### 4.4 | Open platforms

Diagnostic tests are usually drawn up anew according to the characteristics of a specific issue. It has been argued that creating reprogrammable basal platforms could save both development costs and time.<sup>48</sup> Conception of such platforms is challenging because they must be able to support different samples, reagents and sensing modes.

An initial approach consists of designing devices able to run 1 specific analytical technique that works across different pathogens or assays. The open polyvalent platforms (OPPs) are bench-top devices conceived so that their instruments and reagents can be provided by different suppliers, allowing thus to reduce test prices through competition. Recently, a real-time PCR OPPs showed great performance in quantifying HBV DNA in the field, even with a generic assay.<sup>49</sup> This concept of design versatility has been applied to more portable prototypes. For example, a fully automated and integrated reverse transcription PCR-based device could be easily adapted to different pathogens both bacteria and viruses (*Bacillus cereus*, HIV) just by changing the reagents loaded in the chip.<sup>50</sup>

A second approach aims to create fluidic platforms whose design can be tailored to any type of analysis. Based on this idea, a design protocol for a programmable chemistry LOC, inspired by a music box, intended for resource-limited settings was recently published.<sup>51</sup> It combines a silicon microfluidic chip containing reagents to a hand-cranked spinning wheel with pins on a punch card. When a pin hits a hole, pumps or valves are activated in the chip, releasing droplets of fluids that were previously loaded onto the chip. Cards can be punched to create particular fluid delivery patterns. The silicon chip can also be modified to hold a specific number of reagent or mixing chambers. The chip is made of inexpensive materials (less than \$5 overall) and can be reused after washing and refilling of reagents.

Using basal platform designs could enable the creation of standards in LOC-based POCT production, which have been pointed out as a potential leverage for scaling up their commercialization.<sup>52</sup> However, standardization can also be considered as a drag on innovation. Continuing research is essential and, as there is still no one-size-fits-all POCT design, using a model such as these could prevent teams from having to start from scratch and ease the creation process of integrated devices.

## 5 | TRANSLATION OF MICRODIAGNOSTICS TO CLINICS

Despite the clear added value LOCs offer in overcoming current POCT limitations, their translation from research laboratories to concrete production and adoption in the field has been almost inexistent in the last decade.

The gap between research objectives and the requirements of the industrialization process, identified as one of the greatest bottlenecks to translation, is gradually closing. Manufacturing includes 4 major steps: design, fabrication, back-end processes and quality control. Regarding the design phase, LOC technologies have developed and

now possess a range of tools broad enough to overcome almost any technical challenge. Additionally, awareness of the need to design devices from the very start that encapsulate all testing functionalities and have easy and low-cost assembly is rising. Although back-end processes and quality control only account for 20% of prototype production costs, these costs can reach up to 80% during mass production.<sup>53</sup> However, most proof-of-concept papers published today do not consider this difference. Substrate, sensor and design selection should be carefully considered to minimize device-to-device variability and ease reproducibility. But grants for “basic research” provide little incentive to develop such practical applications. Involving researchers in management sciences and process engineering when developing LOC-based POCTs could ensure appropriate design and simultaneously broaden the number of potential funding resources. Moreover, Sackmann et al<sup>54</sup> highlighted that LOC studies are published primarily in engineering journals and therefore do not reach clinicians or biologists, although they are the most likely potential end-users. To ensure future clinical adoption, information about such technologies should be made more widely available to clinical laboratories and practitioners, who can even participate in the design and evaluation process.

Prior to their commercialization, “in vitro diagnostics” (IVD) must undergo a regulatory approval process in each country where the device will be marketed. Although these processes aim to ensure public safety, their pathways are generally burdensome, opaque and variable between countries. In most cases, National Regulatory Authorities (NRAs) request trials to be conducted in the field to prove the device's efficiency and relevance in application contexts. Such studies require substantial funding and also access to local clinical infrastructures. Complexity, duplication of proofs, costs, lack of harmonization and delayed market access may discourage potential investors from commercializing their product in all potential countries of application and contribute to limiting the availability of diagnostics worldwide. Initiatives have been launched to streamline harmonization of regulatory processes for various geopolitical scales, such as the International Medical Device Regulators Forum and the regional Harmonization Working Parties in Africa, Latin America and Asia.<sup>55</sup> Similar organisms created to enhance harmonization of drug regulations yielded promising results, such as the harmonized medicines registration system established by the East African Community (EAC).<sup>56</sup> On the other hand, the WHO found that only 58% of its members possess legal procedures for IVD approval and that the majority of them are incomplete.<sup>57</sup> Most countries lack the capacity to apply them, with consequent high levels of poor-quality diagnostics and public health implications. Regional organization of IVD regulations could prevent developers from duplicating trials and enable countries to share their resources.

While POCTs for LRS must be low-cost, their development requires substantial initial investment. Therefore, depending on the market size, return on investment might be low. As a result, POCTs are considered a risky market and lead investors to wait for a “killer application” involving lower risk investments to emerge, although the existence of such an application for LOC-based diagnostics has been questioned.<sup>58</sup> This situation has raised the issue of alternative business strategies for POCT marketing. For instance, Diagnostics For

All (DFA), a nonprofit research company that can receive academic or foundation grants, has partnered with a for-profit subsidiary firm, Paper Diagnostics, which licenses DFA innovations, giving DFA a stable source of revenue through royalties.<sup>59</sup>

Beyond technical barriers, for which solutions are increasingly coming, translating POCTs to the field is now principally hindered by the lack of links between the different worlds involved in POCT development. Multidisciplinary collaboration, including basic researchers, clinicians, management and industry sciences from the very beginning, should therefore be strengthened to accelerate and ease POCT adoption in the field.

## DISCLOSURES

Authors have no conflict of interest to declare.

## ORCID

L. Duchesne  <http://orcid.org/0000-0001-8139-319X>

## REFERENCES

1. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: Findings from the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2016;10:1081-1088.
2. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection [Internet]. <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>. Accessed August 9, 2016.
3. WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [Internet]. <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>. Accessed August 3, 2017.
4. WHO. Global hepatitis report. 2017 [Internet]. WHO. <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>. Accessed August 3, 2017.
5. Lemoine M, Eholié S, Lacombe K. Reducing the neglected burden of viral hepatitis in Africa: strategies for a global approach. *J Hepatol*. 2015;62:469-476.
6. TDR. Mapping the landscape of diagnostics for sexually transmitted infections [Internet]. WHO. <http://www.who.int/tdr/publications/tdr-research-publications/mapping-landscape-sti/en/>. Accessed August 3, 2017.
7. Streets AM, Huang Y. Chip in a lab: microfluidics for next generation life science research. *Biomicrofluidics*. 2013;7:11302.
8. Cui F, Rhee M, Singh A, Tripathi A. Microfluidic sample preparation for medical diagnostics. *Annu Rev Biomed Eng*. 2015;17:267-286.
9. Brown J, Theis L, Kerr L, et al. A hand-powered, portable, low-cost centrifuge for diagnosing anemia in low-resource settings. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;85:327-332.
10. Kong LX, Perebikovskiy A, Moebius J, Kulinsky L, Madou M. Lab-on-a-CD: a fully integrated molecular diagnostic system. *J Lab Autom*. 2016;21:323-355.
11. Wang S, Sarenac D, Chen MH, et al. Simple filter microchip for rapid separation of plasma and viruses from whole blood. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:5019-5028.
12. Karimi A, Yazdi S, Ardekani AM. Hydrodynamic mechanisms of cell and particle trapping in microfluidics. *Biomicrofluidics*. 2013;7:21501.
13. Tian T, Li J, Song Y, Zhou L, Zhu Z, Yang CJ. Distance-based microfluidic quantitative detection methods for point-of-care testing. *Lab Chip*. 2016;7:1139-1151.
14. Ruigrok VJB, Levisson M, Eppink MHM, Smidt H, van der Oost J. Alternative affinity tools: more attractive than antibodies? *Biochem J*. 2011;15:1-13.
15. Lien K-Y, Hung L-Y, Huang T-B, Tsai Y-C, Lei H-Y, Lee G-B. Rapid detection of influenza A virus infection utilizing an immunomagnetic bead-based microfluidic system. *Biosens Bioelectron*. 2011;26:3900-3907.
16. Wu J, Kodzius R, Cao W, Wen W. Extraction, amplification and detection of DNA in microfluidic chip-based assays. *Microchim Acta*. 2014;181:1611-1631.
17. Guevara EE, Frankel DC, Ranaivonasy J, et al. *Conserv Genet Resour*. 2017. <https://doi.org/10.1007/s12686-017-0758-5>. Accessed on April 27, 2017.
18. BHA\_Thermocycler: Thermocycler for PCR [Internet]. BioHack Academy; 2017. [https://github.com/BioHackAcademy/BHA\\_Thermocycler](https://github.com/BioHackAcademy/BHA_Thermocycler). Accessed June 24, 2017.
19. Yeh E-C, Fu C-C, Hu L, Thakur R, Feng J, Lee LP. Self-powered integrated microfluidic point-of-care low-cost enabling (SIMPLE) chip. *Sci Adv*. 2017;1:e1501645.
20. LaBarre P, Hawkins KR, Gerlach J, et al. A simple, inexpensive device for nucleic acid amplification without electricity—toward instrument-free molecular diagnostics in low-resource settings. *PLoS ONE*. 2011;6:e19738.
21. Su W, Gao X, Jiang L, Qin J. Microfluidic platform towards point-of-care diagnostics in infectious diseases. *J Chromatogr A*. 2015;1377:13-26.
22. Bhalla N, Jolly P, Formisano N, Estrela P. Introduction to biosensors. *Essays Biochem*. 2016;60:1-8.
23. Vigneshvar S, Sudhakumari CC, Senthilkumar B, Prakash H. Recent advances in biosensor technology for potential applications - an overview. *Front Bioeng Biotechnol*. 2016;4:11.
24. Luka G, Ahmadi A, Najjaran H, et al. Microfluidics integrated biosensors: a leading technology towards lab-on-a-chip and sensing applications. *Sensors*. 2015;15:30011-30031.
25. Sang S, Wang Y, Feng Q, Wei Y, Ji J, Zhang W. Progress of new label-free techniques for biosensors: a review. *Crit Rev Biotechnol*. 2016;36:465-481.
26. Syedmoradi L, Daneshpour M, Alvandipour M, Gomez FA, Hajghassem H, Omidfar K. Point of care testing: the impact of nanotechnology. *Biosens Bioelectron*. 2017;87:373-387.
27. Wei F, Lillehoj PB, Ho C-M. DNA diagnostics: nanotechnology-enhanced electrochemical detection of nucleic acids. *Pediatr Res*. 2010;67:458-468.
28. Yao C-Y, Fu W-L. Biosensors for hepatitis B virus detection. *World J Gastroenterol*. 2014;20:12485-12492.
29. Uliana CV, Riccardi CS, Yamanaka H. Diagnostic tests for hepatitis C: recent trends in electrochemical immunosensor and genosensor analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:15476-15491.
30. Yildiz UH, Inci F, Wang S, et al. Recent advances in micro/nanotechnologies for global control of hepatitis B infection. *Biotechnol Adv*. 2015;33:178-190.
31. Wang X, Yi L, Mukhitov N, Schrell AM, Dhumpa R, Roper MG. Microfluidics-to-mass spectrometry: a review of coupling methods and applications. *J Chromatogr A*. 2015;1382:98-116.
32. Green AA, Silver PA, Collins JJ, Yin P. Toehold switches: de-novo-designed regulators of gene expression. *Cell*. 2014;159:925-939.
33. Pardee K, Green AA, Takahashi MK, et al. Rapid, low-cost detection of zika virus using programmable biomolecular components. *Cell*. 2016;165:1255-1266.
34. Shin J, Noireaux V, An E. coli cell-free expression toolbox: application to synthetic gene circuits and artificial cells. *ACS Synth Biol*. 2012;1:29-41.
35. Gootenberg JS, Abudayyeh OO, Lee JW, et al. Nucleic acid detection with CRISPR-Cas13a/C2c2. *Science*. 2017;356:438-442.
36. Flygare S, Simmon K, Miller C, et al. Taxonomer: an interactive metagenomics analysis portal for universal pathogen detection and host mRNA expression profiling. *Genome Biol*. 2016;17:111.

37. Check Hayden E. Pint-sized DNA sequencer impresses first users. *Nature*. 2015;521:15-16.
38. Jin H, Gui R, Yu J, Lv W, Wang Z. Fabrication strategies, sensing modes and analytical applications of ratiometric electrochemical biosensors. *Biosens Bioelectron*. 2017;91:523-537.
39. Pollock NR, Rolland JP, Kumar S, et al. A paper-based multiplexed transaminase test for low-cost, point-of-care liver function testing. *Sci Transl Med* 2012;4:152ra129.
40. Zhao C, Liu X. A portable paper-based microfluidic platform for multiplexed electrochemical detection of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus antibodies in serum. *Biomicrofluidics*. 2016;10:024119.
41. Byrnes S, Thiessen G, Fu E. Progress in the development of paper-based diagnostics for low-resource point-of-care settings. *Bioanalysis*. 2013;5:2821-2836.
42. Jahanshahi-Anbuhi S, Pennings K, Leung V, et al. Pullulan encapsulation of labile biomolecules to give stable bioassay tablets. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2014;53:6155-6158.
43. Mauk MG, Liu C, Qiu X, Chen D, Song J, Bau HH. Microfluidic 'Pouch' chips for immunoassays and nucleic acid amplification tests. *Methods Mol Biol*. 2017;1572:467-488.
44. Lopez-Barbosa N, Gamarra JD, Osma JF. The future point-of-care detection of disease and its data capture and handling. *Anal Bioanal Chem*. 2016;408:2827-2837.
45. Grinias JP, Whitfield JT, Guetschow ED, Kennedy RT. An inexpensive, open-source USB arduino data acquisition device for chemical instrumentation. *J Chem Educ*. 2016;93:1316-1319.
46. Selck DA, Karymov MA, Sun B, Ismagilov RF. Increased robustness of single-molecule counting with microfluidics, digital isothermal amplification, and a mobile phone versus real-time kinetic measurements. *Anal Chem*. 2013;85:11129-11136.
47. Nemiroski A, Christodouleas DC, Hennek JW, et al. Universal mobile electrochemical detector designed for use in resource-limited applications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:11984-11989.
48. Patou F, AlZahra'a Alatraktchi F, Kjægaard C, Dimaki M, Madsen J, Svendsen WE. Evolvable smartphone-based platforms for point-of-care in-vitro diagnostics applications. *Diagnostics (Basel)*. 2016;6:33.
49. Kania D, Rouet F, Bollere K, et al. Validation and scale-up of Hepatitis B viral load on polyvalent open PCR platforms in West African and South East Asian countries. A study of the AC12 working group (ANRS 12327). Poster TUPEB0391. 9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017); 2017 Jul 23-26; Paris, France.
50. Chen D, Mauk M, Qiu X, et al. An integrated, self-contained microfluidic cassette for isolation, amplification, and detection of nucleic acids. *Biomed Microdevices*. 2010;12:705-719.
51. Korir G, Prakash M. Punch card programmable microfluidics. *PLoS ONE*. 2015;10:e0115993.
52. Mohammed MI, Haswell S, Gibson I. Lab-on-a-chip or chip-in-a-lab: challenges of commercialization lost in translation. *Procedia Technol*. 2015;1:54-59.
53. Becker H. It's the economy. *Lab Chip*. 2009;9:2759-2762.
54. Sackmann EK, Fulton AL, Beebe DJ. The present and future role of microfluidics in biomedical research. *Nature*. 2014;507:181-189.
55. McNERNEY R. Diagnostics for developing countries. *Diagnostics (Basel)*. 2015;5:200-209.
56. Rugera SP, McNERNEY R, Poon AK, et al. Regulation of medical diagnostics and medical devices in the East African community partner states. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:524.
57. WHO. Regulations [Internet]. WHO. [http://www.who.int/medical\\_devices/safety/en/](http://www.who.int/medical_devices/safety/en/). Accessed June 24, 2017
58. Caicedo HH, Brady ST. Microfluidics: the challenge is to bridge the gap instead of looking for a 'Killer App'. *Trends Biotechnol*. 2016;34:1-3.
59. Mace CR, Ryan US. A unique approach to business strategy as a means to enable change in global healthcare: a case study. *Clin Chem*. 2012;58:1302-1305.
60. Li X, Scida K, Crooks RM. Detection of hepatitis B Virus DNA with a paper electrochemical sensor. *Anal Chem*. 2015;87:9009-9015.
61. Chen C-C, Lai Z-L, Wang G-J, Wu C-Y. Polymerase chain reaction-free detection of hepatitis B virus DNA using a nanostructured impedance biosensor. *Biosens Bioelectron*. 2016;77:603-608.
62. Gao Y, Deng X, Wen W, Zhang X, Wang S. Ultrasensitive paper based nucleic acid detection realized by three-dimensional DNA-AuNPs network amplification. *Biosens Bioelectron*. 2017;92:529-535.
63. Mao X, Liu S, Yang C, Liu F, Wang K, Chen G. Colorimetric detection of hepatitis B virus (HBV) DNA based on DNA-templated copper nanoclusters. *Anal Chim Acta*. 2016;909:101-108.
64. Mashhadizadeh MH, Talemi RP. Synergistic effect of magnetite and gold nanoparticles onto the response of a label-free impedimetric hepatitis B virus DNA biosensor. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016;59:773-781.
65. Riedel T, Surman F, Hageneder S, et al. Hepatitis B plasmonic biosensor for the analysis of clinical serum samples. *Biosens Bioelectron*. 2016;85:272-279.
66. Shawky SM, Awad AM, Allam W, Alkordi MH, El-Khamisy SF. Gold aggregating gold: a novel nanoparticle biosensor approach for the direct quantification of hepatitis C virus RNA in clinical samples. *Biosens Bioelectron*. 2017;92:349-356.
67. Wang K, Fan D, Liu Y, Dong S. Cascaded multiple amplification strategy for ultrasensitive detection of HIV/HCV virus DNA. *Biosens Bioelectron*. 2017;15:116-121.
68. Lee J-H, Seo HS, Kwon J-H, et al. Multiplex diagnosis of viral infectious diseases (AIDS, hepatitis C, and hepatitis A) based on point of care lateral flow assay using engineered proteinticles. *Biosens Bioelectron*. 2015;69:213-225.
69. Yang B, Gong H, Chen C, Chen X, Cai C. A virus resonance light scattering sensor based on mussel-inspired molecularly imprinted polymers for high sensitive and high selective detection of hepatitis A Virus. *Biosens Bioelectron*. 2017;87:679-685.

**How to cite this article:** Duchesne L, Lacombe K. Innovative technologies for point-of-care testing of viral hepatitis in low-resource and decentralized settings. *J Viral Hepat*. 2018;25:108-117. <https://doi.org/10.1111/jvh.12827>

### **III. L'innovation frugale : un cadre de lecture pour l'analyse des barrières à la mise en place d'outils innovants de diagnostic dans les PRFI ?**

Le travail développé ci-après a été initié suite à une présentation d'une partie des résultats de la revue de la littérature présentée plus haut lors de la journée d'étude « Santé et développement » organisée par le CEPN, laboratoire d'économie et de gestion de l'Université Paris 13, en avril 2018. De cette journée a émergé l'idée que les technologies évoquées dans notre revue de la littérature possédaient certaines caractéristiques attribuées aux innovations dites « frugales ». Un article écrit en collaboration avec Victor Duchesne, doctorant en économie à l'Université Paris 13, et publié fin 2018 dans le *Journal d'Economie et de Gestion Médicale* (Duchesne & Duchesne, 2018) a permis d'introduire cette idée. Ce travail a ensuite été continué dans le cadre de la rédaction de la note interdisciplinaire que le Réseau Doctoral de l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique demande aux doctorants qui en sont membres dans le but qu'ils replacent les résultats de leurs travaux de recherche dans un cadre plus large en faisant appel à d'autres disciplines que celle sur laquelle repose principalement leur thèse.

Dans cette note, nous avons eu pour objectif d'étudier, de manière exploratoire, ce que la littérature produite sur les innovations frugales avait à apporter comme éléments de lecture concernant les questions d'ouverture de la revue de la littérature présentée dans la partie précédente, en particulier celle de la faisabilité de leur mise en œuvre dans les PRFI. Il s'est avéré que le concept d'innovation frugale étant récent, la littérature le concernant est elle-même encore jeune. Bien que les éléments exposés dans ce travail ne permettent pas de définir précisément les conditions nécessaires à la réussite des innovations frugales en santé dans les PRFI, ils apportent d'une part la confirmation que leur diffusion dans les PRFI est réalisable et, d'autre part, des pistes de réflexion concernant les potentiels enjeux d'une massification de l'usage des innovations frugales dans les PRFI.

#### **1. Innovation frugale : origines et définition**

Jusqu'à la fin des années 90, le processus d'innovation reposait principalement sur les grandes entreprises des pays à revenu élevé et se focalisaient sur la création de dispositifs de haute technologie correspondant aux besoins de ces derniers. Les PRFI étaient alors surtout cantonnés au rôle de marché potentiel. Par ailleurs, étant considérés comme peu solvables, l'offre des innovations leur étant adressée restait restreinte. La théorie du *Bottom of the pyramid* (BoP), née au début des années 2000, vient contredire cette idée alors dominante, en suggérant que les personnes se trouvant au bas de la

pyramide des revenus, c'est-à-dire vivant avec moins de 7 dollars par jour<sup>36</sup>, représenteraient une importante source de croissance potentielle pour les entreprises. Le volume de personnes constituant ce BoP, renforcé par la forte croissance démographique des pays du Sud, permettrait en effet de compenser leur faible pouvoir d'achat. De plus, restés longtemps inexploités, ces marchés n'étaient pas saturés comme ceux des pays du Nord, dont la solvabilité était par ailleurs en train de diminuer suite aux crises financières, assurant ainsi une facilité d'implantation aux entreprises. Selon cette théorie, le *BoP* même pouvait être source d'innovation. Selon les auteurs de cette théorie, en ouvrant leur offre à ce segment de la population, les entreprises pourraient alors potentiellement réussir là où les ONG et les Etats avaient échoués : lutter efficacement contre la pauvreté en permettant aux plus pauvres d'accéder à des produits courants, indispensables à l'amélioration de la qualité de vie et donc à leur développement. On arriverait ainsi à une solution gagnant-gagnant entre profit et lutte contre la pauvreté. Etant donné les caractéristiques des PRFI (faible pouvoir d'achat des populations, manque d'infrastructures, fragmentation géographique du marché, etc.), où vit la majeure partie du BoP, il a été nécessaire de repenser le processus d'innovation afin de permettre la création de dispositifs leur étant adaptés.

Dans leur revue de la littérature consacrée aux conceptualisations récentes sur les innovations en santé au Sud, Haudeville et Le Bas caractérisent 5 types d'innovations actuellement identifiables au Sud (Haudeville & Bas, 2016a) (**Tableau 16**). Parmi ces différentes catégories, ils retiennent particulièrement celle d'innovation frugale car elle apparaît comme la plus complète dans la mesure où elle englobe en partie les autres conceptions de l'innovation évoquées. Bien que le concept d'innovation frugale soit encore protéiforme (Haudeville & Bas, 2016a), la plupart des définitions concordent sur le fait qu'il s'agit d'un dispositif (produit ou service) caractérisé par sa simplicité, c'est-à-dire une faible intensité technologique et un faible coût (financier, institutionnel) afin de répondre à un besoin non encore satisfait tout en garantissant un haut degré de qualité pour son utilisateur. Par ailleurs, la plupart des définitions ayant été formulées incluent la notion de limiter le recours à des ressources rares ; l'accent est alors mis sur la recombinaison de savoirs existants ou l'utilisation de ressources locales (Radjou, Prahbu, & Ahuja, 2013).

---

<sup>36</sup> Le *Bottom of the Pyramid* (le bas de la pyramide) se réfère au groupe socio-économique le plus pauvre dans le monde. En fonction du seuil de revenu par jour, ce groupe est estimé à 4 milliards de personnes (< 7 dollars américains/jour), 2,1 milliards de personnes (<2,5 dollars/jour) ou 1 milliard de personnes (<1,5 dollars/jour) (Huet, Labarthe, & Abeille, 2012).

**Tableau 16 : Différents concepts d'innovation, définition et impacts**

Types d'innovations	Définition	Impacts économiques généraux	Implications stratégiques pour les firmes	Références
Frugale	Nouvelle conception des produits	Réduction des coûts Répond aux besoins du Bottom Of the Pyramid	Nouveaux segments de marché desservis	(Basu, Banerjee, & Sweeny, 2013; Radjou et al., 2013)
Low-cost	Même fonctionnalité que les produits du Nord mais coûts moindres	Minimisation des coûts par baisse du nombre de fonctionnalités	Attaque de nouveaux segments de clientèle	(Zeschky, Winterhalter, & Gassmann, 2014)
Good-enough	Nouvelles fonctionnalités	Bonnes correspondances avec la demande des consommateurs	Similaire à la low cost innovation	(Zeschky et al., 2014)
Inverse	Transfert des idées du Sud vers le Nord	Ce sont les marchés qui priment et non la technologie	Au cœur des stratégies des firmes multinationales du Sud comme du Nord (en concurrence)	(Brem & Ivens, 2013)
Durable	Mix d'innovations environnementales et sociales	Participe de l'économie circulaire	Les firmes se positionnent sur les produits vers et la RSE	(Ketata, Sofka, & Grimpe, 2015)

Ces caractéristiques rappellent celles de certaines technologies évoquées dans notre revue de la littérature sur les innovations diagnostiques. Par exemple, le test colorimétrique de détection de l'ARN du Zika sur papier mis au point par Pardee et son équipe a été développé dans un souci de limitation des coûts avec pour résultat un coût de développement de 20\$ par prototype et un coût final par test oscillant entre 0,1 et 1\$ (Pardee et al., 2016). D'autres se sont appuyés sur des objets du quotidien afin de développer des dispositifs simples d'utilisation et à bas coût, tels qu'un batteur à œuf (Wong, Gupta, Shevkoplyas, & Whitesides, 2008), une essoreuse à salade (Brown et al., 2011) ou une toupie d'enfant (Bhamla et al., 2017). Certains groupes de recherche ont avancé l'hypothèse que la mise au point de laboratoires sur puces reprogrammables pouvait être une solution afin de réduire les coûts et la durée de la phase de développement. La structure de laboratoire sur puce (*lab-on-a-chip*) construite sur une base de boîte à musique est un exemple d'innovation mélangeant à la fois l'objectif de réduction des coûts et d'utilisation d'objets facilement accessibles comme matériau de base (Korir & Prakash, 2015). Ce système, composé de matériaux peu coûteux (moins de 5\$), peut être modifié en fonction des besoins de l'utilisateur, permettant ainsi une grande variété de combinaisons d'action, et peut être réutilisé une fois lavé.

Le terme d'innovation frugale est récent ; sa genèse est souvent attribuée à un article de *The Economist* publié en 2010 portant sur l'innovation *jugaad* (Radjou et al., 2013; *The Economist*, 2010), c'est-à-dire un type d'ingénierie visant à proposer des solutions ingénieuses à des problèmes du

quotidien dans des contextes aux ressources limitées en utilisant les ressources et savoirs locaux. Le concept d'innovation frugale représente donc un objet d'étude récent et, bien qu'une littérature cherchant à l'étudier ait vu le jour dans des domaines variés tels que celui de recherche sur le développement, en économie ou en gestion, il n'existe pas encore de cadre théorique formel permettant d'analyser ses caractéristiques ou ses potentielles retombées économiques et sociales dans les PRFI. Les articles théoriques et les quelques études de cas publiées apportent cependant des premiers éléments de description de la dynamique de ce phénomène ainsi que des pistes de réflexion pour le futur.

## **2. Les acteurs de l'innovation frugale**

Les pratiques assimilables à des innovations frugales semblent être présentes à diverses échelles, aussi bien géographiques qu'organisationnelles, telles que des entreprises multinationales provenant de pays à revenu élevé ou de PRFI, des communautés ou des artisans locaux.

Avec l'avènement de la théorie du BoP, de nombreuses firmes multinationales ont eu recours à des innovations frugales, bien qu'elles n'en portaient à l'époque pas forcément le nom, afin d'entrer sur ce marché. Elles ont tout d'abord adopté une stratégie descendante (*top-down*) reposant sur la création de version simplifiée de produits déjà existants afin de rendre leur utilisation viable dans les pays du Sud. Devant le manque de succès de nombreuses initiatives reposant sur cette stratégie, majoritairement en raison de leur manque d'adéquation avec la demande et les contraintes des populations visées, certaines entreprises ont développé de nouveaux modèles commerciaux et d'innovation. Une des leçons des premiers projets visant le BoP a en effet été que, l'existence de nombreux besoins en termes d'accès à des biens et des services de base (eau, électricité, logement, etc.) dans les populations les plus pauvres ne signifiait pas forcément qu'il existait un marché (Perrot, 2010). Pour y remédier, plusieurs entreprises multinationales (Danone, EDF, etc.) ont construit des projets BoP reposant sur le dépassement des barrières à la consommation de ces populations afin de construire le marché correspondant (Perrot, 2010). Par ailleurs, les stratégies alors adoptées par ces entreprises prévoyaient souvent d'inclure des personnes provenant des PRFI, parfois même du BoP, dans le processus de création, voire celui de production, de l'innovation concernée (stratégie ascendante ou *bottom-up*).

Avec leur connaissance des caractéristiques du terrain, les acteurs provenant des pays du Sud sont souvent mieux placés que ceux venant des pays du Nord pour développer des produits répondant aux besoins réels du BoP et adaptés aux contraintes locales. Les multinationales provenant de ces pays, dont le marché cible privilégié est justement celui des pays du Sud, font ainsi partie des acteurs les plus actifs dans le domaine des innovations frugales (Hossain, 2017).

Par ailleurs, les innovations frugales ne nécessitant pas forcément un fort apport en capital, elles peuvent émerger du BoP même et ce, dans le milieu formel ou informel. Avec leur connaissance des caractéristiques du terrain, ces acteurs sont en effet bien placés pour développer des produits répondant aux besoins réels du BoP et adaptés aux contraintes locales. Plusieurs articles rappellent que le *jugaad* ou le système D étaient des pratiques présentes dans les PRFI bien avant la théorie du BoP mais qui ont bénéficié d'un moindre rayonnement dans la littérature, scientifique et grise, que le concept d'innovation frugale (Knorringa, I, Leliveld, & van Beers, 2016).

### 3. Innovations frugales dans le domaine médical

Malgré l'intérêt croissant du monde de la recherche pour les innovations frugales, le nombre d'études empiriques sur ce sujet reste encore restreint. La plupart consistent en des études de cas et, à notre connaissance, peu d'entre elles ont tenté une analyse plus systémique du phénomène de l'innovation frugale, principalement en raison de la multiplicité des définitions de l'innovation frugale et du manque de données concernant leur distribution dans le monde.

Une revue de la littérature, publiée en 2017, ayant pour objectif de cartographier le phénomène des innovations frugales a cependant identifié le domaine de la santé comme l'un des plus prolifiques, suivi par celui de l'électricité et l'électronique (Hossain, 2017). Dans cette étude, plus de la moitié des 117 innovations frugales identifiées provenaient d'Inde, des Etats-Unis ou de Chine.

Dans une autre revue de la littérature publiée en mars 2018, Arshad et al. ont tenté de dessiner une première image des innovations frugales disponibles sur le marché des produits médicaux (Arshad, Radić, & Radić, 2018) en dressant une liste de leurs caractéristiques : pays de l'entité à l'origine de l'innovation, premier pays de lancement de cette dernière, s'il s'agit d'un processus de fabrication ou d'un produit fini (ou une combinaison des deux), à quel domaine de santé elle s'adresse et quelle a été sa diffusion géographique. Il est à noter que cette revue n'est pas exhaustive : seuls les articles parus sur une courte période, d'août 2016 à mars 2017, et publiés en langue anglaise y sont étudiés. Au final, 50 innovations frugales ont été incluses. Les tendances dégagées dans les résultats sont donc à considérer avec prudence.

Tout d'abord, bien que la majeure partie de ces innovations aient été conçues par des entités provenant de pays industrialisés<sup>37</sup> (75%), pour la plupart aussi leur pays de lancement était un PRFI (65%). Ensuite, les principales entités productrices de ces innovations étaient le monde de la recherche académique (40% des innovations incluses), les firmes multinationales et les *grassroots entrepreneurs*

---

<sup>37</sup> Le sens du terme « industrialisé » n'est pas explicité dans l'étude. Cependant, il se réfère généralement au pays avec une industrialisation ancienne comme les pays européens. Par ailleurs, l'Inde n'est pas considérée comme un pays industrialisé dans cette étude, alors qu'elle possède un secteur industriel important.

(entrepreneurs populaires) (25% des innovations incluses chacun), puis, de manière marginale, les ONG et les petites et moyennes entreprises. Par ailleurs, bien que couvrant un grand nombre de domaines médicaux différents, la plupart des innovations étaient à destination de la médecine générale ou de la néonatalogie. Enfin, les auteurs n'ont pu mesurer la pénétration du marché par ces innovations en raison du manque de données concernant leur nombre de ventes ou les revenus qui en ont été tirés. Ils ont donc utilisé la distribution géographique comme proxy en définissant 3 classes en fonction du nombre de pays où l'innovation est distribuée : nationale (1 pays), multinationale (entre 2 et 5 pays) et internationale (plus de 5 pays). La répartition des innovations entre ces 3 classes était assez équilibrée avec une légère préférence pour l'international et le national.

En croisant ces différentes informations, certains profils ont pu être dessinés. Les *grassroots entrepreneurs* provenaient principalement de pays en voie de développement et leurs innovations comprenaient la quasi-totalité des processus de fabrication, couvraient une grande variété de domaines médicaux, se focalisaient plutôt sur les dispositifs à vocation curative et étaient distribués surtout de manière nationale. A l'inverse, les firmes multinationales (FMN) provenaient surtout des pays industrialisés et produisaient des innovations avec un objectif préventif destinés à la néonatalogie ou la pratique générale avec une distribution majoritairement internationale ou multinationale. Les innovations provenant du monde académique concernent quant à elle principalement les mêmes deux domaines que ceux des FMN, avec l'orthopédie, et sont distribués principalement à un niveau national. Les auteurs concluent de ces résultats que les *grassroots entrepreneurs* se concentrent probablement sur des problèmes locaux, en tirant avantage de leur connaissance de l'environnement et sans forcément, par manque de connaissance ou d'envie, viser un développement à grande échelle. Les FMN quant à elles adopteraient plutôt la stratégie de se concentrer sur les problèmes sanitaires les plus présents dans les PRFI, limitant ainsi le besoin de s'adapter aux spécificités de chaque contexte.

#### **4. Facteurs de diffusion des innovations frugales**

A notre connaissance, les facteurs favorisant la diffusion des innovations frugales n'ont pas encore fait l'objet d'étude précise.

Hossain et al. ont défini, à partir d'une étude de cas portant sur 4 innovations, différents schémas de diffusion des innovations frugales en fonction de l'origine et de la nature de son producteur (Hossain, 2017). Quatre innovations frugales très différentes y étaient étudiées, dont une seule était reliée au domaine médical : un frigo ne nécessitant pas d'apport en électricité (ChotuKool), une voiture coûtant 2 500 dollars (Tata Nano), un distributeur automatique d'argent fonctionnant à l'électricité et adapté aux personnes analphabètes (Vortex Gramateller) et une machine d'imagerie par ultrasons portable (General Electrics). Les deux premières ont été développées par des FMN basées en Inde, la

troisième par une start-up indienne et la dernière par une FMN des Etats-Unis. Comme les revues de la littérature citées plus haut, cette étude a aussi trouvé que les innovations frugales pouvaient être diffusées aussi bien à l'échelle internationale que multinationale ou locale.

Selon les auteurs, les FMN des pays du Nord possèderaient un avantage compétitif pour diffuser leurs produits au niveau mondial en raison de leur capacité à financer les investissements et de la maturité de leur réseau de distribution. Les FMN ou petites entreprises des pays du Sud seraient, elles, plus adaptées pour se saisir de marchés de niche dans leur région géographique propre.

Au-delà de l'importance du besoin visé par l'innovation, l'acceptabilité de cette dernière est apparue comme un facteur important pour sa diffusion. Ainsi, la stratégie marketing de Tata pour promouvoir la Nano, tournée vers son aspect *low-cost*, en a fait un produit peu désirable parmi la classe moyenne indienne, pourtant la population cible de ce produit, car considéré comme une « voiture de pauvres ». Les auteurs de l'étude indiquent aussi que les produits pouvant offrir un service à un grand nombre de personnes, comme le distributeur automatique ou la machine à ultrasons, semblent pouvoir être diffusés plus facilement que les produits à usage personnel. Une des raisons à cela serait la plus grande simplicité de mise en place des réseaux de distribution qu'ils requièrent pour être diffusés dans les pays du Sud.

Lorsque le concepteur et producteur d'une innovation frugale ne provient pas d'un pays du Sud, impliquer des entités locales – chercheurs, distributeurs, autorités, ONG, etc. – dans le projet de diffusion semble être un potentiel facteur de réussite, pour plusieurs raisons. Tout d'abord, afin de pallier le manque d'adéquation du système d'innovation traditionnellement utilisé par les entreprises des pays du Nord au marché des pays du Sud, comme l'illustre l'exemple de General Electrics. Le pays cible de cette dernière pour le lancement de son dispositif était la Chine. N'arrivant pas à développer un produit satisfaisant les critères de prix et de praticité requis par le marché de ce pays, General Electrics a dû faire appel à une entreprise d'ingénierie chinoise pour mettre au point la version actuellement commercialisée. Ce cas souligne le manque d'adéquation du système d'innovation traditionnellement utilisé par les entreprises des pays du Nord. L'idée que le modèle d'innovation utilisé dans les Pays du Nord n'était pas adapté à la création de produits adaptés aux pays du Sud a par ailleurs été soulevée par les premiers développeurs du concept de l'innovation frugale (Haudeville & Bas, 2016a).

L'importance de l'implication d'acteurs venant des pays du Sud dans la diffusion des innovations frugales est mentionnée dans une autre étude examinant le cas d'une couverture réutilisable permettant de rendre stérile une perceuse de bricolage dans le but de la rendre utilisable à des fins chirurgicales mis au point par un groupe d'ingénieurs canadiens (Prime et al., 2018). Ce dispositif s'inspire d'une pratique à priori courante dans les pays du Sud où les chirurgiens, faute de perceuses médicales, beaucoup plus chère et difficile à trouver que les perceuses standards, utilisent ces

dernières en les recouvrant d'un tissu non-stérile pour les opérations. Ce dispositif est maintenu distribué dans 15 PRFI. Les auteurs de l'étude de cas soulignent le fait que cette large diffusion a été possible grâce à la collaboration de l'entreprise à l'origine du dispositif avec un réseau varié d'acteurs pouvant faciliter sa diffusion : ONG ou locales, distributeurs locaux, mais aussi des groupes de conseil provenant de l'industrie pharmaceutique.

## **5. Impact des innovations frugales d'un point de vue social et de développement**

En replaçant les consommateurs finaux au centre même du processus de création des innovations mais aussi de leur production et distribution, l'innovation frugale constitue une possibilité prometteuse de croissance économique pour les populations les plus pauvres (Haudeville & Bas, 2016b). Par ailleurs, la sobriété inhérente aux innovations frugales leur donne, en théorie, de possibles connections avec l'idée d'innovation durable qui lie innovation et développement (Bas, 2017; Rosca, Reedy, & Bendul, 2018).

Cependant, il existe aussi une lecture plus négative du potentiel ouvert par les innovations frugales. Elle repose principalement sur une critique de la théorie du *BoP* comme vecteur de développement et de lutte contre la pauvreté. Cette vision a en effet été largement critiquée en raison de sa simplicité. Présenter le développement du pouvoir de consommation des populations les plus pauvres comme un remède contre la pauvreté ignore en effet l'aspect multidimensionnel du développement qui regroupe aussi bien des questions d'inégalités économiques, de genre ou de sexe que de vulnérabilité des personnes, d'accès à l'éducation ou aux prises de décisions, etc (Pansera, 2018). Par ailleurs, dans le cas des FMN, qu'elles proviennent des pays du Nord ou du Sud, l'asymétrie de pouvoir existant entre elles et les consommateurs pauvres pourrait avoir des retombées délétères pour ces derniers, telles que le transfert de dispositifs inadéquats vers les pays du Sud, la création d'une dépendance au marché, la spoliation des ressources locales ou la mise en danger des entrepreneurs locaux, informels ou non (Ansari, Munir, & Gregg, 2012; Meagher, 2018). Meagher, en étudiant le cas de M-Pesa, un service de financement et de transfert d'argent par téléphone portable, et des micro-assurances en Afrique, a ainsi montré que l'innovation frugale pouvait dans certains cas aboutir à l'exploitation du secteur informel tout en l'excluant de la redistribution des profits générés par son activité. Une étude ethnographique portant aussi sur le système M-PESA a montré que, bien qu'il ait permis un accès accru de l'accès aux transactions monétaires et par conséquent au développement de commerce formel, elle n'a pas permis de réduire les inégalités de genre ni celles existant entre zones urbaines et zones rurales (Morawczynski, 2009). De même, une étude menée en Zambie sur un autre système de transfert d'argent mobile, a aussi conclu que son implantation avait accru la capacité de création d'entreprises de la population mais qu'en parallèle elle avait aussi créé un nouveau système

d'inégalités en termes de richesse et de pouvoir à travers la création de nouveaux échelons hiérarchiques et d'emplois précaires : les propriétaires des franchises octroyées par les fournisseurs de réseau et de service bancaire afin de pouvoir atteindre les consommateurs potentiels sans avoir à mettre en place de lourdes structures emploient un grand nombre de caissiers pour les kiosques de rechargement à de très bas salaires (Peša, 2018).

D'un point de vue théorique, l'innovation frugale possède donc le potentiel de renverser le schéma traditionnel de l'innovation en permettant la création de dispositifs conçus pour, et avec, les personnes vivant dans les PRFI. Les débats théoriques sur ce sujet, qui s'inscrivent dans une littérature plus ancienne que celle de l'innovation frugale<sup>38</sup>, et les quelques études de cas publiées jusqu'à présent, soulignent cependant le fait que ce potentiel ne lui est pas intrinsèque. Par qui (multinationales, entreprises locales, secteur informel) et de quelle manière (*top-down* versus *bottom-up*) ce type d'innovation sont mis en place, ainsi que les relations de pouvoir entre ces différents acteurs semblent être autant de facteurs pouvant influencer la diffusion et l'impact de ce type d'innovation.

## 6. Conclusion

Ce travail montre que les innovations frugales peuvent en effet intégrer les marchés des PRFI et ce, quel que soit l'origine ou la nature du producteur de ces innovations. De plus, celles liées au domaine médical ne semblent pas exclues de cette vague atteignant les PRFI. Les raisons de leur succès restent cependant à étudier afin de pouvoir guider le développement et la mise en œuvre des potentielles futures innovations frugales en santé. Suivre l'évolution de la littérature sur le concept d'innovation frugale pourrait donc en effet permettre de dégager des solutions à la faible mise en œuvre de technologies présentées dans notre littérature.

Le concept d'innovation frugale a fréquemment été pensé comme un mode d'innovation inclusif, permettant le développement des populations les plus pauvres ou marginalisées. Bien que touchant à un domaine très différent de celui des services médicaux, les études de cas sur les systèmes bancaires mobiles rappellent que les technologies en elles-mêmes ne peuvent constituer à elles-seules une solution aux inégalités d'accès aux services. Étant donné l'importance des inégalités sociales dans

---

<sup>38</sup> Leliveld et Knorringa rappelle par exemple le mouvement dit de la technologie appropriée (*Appropriate Technology*) développée dans les années 70-80 autour de la question de la production de produits adaptés aux PRFI, facilement réparables dans un souci de durabilité, à faible intensité de capital et pouvant être produit à petite échelle. Ce modèle n'a cependant été repris et défendu principalement que par des ONG. Les auteurs font aussi référence à la littérature académique portant sur l'économie informelle dans les pays du Sud qui, selon eux, a déjà montré comment l'innovation frugale fait déjà partie du mode de développement de produits adaptés aux contextes des PRFI par les communautés et individus qui y vivent ainsi que l'efficacité de ces échelons locaux pour diffuser ces innovations à petite échelle. L'optique de ces innovations étant plutôt la survie ou la praticité au quotidien que de développer une activité commerciale.

l'accès aux soins, évaluer l'impact potentiel des innovations frugales sanitaires atteignant les marchés des pays du Sud est primordial. De même, la croissance économique étant aussi un facteur de développement des infrastructures en santé et d'amélioration du recours aux soins dans les PRFI, inclure l'étude des relations de pouvoir se créant entre les différentes échelles d'acteurs impliqués dans la diffusion des innovations frugales – internationale ou locale, entrepreneurs des pays du Sud ou des pays du Nord, entreprise formelle ou informelle, pratique marchande ou communautaire, producteur ou consommateur –, et de l'impact économique de ces dernières sur les populations des PRFI dans l'évaluation de toute innovation frugale semble important.

En ce qui concerne la faisabilité de la mise en œuvre des innovations frugales sanitaires, de nombreux points pouvant l'impacter n'ont pas été abordés ici et restent à éclaircir, notamment en ce qui concerne leur relation avec la notion de propriété intellectuelle, leur homologation ou encore leur financement. Bien que l'étude de ces thèmes reste encore rares, quelques travaux menés dans le cadre général des innovations frugales pourraient apporter un premier élément de réponse à ces questions et fournir une base à leur étude (Dou & Koné, 2016; Haudeville & Wolff, 2016).

---

## Synthèse

---

### **I. Partie I : La quantification de l'antigène de capsid du VHC est-elle un outil valide pour le diagnostic de l'hépatite C ?**

Les résultats obtenus au cours de l'étude ANRS 12 336 sont venus confirmer ceux déjà prometteurs des études publiées avant et pendant sa mise en place concernant les performances diagnostiques de la quantification de l'AgC. Une méta-analyse publiée 2 mois avant la soumission pour publication de cet article estimait, à partir des résultats de 23 études, la sensibilité et la spécificité du test d'Abbott à 93,4 et 98,8% (Freiman et al., 2016), ce qui concorde avec nos propres estimations (c'est-à-dire une sensibilité et une spécificité de 95,7 et 99,7%, respectivement). Par ailleurs, dans les années qui ont suivi, de nouvelles études sont venues elles aussi confirmer les bonnes performances de cette technique sur des échantillons de sérum ou de plasma de personnes mono-infectées (Catlett et al., 2019; Lamoury et al., 2018) ou co-infectées par le VIH (Mohamed et al., 2017). Les données concernant l'impact de la co-infection VHB sur les performances de cette technique restent quant à elles encore parcellaires.

Au moment de la publication des résultats de l'étude ANRS 12 336, début 2017, la quantification de l'AgC semblait donc pouvoir apporter une première solution au manque d'accessibilité du diagnostic du VHC en permettant de remplacer la détection de l'ARN du VHC par un outil de qualité égale, plus simple d'utilisation et au coût plus faible. Les limites liées à sa mise en place dans des contextes délocalisés soulevaient cependant des questions quant à sa capacité à apporter une solution aux limites d'accessibilité géographique du diagnostic de l'infection par le VHC ou à permettre de réduire de deux à un le nombre d'étapes nécessaires à ce dernier.

Ce point était d'autant plus prégnant que des outils permettant la délocalisation du diagnostic du VHC étaient alors en plein essor avec la démonstration des bonnes performances diagnostiques des tests de référence sur DBS, contrairement au test de l'AgC dont la sensibilité estimée sur ce type de prélèvement ne dépassait pas 76,1% (Mohamed et al., 2017 ; Soulier et al., 2016), et, surtout, l'arrivée sur le marché du test POC GeneXpert pour la détection de l'ARN du VHC, épaulée par les premières publications démontrant ses bonnes performances (E. Gupta et al., 2017; McHugh et al., 2017). Evaluer l'adéquation de son utilisation au contexte des PRFI restait donc encore à documenter et nécessitait d'adopter d'autres points de vue que celui du seul aspect des performances techniques, ce qui nous a amené à mettre en place les analyses coût-efficacité présentées plus haut.

## II. Partie II : À l'heure actuelle, quels outils de diagnostic de l'hépatite C sont les plus adaptés au contexte des PRFI d'un point de vue médico-économique ?

Si l'on transpose les trois questions posées dans la partie **Méthodes** afin de présenter les caractéristiques des analyses médico-économiques<sup>39</sup> à la question du choix des outils diagnostic de l'infection par le VHC dans les PRFI, il apparaît que les études coût-efficacité que nous avons menées y apportent quelques éléments de réponse sans toutefois permettre d'y répondre pleinement.

La première, relative au choix des interventions à privilégier parmi celles possibles pour atteindre un objectif, est celle pour laquelle nos études apportent le plus d'éléments de réponse. Cette question regroupe elle-même plusieurs interrogations : quel type de stratégie serait le plus optimal, centralisée ou décentralisée ? Sur quel marqueur virémique doit-elle reposer : ARN du VHC ou AgC ? Dans le cas des stratégies décentralisées, vaut-il mieux adopter celles reposant sur des tests POC ou celles utilisant des tests de laboratoires sur DBS ? La mise en place d'une stratégie en une étape, afin de limiter le nombre de perdus de vue, a-t-elle un intérêt d'un point de vue médico-économique ?

Dans les deux contextes étudiés, l'impact important des perdus de vue sur l'efficacité des stratégies centralisées confirme le besoin d'utiliser des outils permettant la décentralisation du diagnostic. Ces résultats sont bien sûr influencés par les hypothèses formulées dans notre modèle à propos de cette variable. Les très faibles valeurs seuil observées dans nos analyses de sensibilité la concernant confèrent cependant une certaine robustesse à ce résultat. Évaluer quelle stratégie décentralisée serait la plus pertinente à choisir – une entièrement à base soit de tests POC, soit de tests de laboratoires sur DBS, ou un mélange des deux – au regard des bénéfices en santé et coûts attendus pour chacune impliquait dans notre cas des limites méthodologiques qui touchent aussi à la seconde question ; ce sujet sera donc abordé plus loin.

Réduire le nombre d'étapes de l'algorithme de diagnostic de l'infection par le VHC est considéré par certains chercheurs comme crucial pour permettre d'augmenter le taux de diagnostic dans certaines populations (Applegate et al., 2018; Grebely, Applegate, et al., 2017). Parmi les stratégies en une étape proposées, seule celle reposant sur l'utilisation du test POC de détection de l'ARN du VHC est apparue comme pouvant être intéressante par rapport à celle en deux étapes et ce, à certaines conditions : une séroprévalence élevée, une hausse du coût du test POC de détection des anticorps anti-VHC ou une baisse de celui du test POC de détection de l'ARN par rapport aux valeurs de base considérées. La première condition peut constituer un argument appuyant la demande exprimée par les professionnels de santé, en particulier ceux en charge de populations à risque et marginalisées, de

---

<sup>39</sup> Quelle intervention choisir pour atteindre l'objectif fixé ? Au regard des autres interventions possibles, faut-il mettre en place l'intervention considérée ? En a-t-on les moyens ?

réduire au maximum le délai nécessaire à la réalisation du diagnostic de l'infection par le VHC pour maximiser la probabilité d'entrée dans le système de soins des patients. Dans cette même optique de mettre en place une stratégie en une étape, la dernière condition peut servir de levier lors de potentielles négociations avec la firme commercialisant le test POC de détection de l'ARN du VHC. Dans les contextes de séroprévalence faible, un tel choix pourrait cependant avoir peu d'intérêt étant donné la faible VPP de la stratégie POC en une étape.

Il est important de noter que la sensibilité des estimations de notre modèle aux variations des paramètres dont les valeurs étaient incertaines, ajoutés au caractère très spécifique des coûts ayant servis à le paramétrer, rendent nos résultats difficilement généralisables au reste des PRFI. En revanche, ce constat donne des indications quant aux paramètres clés à documenter si de futures modélisations sur ce même sujet venaient à être menées.

Les réponses de nos études à la seconde question sont déjà plus limitées. Ici, cette dernière peut se comprendre de plusieurs manières, notamment : parmi les stratégies identifiées comme dominantes, adopter l'une des plus chères est-il pertinent d'un point de vue médico-économique ? Mais aussi, au regard de toutes les interventions possibles à l'échelle des pays considérés, les stratégies identifiées dans nos études représentent-elles le meilleur investissement ? Comme expliqué dans la discussion de la **Partie II**, en l'absence de seuil d'acceptabilité utilisable avec un critère d'efficacité autre que les QALYs ou les DALYs il est impossible d'apporter une réponse à ces questions à partir des résultats de nos analyses coût-efficacité. Nos courbes d'acceptabilité peuvent néanmoins donner une indication. En effet, pour des seuils de propension à payer faibles – étant donné la nature non curative du diagnostic, il est en effet probable que la valeur seuil choisie dans notre cas serait faible –, la stratégie en 2 étapes reposant seulement sur des tests POC ( $S_5[Ab\_POC \rightarrow RNA\_POC]$ ) possède une probabilité élevée d'être coût-efficace par rapport aux stratégies proposées, en particulier dans le cas des populations générales.

Enfin, la réponse apportée par nos résultats à la dernière question, « en a-t-on les moyens ? », varie en fonction du contexte étudié. Étant donné l'absence de seuil de coût-efficacité, le seul outil à notre disposition pour en juger sont nos estimations budgétaires. La taille estimée de la population d'usagers de drogue de Dakar étant petite, les montants requis pour tous les dépister grâce aux stratégies identifiées par l'analyse coût-efficacité ne semblent pas exorbitants, en particulier lorsqu'on les compare au montant total du budget public en santé du Sénégal. En revanche, dans le cas des populations générales des pays étudiés, les budgets estimés semblent bien moins abordables, même ceux ne correspondant qu'à l'objectif de 30% des personnes atteintes par le VHC diagnostiquées. Comme cela a été précisé dans la partie II, plusieurs limites de nos estimations font que ces résultats sont à interpréter avec précaution. Ils permettent néanmoins de mettre en lumière qu'en l'état actuel

des financements publics de santé dans les pays considérés, il n'est pas vraisemblable que les objectifs de l'OMS pour 2020, voire ceux prévus pour 2030, soit atteints à la date dite.

Ce constat pose alors la question des options s'offrant aux pays étudiés et aux PRFI en général pour financer le diagnostic de l'hépatite C. Cet aspect est approfondi dans la partie *Perspectives* de cette thèse.

### **III. Partie III : Innovations diagnostiques à destination des PRFI, quel futur ?**

Ces dernières années, le développement de tests POC de biologie moléculaire adaptés au contexte des PRFI a été plébiscité comme l'un des défis majeurs de l'amélioration de la cascade de soins de l'hépatite C dans les PRFI. En 2017, seuls les tests GeneXpert et Genedrive étaient alors en lice pour y répondre. Leurs limites techniques (manque de portabilité et besoin d'apport continu en électricité pour le premier, de préparation des échantillons au préalable pour le second) risquent cependant de restreindre leur potentiel de décentralisation et de limiter l'ampleur des stratégies pouvant être mise en place. Sur la base de ce constat, une revue de la littérature portant sur les innovations diagnostiques en cours de développement a été menée afin d'identifier d'une part les difficultés liées à la création de tests POC de biologie moléculaire et, d'autre part, les innovations pouvant servir au diagnostic de l'hépatite C.

La détection de matériel génétique repose sur un ensemble complexe d'étapes. Intégrer toutes ces étapes dans un seul dispositif miniature, automatisé, à bas coût et répondant aux critères d'efficacité ASSURED de l'OMS représente un véritable défi technique. Notre revue de la littérature scientifique portant sur les innovations diagnostiques a montré le foisonnement dont ce champ fait preuve et qu'une grande variété de technologies permettait maintenant d'apporter des solutions individuelles à presque chaque obstacle technique : l'isolement de la molécule d'intérêt, son amplification, sa détection, la transmission d'un signal facilement interprétable par des personnes formées à minima ou encore la miniaturisation et l'automatisation de chacun de ces processus. Généralement développés au départ pour d'autres problématiques que celle du développement de tests POC, ces innovations y trouvent maintenant leur place. De plus, certains groupes de recherche cherchent aussi à limiter le coût de fabrication de tels dispositifs afin d'assurer leur accessibilité financière dans les PRFI. Les défis techniques liés au développement de tests POC trouvent donc de plus en plus de solutions.

Mais, malgré leur potentiel, seule une infime partie de ces technologies ont été jusqu'à présent rendues disponibles sur le marché. Les difficultés inhérentes au processus d'innovation dans les pays en développement ainsi que le manque de collaboration entre domaines de recherche, tant au moment de la conception des prototypes (industrialisation, intégration des retours d'expériences) qu'à

celui de sa mise sur le marché (homologation, distribution, viabilité), empêche en effet souvent le passage à la production de grande ampleur de ces innovations. Des pistes de contournement de ces difficultés sont à l'étude mais l'isolement de telles initiatives empêche leur généralisation.

Développer ou redessiner des outils simples d'utilisation, de qualité, avec un coût de production et un besoin en matériaux rares minimaux : telle est la philosophie théorisée par le concept d'innovation frugale. Ce dernier a majoritairement fait l'objet de développement dans la littérature et les pays anglophones, notamment en Inde. Plus généralement, il reste réservé aux pays du Sud même si certaines analyses tentent de l'appliquer aux pays du Nord comme la Grande-Bretagne (Prime et al., 2018), renversant ainsi la relation Nord-Sud. La similitude entre certaines innovations évoquées dans notre revue et ce concept nous a amenés à explorer la littérature portant sur ce dernier afin d'évaluer son potentiel comme cadre de lecture de la problématique de la mise en œuvre opérationnelle d'outils diagnostiques innovants dans les PRFI.

A l'issue de ce travail il apparaît que le concept d'innovation frugale est protéiforme et que la littérature le concernant n'est pas encore bien établie. La pratique de l'innovation frugale implique en effet une grande diversité d'acteurs, de domaines industriels et d'échelles, géographiques comme commerciales. Il semble néanmoins que les innovations frugales, et plus particulièrement celles en santé, peuvent trouver leur place sur les marchés des PRFI. Les facteurs favorisant leur implémentation sont cependant encore à déterminer. Par ailleurs, en raison de leur nature même en tant que modèle d'innovation, leur impact social en termes de réduction des inégalités d'accès aux technologies, de soins dans notre cas, pourrait être très important. Sur ce sujet, plusieurs auteurs, bien que reconnaissant le potentiel des innovations frugales, rappellent que ce potentiel n'est que théorique et que, comme pour toute technologie, sa réalisation va dépendre de la manière dont les acteurs en jeu vont mettre en œuvre et diffuser ce nouveau mode d'innovation.

Ce travail, dont la vocation était exploratoire, laisse un certain nombre d'interrogations ouvertes auxquelles nous ne pourrions pas répondre ici. En revanche, il permet d'introduire la notion selon laquelle les innovations en santé peuvent avoir, au-delà de leur impact sanitaire, un impact social et d'inscrire la réflexion sur le choix des outils de diagnostic dans une vision à plus long terme. Par ailleurs, l'innovation frugale permet d'ouvrir la question de la remise en question des schémas de recherche et de développement des outils diagnostiques classiques ainsi que ceux de leur diffusion. Ces deux aspects seront abordés plus en détails dans la partie *Discussion et perspectives*.

---

## Discussion et perspectives

---

Dans cette thèse, nous avons abordé la problématique du renforcement du diagnostic de l'hépatite C dans les PRFI à travers celle du choix des outils diagnostiques les plus adaptés à leur contexte de ressources en santé restreintes. Les réponses que nous avons pu apporter à cette problématique reposent donc sur des solutions technologiques : quel outil utiliser dans quelle situation ? Bien que ce choix soit essentiel à la réussite de l'objectif de renforcement susmentionné, il n'en constitue cependant qu'une dimension. De plus, l'angle d'étude que nous avons adopté pour examiner cette question du choix des outils – la validité technique et la faisabilité financière des outils actuels – ne couvre lui-même qu'une partie du faisceau de critères pouvant être mobilisé pour formuler ce choix. Nous allons donc tenter de détailler ici certaines de ces autres dimensions pouvant avoir un impact sur la réussite d'interventions visant à renforcer le diagnostic de l'hépatite C dans les PRFI et, par conséquent, sur le choix des outils diagnostiques à utiliser dans leur cadre. Par ailleurs, nos résultats soulèvent certaines questions d'ordre méthodologique ou systémique pouvant s'appliquer au développement d'outil de diagnostic de maladies autres que l'hépatite C dans les PRFI. Nous allons donc aussi développer ces questions, ainsi que leurs implications en termes de recherche. Cependant, étant donné la pluralité des champs auxquels ces deux points s'adressent, nous ne prétendons en aucun cas être exhaustifs.

### I. Renforcer le diagnostic de l'hépatite C dans les PRFI : au-delà des outils

#### 1. Diagnostic de l'hépatite C : où, quand, par qui ?

Étant donné que les tests POC de détection de l'ARN du VHC ne sont pas encore totalement transportables et que les infrastructures routières actuellement présentes dans les PRFI ne permettront probablement pas la mise en place d'un réseau de transport des échantillons DBS assez dense pour atteindre toutes les communautés de ces pays, prendre des mesures pour pallier les inégalités d'accès géographiques s'impose. De même, les différences de revenus au sein même des PRFI sont aussi des facteurs d'inégalités dans le recours aux soins (Deurzen, Oorschot, & Ingen, 2014). Afin de que le renforcement du diagnostic de l'hépatite C couvre un maximum de personnes, s'assurer que les populations les plus démunies y ont aussi accès va donc être nécessaire.

Les études de sensibilité que nous avons menées sur l'influence des taux de couverture et de perdus de vue des stratégies sur les résultats de notre modèle (**Table S2**, Partie II, §II) montrent l'ampleur de l'impact que peuvent avoir ces deux paramètres sur l'efficacité des stratégies déployées. Outre une solution technologique, maintenir ces paramètres à des niveaux optimaux va nécessiter une solution organisationnelle. Les stratégies de délocalisation évoquées dans la partie **III.1.** de l'introduction

générale de cette thèse sont autant de pistes à étudier, afin de vérifier qu'elles sont transposables aux PRFI. La perception de l'hépatite C et des personnes atteintes par cette dernière dans les PRFI peut aussi jouer un rôle important dans la recevabilité de certaines interventions par leurs populations. Une étude sociologique qualitative menée au Cameroun a ainsi montré que la faible quantité et qualité des informations délivrées aux patients au moment de leur diagnostic les laissent isolés, rendant ainsi difficiles pour eux l'acceptation de leur maladie et le processus d'entrée dans le système de soins (Chabrol et al., 2019). Leurs connaissances à propos de l'hépatite C avant le diagnostic étaient par ailleurs parcellaires. Dans le cas présenté dans cette étude, il serait donc peut-être nécessaire de coupler le programme de diagnostic de l'hépatite C à une campagne d'information et de prévention afin d'en faciliter la diffusion et l'efficacité. De manière générale, chaque pays ayant son propre historique de prévention de l'hépatite C, il peut être intéressant d'évaluer les connaissances des populations avant la mise en place de toute intervention visant cette dernière.

Par ailleurs, s'inspirer de l'expérience acquise dans le cadre d'autres épidémies (VIH, paludisme, tuberculose) pourrait permettre de diminuer l'effort de recherche nécessaire et ainsi de développer rapidement des solutions adaptées aux PRFI.

On peut ainsi poser plusieurs questions : quels dispositifs permettraient d'engager un maximum de personnes dans la cascade ? (dépistage systématique, volontaire, par les pairs, etc.) Dans quels lieux devrait-on les installer ? (hôpitaux, centres de santé tertiaires, clinique mobile, visite médicale professionnelle, etc.) Comment lier ces lieux de dépistage à ceux de prise en charge thérapeutique ? Cette dernière question implique celle de la potentielle prescription des AAD par un personnel autre que les seuls médecins (infirmiers, matrones, etc.). Les réponses à ces questions dépendront probablement du contexte considéré, en termes de pays et de population, et seront probablement plurielles à l'échelle d'un même pays.

## **2. Quelle approche : macro ou micro-élimination ?**

La combinaison des résultats de nos analyses coût-efficacité ouvre la question de l'échelle à laquelle ces stratégies devraient être mises en place dans les PRFI. D'un point de vue budgétaire, il semble qu'une stratégie ciblant les populations à risque serait, en toute logique étant donné la différence de taille des populations à prendre à charge, plus facilement réalisable sur le court terme (étant donné les caractéristiques de nos études, ce constat tiré de nos résultats ne peut cependant constituer qu'une

simple hypothèse devant être confirmée par de futures études<sup>40</sup>). Cette réflexion s'inscrit dans l'approche de la « micro-élimination » de l'hépatite C qui préconise le fait de concentrer les efforts dédiés à l'élimination de l'hépatite C sur certaines populations précises (Lazarus et al., 2018).

D'un point de vue épidémiologique, adopter une telle approche permettrait de juguler rapidement la transmission de l'hépatite C en s'attaquant d'abord aux groupes les plus à risque de transmission du virus. Cette stratégie se justifie d'autant plus que la prévalence du VHC est souvent hétérogène au sein de la population d'un même pays. De plus, d'un point de vue de politique de santé publique, cette segmentation permettrait de diminuer le poids exercé à court et moyen terme, en termes financiers et logistiques, par la lutte contre l'hépatite sur les systèmes de santé nationaux. Sommer plusieurs initiatives d'un objectif global sur le plus long terme peut ainsi paraître plus attractif pour les décideurs en santé. Les transformations ou investissements induits par les premières étapes d'une telle stratégie peuvent par ailleurs servir de base aux suivantes ou à d'autres programmes de santé visant les mêmes populations ou utilisant les mêmes structures. Enfin, l'expérience tirée de ces initiatives spécifiques pourrait permettre leur amélioration continue.

Appliquer une telle stratégie requiert de connaître la situation épidémiologique de l'infection par le VHC, en particulier les facteurs de risque qui y sont liés, du pays considéré. Dans les PRFI où les données épidémiologiques font souvent défaut, la mise en place de stratégies de micro-élimination risque d'être en partie compromise tant que ce manque de données n'aura pas été comblé. Cependant, l'approche de la micro-élimination reposant sur la somme d'objectifs successifs, il serait possible de l'initier avec les populations dont le sur-risque ne semble pas faire de doute, comme les personnes atteintes par le VIH/Sida, celles transfusées à une époque où les dons de sang n'étaient pas contrôlés ou les usagers de drogue.

Une autre barrière peut alors surgir : la barrière politique. La prise de décision en santé publique est en effet un choix politique, dont la direction peut dépendre des données épidémiologiques mais aussi de l'importance perçue par les populations et les autorités du problème en santé considéré, de l'idéologie des gouvernements en place, des pressions commerciales existantes, etc. (Kickbusch, 2015; Muntaner et al., 2011) Cette dimension revêt donc une importance particulière lors du choix des pathologies considérées comme prioritaires mais aussi concernant celui des populations ciblées par les politiques de santé mises en place, en particulier lorsqu'il s'agit de communautés marginalisées ou

---

<sup>40</sup> En effet, nos études ne permettent pas d'évaluer l'impact de chaque approche sur la séroprévalence ou l'incidence globale de l'hépatite C dans les contextes étudiés, or les résultats d'une telle évaluation pèseraient probablement dans le choix de l'échelle à privilégier. Par ailleurs, nos estimations budgétaires ont été réalisées selon un horizon temporel immédiat. En réalité, les dépenses induites par une telle intervention s'étaleraient bien plus dans le temps, augmentant probablement la faisabilité financière d'une campagne de diagnostic en population générale.

criminalisées comme c'est le cas dans certains pays pour les personnes LGBT (*lesbian, gay, bisexual, transgender*), les usagers de drogue, les travailleurs du sexe, etc. Quelle que soit l'échelle de la stratégie adoptée, les contextes juridiques et sociaux relatifs à ces populations joueront donc un rôle dans l'ampleur de l'accès aux soins de l'hépatite C qui pourra être atteint.

Un fort plaidoyer pour la décriminalisation de ces populations et le **développement de leur accès aux soins** est développé depuis longtemps par des ONG, le monde académique et, dans la mesure du possible étant donné les risques que peut représenter le fait d'être visiblement activiste, les communautés concernées elles-mêmes (Grebely, Hajarizadeh, Lazarus, Bruneau, & Treloar, 2019; Health, 2019; Lindlau, 2018; Stöver et al., 2019). Certaines organisations incluant des pays où il existe des lois répressives à l'encontre de ces populations s'inscrivent aussi depuis peu dans cette démarche, comme la Commission Ouest-africaine de drogue (Commission Ouest-Africaine de Drogue, 2014). Maintenir ce discours peut donc aussi avoir son importance dans le renforcement du diagnostic de l'hépatite C dans les PRFI.

Un plaidoyer spécifique pour le développement de la prise en charge de l'hépatite C existe aussi dans plusieurs pays ainsi qu'à l'échelle internationale. La mobilisation, des sociétés civiles comme des gouvernements, autour de cette maladie reste cependant bien plus faible que celle observée pour l'infection par le VIH par exemple (I-MAK, 2015). Par ailleurs, le plaidoyer concernant l'infection par le VHC s'est principalement focalisé sur la question de l'accès aux AAD. La diffusion de ces derniers restant encore très partielle au niveau mondial – avec un décalage entre l'accès théorique et l'accès réel aux AAD –, maintenir la mobilisation autour de ce point est primordial dans le cadre de l'objectif d'élimination de l'hépatite C. Il apparaît cependant de plus en plus nécessaire de diversifier le contenu de ce plaidoyer, en y incluant la question de l'accès au diagnostic par exemple, et de réunir l'ensemble des acteurs ayant un rôle à jouer dans renforcement de la prise en charge de l'hépatite C (instances publiques, entreprises privés, sociétés civiles, ONG) afin de saisir la dimension plurielle de cette question (Hepatitis C community summit, 2017).

### **3. Durabilité des stratégies mises en place**

Nos études coût-efficacité ont désigné les tests délocalisés comme ceux étant les plus adaptés, parmi les outils actuellement disponibles, à la mise en place de programmes de diagnostic dans les PRFI. Ces résultats rejoignent les avis de nombreux experts pour qui le recours à des tests POC est indispensable à l'amélioration rapide du taux de diagnostic de l'hépatite C dans le monde. Leur utilisation pose cependant la question de la durabilité des stratégies que ces outils permettraient de mettre en place.

Tout d'abord, il serait intéressant que les outils utilisés pour la phase de diagnostic puissent être réutilisés pour l'évaluation de la RVS des patients sous AAD. Pour cette raison, évaluer rapidement les performances des tests POC de détection de l'ARN du VHC actuellement disponibles dans le cadre de cette dernière est primordial.

Étant donné le nombre élevé et grandissant de pathologies différentes auxquelles doivent faire face les PRFI, l'acquisition d'outils adaptés à un usage transversal entre ces différentes maladies pourrait représenter un investissement intéressant sur le moyen et long terme. En ce qui concerne cet aspect, les tests POC sont plus limités que les tests de laboratoire. En effet, les tests rapides de dépistage de l'hépatite C sont à usage unique et limités à la détection des anticorps anti-VHC. En revanche, à l'heure actuelle, on compte environ une trentaine de tests disponibles pouvant être utilisés sur la plateforme GeneXpert et plus d'une vingtaine pour la plateforme Truenat. En revanche, la plateforme Genedrive n'en compte qu'un seul. Les plateformes destinées aux laboratoires centraux, quant à elles, sont généralement compatibles avec au minimum une cinquantaine de tests différents. Le choix de la plateforme à utiliser peut donc avoir un impact sur la possibilité de reconversion des moyens engagés dans la lutte contre l'hépatite C pour d'autres besoins de santé publique. Il est cependant probable que les différentes entreprises à l'origine de ces tests POC continuent de développer de nouveaux tests afin d'augmenter l'offre de leurs gammes respectives (par exemple, Molbio en annonce une dizaine pour la plateforme Truenat, Genedrive un seul), ce qui augmenterait leur potentiel transversal.

De manière plus large, cette problématique questionne la place de ces outils, et donc des potentiels futurs programmes dédiés au diagnostic de l'hépatite C, dans la construction ou le renforcement des systèmes de santé des PRFI. Elle reprend ainsi l'opposition, ancienne dans les domaines de recherche en santé publique mondiale ou sur le développement, entre programmes de santé verticaux et horizontaux. Chaque approche possède ses propres forces et faiblesses (Rao, Ramani, Hazarika, & George, 2014). Les programmes verticaux tendent à être plus efficaces que les programmes horizontaux pour atteindre des objectifs spécifiques mais aussi à déséquilibrer la répartition des ressources des systèmes de santé (Atun, Bennett, & Duran, 2008). Par ailleurs, la pérennité des structures érigées dans leur cadre n'est pas toujours garantie, même si des exemples d'intégration de ce type de structures dans le système de santé général de PRFI suite à la fin de projets verticaux existent (Rao et al., 2014).

Par conséquent, la possibilité de facilement transposer les outils utilisés dans le cadre de programmes de diagnostic de l'hépatite C à d'autres services une fois ces derniers terminés pourrait représenter un critère de sélection des outils au moment de la conception desdits programmes. D'un point de vue technique, les tests POC de biologie moléculaire pour l'hépatite C ne sont pas incompatibles avec cette vision de mutualisation. Tout d'abord, en raison du premier point abordé dans cette partie : le nombre grandissant de pathologies pouvant être détectées via ces tests. D'autre

part, les disparités géographiques d'accès aux soins dans les PRFI persistant, les tests POC vont probablement y avoir un rôle grandissant. Cependant, étant donné leurs coûts et les limites des ressources des PRFI, leur utilisation doit être pensée dans le cadre d'un développement plus global (Sayed et al., 2018).

## II. Quelle place pour les analyses économiques dans la prise de décision en santé dans les PRFI ?

### 1. Limites méthodologiques des analyses coût-efficacité et spécificité de leur application dans les PRFI

Les travaux médico-économiques de cette thèse illustrent certaines difficultés souvent rencontrées lors de la conduite d'études coût-efficacité : l'absence de données épidémiologiques fiables, de coûts de référence et de seuil adapté (même si dans notre cas, cette limite a aussi été induite par nos choix méthodologiques). Une étude récente ayant comparé les caractéristiques d'un échantillon d'études coût-efficacité en fonction de la catégorie de revenu des pays dans lesquelles elles avaient été menées a conclu que ces limites étaient universelles mais qu'elles étaient exacerbées dans les PRFI en raison des faiblesses de leurs systèmes de santé, de veille sanitaire et administratif (Griffiths, Legood, & Pitt, 2016).

Les deux premiers points sur le manque de données rejoignent celui développé dans l'introduction générale à propos du manque de système de veille sanitaire dans les PRFI (**§III.2.c**) ; développer des systèmes de collecte régulière de données dans ces derniers permettrait de faciliter la mise en place d'études médico-économiques, et de santé publique en général.

En ce qui concerne les seuils de coût-efficacité, nous avons déjà mentionné dans la partie **Méthodes (§II.0.)** le faible nombre de pays ayant défini leur propre seuil ainsi que les critiques faites à ceux existants ou à ceux plus généralistes. Le seuil de 1 à 3 fois le PIB par habitant est par exemple critiqué pour la faiblesse du rationnel théorique sur lequel il repose ainsi que son manque de spécificité pouvant conduire à la recommandation d'interventions inabordables (Robinson, Hammitt, Chang, & Resch, 2017b; Shillcutt, Walker, Goodman, & Mills, 2009). La question du choix des seuils de coût-efficacité représente en réalité un débat méthodologique qui n'est pas encore clos. En effet, il n'existe actuellement pas de consensus sur la méthode à adopter pour effectuer ce choix, ni même sur ce que les seuils de coût-efficacité doivent représenter (Vallejo-Torres et al., 2016).

Concernant la signification des seuils coût-efficacité, il existe principalement deux approches que nous avons déjà mentionnées. L'une, parfois appelée « *supply side* », préconise de faire reposer le choix des seuils sur l'évaluation du coût d'opportunité engendré par l'adoption d'une nouvelle intervention. Selon cette approche, l'adoption d'une intervention est réalisée en déplaçant les fonds alloués à une autre déjà en place, ce qui entraîne la perte des bénéfices en santé produits par

l'intervention remplacée et crée un coût d'opportunité. L'intérêt médico-économique de la nouvelle intervention peut donc être évalué en comparant son rapport coût-efficacité à ce coût d'opportunité. La seconde considère que les seuils de coût-efficacité doivent refléter la propension à payer d'une société pour un bénéfice en santé, d'où son nom de « *demand side* ». Cette approche est principalement critiquée pour son absence de lien avec la notion de budget qui peut mener à recommander l'adoption d'interventions inabordables (Vallejo-Torres et al., 2016). L'approche *supply side* est, quant à elle, théoriquement liée à cette notion. Cependant, pour certains auteurs, un seuil de coût-efficacité reposant sur le coût d'opportunité ne permet pas non plus d'indiquer la faisabilité financière d'une intervention en raison du perpétuel ajustement des budgets des gouvernements : de nouvelles interventions viennent en permanence en remplacer des anciennes, par conséquent la valeur du coût d'opportunité change constamment et dépend du contexte à un instant donné (Pearson, 2018). D'autres auteurs ne concordent pas avec ce point et considèrent qu'il est possible d'adapter la méthodologie des études coût-efficacité pour y inclure la notion de faisabilité financière (Danzon, 2018; Lomas, Claxton, Martin, & Soares, 2018; Pearson, 2018). Par ailleurs, l'impact budgétaire d'une intervention en santé dépend de la taille de la population touchée par la condition de santé étudiée : diffuser le traitement onéreux d'une maladie très rare (avec un coût par unité de santé gagnée élevé donc) peut nécessiter un budget global moindre qu'une intervention visant à traiter l'ensemble de la population touchée par une maladie très courante pour laquelle on dispose d'un traitement bon marché (c'est-à-dire, avec un coût par unité de santé gagnée faible).

Les méthodes les plus répandues pour estimer les valeurs seuil du coût d'opportunité ou de la WTP font aussi débat. Chacune possède ses propres forces mais la majorité d'entre elles sont limitées par leur manque de fondement théorique, de démonstration empirique et de faisabilité de leur calcul, en particulier en l'absence de données précises, comme c'est le cas dans les PRFI (Marseille, Larson, Kazi, Kahn, & Rosen, 2015; Robinson et al., 2017b; Vallejo-Torres et al., 2016).

Afin d'éviter la dissociation des notions de coût-efficacité et de faisabilité financière, il a été recommandé de conduire conjointement aux analyses coût-efficacité des analyses d'impact budgétaire (Bilinski et al., 2017). Mais, là encore, le manque de stabilité des financements en santé des PRFI rend difficile l'utilisation du plein potentiel de ces méthodes.

À notre connaissance, la plupart des recommandations émises par les sociétés savantes d'étude économique en santé ne prennent pas en compte les spécificités des PRFI. Le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) a récemment initié un mouvement d'appel à la création de méthodes spécifiques pour ces pays à travers la mise en place de l'*International Decision Support Initiative Reference Case for Economic Evaluation* (Wilkinson et al., 2016).

## 2. Impact et place des études coût-efficacité dans les PRFI

Bien que le nombre d'études médico-économiques à destination des PRFI augmente, elles restent encore rares comparées au volume produit dans les pays à plus haut revenu (Pitt, Goodman, & Hanson, 2016; Shillcutt et al., 2009). Dans ces conditions, faire reposer l'identification des priorités de santé sur la comparaison des rapports coût-efficacité de plusieurs interventions potentielles induit forcément des biais dans cette sélection. Si l'on ajoute à cela les incertitudes méthodologiques et les difficultés inhérentes à la mise en place d'études médico-économiques dans les PRFI mentionnées dans la partie précédente, la question de la place de ces études et de la nature des conclusions pouvant en être tirées dans le contexte des PRFI se pose.

L'objectif des études coût-efficacité est d'optimiser l'utilisation des ressources disponibles. À ce titre, ces études peuvent servir à améliorer la transparence des processus de décision en santé en limitant les biais individuels pouvant influencer les décideurs. Dans les systèmes de santé aux ressources restreintes des PRFI – par ailleurs souvent considérés comme inefficaces, mal gérés ou victimes de corruption –, les études coût-efficacité peuvent donc représenter un puissant outil organisationnel. Cependant, une étude visant à évaluer la concordance entre les conclusions des études coût-efficacité à destination des PRFI et les choix de politiques de santé dans ces derniers à travers l'exemple des vaccins a conclu que ces deux éléments n'étaient que très peu liés (Newall, Jit, & Hutubessy, 2014).

Par ailleurs, les financements en santé des PRFI proviennent de multiples sources, en particulier externes, ce qui ajoute une difficulté supplémentaire à la réalisation et l'interprétation d'études économiques en raison de l'instabilité que cela confère aux budgets en santé de ces pays. En outre, les bailleurs de fonds se focalisent souvent sur une seule population ou maladie. Les études coût-efficacité conduites dans le cadre de leur activité ne conduisent donc pas forcément à la mise en place de programmes visant les conditions les plus graves dans le contexte donné (Rutstein et al., 2017). La prise en compte de la notion d'équité dans les études coût-efficacité est par ailleurs un sujet faisant débat dans le champ des analyses médico-économiques (Boujaoude, Mirelman, Dalziel, & Carvalho, 2018; Lal, Moodie, Peeters, & Carter, 2018). Étant donné la baisse des financements externes de ces dernières années (Chang et al., 2019), les études coût-efficacité peuvent cependant aider ces organismes à mieux hiérarchiser leurs actions.

Inclure la démarche des études coût-efficacité appliquées aux PRFI dans celle de la couverture sanitaire universelle pourrait constituer une solution pour faciliter leur interprétation. L'OMS a estimé quel serait le budget nécessaire pour atteindre les objectifs de santé inclus dans les Objectifs de développement durable des Nations Unies (Stenberg et al., 2017). Sur la base de leurs résultats, une autre étude a estimé le coût supplémentaire qu'engendrerait l'ajout d'interventions visant les

hépatites virales à l'ensemble des politiques prévues dans l'étude de Stenberg et al. (Tordrup et al., 2019). Dans la lignée de cette dernière étude, les futures études coût-efficacité portant sur les PRFI pourraient utiliser les estimations de coût et d'efficacité de la couverture universelle comme cadre de référence pour l'évaluation de l'intérêt d'une nouvelle intervention. Appliquer cette proposition impliquerait de développer de nombreux points méthodologiques, tels que la pertinence des interventions incluses dans l'étude de l'OMS dans le contexte étudié ou la comparabilité des méthodes, données et perspective de cette dernière avec celles qui seraient utilisées dans le cadre de ces nouveaux travaux.

Enfin, il est important de noter que les études coût-efficacité se focalisent sur l'adaptation des besoins en santé aux ressources disponibles mais ne posent pas la question de l'augmentation de ces dernières pour satisfaire un plus grand nombre de besoins. En théorie, ce besoin d'augmentation est couvert par la croissance économique : plus cette dernière croît, plus les dépenses en santé, en particulier publiques, augmentent (WHO, 2018c). Il a cependant été observé que dans les PRFI, cette relation ne se vérifie pas toujours (Chang et al., 2019; WHO, 2018). Les résultats d'une étude de modélisation montrent qu'étant donné les tendances actuelles concernant la croissance économique et les financements en santé (sources publiques, privées et externes confondues) dans les pays aux revenus les plus faibles, ces derniers n'atteindront pas les niveaux de dépenses en santé fixés comme objectif par les Nations Unies en 2050 (Chang et al., 2019). Sans une croissance économique suffisante, l'augmentation des ressources disponibles dans les PRFI repose sur l'augmentation de leur dette envers des organismes financeurs externes, ce qui peut avoir des conséquences délétères pour leur stabilité économique et sociale. Atteindre les objectifs sanitaires fixés par les Nations Unies dans les PRFI ne peut donc reposer uniquement sur l'étude de la priorisation des interventions en santé mais doit aussi s'inscrire dans une réflexion plus globale sur le développement économique de ces pays.

### **III. Inégalités d'accès aux outils de diagnostic dans les PRFI : origines et solutions ?**

Le point de départ de cette thèse étant le constat du manque d'accès des PRFI aux outils de diagnostic de l'hépatite C, elle s'intéresse de manière indirecte aux inégalités d'accès à l'offre de soins liées à cette maladie. Cependant, en se focalisant sur des solutions technologiques, elle ne s'attarde pas sur cet aspect. Or, le « manque » d'outils diagnostiques de l'hépatite C est un problème d'inégalités : à l'échelle nationale, comme lorsque l'exclusion de certaines populations marginalisées les empêchent d'accéder aux services de soins, ou internationale lorsque malgré l'abondance d'outils permettant de diagnostiquer l'hépatite C, seuls les pays aux revenus les plus élevés les possèdent.

Cette situation n'est pas spécifique au cas de l'hépatite C. En effet, de nombreuses maladies endémiques des PRFI dites « négligées » ne disposent pas de tests diagnostiques (Engel et al., 2016)).

Pour d'autres, des tests diagnostiques existent mais, bien que largement répandus dans les pays à revenu élevé, sont quasiment introuvables dans les PRFI. Le paludisme ou la tuberculose sont des exemples fréquemment cités pour illustrer ce phénomène. Dans la moitié des pays d'Afrique subsaharienne où le paludisme est endémique, plus de 80% des mises sous traitement pour cette maladie se fondent simplement sur un examen clinique des symptômes et non sur un test diagnostique, entraînant ainsi de nombreux faux positifs pouvant conduire à l'apparition de résistances aux antipaludiques (WHO, 2012). Environ un tiers des nouveaux cas de tuberculose, soit environ 2,5 millions de personnes, ne sont pas identifiés chaque année (WHO, 2015b). Dans ces deux cas, des tests de laboratoire ainsi que des tests POC existent depuis plusieurs années.

La prise de conscience grandissante de l'importance des tests diagnostiques dans la réussite du projet de couverture sanitaire universelle et dans la lutte contre le développement des résistances bactériennes conduit de plus en plus d'instances à appeler au développement de solutions pour remédier aux inégalités d'accès aux outils diagnostiques (Wilson et al., 2019). Contrairement à la littérature portant sur l'étude de la structure du marché pharmaceutique mondial et des inégalités qui en découlent, ou celle sur les limites des systèmes diagnostiques des PRFI, celle portant sur la structure du marché des tests diagnostiques est, à notre connaissance, peu abondante. Étudier ce sujet pourrait cependant fournir des éléments de compréhension de ces inégalités et, potentiellement, d'y apporter des solutions.

Les travaux menés dans cette thèse ont fait ressortir trois étapes clés du système de distribution d'outils diagnostiques : leur conception (ou le stade d'innovation), leur production et leur diffusion dans les pays cibles. Nous allons évoquer ici dans quelle mesure chacune de ces étapes peut représenter une source d'obstacles à la diffusion de ces outils dans les PRFI et détailler certaines pistes ayant été développées pour les dépasser.

## **1. Systèmes d'innovation**

Comme nous l'avons évoqué dans la **Partie III** de ce manuscrit, le fonctionnement actuel du marché des innovations diagnostiques n'incite pas les entreprises à investir dans le développement de produits dont le marché final serait principalement les PRFI. Le développement de tests diagnostiques étant par conséquent principalement tourné vers les besoins des pays à revenu élevé, les tests existants sont souvent peu adaptés à une utilisation dans les PRFI (McNerney, 2015).

Comme nous l'avons déjà mentionné, le manque d'intérêt des entreprises productrices de tests diagnostiques pour les PRFI s'explique par leur inexpérience concernant la création de tests adaptés à ces pays, l'investissement nécessaire au développement de leurs capacités de diffusion dans les PRFI ainsi que l'opacité des procédures réglementaires ayant cours dans ces derniers. Par ailleurs, comme

dans le cas des médicaments, le monopole octroyé par le système de brevets sur les biotechnologies, ou certains de leurs composants, peut aussi représenter un frein à l'innovation dans le domaine des outils diagnostiques (Kameda, 2019). Cet aspect a principalement été discuté dans le cadre de débats sur le caractère éthique de brevets portant sur des tests génétiques (Carbone et al., 2010). Étudier l'impact plus global du système de brevets sur le champ de l'innovation diagnostique et la disponibilité de tests dans les PRFI serait par conséquent intéressant. En fonction des résultats obtenus, étudier l'applicabilité des flexibilités des ADPIC présentées dans l'introduction générale aux tests diagnostiques pourrait permettre de dégager des pistes de diversification des entités à l'origine d'innovations diagnostiques et, par conséquent, de leur offre.

Le succès de certaines innovations frugales prouve qu'il est possible de contourner ce schéma et d'inciter à la création de tests diagnostiques à destination des PRFI. Elles ne représentent cependant qu'une forme d'innovation alternative au système traditionnel de développement des tests diagnostiques parmi d'autres. Par exemple, les plateformes polyvalentes ouvertes, comme celle développée par le projet OPP-ERA mentionnée dans notre revue de la littérature, en sont une autre. Par ailleurs, depuis le début des années 2000, se développe le modèle des « partenariats de développement de produits » (*product development partnerships*) qui désigne des organisations à but non lucratif ayant pour objectif de rassembler les compétences et ressources des secteurs public, privé, académique et philanthropique afin de développer des outils de santé (médicaments, vaccins ou outils diagnostiques) visant principalement des maladies traditionnellement considérées comme peu rentables par l'industrie biotechnologique (Mahoney, 2011). Ce type de partenariats permet d'une part d'inciter les entreprises privées à investir dans des domaines de recherche peu prisés en ne faisant pas peser le poids de l'investissement requis que sur elles et, d'autre part, de regrouper les fonds octroyés par différents organismes de dons autour d'un même projet, leur permettant ainsi d'atteindre des objectifs de plus grande ampleur. La Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) appuient ainsi plusieurs entreprises dans le développement ou la validation de leurs tests POC pour le dépistage ou le diagnostic de l'hépatite C (FIND, 2019).

Vérifier si d'autres systèmes d'innovation favorisant le développement de tests diagnostiques ou de biotechnologies à destination des PRFI existent et, le cas échéant, les caractériser, permettrait de multiplier les possibilités de contournement du système traditionnel d'innovation ; il serait alors possible d'adapter le choix du système à mettre en place à différents contextes.

## 2. Production locale de tests diagnostiques

La majeure partie des PRFI doivent importer leurs tests diagnostiques. Pour les raisons citées dans la partie précédente, leurs investissements en santé dépendent donc en partie des choix réalisés par les industries étrangères en termes d'innovation.

Dans un rapport publié en 2011 par une équipe de la *London School of Hygiene & Tropical Medicine* pour l'OMS, Peeling et al. étudiaient comment le transfert de technologies relatives aux outils diagnostiques ainsi que la production locale de ces derniers pourraient permettre d'augmenter leur accessibilité dans les PRFI (WHO, 2011). Ce rapport souligne que les pays les plus à même de mettre en place un système local de production sont les pays avec un fort marché intérieur et une économie émergente comme la Chine, l'Inde ou le Brésil. Ce dernier a en effet partiellement développé ses capacités locales de production de tests diagnostiques en lançant en 2005 le projet « NAT<sup>41</sup> brasileiro » visant à développer une version nationale des tests de détection de l'ARN du VHC afin d'en réduire le coût. Bien que ce projet n'ait pu entièrement s'affranchir de l'industrie privée, les savoir-faire acquis par transfert de compétences dans son cadre ont ensuite servi à développer des tests de diagnostic publics pour le zika, la dengue et le chikungunya.

Certains chercheurs proposent une production à encore plus petite échelle : les hôpitaux de zones excentrées pourraient, grâce à des imprimantes 3D, produire eux-mêmes des tests diagnostiques de type « laboratoires sur puce » comme ceux décrits dans notre revue de la littérature (Bauer & Kulinsky, 2018). Ce type de solution nécessiterait de développer de nouveaux systèmes de contrôle de la qualité des tests produits reposant sur des normes adaptées aux caractéristiques du mode de production et du pays concerné.

## 3. Chaîne d'approvisionnement

Dans certains cas, ce sont des défaillances dans la chaîne d'approvisionnement du matériel nécessaire à la réalisation des tests diagnostiques qui représentent une barrière à l'utilisation de ces derniers. Ainsi, les fréquentes ruptures de stock de réactifs et de consommables dans les PRFI rendent souvent impossible la réalisation de tests diagnostiques pour lesquels les plateformes d'analyses ainsi que le personnel qualifié sont pourtant disponibles (Hasselback et al., 2014; Malkin, 2007). Par ailleurs, bien que la plupart des plateformes de laboratoire disposent d'une garantie, les délais d'intervention des services techniques en cas de panne sont souvent longs. Dans cette situation, les systèmes fermés d'analyse représentent une barrière au maintien d'un système de diagnostic efficace car ils ne

---

<sup>41</sup> Le terme « NAT » signifie « *nucleic acid test* » et désigne les tests moléculaires.

permettent pas d'utiliser des pièces de rechange autres que celles du fournisseur d'origine. La mise au point de systèmes ouverts comme celui du projet OPP-ERA représente une solution à ce problème. Cependant, bien que plus souple, ce type de plateformes ne peut cependant pas s'affranchir d'un système d'approvisionnement en consommables et donc de ses aléas.

Identifier les caractéristiques et les acteurs des circuits de distribution actuels, ainsi que leurs relations avec les fabricants de tests et les clients (hôpitaux, cliniques, patients eux-mêmes, etc.), pourrait permettre de repérer les raisons des dysfonctionnements susmentionnés et potentiellement d'y remédier ou de créer des systèmes de distribution plus fiables.

Les points développés ici ne constituent pas une image exhaustive du système mondial de production des innovations diagnostiques. Ils permettent cependant d'identifier certaines de ses limites ainsi que leur impact sur la disponibilité des outils diagnostiques dans les PRFI. Au-delà de leurs faibles ressources en santé et financières qui les empêchent d'investir dans ce type d'équipement, il apparaît que le système traditionnel de production des innovations diagnostiques est lui-même un obstacle à la diffusion d'outils diagnostiques dans les PRFI. En étudier les caractéristiques, ainsi que celles des alternatives possibles, pourrait donner des pistes pour réduire les inégalités d'accès aux outils diagnostiques.

---

## Conclusion

---

Bien que l'arrivée des AAD ait rendu l'élimination de l'hépatite C envisageable, les progrès réalisés vers cet objectif restent lents. L'une des raisons principales à cela réside dans le faible taux de diagnostic de cette maladie, en particulier dans les PRFI où vivent la majeure partie des personnes concernées. À l'issue des travaux de cette thèse, il apparaît que la question du renforcement du diagnostic de l'hépatite C dans ces pays constitue une question plus économique et politique que technique.

Il existe en effet de nombreux outils diagnostiques de l'hépatite C dont les performances ont été validées. Certains d'entre eux, comme les tests POC ou les échantillons de type DBS, pourraient permettre la mise en place de systèmes décentralisés et ainsi résoudre le problème d'accessibilité géographique aux structures de soins que connaissent de nombreuses populations des PRFI. Deux obstacles empêchent cependant leur utilisation dans ces pays : d'une part la nécessité de les inclure dans un système de soins permettant de pallier leurs limites (le besoin d'un système de transport pour les DBS ou la difficulté à transporter la plateforme GeneXpert par exemple) et, d'autre part, leur manque d'accessibilité financière.

Le premier point a déjà fait l'objet de recherches dans certains pays à revenu élevé en voie d'élimination de l'hépatite C, ainsi que dans des PRFI –mais dans le cadre de maladies infectieuses autres que l'hépatite C, comme la tuberculose. S'inspirer des méthodologies utilisées dans ces études, ou de leurs résultats quand ils sont généralisables, devrait permettre de facilement trouver des solutions à cette problématique pour chaque contexte d'intérêt.

Le manque d'accessibilité financière des tests diagnostiques de l'hépatite C découle d'une part du prix élevé de certains d'entre eux et, d'autre part, du manque de ressources financières des PRFI. Cette thèse indique que le système d'innovation diagnostique actuellement dominant ne favorise pas la création de tests adaptés aux contraintes techniques et économiques des PRFI. Étant donné l'existence d'un traitement performant, attendre que des systèmes d'innovation alternatifs se développent et mènent à la création d'outils diagnostiques adéquats poserait ici un problème éthique, en particulier compte tenu de la situation épidémiologique de nombreux PRFI où une grande partie de la population atteinte par l'hépatite C est vieillissante. Améliorer rapidement le taux de diagnostic dans les PRFI demande donc d'agir sur le manque de ressources financières de ces pays, en négociant le prix des tests diagnostiques par exemple ou en accroissant les fonds disponibles pour la prise en charge de l'hépatite C. Étant donné la faible solvabilité des PRFI, cette dernière solution ne serait probablement possible qu'à condition qu'elle repose sur des aides extérieures.

Cette situation paradoxale où des tests diagnostiques performants existent mais ne sont pas disponibles dans les PRFI fait écho à celle observée pour un certain nombre d'autres maladies. De la

même manière que l'étude des AAD et de leurs prix de lancement exorbitants a permis d'illustrer le fonctionnement d'une partie du marché pharmaceutique, étudier le système de production et de diffusion des tests diagnostiques de l'hépatite C pourrait constituer le point de départ d'une analyse plus globale des déterminants de l'accès aux biotechnologies dans les PRFI.

Nos études coût-efficacité sur le choix des outils diagnostiques de l'hépatite C renvoient à la problématique plus générale de la place des études médico-économiques dans la hiérarchisation des priorités de santé dans ces pays. Les questionnements méthodologiques et éthiques sous-jacents à leur utilisation dans ces contextes particuliers mériteraient de plus amples développements. Par ailleurs, étant donné la dimension sociale que peuvent revêtir les implications de l'introduction de nouvelles technologies de santé dans les PRFI, il nous semble nécessaire que la réflexion autour du choix de leur adoption s'inscrive dans une démarche pluridisciplinaire équilibrée, ainsi que dans une vision de développement allant au-delà du cas particulier d'une seule pathologie. Le besoin de développer plus en profondeur ces méthodes ne doit cependant pas occulter les responsabilités des dirigeants politiques et des industriels dans l'accès aux technologies de santé dans les PRFI.

## Annexes

### Annexe 1 : checklist CHEERS

Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards – CHEERS Checklist 1

#### CHEERS Checklist

#### Items to include when reporting economic evaluations of health interventions

The **ISPOR CHEERS Task Force Report**, *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluations Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force*, provides examples and further discussion of the 24-item CHEERS Checklist and the CHEERS Statement. It may be accessed via the *Value in Health* or via the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines – CHEERS: Good Reporting Practices webpage: <http://www.ispor.org/TaskForces/EconomicPubGuidelines.asp>

Section/item	Item No	Recommendation	Reported on page No/line No
<b>Title and abstract</b>			
Title	1	Identify the study as an economic evaluation or use more specific terms such as “cost-effectiveness analysis”, and describe the interventions compared.	_____
Abstract	2	Provide a structured summary of objectives, perspective, setting, methods (including study design and inputs), results (including base case and uncertainty analyses), and conclusions.	_____
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	3	Provide an explicit statement of the broader context for the study. Present the study question and its relevance for health policy or practice decisions.	_____
<b>Methods</b>			
Target population and subgroups	4	Describe characteristics of the base case population and subgroups analysed, including why they were chosen.	_____
Setting and location	5	State relevant aspects of the system(s) in which the decision(s) need(s) to be made.	_____
Study perspective	6	Describe the perspective of the study and relate this to the costs being evaluated.	_____
Comparators	7	Describe the interventions or strategies being compared and state why they were chosen.	_____
Time horizon	8	State the time horizon(s) over which costs and consequences are being evaluated and say why appropriate.	_____
Discount rate	9	Report the choice of discount rate(s) used for costs and outcomes and say why appropriate.	_____
Choice of health outcomes	10	Describe what outcomes were used as the measure(s) of benefit in the evaluation and their relevance for the type of analysis performed.	_____
Measurement of effectiveness	11a	<i>Single study-based estimates</i> : Describe fully the design features of the single effectiveness study and why the single study was a sufficient source of clinical effectiveness data.	_____



	11b	<i>Synthesis-based estimates:</i> Describe fully the methods used for identification of included studies and synthesis of clinical effectiveness data.	_____
Measurement and valuation of preference based outcomes	12	If applicable, describe the population and methods used to elicit preferences for outcomes.	_____
Estimating resources and costs	13a	<i>Single study-based economic evaluation:</i> Describe approaches used to estimate resource use associated with the alternative interventions. Describe primary or secondary research methods for valuing each resource item in terms of its unit cost. Describe any adjustments made to approximate to opportunity costs.	_____
	13b	<i>Model-based economic evaluation:</i> Describe approaches and data sources used to estimate resource use associated with model health states. Describe primary or secondary research methods for valuing each resource item in terms of its unit cost. Describe any adjustments made to approximate to opportunity costs.	_____
Currency, price date, and conversion	14	Report the dates of the estimated resource quantities and unit costs. Describe methods for adjusting estimated unit costs to the year of reported costs if necessary. Describe methods for converting costs into a common currency base and the exchange rate.	_____
Choice of model	15	Describe and give reasons for the specific type of decision-analytical model used. Providing a figure to show model structure is strongly recommended.	_____
Assumptions	16	Describe all structural or other assumptions underpinning the decision-analytical model.	_____
Analytical methods	17	Describe all analytical methods supporting the evaluation. This could include methods for dealing with skewed, missing, or censored data; extrapolation methods; methods for pooling data; approaches to validate or make adjustments (such as half cycle corrections) to a model; and methods for handling population heterogeneity and uncertainty.	_____
<b>Results</b>			
Study parameters	18	Report the values, ranges, references, and, if used, probability distributions for all parameters. Report reasons or sources for distributions used to represent uncertainty where appropriate. Providing a table to show the input values is strongly recommended.	_____
Incremental costs and outcomes	19	For each intervention, report mean values for the main categories of estimated costs and outcomes of interest, as well as mean differences between the comparator groups. If applicable, report incremental cost-effectiveness ratios.	_____
Characterising uncertainty	20a	<i>Single study-based economic evaluation:</i> Describe the effects of sampling uncertainty for the estimated incremental cost and incremental effectiveness parameters, together with the impact	_____



		of methodological assumptions (such as discount rate, study perspective).	_____
	20b	<i>Model-based economic evaluation</i> : Describe the effects on the results of uncertainty for all input parameters, and uncertainty related to the structure of the model and assumptions.	_____
Characterising heterogeneity	21	If applicable, report differences in costs, outcomes, or cost-effectiveness that can be explained by variations between subgroups of patients with different baseline characteristics or other observed variability in effects that are not reducible by more information.	_____
<b>Discussion</b>			
Study findings, limitations, generalisability, and current knowledge	22	Summarise key study findings and describe how they support the conclusions reached. Discuss limitations and the generalisability of the findings and how the findings fit with current knowledge.	_____
<b>Other</b>			
Source of funding	23	Describe how the study was funded and the role of the funder in the identification, design, conduct, and reporting of the analysis. Describe other non-monetary sources of support.	_____
Conflicts of interest	24	Describe any potential for conflict of interest of study contributors in accordance with journal policy. In the absence of a journal policy, we recommend authors comply with International Committee of Medical Journal Editors recommendations.	_____

For consistency, the CHEERS Statement checklist format is based on the format of the CONSORT statement checklist

The **ISPOR CHEERS Task Force Report** provides examples and further discussion of the 24-item CHEERS Checklist and the CHEERS Statement. It may be accessed via the *Value in Health* link or via the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines – CHEERS: Good Reporting Practices webpage: <http://www.ispor.org/TaskForces/EconomicPubGuidelines.asp>

The citation for the CHEERS Task Force Report is:  
 Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)—Explanation and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluations publication guidelines good reporting practices task force. *Value Health* 2013;16:231-50.



---

## Bibliographie

---

- AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. (2018). Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 67(10), 1477–1492. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy585>
- Acosta, A., Vanegas, E. P., Rovira, J., Godman, B., & Bochenek, T. (2019). Medicine Shortages: Gaps Between Countries and Global Perspectives. *Frontiers in Pharmacology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00763>
- Ahonkhai, V., Martins, S. F., Portet, A., Lumpkin, M., & Hartman, D. (2016). Speeding Access to Vaccines and Medicines in Low- and Middle-Income Countries: A Case for Change and a Framework for Optimized Product Market Authorization. *PloS One*, 11(11), e0166515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166515>
- Ansari, S., Munir, K., & Gregg, T. (2012). Impact at the ‘Bottom of the Pyramid’: The Role of Social Capital in Capability Development and Community Empowerment. *Journal of Management Studies*, 49(4), 813–842. <https://doi.org/10.1111/j.1467-6486.2012.01042.x>
- Applegate, T. L., Fajardo, E., & Sacks, J. A. (2018). Hepatitis C Virus Diagnosis and the Holy Grail. *Infectious Disease Clinics of North America*, 32(2), 425–445. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.02.010>
- Arnesen, T., & Kapiriri, L. (2004). Can the value choices in DALYs influence global priority-setting? *Health Policy (Amsterdam, Netherlands)*, 70(2), 137–149. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2003.08.004>
- Arshad, H., Radić, M., & Radić, D. (2018). Patterns of Frugal Innovation in Healthcare. *Technology Innovation Management Review*, 8(4), 28–37. <https://doi.org/10.22215/timreview/1150>
- Atun, R., Bennett, S., & Duran, A. (2008). When do Vertical (Stand-Alone) Programmes have a Place in Health Systems? *World Health Organization*.
- Banque Africaine pour le Développement. (2017). *Annuaire Statistique pour l’Afrique*. Retrieved from <https://www.afdb.org/fr/knowledge/publications/african-statistical-yearbook/>
- Barua, S., Greenwald, R., Grebely, J., Dore, G. J., Swan, T., & Taylor, L. E. (2015). Restrictions for Medicaid Reimbursement of Sofosbuvir for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection in the United States. *Annals of Internal Medicine*, 163(3), 215–223. <https://doi.org/10.7326/M15-0406>

- Bas, C. L. (2017). L'innovation soutenable: Un enrichissement des études sur l'innovation. *Revue d'économie industrielle*, n° 159(3), 9–20.
- Basu, R., Banerjee, P., & Sweeny, E. (2013). Frugal Innovation: Core Competencies to Address Global Sustainability. *Journal of Management for Global Sustainability*, 1, 63–82. <https://doi.org/10.13185/JM2013.01204>
- Bauer, M., & Kulinsky, L. (2018). Fabrication of a Lab-on-Chip Device Using Material Extrusion (3D Printing) and Demonstration via Malaria-Ab ELISA. *Micromachines*, 9(1). <https://doi.org/10.3390/mi9010027>
- Bertram, M. Y., Lauer, J. A., De Joncheere, K., Edejer, T., Hutubessy, R., Kieny, M.-P., & Hill, S. R. (2016). Cost-effectiveness thresholds: Pros and cons. *Bulletin of the World Health Organization*, 94(12), 925–930. <https://doi.org/10.2471/BLT.15.164418>
- Bhamla, M. S., Benson, B., Chai, C., Katsikis, G., Johri, A., & Prakash, M. (2017). Hand-powered ultralow-cost paper centrifuge. *Nature Biomedical Engineering*, 1(1), 0009. <https://doi.org/10.1038/s41551-016-0009>
- Bilinski, A., Neumann, P., Cohen, J., Thorat, T., McDaniel, K., & Salomon, J. A. (2017). When cost-effective interventions are unaffordable: Integrating cost-effectiveness and budget impact in priority setting for global health programs. *PLoS Medicine*, 14(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002397>
- Boehme, C. C., Nicol, M. P., Nabeta, P., Michael, J. S., Gotuzzo, E., Tahirli, R., ... Perkins, M. D. (2011). Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: A multicentre implementation study. *The Lancet*, 377(9776), 1495–1505. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60438-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60438-8)
- Boujaoude, M.-A., Mirelman, A. J., Dalziel, K., & Carvalho, N. (2018). Accounting for equity considerations in cost-effectiveness analysis: A systematic review of rotavirus vaccine in low- and middle-income countries. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 16(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s12962-018-0102-2>
- Boyer, S., Baudoin, M., Nishimwe, M., Woode, M. E., Maradan, G., Lemoine, M., ... Lacombe, K. (2018). Cost-effectiveness of Sofosbuvir-based hepatitis C regimens in Central and West Africa (ANRS 12342). *Journal of Hepatology*, 68, S184–S185. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(18\)30581-6](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(18)30581-6)
- Brem, A., & Ivens, B. S. (2013). *Do Frugal and Reverse Innovation Foster Sustainability? Introduction of a Conceptual Framework*.

- Briggs, A. H., Weinstein, M. C., Fenwick, E. A. L., Karnon, J., Sculpher, M. J., Paltiel, A. D., & ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. (2012). Model parameter estimation and uncertainty analysis: A report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. *Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making*, 32(5), 722–732. <https://doi.org/10.1177/0272989X12458348>
- Brown, J., Theis, L., Kerr, L., Zakhidova, N., O'Connor, K., Uthman, M., ... Richards-Kortum, R. (2011). A Hand-Powered, Portable, Low-Cost Centrifuge for Diagnosing Anemia in Low-Resource Settings. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 85(2), 327–332. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0399>
- Buchanan, R., Cooper, K., Grellier, L., Khakoo, S. I., & Parkes, J. (2019). The testing of people with any risk factor for hepatitis C in community pharmacies is cost-effective. *Journal of Viral Hepatitis*. <https://doi.org/10.1111/jvh.13207>
- Calvaruso, V., Bronte, F., Ferraro, D., Bavetta, M. G., Petta, S., Marco, V. D., & Craxi, A. (2018). HCV-FiS (HEpatitis C Virus Finger-stick Study): HCV RNA point-of-care testing by GeneXpert in the setting of DAA therapy. *Journal of Hepatology*, 68, S255–S256. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(18\)30724-4](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(18)30724-4)
- Carbone, J., Gold, E. R., Sampat, B., Chandrasekharan, S., Knowles, L., Angrist, M., & Cook-Deegan, R. (2010). DNA patents and diagnostics: Not a pretty picture. *Nature Biotechnology*, 28(8), 784–791. <https://doi.org/10.1038/nbt0810-784>
- Catlett, B., Lamoury, F. M. J., Bajis, S., Hajarizadeh, B., Martinez, D., Mowat, Y., ... Applegate, T. L. (2019). Evaluation of a hepatitis C virus core antigen assay from venepuncture and dried blood spot collected samples: A cohort study. *Journal of Viral Hepatitis*. <https://doi.org/10.1111/jvh.13196>
- Chabrol, F., Noah Noah, D., Tchoumi, E. P., Vidal, L., Kuaban, C., Carrieri, M. P., & Boyer, S. (2019). Screening, diagnosis and care cascade for viral hepatitis B and C in Yaoundé, Cameroon: A qualitative study of patients and health providers coping with uncertainty and unbearable costs. *BMJ Open*, 9(3). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025415>
- Chambaud, L. (2018). Accès aux soins: Éléments de cadrage. *Regards*, N° 53(1), 19–28.
- Chan, M. (2008). Return to Alma-Ata. *Lancet (London, England)*, 372(9642), 865–866. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61372-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61372-0)
- Chang, A. Y., Cowling, K., Micah, A. E., Chapin, A., Chen, C. S., Ikilezi, G., ... Dieleman, J. L. (2019). Past, present, and future of global health financing: A review of development assistance,

- government, out-of-pocket, and other private spending on health for 195 countries, 1995–2050. *The Lancet*, 393(10187), 2233–2260. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30841-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30841-4)
- Chapko, M. K., Dufour, D. R., Hatia, R. I., Drobeniuc, J., Ward, J. W., & Teo, C.-G. (2015). Cost-effectiveness of strategies for testing current hepatitis C virus infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 62(5), 1396–1404. <https://doi.org/10.1002/hep.27966>
- Chevaliez, S. (2011). Virological tools to diagnose and monitor hepatitis C virus infection. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(2), 116–121. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03418.x>
- Chevaliez, Stéphane, Feld, J., Cheng, K., Wedemeyer, H., Sarrazin, C., Maasoumy, B., ... Cloherty, G. (2016). Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an all-oral, interferon-free regimen. *Antiviral Therapy*. <https://doi.org/10.3851/IMP3042>
- Chevaliez, Stéphane, & Pawlotsky, J.-M. (2018). New virological tools for screening, diagnosis and monitoring of hepatitis B and C in resource-limited settings. *Journal of Hepatology*, 69(4), 916–926. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.017>
- Chhatwal, J., Kanwal, F., Roberts, M. S., & Dunn, M. A. (2015). Cost-effectiveness and budget impact of hepatitis C virus treatment with sofosbuvir and ledipasvir in the United States. *Annals of Internal Medicine*, 162(6), 397–406. <https://doi.org/10.7326/M14-1336>
- Choo, Q. L., Kuo, G., Weiner, A. J., Overby, L. R., Bradley, D. W., & Houghton, M. (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science (New York, N.Y.)*, 244(4902), 359–362. <https://doi.org/10.1126/science.2523562>
- Coats, J. T., & Dillon, J. F. (2015). The effect of introducing point-of-care or dried blood spot analysis on the uptake of hepatitis C virus testing in high-risk populations: A systematic review of the literature. *The International Journal on Drug Policy*, 26(11), 1050–1055. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2015.05.001>
- Commission Ouest-Africaine de Drogue. (2014). *Pas seulement une zone de transit. Drogues, État et société en Afrique de l'Ouest*. Retrieved from <http://www.wacommissionondrugs.org/fr/rapport/>
- Crismer, A., Belche, J.-L., & Vennet, J.-L. V. der. (2016). Les soins de santé primaires, plus que des soins de première ligne. *Sante Publique, Vol. 28(3)*, 375–379.

- Cronk, R., & Bartram, J. (2018). Environmental conditions in health care facilities in low- and middle-income countries: Coverage and inequalities. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 221(3), 409–422. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.01.004>
- Crowley, D., Murtagh, R., Cullen, W., Keevans, M., Laird, E., McHugh, T., ... Lambert, J. S. (2019). Evaluating peer-supported screening as a hepatitis C case-finding model in prisoners. *Harm Reduction Journal*, 16(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s12954-019-0313-7>
- Danzon, P. M. (2018). Affordability Challenges to Value-Based Pricing: Mass Diseases, Orphan Diseases, and Cures. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 21(3), 252–257. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.018>
- Degenhardt, L., Peacock, A., Colledge, S., Leung, J., Grebely, J., Vickerman, P., ... Larney, S. (2017). Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: A multistage systematic review. *The Lancet. Global Health*, 5(12), e1192–e1207. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30375-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30375-3)
- Deuffic-Burban, S., Obach, D., Canva, V., Pol, S., Roudot-Thoraval, F., Dhumeaux, D., ... Yazdanpanah, Y. (2016). Cost-effectiveness and budget impact of interferon-free direct-acting antiviral-based regimens for hepatitis C treatment: The French case. *Journal of Viral Hepatitis*, 23(10), 767–779. <https://doi.org/10.1111/jvh.12546>
- Deurzen, I. van, Oorschot, W. van, & Ingen, E. van. (2014). The Link between Inequality and Population Health in Low and Middle Income Countries: Policy Myth or Social Reality? *PLOS ONE*, 9(12), e115109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115109>
- DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., & Hansen, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, 47, 20–33. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>
- Dou, H., & Koné, H. (2016). L'innovation frugale dans les pays en développement et la nécessité d'une protection intellectuelle appropriée. *Mondes en développement*, n° 173(1), 29–45.
- Downing, N. S., Zhang, A. D., & Ross, J. S. (2017). Regulatory Review of New Therapeutic Agents—FDA versus EMA, 2011-2015. *The New England Journal of Medicine*, 376(14), 1386–1387. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1700103>
- Duchesne, L., & Duchesne, V. (2018). Afrique sub-saharienne et hépatite C: Défis et perspectives de la mise en œuvre opérationnelle d'outils diagnostiques innovants. *Journal de gestion et d'économie médicales*, Vol. 36(5), 315–329.

- Dussault, G., & Franceschini, M. C. (2006). Not enough there, too many here: Understanding geographical imbalances in the distribution of the health workforce. *Human Resources for Health*, 4, 12. <https://doi.org/10.1186/1478-4491-4-12>
- EASL. (2018). *Recommendations on Treatment of Hepatitis C*. Retrieved from <https://easl.eu/publication/easl-recommendations-treatment-of-hepatitis-c/>
- Elgharably, A., Gomaa, A. I., Crossey, M. M., Norsworthy, P. J., Waked, I., & Taylor-Robinson, S. D. (2016). Hepatitis C in Egypt – past, present, and future. *International Journal of General Medicine*, 10, 1–6. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S119301>
- Engel, N., Wachter, K., Pai, M., Gallarda, J., Boehme, C., Celentano, I., & Weintraub, R. (2016). Addressing the challenges of diagnostics demand and supply: Insights from an online global health discussion platform. *BMJ Global Health*, 1, e000132. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2016-000132>
- Feinstone, S. M., Kapikian, A. Z., Purcell, R. H., Alter, H. J., & Holland, P. V. (1975). Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *The New England Journal of Medicine*, 292(15), 767–770. <https://doi.org/10.1056/NEJM197504102921502>
- FIND. (2019). Hepatitis C & HIV R&D pipeline. Retrieved 14 November 2019, from FIND website: <https://www.finddx.org/hcv-hiv/>
- Foirry, J.-P. (2017). L'Initiative de Bamako: Quels bénéfices pour les populations africaines ? In J.-D. Rainhorn & M.-J. Burnier (Eds.), *La santé au risque du marché: Incertitudes à l'aube du XXIe siècle* (pp. 53–69). Retrieved from <http://books.openedition.org/iheid/2521>
- Fox-Rushby, J. A., & Hanson, K. (2001). Calculating and presenting disability adjusted life years (DALYs) in cost-effectiveness analysis. *Health Policy and Planning*, 16(3), 326–331. <https://doi.org/10.1093/heapol/16.3.326>
- Freiman, J. M., Tran, T. M., Schumacher, S. G., White, L. F., Ongarello, S., Cohn, J., ... Denkiner, C. M. (2016). HCV Core Antigen Testing for Diagnosis of HCV Infection: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 165(5), 345. <https://doi.org/10.7326/M16-0065>
- Gabrysch, S., & Campbell, O. M. (2009). Still too far to walk: Literature review of the determinants of delivery service use. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 9(1), 34. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-9-34>
- Ge, D., Fellay, J., Thompson, A. J., Simon, J. S., Shianna, K. V., Urban, T. J., ... Goldstein, D. B. (2009). Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*, 461(7262), 399–401. <https://doi.org/10.1038/nature08309>

- Ghebreyesus, T. A. [editor, Scheffler, R. M., & Soucat, A. L. B. (2013). *Labor market for health workers in Africa: New look at the crisis* (No. 77020; pp. 1–383). Retrieved from The World Bank website: <http://documents.worldbank.org/curated/en/305871468009988200/Labor-market-for-health-workers-in-Africa-new-look-at-the-crisis>
- Ghidinelli, M. (2019). *PAHO overview: Progress and barriers towards HBV and HCV elimination targets globally and in the Americas*. Presented at the 5th International HIV/Viral Hepatitis Co-infection Meeting, Mexico. Retrieved from [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwiL8MH1kuXkAhUixYUKHdd4DMgQFjAAegQIABAC&url=https%3A%2F%2Fwww.paho.org%2Fhq%2Findex.php%3Foption%3Dcom\\_docman%26view%3Ddownload%26category\\_slug%3Dpresentations-3840%26alias%3D49465-paho-overview-progress-and-barriers-towards-hbv-and-hcv-elimination-targets-globally-and-in-the-americas-2019%26Itemid%3D270&usg=AOvVaw0KfzS7G\\_eC32hprKeKYoE](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwiL8MH1kuXkAhUixYUKHdd4DMgQFjAAegQIABAC&url=https%3A%2F%2Fwww.paho.org%2Fhq%2Findex.php%3Foption%3Dcom_docman%26view%3Ddownload%26category_slug%3Dpresentations-3840%26alias%3D49465-paho-overview-progress-and-barriers-towards-hbv-and-hcv-elimination-targets-globally-and-in-the-americas-2019%26Itemid%3D270&usg=AOvVaw0KfzS7G_eC32hprKeKYoE)
- Gilead. (2019a). *Epclusa® Registration In The Developing World*. Retrieved from [https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/aoem-registrations/epclusa\\_registration.pdf?la=en&hash=83CDB4E0C2D7FBF3DE87E9E5F5C60BE6](https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/aoem-registrations/epclusa_registration.pdf?la=en&hash=83CDB4E0C2D7FBF3DE87E9E5F5C60BE6)
- Gilead. (2019b). *Harvoni® Registration In The Developing World*. Retrieved from [https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/aoem-registrations/harvoni\\_registration.pdf?la=en&hash=9D9E167E17132DDB1A9E9A039D630D50](https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/aoem-registrations/harvoni_registration.pdf?la=en&hash=9D9E167E17132DDB1A9E9A039D630D50)
- Gilead. (2019c). *Sovaldi® Registration In The Developing World*. Retrieved from [https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/aoem-registrations/sovaldi\\_registration.pdf?la=en&hash=A1C56DDC36C8388E5D08EC9355A0C320](https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/aoem-registrations/sovaldi_registration.pdf?la=en&hash=A1C56DDC36C8388E5D08EC9355A0C320)
- Gordon, S. C., Muir, A. J., Lim, J. K., Pearlman, B., Argo, C. K., Ramani, A., ... Reddy, K. R. (2015). Safety profile of boceprevir and telaprevir in chronic hepatitis C: Real world experience from HCV-TARGET. *Journal of Hepatology*, 62(2), 286–293. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.052>
- Grebely, J., Applegate, T. L., Cunningham, P., & Feld, J. J. (2017). Hepatitis C point-of-care diagnostics: In search of a single visit diagnosis. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 17(12), 1109–1115. <https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1400385>
- Grebely, J., Hajarizadeh, B., Lazarus, J. V., Bruneau, J., & Treloar, C. (2019). Elimination of hepatitis C virus infection among people who use drugs: Ensuring equitable access to prevention,

- treatment, and care for all. *International Journal of Drug Policy*, 72, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.07.016>
- Grebely, J., Lamoury, F. M. J., Hajarizadeh, B., Mowat, Y., Marshall, A. D., Bajis, S., ... LiveLife Study Group. (2017). Evaluation of the Xpert HCV Viral Load point-of-care assay from venepuncture-collected and finger-stick capillary whole-blood samples: A cohort study. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 2(7), 514–520. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30075-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30075-4)
- Griffiths, U. K., Legood, R., & Pitt, C. (2016). Comparison of Economic Evaluation Methods Across Low-income, Middle-income and High-income Countries: What are the Differences and Why? *Health Economics*, 25 Suppl 1, 29–41. <https://doi.org/10.1002/hec.3312>
- Grillon, C., Krishtel, P. R., Mellouk, O., Basenko, A., Freeman, J., Mendão, L., ... Morin, S. (2018). Treatment advocate tactics to expand access to antiviral therapy for HIV and viral hepatitis C in low- to high-income settings: Making sure no one is left behind. *Journal of the International AIDS Society*, 21 Suppl 2, e25060. <https://doi.org/10.1002/jia2.25060>
- Guennif, S. (2015). La licence obligatoire: Outil emblématique de la protection de la santé publique au Sud. *Revue de la régulation. Capitalisme, institutions, pouvoirs*, (17). <https://doi.org/10.4000/regulation.11248>
- Gupta, E., Agarwala, P., Kumar, G., Maiwall, R., & Sarin, S. K. (2017). Point -of -care testing (POCT) in molecular diagnostics: Performance evaluation of GeneXpert HCV RNA test in diagnosing and monitoring of HCV infection. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 88, 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.01.006>
- Gupta, N., Mbituyumuremyi, A., Kabahizi, J., Ntaganda, F., Muvunyi, C. M., Shumbusho, F., ... Grant, P. M. (2019). Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Rwanda with ledipasvir-sofosbuvir (SHARED): A single-arm trial. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 4(2), 119–126. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30382-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30382-0)
- Hasselback, L., Crawford, J., Chaluco, T., Rajagopal, S., Prosser, W., & Watson, N. (2014). Rapid diagnostic test supply chain and consumption study in Cabo Delgado, Mozambique: Estimating stock shortages and identifying drivers of stock-outs. *Malaria Journal*, 13(1), 295. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-295>
- Haudeville, B., & Bas, C. L. (2016a). L'innovation frugale, paradigme technologique naissant ou nouveau modèle d'innovation ?, Frugal Innovation: Emerging Technological Paradigm or New Model of Innovation ? *Innovations*, (51), 9–25. <https://doi.org/10.3917/inno.051.0009>

- Haudeville, B., & Bas, C. L. (2016b). L'innovation frugale: Une nouvelle opportunité pour les économies en développement ? *Mondes en développement*, n° 173(1), 11–28.
- Haudeville, B., & Wolff, D. (2016). How could standardization support the production and diffusion of frugal innovations? *Journal of Innovation Economics Management*, n°21(3), 27–37.
- HCV World CAB Report | Treatment Action Group. (n.d.). Retrieved 10 September 2018, from <http://www.treatmentactiongroup.org/content/hcv/hcv-world-cab-report>
- Health, T. L. P. (2019). LGBT: The vital fight for the right to health. *The Lancet Public Health*, 4(3), e116. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30025-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30025-8)
- Heffernan, A., Cooke, G. S., Nayagam, S., Thursz, M., & Hallett, T. B. (2019). Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C: A global mathematical model. *The Lancet*, 393(10178), 1319–1329. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32277-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32277-3)
- Hepatitis C community summit. (2017, April). *Declaration on the importance of civil society involvement to eliminate hepatitis C*.
- Hepatitis Scorecard for the WHO Africa Region Implementing the hepatitis elimination strategy. (2019). Retrieved 9 September 2019, from WHO | Regional Office for Africa website: <https://www.afro.who.int/publications/hepatitis-scorecard-who-africa-region-implementing-hepatitis-elimination-strategy>
- Hézode, C., Forestier, N., Dusheiko, G., Ferenci, P., Pol, S., Goeser, T., ... Zeuzem, S. (2009). Telaprevir and Peginterferon with or without Ribavirin for Chronic HCV Infection. *New England Journal of Medicine*, 360(18), 1839–1850. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807650>
- Hill, A., Khoo, S., Fortunak, J., Simmons, B., & Ford, N. (2014). Minimum costs for producing hepatitis C direct-acting antivirals for use in large-scale treatment access programs in developing countries. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58(7), 928–936. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu012>
- Hill, A. M., Khan, A., Nath, S., & Simmons, B. (2017). 'Diagnostic Burn-out' for Hepatitis C: When will countries run out of diagnosed people to treat with DAAs? *Hepatology*, 66, 522A-522A.
- Hill, A. M., Nath, S., & Simmons, B. (2017). The road to elimination of hepatitis C: Analysis of cures versus new infections in 91 countries. *Journal of Virus Eradication*, 3(3), 117–123.
- Hill, S. (2004). *Emerging Challenges and Opportunities in Drug Registration and Regulation in Developing Countries*. Retrieved from <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&v>

- ed=2ahUKEwj0pYm9zvbkAhVMxIUKHTFhC7MQFjACegQIBhAC&url=http%3A%2F%2Fwww.heart-resources.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2012%2F10%2FEmerging-challenges-and-opportunities-in-Drug-registration-and-regulation.pdf&usg=AOvVaw0rNJYSUaS\_-BKII\_NIJ1ps
- Hiltzik, M. (2017, October 23). Column: Gilead says drug profits must stay high to pay for 'innovation,' but 100% of its profits went to shareholders. *Los Angeles Times*. Retrieved from <https://www.latimes.com/business/hiltzik/la-fi-hiltzik-gilead-profits-20171023-story.html>
- Hossain, M. (2017). *Mapping the Frugal Innovation Phenomenon* (SSRN Scholarly Paper No. ID 3045027). Retrieved from Social Science Research Network website: <https://papers.ssrn.com/abstract=3045027>
- Houghton, M. (2009). Discovery of the hepatitis C virus. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 29 Suppl 1, 82–88. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01925.x>
- Howitt, P., Darzi, A., Yang, G.-Z., Ashrafian, H., Atun, R., Barlow, J., ... Wilson, E. (2012). Technologies for global health. *The Lancet*, 380(9840), 507–535. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61127-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61127-1)
- Huet, J.-M., Labarthe, P., & Abeille, V. (2012). Les promesses du « bas de la pyramide ». *L'Expansion Management Review*, N° 144(1), 10–21.
- Husereau, D., Drummond, M., Petrou, S., Carswell, C., Moher, D., Greenberg, D., ... CHEERS Task Force. (2013). Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 16(2), e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.02.010>
- I-MAK, (Initiative for Medicines Access and Knowledge). (2015). *The critical role of civil society in shaping the market for antiretroviral therapy and direct-acting antiretrovirals*. Retrieved from [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwid4vqO69TmAhURE8AKHTQxCV4QFjAAegQIBBAC&url=https%3A%2F%2Fhepccoalition.org%2FIMG%2Fpdf%2Freport\\_on\\_civil\\_society\\_april\\_1\\_2015\\_1-2.pdf&usg=AOvVaw0h\\_S7lxu-PZX29thvzwSNS](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwid4vqO69TmAhURE8AKHTQxCV4QFjAAegQIBBAC&url=https%3A%2F%2Fhepccoalition.org%2FIMG%2Fpdf%2Freport_on_civil_society_april_1_2015_1-2.pdf&usg=AOvVaw0h_S7lxu-PZX29thvzwSNS)
- IMF. (2018). Report for Selected Countries and Subjects. Retrieved 17 October 2018, from [https://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2018/01/weodata/weorept.aspx?sy=2016&ey=2023&scsm=1&ssd=1&sort=country&ds=.&br=1&pr1.x=65&pr1.y=2&c=622%2C722%2C662&s=NGDP\\_R%2CNGDP\\_RPCH%2CNGDP%2CNGDPD%2CPPPGDP%2CNGDP\\_D%2CNGDPRPC%2CNGDPRPPPC%2CNGDPPC%2CNGDPDPC%2CPPPPC%2CPPPSH%2CPPPEX%2CNID\\_NGDP%2C](https://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2018/01/weodata/weorept.aspx?sy=2016&ey=2023&scsm=1&ssd=1&sort=country&ds=.&br=1&pr1.x=65&pr1.y=2&c=622%2C722%2C662&s=NGDP_R%2CNGDP_RPCH%2CNGDP%2CNGDPD%2CPPPGDP%2CNGDP_D%2CNGDPRPC%2CNGDPRPPPC%2CNGDPPC%2CNGDPDPC%2CPPPPC%2CPPPSH%2CPPPEX%2CNID_NGDP%2C)

NGSD\_NGDP%2CPCPI%2CPCPIPCH%2CPCPIE%2CPCPIEPCH%2CTM\_RPCH%2CTMG\_RPCH%2CTX\_RPCH%2CTXG\_RPCH%2CLP%2CGGR%2CGGR\_NGDP%2CGGX%2CGGX\_NGDP%2CGGXCNL%2CGGXCNL\_NGDP%2CGGSB%2CGGXONLB%2CGGXONLB\_NGDP%2CGGXWDN%2CGGXWDN\_NGDP%2CGGXWDG%2CGGXWDG\_NGDP%2CNGDP\_FY%2CBCA%2CBCA\_NGDPD&grp=0&a  
=

INED. (2019). Enquête démographique. Retrieved 26 December 2019, from Institut national d'études démographiques website: <https://www.ined.fr/fr/lexique/enquete-demographique/>

Iyengar, S., Tay-Teo, K., Vogler, S., Beyer, P., Wiktor, S., de Joncheere, K., & Hill, S. (2016). Prices, Costs, and Affordability of New Medicines for Hepatitis C in 30 Countries: An Economic Analysis. *PLoS Medicine*, 13(5), e1002032. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002032>

Joseph, G., Silva, I. C. M. da, Barros, A. J. D., & Victora, C. G. (2018). Socioeconomic inequalities in access to skilled birth attendance among urban and rural women in low-income and middle-income countries. *BMJ Global Health*, 3(6), e000898. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-000898>

Jülicher, P., & Galli, C. (2018). Identifying cost-effective screening algorithms for active hepatitis C virus infections in a high prevalence setting. *Journal of Medical Economics*, 21(1), 1–10. <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1369983>

Junquera-Varela, R. F., Verhoeven, M., Shukla, G. P., Haven, B. J., Awasthi, R., & Moreno-Dodson, B. (2017). *Strengthening domestic resource mobilization: Moving from theory to practice in low- and middle-income countries* (No. 116658; pp. 1–147). Retrieved from The World Bank website: <http://documents.worldbank.org/curated/en/970941498201633115/Strengthening-domestic-resource-mobilization-moving-from-theory-to-practice-in-low-and-middle-income-countries>

Kameda, K. (2019). The Introduction of Nucleic Acid Tests (NAT) for Blood Screening in the Brazilian Public Healthcare System: Negotiating and Assembling Technologies for the Nationalization of 'NAT Brasileiro' (2005–2013). In M. Cassier & M. Correa (Eds.), *Health Innovation and Social Justice in Brazil* (pp. 91–107). [https://doi.org/10.1007/978-3-319-76834-2\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-76834-2_4)

Karnani, A. (2007). The Mirage of Marketing to the Bottom of the Pyramid: How the Private Sector Can Help Alleviate Poverty. *California Management Review*, 49(4), 90–111. <https://doi.org/10.2307/41166407>

- Karra, M., Fink, G., & Canning, D. (2017). Facility distance and child mortality: A multi-country study of health facility access, service utilization, and child health outcomes. *International Journal of Epidemiology*, 46(3), 817–826. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw062>
- Ketata, I., Sofka, W., & Grimpe, C. (2015). The role of internal capabilities and firms' environment for sustainable innovation: Evidence for Germany. *R&D Management*, 45(1), 60–75. <https://doi.org/10.1111/radm.12052>
- Khonelidze, I., Gamkrelidze, A., Lagvilava, M., Danelia, M., Stvilia, K., Ruadze, E., ... Kobalia, A. (2019). PS-071-Piloting of integrated HCV, TB and HIV screening model at primary care level in Georgia. *Journal of Hepatology*, 70(1), e42–e43. [https://doi.org/10.1016/S0618-8278\(19\)30077-5](https://doi.org/10.1016/S0618-8278(19)30077-5)
- Khuroo, M. S., Khuroo, N. S., & Khuroo, M. S. (2015). Diagnostic accuracy of point-of-care tests for hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 10(3), e0121450. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121450>
- Kickbusch, I. (2015). The political determinants of health—10 years on. *BMJ*, 350, h81. <https://doi.org/10.1136/bmj.h81>
- Kieny, M.-P., Evans, T. G., Scarpetta, S., Kelley, E. T., Klazinga, N., Forde, I., ... Donaldson, L. (2018). *Delivering quality health services: A global imperative for universal health coverage* (No. 127816; pp. 1–100). Retrieved from The World Bank website: <http://documents.worldbank.org/curated/en/482771530290792652/Delivering-quality-health-services-a-global-imperative-for-universal-health-coverage>
- Knorringer, P., I, P., Leliveld, A., & van Beers, C. P. (2016). Frugal Innovation and development: Aides or adversaries? *European Journal of Development Research*, 28(2). <https://doi.org/10.1057/ejdr.2016.3>
- Knowlton, L. M., Banguti, P., Chackungal, S., Chanthasiri, T., Chao, T. E., Dahn, B., ... Weiser, T. G. (2017). A geospatial evaluation of timely access to surgical care in seven countries. *Bulletin of the World Health Organization*, 95(6), 437–444. <https://doi.org/10.2471/BLT.16.175885>
- Korir, G., & Prakash, M. (2015). Punch card programmable microfluidics. *PloS One*, 10(3), e0115993. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115993>
- Kruk, M. E., Gage, A. D., Arsenault, C., Jordan, K., Leslie, H. H., Roder-DeWan, S., ... Pate, M. (2018). High-quality health systems in the Sustainable Development Goals era: Time for a revolution. *The Lancet Global Health*, 6(11), e1196–e1252. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30386-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30386-3)

- Kuehn, B. M. (2007). Global Shortage of Health Workers, Brain Drain Stress Developing Countries. *JAMA*, 298(16), 1853–1855. <https://doi.org/10.1001/jama.298.16.1853>
- Lachenal, G. (2011). Quand la médecine coloniale laisse des traces. *Les Tribunes de la sante*, n° 33(4), 59–66.
- Lacombe, K., Moh, R., Chazallon, C., Sylla, B., Lemoine, M., Kouanfack, C., ... Attia, A. (2018). *Treatment of chronic hepatitis C GT1, 2, 4 in Africa: Final results of ANRS TAC trial*. Presented at the CROI conference, Boston, Massachussets, USA. Retrieved from <http://www.croiconference.org/sessions/treatment-chronic-hepatitis-c-gt124-africa-final-results-anrs-tac-trial>
- Lal, A., Moodie, M., Peeters, A., & Carter, R. (2018). Inclusion of equity in economic analyses of public health policies: Systematic review and future directions. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 42(2), 207–213. <https://doi.org/10.1111/1753-6405.12709>
- Lamoury, F. M. J., Hajarizadeh, B., Soker, A., Martinez, D., Quek, C., Cunningham, P., ... Applegate, T. L. (2018). Evaluation of a Hepatitis C Virus Core Antigen Assay in Plasma and Dried Blood Spot Samples. *The Journal of Molecular Diagnostics: JMD*, 20(5), 621–627. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2018.05.010>
- Lamoury, F. M. J., Soker, A., Martinez, D., Hajarizadeh, B., Cunningham, E. B., Cunningham, P., ... Applegate, T. L. (2017). Hepatitis C virus core antigen: A simplified treatment monitoring tool, including for post-treatment relapse. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 92, 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.05.007>
- Lange, B., Cohn, J., Roberts, T., Camp, J., Chauffour, J., Gummadi, N., ... Denking, C. M. (2017). Diagnostic accuracy of serological diagnosis of hepatitis C and B using dried blood spot samples (DBS): Two systematic reviews and meta-analyses. *BMC Infectious Diseases*, 17(Suppl 1), 700. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2777-y>
- Lange, B., Roberts, T., Cohn, J., Greenman, J., Camp, J., Ishizaki, A., ... Easterbrook, P. (2017). Diagnostic accuracy of detection and quantification of HBV-DNA and HCV-RNA using dried blood spot (DBS) samples—A systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 17(Suppl 1), 693. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2776-z>
- Lantenois, C., & Coriat, B. (2014). La « préqualification » OMS: Origines, déploiement et impacts sur la disponibilité des antirétroviraux dans les pays du Sud. *Sciences sociales et sante*, Vol. 32(1), 71–99.

- Lazarus, J. V., Safreed-Harmon, K., Thursz, M. R., Dillon, J. F., El-Sayed, M. H., Elsharkawy, A. M., ... Colombo, M. (2018). The Micro-Elimination Approach to Eliminating Hepatitis C: Strategic and Operational Considerations. *Seminars in Liver Disease*, 38(3), 181–192. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1666841>
- Leech, A. A., Kim, D. D., Cohen, J. T., & Neumann, P. J. (2018). Use and Misuse of Cost-Effectiveness Analysis Thresholds in Low- and Middle-Income Countries: Trends in Cost-per-DALY Studies. *Value in Health*, 21(7), 759–761. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.016>
- Lindlau, D. (2018, July 20). Communiqué—Coalition PLUS lance sa campagne contre la guerre aux drogues. Retrieved 8 November 2019, from Coalition PLUS website: <http://www.coalitionplus.org/coalition-plus-lance-sa-campagne-contre-la-guerre-aux-drogues/>
- Llibre, A., Shimakawa, Y., Mottez, E., Ainsworth, S., Buivan, T.-P., Firth, R., ... Duffy, D. (2018). Development and clinical validation of the Genedrive point-of-care test for qualitative detection of hepatitis C virus. *Gut*, 67(11), 2017–2024. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315783>
- Lomas, J., Claxton, K., Martin, S., & Soares, M. (2018). Resolving the ‘Cost-Effective but Unaffordable’ Paradox: Estimating the Health Opportunity Costs of Nonmarginal Budget Impacts. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 21(3), 266–275. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.10.006>
- Macarayan, E. K., Gage, A. D., Doubova, S. V., Guanais, F., Lemango, E. T., Ndiaye, Y., ... Kruk, M. E. (2018). Assessment of quality of primary care with facility surveys: A descriptive analysis in ten low-income and middle-income countries. *The Lancet Global Health*, 6(11), e1176–e1185. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30440-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30440-6)
- Mahoney, R. T. (2011). Product Development Partnerships: Case studies of a new mechanism for health technology innovation. *Health Research Policy and Systems*, 9, 33. <https://doi.org/10.1186/1478-4505-9-33>
- Makoni, M. (2019). New scorecard reveals Africa’s hepatitis cost. *The Lancet*, 393(10191), 2577. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31508-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31508-9)
- Malkin, R. A. (2007). Design of health care technologies for the developing world. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 9, 567–587. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151913>

- Marseille, E., Larson, B., Kazi, D. S., Kahn, J. G., & Rosen, S. (2015). Thresholds for the cost–effectiveness of interventions: Alternative approaches. *Bulletin of the World Health Organization*, *93*(2), 118–124. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.138206>
- Marshall, A. D., Cunningham, E. B., Nielsen, S., Aghemo, A., Alho, H., Backmund, M., ... International Network on Hepatitis in Substance Users (INHSU). (2018). Restrictions for reimbursement of interferon-free direct-acting antiviral drugs for HCV infection in Europe. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, *3*(2), 125–133. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30284-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30284-4)
- McHugh, M. P., Wu, A. H. B., Chevaliez, S., Pawlotsky, J. M., Hallin, M., & Templeton, K. E. (2017). Multicenter Evaluation of the Cepheid Xpert Hepatitis C Virus Viral Load Assay. *Journal of Clinical Microbiology*, *55*(5), 1550–1556. <https://doi.org/10.1128/JCM.02460-16>
- McNerney, R. (2015). Diagnostics for Developing Countries. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *5*(2), 200–209. <https://doi.org/10.3390/diagnostics5020200>
- Meagher, K. (2018). Cannibalizing the Informal Economy: Frugal Innovation and Economic Inclusion in Africa. *The European Journal of Development Research*, *30*(1), 17–33. <https://doi.org/10.1057/s41287-017-0113-4>
- Meara, J. G., Leather, A. J. M., Hagander, L., Alkire, B. C., Alonso, N., Ameh, E. A., ... Yip, W. (2015). Global Surgery 2030: Evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *The Lancet*, *386*(9993), 569–624. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60160-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60160-X)
- Meda, N., Tuillon, E., Kania, D., Tiendrebeogo, A., Pisoni, A., Zida, S., ... Dujols, P. (2018). Hepatitis B and C virus seroprevalence, Burkina Faso: A cross-sectional study. *Bulletin of the World Health Organization*, *96*(11), 750–759. <https://doi.org/10.2471/BLT.18.208603>
- Médecins Sans Frontières. (2016). *Untangling the Web of Antiretroviral Price Reductions*. Retrieved from <https://www.msf.org/hiv-report-shows-price-older-drugs-decreasing-salvage-regimens-18-times-more-expensive-first-line>
- Médecins Sans Frontières. (2017). *Report: Putting HIV and HCV to the Test*. Retrieved from <https://www.msfaccess.org/HIV-HCV-diagnostic-product-guide-2015>
- Medicines, Law & Policy. (2019). Retrieved 30 September 2019, from <http://tripsflexibilities.medicineslawandpolicy.org/>
- Medicines Patent Pool. (2019, June). *Update on progress of MPP sublicensees*. Retrieved from <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwiow>

ZS5zvPkAhV5AGMBHRhBCoUQFjAAegQIAhAC&url=https%3A%2F%2Fmedicinespatentpool.org%2Fuploads%2F2019%2F06%2FMPP-update-on-activities-for-access-June-2019.pdf&usg=AOvVaw3XKH-tcZUKXvVUP7E74vz5

Meessen, B., & Damme, W. V. (2005). Systèmes de santé des pays à faible revenu: Vers une révision des configurations institutionnelles ? *Mondes en développement*, no 131(3), 59–73.

Micallef, J. M., Kaldor, J. M., & Dore, G. J. (2006). Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: A systematic review of longitudinal studies. *Journal of Viral Hepatitis*, 13(1), 34–41. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2005.00651.x>

Mills, A., Rasheed, F., & Tollman, S. (2006). Strengthening Health Systems. In D. T. Jamison, J. G. Breman, A. R. Measham, G. Alleyne, M. Claeson, D. B. Evans, ... P. Musgrove (Eds.), *Disease Control Priorities in Developing Countries* (2nd ed.). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11747/>

Mohamed, Z., Mbwambo, J., Shimakawa, Y., Poiteau, L., Chevaliez, S., Pawlotsky, J.-M., ... Lemoine, M. (2017). Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification using serum samples and dried blood spots in people who inject drugs in Dar-es-Salaam, Tanzania. *Journal of the International AIDS Society*, 20(1), 21856. <https://doi.org/10.7448/IAS.20.1.21856>

Molbio Diagnostics. (2019, October). *Announcement: New Launch: Truenat™ HCV Chip-based real time PCR Test for Hepatitis C Virus*. Retrieved from [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiizLr8vNPIAhUrxoUKHe-hBmcQFjABegQIBBAC&url=http%3A%2F%2Fwww.molbiodiagnostics.com%2Fuploads%2Flaunch%2F2\\_launch\\_220191005.170949.pdf&usg=AOvVaw2oBwKagYDxdxVdGAC0IMfG](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiizLr8vNPIAhUrxoUKHe-hBmcQFjABegQIBBAC&url=http%3A%2F%2Fwww.molbiodiagnostics.com%2Fuploads%2Flaunch%2F2_launch_220191005.170949.pdf&usg=AOvVaw2oBwKagYDxdxVdGAC0IMfG)

Mora, N., Adams, W. H., Kliethermes, S., Dugas, L., Balasubramanian, N., Sandhu, J., ... Layden, J. E. (2016). A Synthesis of Hepatitis C prevalence estimates in Sub-Saharan Africa: 2000-2013. *BMC Infectious Diseases*, 16(1), 283. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1584-1>

Morano, J. P., Zelenev, A., Lombard, A., Marcus, R., Gibson, B. A., & Altice, F. L. (2014). Strategies for hepatitis C testing and linkage to care for vulnerable populations: Point-of-care and standard HCV testing in a mobile medical clinic. *Journal of Community Health*, 39(5), 922–934. <https://doi.org/10.1007/s10900-014-9932-9>

Morawczynski, O. (2009). Exploring the usage and impact of “transformational” mobile financial services: The case of M-PESA in Kenya. *Journal of Eastern African Studies*, 3(3), 509–525. <https://doi.org/10.1080/17531050903273768>

- Muntaner, C., Borrell, C., Ng, E., Chung, H., Espelt, A., Rodriguez-Sanz, M., ... O'Campo, P. (2011). Politics, welfare regimes, and population health: Controversies and evidence. *Sociology of Health & Illness*, 33(6), 946–964. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9566.2011.01339.x>
- Muzembo, B. A., Mbendi, N. C., & Nakayama, S. F. (2017). Systematic review with meta-analysis: Performance of dried blood spots for hepatitis C antibodies detection. *Public Health*, 153, 128–136. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.08.008>
- Ndomondo-Sigonda, M., Miot, J., Naidoo, S., Dodoo, A., & Kaale, E. (2017). Medicines Regulation in Africa: Current State and Opportunities. *Pharmaceutical Medicine*, 31(6), 383–397. <https://doi.org/10.1007/s40290-017-0210-x>
- Nerrienet, E., Pouillot, R., Lachenal, G., Njouom, R., Mfoupouendoun, J., Bilong, C., ... Ayouba, A. (2005). Hepatitis C virus infection in cameroon: A cohort-effect. *Journal of Medical Virology*, 76(2), 208–214. <https://doi.org/10.1002/jmv.20343>
- Newall, A. T., Jit, M., & Hutubessy, R. (2014). Are current cost-effectiveness thresholds for low- and middle-income countries useful? Examples from the world of vaccines. *PharmacoEconomics*, 32(6), 525–531. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0162-x>
- Njouom, R., Siffert, I., Texier, G., Lachenal, G., Tejiokem, M. C., Pépin, J., & Fontanet, A. (2018). The burden of hepatitis C virus in Cameroon: Spatial epidemiology and historical perspective. *Journal of Viral Hepatitis*, 25(8), 959–968. <https://doi.org/10.1111/jvh.12894>
- OECD, & UN. (2013). *World migration in figures*.
- OMS. (2019). L'OMS appelle les pays à investir dans l'élimination de l'hépatite. Retrieved 9 November 2019, from <https://www.who.int/fr/news-room/detail/26-07-2019-who-urges-countries-to-invest-in-eliminating-hepatitis>
- O'Neill, K., Takane, M., Sheffel, A., Abou-Zahr, C., & Boerma, T. (2013). Monitoring service delivery for universal health coverage: The Service Availability and Readiness Assessment. *Bulletin of the World Health Organization*, 91(12), 923–931. <https://doi.org/10.2471/BLT.12.116798>
- Pansera, M. (2018). Frugal or Fair? The Unfulfilled Promises of Frugal Innovation. *Technology Innovation Management Review*, 8(4), 6–13. <https://doi.org/10.22215/timreview/1148>
- Pardee, K., Green, A. A., Takahashi, M. K., Braff, D., Lambert, G., Lee, J. W., ... Collins, J. J. (2016). Rapid, Low-Cost Detection of Zika Virus Using Programmable Biomolecular Components. *Cell*, 165(5), 1255–1266. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.059>

- Pawlotsky, J.-M. (2003). Hepatitis C virus genetic variability: Pathogenic and clinical implications. *Clinics in Liver Disease*, 7(1), 45–66. [https://doi.org/10.1016/S1089-3261\(02\)00065-X](https://doi.org/10.1016/S1089-3261(02)00065-X)
- Pawlotsky, J.-M. (2016). Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. *Gastroenterology*, 151(1), 70–86. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.04.003>
- Pearson, S. D. (2018). The ICER Value Framework: Integrating Cost Effectiveness and Affordability in the Assessment of Health Care Value. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 21(3), 258–265. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.017>
- Perrot, F. (2010). Vers la construction des marchés au bas de la pyramide. *Revue française de gestion*, n° 208-209(9), 45–61.
- Perry, L., & Malkin, R. (2011). Effectiveness of medical equipment donations to improve health systems: How much medical equipment is broken in the developing world? *Medical & Biological Engineering & Computing*, 49(7), 719–722. <https://doi.org/10.1007/s11517-011-0786-3>
- Peša, I. (2018). The Developmental Potential of Frugal Innovation among Mobile Money Agents in Kitwe, Zambia. *The European Journal of Development Research*, 30(1), 49–65.
- Peters, D. H., Garg, A., Bloom, G., Walker, D. G., Brieger, W. R., & Rahman, M. H. (2008). Poverty and Access to Health Care in Developing Countries. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1136(1), 161–171. <https://doi.org/10.1196/annals.1425.011>
- Pettitt, D., & Raza, S. (2016). The Limitations of QALY: A Literature Review. *Journal of Stem Cell Research & Therapy*, 06(04). <https://doi.org/10.4172/2157-7633.1000334>
- Pitt, C., Goodman, C., & Hanson, K. (2016). Economic Evaluation in Global Perspective: A Bibliometric Analysis of the Recent Literature. *Health Economics*, 25 Suppl 1, 9–28. <https://doi.org/10.1002/hec.3305>
- Polaris Observatory HCV Collaborators. (2017). Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 2(3), 161–176. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30181-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30181-9)
- Popping, S., Bade, D., Boucher, C., van der Valk, M., El-Sayed, M., Sigurour, O., ... Ward, J. (2019). The global campaign to eliminate HBV and HCV infection: International Viral Hepatitis Elimination Meeting and core indicators for development towards the 2030 elimination goals. *Journal of Virus Eradication*, 5(1), 60–66.

- Prime, M., Attaelmanan, I., Imbuldeniya, A., Harris, M., Darzi, A., & Bhatti, Y. (2018). From Malawi to Middlesex: The case of the Arbutus Drill Cover System as an example of the cost-saving potential of frugal innovations for the UK NHS. *BMJ Innovations*, 4(2), 103–110. <https://doi.org/10.1136/bmjinnov-2017-000233>
- Radjou, N., Prahbu, J., & Ahuja, S. (2013). *L'innovation Jugaad: Redevenons ingénieurs !* (Éditions Diateino). Retrieved from <https://www.diateino.com/fr/83-l-innovation-jugaad.html>
- Rao, K. D., Ramani, S., Hazarika, I., & George, S. (2014). When do vertical programmes strengthen health systems? A comparative assessment of disease-specific interventions in India. *Health Policy and Planning*, 29(4), 495–505. <https://doi.org/10.1093/heapol/czt035>
- Razavi, H., Sanchez, Y., Pangerl, A., & Cornberg, M. (2019). Global timing of hepatitis C virus elimination: Estimating the year countries will achieve the World Health Organization elimination targets. *Journal of Hepatology*, 70, E748–E748.
- Reed Johnson, F. (2009). Editorial: Moving the QALY forward or just stuck in traffic? *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 12 Suppl 1, S38-39. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00521.x>
- Research, C. for B. E. and. (2019). Regulatory Harmonization and Convergence. FDA. Retrieved from <http://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/international-activities/regulatory-harmonization-and-convergence>
- Ridde, V., & Girard, J.-E. (2004). Douze ans après l'initiative de Bamako: Constats et implications politiques pour l'équité d'accès aux services de santé des indigents africains. *Sante Publique*, Vol. 16(1), 37–51.
- Riou, J., Aït Ahmed, M., Blake, A., Vozlinsky, S., Brichler, S., Eholié, S., ... HCV epidemiology in Africa group. (2016). Hepatitis C virus seroprevalence in adults in Africa: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Viral Hepatitis*, 23(4), 244–255. <https://doi.org/10.1111/jvh.12481>
- Robinson, L. A., Hammitt, J. K., Chang, A. Y., & Resch, S. (2017a). Understanding and improving the one and three times GDP per capita cost-effectiveness thresholds. *Health Policy and Planning*, 32(1), 141–145. <https://doi.org/10.1093/heapol/czw096>
- Robinson, L. A., Hammitt, J. K., Chang, A. Y., & Resch, S. (2017b). Understanding and improving the one and three times GDP per capita cost-effectiveness thresholds. *Health Policy and Planning*, 32(1), 141–145. <https://doi.org/10.1093/heapol/czw096>
- Rosca, E., Reedy, J., & Bendul, J. C. (2018). Does Frugal Innovation Enable Sustainable Development? A Systematic Literature Review. *The European Journal of Development Research*, 30(1), 136–157.

- Roy, V., & King, L. (2016). Betting on hepatitis C: How financial speculation in drug development influences access to medicines. *BMJ*, *354*, i3718. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3718>
- Rutstein, S. E., Price, J. T., Rosenberg, N. E., Rennie, S. M., Biddle, A. K., & Miller, W. C. (2017). Hidden Costs: The ethics of cost-effectiveness analyses for health interventions in resource-limited settings. *Global Public Health*, *12*(10), 1269–1281. <https://doi.org/10.1080/17441692.2016.1178319>
- Sarrazin, C., Kieffer, T. L., Bartels, D., Hanzelka, B., Müh, U., Welker, M., ... Kwong, A. D. (2007). Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology*, *132*(5), 1767–1777. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.02.037>
- Sayed, S., Cherniak, W., Lawler, M., Tan, S. Y., El Sadr, W., Wolf, N., ... Fleming, K. A. (2018). Improving pathology and laboratory medicine in low-income and middle-income countries: Roadmap to solutions. *Lancet (London, England)*, *391*(10133), 1939–1952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30459-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30459-8)
- Schalasta, G., Speicher, A., Börner, A., & Enders, M. (2016). Performance of the New Aptima HCV Quant Dx Assay in Comparison to the Cobas TaqMan HCV2 Test for Use with the High Pure System in Detection and Quantification of Hepatitis C Virus RNA in Plasma or Serum. *Journal of Clinical Microbiology*, *54*(4), 1101. <https://doi.org/10.1128/JCM.03236-15>
- Scheil-Adlung, X. (2015). *Global evidence on inequities in rural health protection. New data on rural deficits in health coverage for 174 countries* [Working paper]. Retrieved from [http://www.ilo.org/secsoc/information-resources/publications-and-tools/Workingpapers/WCMS\\_383890/lang--en/index.htm](http://www.ilo.org/secsoc/information-resources/publications-and-tools/Workingpapers/WCMS_383890/lang--en/index.htm)
- Seme, K., Poljak, M., Babic, D. Z., Mocilnik, T., & Vince, A. (2005). The role of core antigen detection in management of hepatitis C: A critical review. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, *32*(2), 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.10.005>
- Shillcutt, S. D., Walker, D. G., Goodman, C. A., & Mills, A. J. (2009). Cost effectiveness in low- and middle-income countries: A review of the debates surrounding decision rules. *Pharmacoeconomics*, *27*(11), 903–917. <https://doi.org/10.2165/10899580-000000000-00000>
- Shimakawa, Y., Pourette, D., Bainilago, L., Enel, C., Sombié, R., Rado, R., ... Giles-Vernick, T. (2017). Improving communication about viral hepatitis in Africa. *The Lancet. Infectious Diseases*, *17*(7), 688–689. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30339-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30339-0)

- Smith, S., Harmanci, H., Hutin, Y., Hess, S., Bulterys, M., Peck, R., ... Hutchinson, S. (2019). Global progress on the elimination of viral hepatitis as a major public health threat: An analysis of WHO Member State responses 2017. *JHEP Reports*, 1(2), 81–89. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.04.002>
- Sonderup, M. W., Afihene, M., Ally, R., Apica, B., Awuku, Y., Cunha, L., ... Gastroenterology and Hepatology Association of sub-Saharan Africa (GHASSA). (2017). Hepatitis C in sub-Saharan Africa: The current status and recommendations for achieving elimination by 2030. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 2(12), 910–919. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30249-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30249-2)
- Soulier, A., Poiteau, L., Rosa, I., Hézode, C., Roudot-Thoraval, F., Pawlotsky, J.-M., & Chevaliez, S. (2016). Dried Blood Spots: A Tool to Ensure Broad Access to Hepatitis C Screening, Diagnosis, and Treatment Monitoring. *The Journal of Infectious Diseases*, 213(7), 1087–1095. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv423>
- Stenberg, K., Hanssen, O., Edejer, T. T.-T., Bertram, M., Brindley, C., Meshreky, A., ... Soucat, A. (2017). Financing transformative health systems towards achievement of the health Sustainable Development Goals: A model for projected resource needs in 67 low-income and middle-income countries. *The Lancet. Global Health*, 5(9), e875–e887. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30263-2)
- Stöver, H., Meroueh, F., Marco, A., Keppler, K., Saiz de la Hoya, P., Littlewood, R., ... Somaini, L. (2019). Offering HCV treatment to prisoners is an important opportunity: Key principles based on policy and practice assessment in Europe. *BMC Public Health*, 19. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6357-x>
- Susser, S., Welsch, C., Wang, Y., Zettler, M., Domingues, F. S., Karey, U., ... Sarrazin, C. (2009). Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus–infected patients. *Hepatology*, 50(6), 1709–1718. <https://doi.org/10.1002/hep.23192>
- ‘t Hoen, E. F., Veraldi, J., Toebes, B., & Hogerzeil, H. V. (2018). Medicine procurement and the use of flexibilities in the Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights, 2001–2016. *Bulletin of the World Health Organization*, 96(3), 185–193. <https://doi.org/10.2471/BLT.17.199364>
- Tang, W., Chen, W., Amini, A., Boeras, D., Falconer, J., Kelly, H., ... Easterbrook, P. (2017). Diagnostic accuracy of tests to detect Hepatitis C antibody: A meta-analysis and review of the literature. *BMC Infectious Diseases*, 17(Suppl 1), 695. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2773-2>

- Tegegne, T. K., Chojenta, C., Loxton, D., Smith, R., & Kibret, K. T. (2018). The impact of geographic access on institutional delivery care use in low and middle-income countries: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, *13*(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203130>
- The Economist. (2010). First break all the rules. *The Economist*. Retrieved from <https://www.economist.com/special-report/2010/04/17/first-break-all-the-rules>
- Tizio, S., & Flori, Y.-A. (1997). L'initiative de Bamako: Santé pour tous ou maladie pour chacun ? *Revue Tiers Monde*, *38*(152), 837–858. <https://doi.org/10.3406/tiers.1997.5199>
- Tordrup, D., Hutin, Y., Stenberg, K., Lauer, J. A., Hutton, D. W., Toy, M., ... Hirschall, G. (2019). Additional resource needs for viral hepatitis elimination through universal health coverage: Projections in 67 low-income and middle-income countries, 2016–30. *The Lancet Global Health*, *7*(9), e1180–e1188. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30272-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30272-4)
- Treatment Action Group. (2017). *FORGING A PATH TO HCV ELIMINATION: SIMPLER TESTS AND AFFORDABLE GENERICS. Report of the World Community Advisory Board on HCV Generics and Diagnostics 18-20 July 2017, Bangkok, Thailand*. Retrieved from <http://www.treatmentactiongroup.org/content/hcv/hcv-world-cab-report>
- Tsukiyama-Kohara, K., & Kohara, M. (2017). Hepatitis C Virus: Viral Quasispecies and Genotypes. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(1). <https://doi.org/10.3390/ijms19010023>
- UNICEF, OMS, & International Conference on Primary Health Care. (1978, September 6). Déclaration d'Alma-Ata sur les soins de santé primaires. Retrieved 5 November 2019, from OMS website: [https://www.who.int/topics/primary\\_health\\_care/alma\\_ata\\_declaration/fr/](https://www.who.int/topics/primary_health_care/alma_ata_declaration/fr/)
- UNITAID. (2015). *Hepatitis C Diagnostics Technology Landscape—1st edition*.
- UNITAID. (2017). *Technology and Market Landscape for Hepatitis C Medicines*. Retrieved from <https://unitaid.org/news-blog/unitaid-publishes-technology-market-landscape-hepatitis-c-medicines/>
- United Nations. (2018). World Population Prospects. Retrieved 17 October 2018, from <https://population.un.org/wpp/DataQuery/>
- Vallejo-Torres, L., García-Lorenzo, B., Castilla, I., Valcárcel-Nazco, C., García-Pérez, L., Linertová, R., ... Serrano-Aguilar, P. (2016). On the Estimation of the Cost-Effectiveness Threshold: Why, What, How? *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, *19*(5), 558–566. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.02.020>

- Vázquez-Morón, S., Jiménez, B. A., Jiménez-Sousa, M. A., Bellón, J. M., Ryan, P., & Resino, S. (2019). Evaluation of the diagnostic accuracy of laboratory-based screening for hepatitis C in dried blood spot samples: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, *9*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41139-8>
- Wade, A. J., Veronese, V., Hellard, M. E., & Doyle, J. S. (2016). A systematic review of community based hepatitis C treatment. *BMC Infectious Diseases*, *16*. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1548-5>
- Wagstaff, A., Flores, G., Smitz, M.-F., Hsu, J., Chepynoga, K., & Eozenou, P. (2018). Progress on impoverishing health spending in 122 countries: A retrospective observational study. *The Lancet Global Health*, *6*(2), e180–e192. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30486-2](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30486-2)
- Wakita, T., Pietschmann, T., Kato, T., Date, T., Miyamoto, M., Zhao, Z., ... Liang, T. J. (2005). Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nature Medicine*, *11*(7), 791–796. <https://doi.org/10.1038/nm1268>
- Wei, L., Lim, S. G., Xie, Q., Vãn, K. N., Piratvisuth, T., Huang, Y., ... Jia, J. (2019). Sofosbuvir-velpatasvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection in Asia: A single-arm, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, *4*(2), 127–134. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30343-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30343-1)
- Werner, C. R., Franz, C., Egetemeyr, D. P., Beck, R., Malek, N. P., Lauer, U. M., & Berg, C. P. (2015). First-generation protease inhibitor-triple therapy: SVR 24, safety, and predictors of response in a large single center cohort. *Virology Journal*, *12*, 37. <https://doi.org/10.1186/s12985-015-0261-0>
- Westbrook, R. H., & Dusheiko, G. (2014). Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology*, *61*(1), S58–S68. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.012>
- WHO. (2008). *The World Health Report 2008—Primary Health Care (Now More Than Ever)*. Retrieved from <https://www.who.int/whr/2008/en/>
- WHO. (2011). *Increasing access to diagnostics through technology transfer and local production*. Retrieved from [https://www.who.int/phi/publications/local\\_production\\_diagnostics/en/](https://www.who.int/phi/publications/local_production_diagnostics/en/)
- WHO. (2012). T3: Test. Treat. Track initiative. Retrieved 14 November 2019, from WHO website: [http://www.who.int/malaria/areas/test\\_treat\\_track/en/](http://www.who.int/malaria/areas/test_treat_track/en/)
- WHO. (2015a). Global Health Observatory | Domestic general government health expenditure (GGHE-D) as percentage of gross domestic product (GDP) (%)—Data by country. Retrieved 18 October

- 2018, from WHO website:  
<http://apps.who.int/gho/data/node.main.GHEDGGHEDGDPSHA2011?lang=en>
- WHO. (2015b). *Global tuberculosis report 2015*. Retrieved from  
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/191102>
- WHO. (2016). *Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021*. Retrieved from  
<http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>
- WHO. (2017a). Global hepatitis report. Retrieved 3 August 2017, from WHO website:  
<http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
- WHO. (2017b). *Global hepatitis report, Web Annex B, WHO estimates of the prevalence and incidence of hepatitis C virus infection by WHO region, 2015*. Retrieved from  
<http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
- WHO. (2017c). Guidelines on hepatitis B and C testing. Retrieved 25 September 2017, from  
<http://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/>
- WHO. (2017d). *New perspectives on global health spending for universal health coverage*. Retrieved from  
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/259632>
- WHO. (2017e). *Tracking universal health coverage: 2017 Global Monitoring Report*. Retrieved from  
[http://www.who.int/healthinfo/universal\\_health\\_coverage/report/2017/en/](http://www.who.int/healthinfo/universal_health_coverage/report/2017/en/)
- WHO. (2018a). *Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection*. Retrieved from <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/>
- WHO. (2018b). *Progress report on access to hepatitis C treatment*. Retrieved from  
<http://www.who.int/hepatitis/publications/hep-c-access-report-2018/en/>
- WHO. (2018c). *Public Spending on Health: A Closer Look at Global Trends*. Retrieved from  
[https://www.who.int/health\\_financing/documents/health-expenditure-report-2018/en/](https://www.who.int/health_financing/documents/health-expenditure-report-2018/en/)
- WHO. (2019a). Medicines/Finished Pharmaceutical Products. Prequalification of Medicines Programme. Retrieved 28 September 2019, from  
[https://extranet.who.int/prequal/content/prequalified-lists/medicines?label=&field\\_medicine\\_applicant=&field\\_medicine\\_fpp\\_site\\_value=&search\\_api\\_aggregation\\_1=&field\\_medicine\\_pq\\_date%5Bdate%5D=&field\\_medicine\\_pq\\_date\\_1%5Bdate%5D=&field\\_therapeutic\\_area=40&field\\_medicine\\_status=Prequalified&field\\_basis\\_of\\_listing=43](https://extranet.who.int/prequal/content/prequalified-lists/medicines?label=&field_medicine_applicant=&field_medicine_fpp_site_value=&search_api_aggregation_1=&field_medicine_pq_date%5Bdate%5D=&field_medicine_pq_date_1%5Bdate%5D=&field_therapeutic_area=40&field_medicine_status=Prequalified&field_basis_of_listing=43)

- WHO. (2019b). World Health Statistics 2019: Monitoring health for the SDGs. Retrieved 8 November 2019, from [https://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2019/en/](https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2019/en/)
- WHO. (2019c). Access to hepatitis C testing and treatment for people who inject drugs and people in prisons—A global perspective. Retrieved 9 September 2019, from WHO website: <http://www.who.int/hepatitis/publications/idu-prison-access-hepatitis-c/en/>
- Wilkinson, T., Sculpher, M. J., Claxton, K., Revill, P., Briggs, A., Cairns, J. A., ... Walker, D. G. (2016). The International Decision Support Initiative Reference Case for Economic Evaluation: An Aid to Thought. *Value in Health, 19*(8), 921–928. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.04.015>
- Wilson, M. L., Atun, R., DeStigter, K., Flanigan, J., Fleming, K. A., Horton, S., ... Sayed, S. (2019). The Lancet Commission on diagnostics: Advancing equitable access to diagnostics. *The Lancet, 393*(10185), 2018–2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31052-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31052-9)
- Wilson, M. L., Fleming, K. A., Kuti, M. A., Looi, L. M., Lago, N., & Ru, K. (2018). Access to pathology and laboratory medicine services: A crucial gap. *The Lancet, 391*(10133), 1927–1938. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30458-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30458-6)
- Wong, A. P., Gupta, M., Shevkopyas, S. S., & Whitesides, G. M. (2008). Egg beater as centrifuge: Isolating human blood plasma from whole blood in resource-poor settings. *Lab on a Chip, 8*(12), 2032–2037. <https://doi.org/10.1039/b809830c>
- World Bank. (2018). GDP per capita (current US\$). Retrieved 17 October 2018, from <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD?locations=ZG>
- World Bank. (2019). Poverty & Equity Data Portal. Retrieved 4 September 2019, from <http://povertydata.worldbank.org/poverty/category/LMC>
- World Inequality Lab. (2018). *World Inequality Report 2018*. Retrieved from <https://wir2018.wid.world/files/download/wir2018-full-report-english.pdf>
- World Trade Organization. (2015). Extension of the transition period under Article 66.1 of the TRIPS Agreement for least developed country members for certain obligations with respect to pharmaceutical products. Decision of the Council for TRIPS of 6 November 2015. Retrieved 22 September 2019, from [https://docs.wto.org/dol2fe/Pages/FE\\_Search/FE\\_S\\_S009-DP.aspx?language=E&CatalogueIdList=228924,135697,117294,75909,77445,11737,50512,1530,12953,20730&CurrentCatalogueIdIndex=1&FullTextHash=&HasEnglishRecord=True&HasFrenchRecord=True&HasSpanishRecord=True](https://docs.wto.org/dol2fe/Pages/FE_Search/FE_S_S009-DP.aspx?language=E&CatalogueIdList=228924,135697,117294,75909,77445,11737,50512,1530,12953,20730&CurrentCatalogueIdIndex=1&FullTextHash=&HasEnglishRecord=True&HasFrenchRecord=True&HasSpanishRecord=True)

- Xu, K., Evans, D. B., Kawabata, K., Zeramdini, R., Klavus, J., & Murray, C. J. (2003). Household catastrophic health expenditure: A multicountry analysis. *The Lancet*, *362*(9378), 111–117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13861-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13861-5)
- Zeschky, M. B., Winterhalter, S., & Gassmann, O. (2014). From Cost to Frugal and Reverse Innovation: Mapping the Field and Implications for Global Competitiveness. *Research-Technology Management*, *57*(4), 20–27. <https://doi.org/10.5437/08956308X5704235>
- Zhang, H. L., Omondi, M. W., Musyoka, A. M., Afwamba, I. A., Swai, R. P., Karia, F. P., ... Rubach, M. P. (2016). Challenges of Maintaining Good Clinical Laboratory Practices in Low-Resource Settings. *American Journal of Clinical Pathology*, *146*(2), 199–206. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqw083>