



HAL
open science

Evaluation économique de la prise en charge de l'endométriose

Omar Kanj

► **To cite this version:**

Omar Kanj. Evaluation économique de la prise en charge de l'endométriose. Economies et finances. Université Clermont Auvergne [2017-2020], 2017. Français. NNT : 2017CLFAD010 . tel-02080162v2

HAL Id: tel-02080162

<https://theses.hal.science/tel-02080162v2>

Submitted on 6 Jun 2019

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.

Université Clermont Auvergne (UCA)
Centre d'Études et de Recherche sur le Développement International (CERDI)
École Doctorale des Sciences Économiques, Juridiques, Politiques et de Gestion (ED 245)
Service de Santé publique, CHU de Clermont-Ferrand

Évaluation économique de la prise en charge de l'endométriose

Omar KANJ

Sous la direction de :

Mme. Le Professeur Martine AUDIBERT

M. le Professeur Laurent GERBAUD

Membres du Jury :

Mme. Le Professeur Martine AUDIBERT	(Directrice)
M. Le Professeur Laurent GERBAUD	(Directeur)
M. Le Professeur José LABARERE	(Rapporteur)
M. Le Docteur Lionel PERRIER	(Rapporteur)
Mme. Le Docteur POMMIER Jeanine	(Suffragant)
Mme. Le Docteur Aurélie BOURMAUD	(Suffragant)

Remerciements

“Si tu veux vivre heureux dans la vie d'ici-bas, il faut acquérir le savoir. Si tu aspiras au bonheur éternel dans l'au-delà, il faut aussi acquérir le savoir. Si tu cherches le bonheur durant les deux vies, tu dois acquérir le savoir” (Alchâfî : 766-820 apr. J.-C.).

Une page va bientôt se tourner, cette aventure s'achève en ne laissant derrière elle que de merveilleux souvenirs !

Mes remerciements s'adressent tout d'abord à mes directeurs de thèse, Madame le Professeur Martine AUDIBERT et Monsieur le Professeur Laurent GERBAUD qui m'ont supervisée dans mes recherches tout en me laissant assez de liberté dans mon cheminement intellectuel.

À Madame le Professeur Audibert vous m'avez consacré du temps, c'est le plus généreux de tous les cadeaux ! Merci d'avoir été là, de m'avoir soutenue, d'avoir cru en moi quand moi-même j'avais de la peine à y croire !

À Monsieur le Professeur Gerbaud. Merci pour m'avoir acceptée au sein du service et m'avoir permis de réaliser ce travail dans les meilleures conditions possibles et d'avoir cru en moi. Vos compétences et vos qualités humaines me touchent particulièrement. Vous êtes la plus belle rencontre de cette thèse.

Je souhaite également remercier Monsieur le Professeur José Labarère et Monsieur le Docteur Lionel Perrier d'avoir spontanément accepté de rapporter cette thèse. Je tiens également à exprimer ma gratitude à Madame le Docteur Jeanine Pommier et Madame le Docteur Aurélie Bourmaud de me faire l'honneur d'être membres de mon jury de thèse. Leurs commentaires et recommandations me permettront sans aucun doute d'approfondir les thèmes ici abordés.

J'exprime mes profonds remerciements au Professeur Michel Canis pour sa disponibilité, pour son ouverture et son soutien permanents, qui m'ont permis d'enrichir de ses connaissances et expériences.

Mes remerciements vont également au personnel du service de santé publique du CHU, j'ai été particulièrement bien accueillie. Je tiens aussi à remercier, tout particulièrement, M. Bashir ARNOUS, M. Hassan YIGIT , M. Mohamad YAKHNI, M. Cheick ALI , M. Imad EL-BADISY, M. Thuong CONG-TRI, M. Hassan EL Rai et Mr Alassane DRABO pour leurs encouragements et leur aide efficace et indispensable.

Au-delà de cette thèse, mes remerciements vont aussi à mes parents. Papa, maman, vous êtes une bénédiction, cette thèse est pour vous. Merci d'avoir fait de moi ce que je suis. Je suis tellement fière d'être votre fils !

Papa (Madhat), j'aurais tellement à te dire, tu es le plus grand amour de ma vie, mon cavalier à moi... Sans toi c'est vraiment plus pareil, mon cœur est vide de ton absence et tu me manques chaque jour toujours plus. Je t'aime et même pire encore.

Maman (Amina), la plus formidable des femmes ! Merci pour ton amour, ta présence et ton soutien inconditionnel. Tu aménages ta vie pour que la mienne soit plus simple... Je n'ai pas de mots pour te dire ce que je ressens, je t'aime tellement tout simplement.

A mes frères : Khaled, Nidal, Mounzer, Wassim, Ahmad et Abdelrahim. Vous êtes juste formidable ! Merci pour vos encouragements et votre soutien tout au long de cette thèse, mais aussi pour faire partie de ma vie au quotidien et la rendre en émotions.

J'adresse un grand merci à mon épouse Demoueh qui a toujours été présente lorsque j'en ai eu besoin, qui m'a permis de me ressourcer “au vert” à chaque retour à la maison et qui a fait preuve de beaucoup de patience devant les changements d'humeur occasionnés par ce travail.

A vous mes enfants

Madhat

Bashir

Sidra

RESUMÉ

L'endométriose est devenue un problème de santé important du fait de sa prévalence (près d'une femme sur dix), des multiples complications engendrant un coût notable pour la société. Le coût de la maladie est aussi le coût de ses conséquences : traitements de l'infertilité mais aussi perte de productivité des femmes et de leur entourage, et ne sont encore pas clairement identifiés. Ces conséquences sont d'autant plus importantes qu'il existe un retard diagnostique (délai diagnostique moyen supérieur à 6 ans), or plus celui-ci est long, plus la maladie est découverte à un stade sévère et les patientes à un stade sévère ont davantage de complications, nécessitent une prise en charge plus lourde et plus coûteuse, ce à quoi il faut ajouter l'errance médicale et les traitements inadéquats.

La volonté d'une meilleure connaissance et reconnaissance de la maladie a abouti à des actions du monde associatif, relayées. L'évaluation économique des prises en charge, à partir d'études de cas, est un outil important d'optimisation des choix pour améliorer le sort des patientes. Cette thèse se décompose en cinq chapitres : dans le premier chapitre nous nous intéressons aux aspects théoriques de l'évaluation économique en santé et méthodologiques de l'évaluation de coût social de la maladie. Le second chapitre traite de la maladie de l'endométriose en détails et de la méthodologie adoptée dans les études de cas qui sont présentés dans les chapitres trois, quatre et cinq. Le troisième chapitre présente une étude multicentrique sur les coûts et la qualité de vie des femmes souffrant des symptômes associés à l'endométriose en Europe. Le quatrième chapitre étudie prospectivement le coût sociétal de l'endométriose en France. Enfin, le cinquième chapitre est consacré à une étude rétrospective sur la persistance des coûts associés à l'endométriose dans le temps.

Cette thèse montre l'importance de l'endométriose sur le système de soins en termes de coût (€ 10,6 milliards par an en France) et illustre la nécessité d'améliorer la prise en charge en direction d'interventions plus précoces et de recours plus rapides à des centres de compétence. A une efficacité constante, il est possible d'estimer la réduction de coûts liés à une politique plus productive. Améliorer la qualité des diagnostics et des prises en charge permette aussi de maximiser l'utilité affectée aux femmes en termes de qualité de vie.

Mots-clés : *évaluation économique en santé, analyse coût de la maladie, cost-of-illness, endométriose, QALYs, perte de productivité.*

ABSTRACT

Endometriosis becomes an increasingly major health problem because of its prevalence (nearly one woman out of ten), multiple complications leading to a significant cost on the society. The cost of the disease is also the cost of its consequences which are the treatments of infertility and also the loss of productivity of women and their entourage that are not yet clearly identified. These consequences are more important when there is a delay in the diagnosis (the average delay of diagnosis is longer than 6 years), but the longer the period of diagnosis is, the more the disease will be detected in a more severe stage. The patients at this severe stage have more complications, requiring more expensive care, to which must be added the medical wandering and the inadequate treatment.

The desire for a better knowledge and recognition of the disease has resulted in associative actions all around the world. The economic evaluation of health care, based on case studies, is an important tool to optimize the choices to improve the situation of the patients. This thesis is divided into five chapters : the first chapter attempts to elucidate framework of health economic evaluation and the evaluation of the social cost of illness. The second chapter focuses on the endometriosis disease in detail and the methodology used in the case studies presented in Chapter Three, Four and Five. The third chapter presents a multicenter study on the costs and quality of life of women suffering from symptoms associated with endometriosis in Europe. The fourth chapter is concerned with a prospective study on the societal cost of endometriosis in France. The fifth chapter is devoted to a retrospective study on the persistence of costs associated with endometriosis over time.

This thesis shows the importance of endometriosis on the health care system in terms of cost (€ 10.6 billion per year) and illustrates the need to improve care in favor of earlier interventions and an earlier refer to competence centers. With constant efficiency, it is possible to estimate the cost reduction linked to a more productive policy. Improving the quality of diagnosis and management also maximizes the affected usefulness of women in terms of quality of life.

Keywords : *economic evaluation health, Cost-of-illness analysis ,endometriosis,QALYs, productivity loss.*

Table des matières

Contents

INTRODUCTION.....	9
CONTEXTE GENERAL	11
CHAPITRE I: EVALUATION ECONOMIQUE EN SANTE.....	
INTRODUCTION.....	
Section 1 : Le point de vue théorique de l'évaluation.....	18
Section 2 : Evaluation Du Coût Social d'une Maladie	66
2. L'analyse Coûts de la Maladie (cost of illness) : Fondements et méthode	13
2.1. COI et analyse coût-avantage	13
2.2. Un outil à la disposition du décideur	14
2.3. Description de la méthode COI.....	14
2.5. Les méthodes de recueil des données.....	15
2.5.1. Approche ascendante ou Bottom-up.....	15
2.5.2. Approche descendante ou top-down	16
2.5.3. Approche économétrique.....	16
2.6. La dimension temps.....	16
2.6.1. L'approche par l'incidence.....	16
2.6.2. L'approche par la prévalence.....	17
Conclusion.....	19
CHAPITRE 2 : ENDOMETRIOSE ET ETUDE ENDCOST.....	21
Introduction	21
Section 1 : L'endométriose.....	21
1.1. Définition	21
1.2. Prévalence	22
1.3. Symptômes.....	23
1.3.1. Douleur	23
1.3.2. Infertilité.....	24
1.4. Diagnostic	25
1.4.1 Clinique.....	25
1.4.2. Coelioscopie.....	26
1.4.3. Classification	27
1.4.4. Histologie	27

1.4.5.	Imagerie	29
1.5.	Traitement	30
1.5.1.	Traitement chirurgical.....	30
1.5.2.	Traitement médical.....	31
1.6.	Complications	32
1.7.	Qualité de vie.....	32
Section 2 : Méthodologie de l'étude EndoCost		97
2.1.	Objectifs.....	34
2.2.	Point de vue et perspective adoptés	34
2.3.	Population d'analyse	35
2.3.1.	Critères d'inclusion	35
2.3.2.	Critères d'exclusion.....	35
2.4.	Ethique.....	36
2.5.	Centres participants	36
2.6.	Horizon temporel.....	37
2.7.	Questionnaire	38
2.7.1.	Questionnaire patiente rétrospective	38
2.7.2.	Questionnaire patiente prospectif.....	38
2.7.3.	Questionnaire Hôpital prospectif	39
2.8.	Perte de productivité.....	39
2.9.	Taille de l'échantillon.....	40
2.10.	Estimation des coûts.....	41
2.10.1.	L'identification des ressources consommées	41
2.10.2.	Mesure et valorisation des ressources consommées	43
Conclusion.....		46
CHAPITRE 3 : THE BURDEN OF ENDOMETRIOSIS: COSTS AND QUALITY OF LIFE OF WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS AND TREATED IN REFERRAL CENTRES		48
1.1.	Abstract	49
1.2.	Introduction.....	50
1.3.	Materials and Methods	50
1.3.1.	Design	51
1.3.2.	Setting.....	51
1.3.3.	Participants	51
1.3.4.	Perspective.....	51
1.3.5.	Data measurement	52
1.3.6.	Data valuation.....	52
1.3.7.	Sample size	53
1.3.8.	Analysis	53
1.4.	Results	54
1.5.	Discussion	54
1.6.	References	59
CHAPITRE 4: THE SOCIETAL BURDEN OF ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED SYMPTOMS: A PROSPECTIVE FRENCH STUDY		62
1.1.	Abstract	63
CHAPITRE 5: COST OF ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED SYMPTOMS PERSIST OVER TIME: A RETROSPECTIVE FRENCH STUDY.....		64

1.1. Abstract	65
CONCLUSION GENERALE	66
ANNEXES	71
BIBLIOGRAPHIE	89

Introduction

Les besoins présents et grandissants en santé des populations n'en seront, dans les années à venir, que plus exacerbés, compte-tenu de l'évolution démographique des sociétés occidentales, la rareté des ressources et l'évolution du progrès technique.

L'allongement de la vie observé dans tous les pays industrialisés, a pour effet une proportion grandissante de personnes vivant de plus en plus longtemps mais avec des maladies chroniques. Cette évolution est entretenue par le recours à des technologies et des médicaments onéreux. Cela se traduit in fine par une hausse des coûts liés à la santé.

En effet, le système de protection sociale, introduit en Occident à l'après-guerre, en période de forte croissance économique, est à cette heure en sérieux péril, en raison du marasme économique mondial de la fin des années deux mille et dont le monde ne voit aujourd'hui que les prémices fragiles d'une éventuelle sortie de crise. Les pays occidentaux, des deux flancs frappés, par l'augmentation des dépenses de santé et par un contexte macro-économique défavorable, sont ainsi acculés vers des déficits budgétaires et l'accroissement continu de leur dette.

Telles les maladies dont souffrent leur population, les pays développés sont atteints de déficits chroniques, or cette situation ne semble désormais plus être soutenable, au regard d'une conjoncture devenant de plus en plus pressante.

La qualité des systèmes de santé jusqu'à maintenant si fièrement prônée, ne saurait justifier son coût jugé à présent trop élevé. Selon un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2014, les pays développés consacrent en moyenne 9% de leur Produit Intérieur Brut (PIB) aux dépenses de santé. Derrière les Etats-Unis (17,6%), la France est à la deuxième place avec 11,6% du PIB pour les dépenses en matière de santé. Et bien que le système de santé français ait été qualifié de meilleur au monde, son financement est plus que jamais remis en question.

En France, la santé est financée à près de 75% par la Sécurité Sociale, dont les ressources proviennent à plus de la moitié, des cotisations sociales et environ 20% par la Contribution Sociale Généralisée (CSG), qui ayant une assiette plus large, est destinée à prendre dans l'avenir, une place de plus en plus importante dans le financement de la santé. Mais

l'augmentation des ressources, par la hausse des cotisations ou de la CSG ne peuvent pas se faire indéfiniment, d'où l'idée ensuite de vouloir réduire les dépenses.

Hélas, les tentatives de réduction du déficit de la Sécurité Sociale, notamment des branches maladie et vieillesse, n'ont été que veines et la France n'a pu, au contraire, que constater l'accroissement du déficit, alors désigné comme trou de la Sécurité Sociale. Puis enfin a été obtenue, une récente stabilisation du déficit, largement due grâce à de drastiques mesures de déremboursement. Cependant, cette stratégie a elle aussi des limites, qui imposent l'ouverture d'une troisième voie, une meilleure voie, celle de l'efficience.

L'efficience consiste en une allocation optimale des ressources financières à disposition, *de facto* rares. Elle permet ainsi d'adopter les meilleures stratégies à un moindre coût. Elle induit donc de devoir repenser le système et c'est ainsi que l'organisation et le fonctionnement actuels du système de santé doivent être améliorés et devenir plus efficaces. La complexité du système commande une analyse et une évaluation de champs variés, et requiert en réponse, l'utilisation de méthodes éprouvées.

Ce ne sera donc que par la prise de conscience première de la problématique, la détermination publique à évoluer et la pluridisciplinarité des méthodes employées que les défis imposés pourront être relevés.

Parmi cette nécessaire pluridisciplinarité, le domaine de l'évaluation économique en est une partie, qui se propose de prévoir et mesurer l'impact des actions de santé entreprises à travers la comparaison de la rentabilité relative de différentes stratégies. Ce qui fait de l'évaluation économique, bien qu'elle soit récente, un support indispensable aux décisions politiques, qui seront amenées prochainement à s'appuyer de plus en plus sur elle.

Donc en plein essor, la discipline de l'évaluation économique doit pourtant, afin de mieux répondre aux questions qui lui sont faites, être rapidement capable de se perfectionner par l'adoption d'approches nouvelles et innovantes.

L'endométriose, pathologie fréquente et aux lourdes conséquences financières, sociales et sanitaires, est donc un sujet tout indiqué pour des études de valorisation des coûts et de qualité de vie.

Contexte général

L'endométriase est une maladie méconnue du grand public. Plus de deux tiers des femmes ne connaissent pas l'existence de cette maladie (Fourquet,2010). De manière générale, le diagnostic de l'endométriase est évoqué longtemps après l'apparition des premiers symptômes (Pugsley Z,2007). De plus, les données scientifiques concernant l'endométriase sont relativement récentes puisque la maladie a été pratiquement redécouverte au cours des deux dernières décennies, avec la généralisation de l'exploration coelioscopique dans la pratique gynécologique (Antoine Quibel,2012).

L'endométriase peut être considérée comme un enjeu majeur de santé publique. Il s'agit de l'exemple d'une maladie silencieuse qui progresse dans le temps sans être diagnostiquée. La cause est que les douleurs menstruelles sont considérées comme normales par la famille et les médecins. Ce facteur culturel serait ainsi à l'origine de cette longue durée entre l'exploration et le diagnostic. Ce délai impacte grandement la qualité de vie des femmes atteintes, pendant plusieurs années, dans leur vie sociale, relationnelle, sexuelle et professionnelle. Tout cela contribue à une sous-estimation des symptômes, au retard de diagnostic spécialisé et à une prise en charge inefficace de la maladie. En effet, du fait d'une prévalence importante dans la population générale, près d'une femme sur dix dans le monde, est susceptible de subir les multiples conséquences néfastes de la maladie qui engendre un coût important pour la société.

La prévalence estimée de l'endométriase varie entre 6% et 10% des femmes en âge de procréer (Giudice,2010,et Xin Gao,2006), soit environ 14 millions de femmes en Europe, et 176 million dans le monde (Johnson,2013) et peut atteindre jusqu'à 50% chez les patientes infertiles et qui ont des douleurs (Meuleman,2009)

Le coût de la maladie est aussi conséquent : les traitements de l'infertilité et la perte de productivité des femmes et celle de leur entourage sont tant parmi d'autres, mais qui ne sont encore pas clairement identifiés. Selon une étude menée en aux États-Unis (Xin Gao,2006), le coût annuel direct (lié à la santé) et indirect (perte de productivité) a été estimé respectivement à 2801 et 1023 dollars américains par patiente. Le coût annuel des hospitalisations en Italie a été estimé en 2009 à 2800 euros par patiente (Erick Petit 2016).

Ces conséquences sont d'autant plus flagrantes qu'il existe un retard de diagnostic. Le délai moyen du diagnostic est supérieur à 6 ans et plus celui-ci est long, plus la maladie est

découverte à un stade sévère (Matsuzaki, 2006). Les patientes ayant atteint un stade sévère de la maladie présentent davantage de complications et nécessitent une prise en charge plus lourde et donc plus coûteuse. En outre, ces effets dévastateurs sont amplifiés par l'errance médicale et les traitements inadéquats (Ballard, 2006).

Ainsi, une des premières mesures permettant d'enrayer ce fléau est de sensibiliser les femmes mais également les professionnels de santé. La connaissance de la maladie permettrait de réduire le délai de consultation des femmes après l'apparition chez elles de premiers symptômes et chez les professionnels de santé, de s'orienter plus rapidement vers ce diagnostic. Cela autoriserait donc un diagnostic plus précoce et une meilleure prise en charge.

La volonté d'une meilleure connaissance et reconnaissance de la maladie, médicale et sociétale, a émergé et abouti à l'entreprise d'actions provenant du monde associatif. Ces actions ont déjà pu montrer leur efficacité par la considération formelle de la maladie par le Parlement européen en 2005 et 2006. Plus concrètement, emboîtant le pas européen, le Sénat italien a reconnu l'endométriose comme étant une maladie à fort impact social et a élaboré un plan d'action sur cinq ans pour améliorer au niveau national le traitement de la maladie (Bianconi, 2007).

L'objet de cette thèse est d'évaluer le coût social de la prise en charge de l'endométriose ainsi que la qualité de vie des patientes. Elle est présentée sous forme d'articles rédigés en anglais dont un a été publié en 2012 dans le cadre d'un Consortium Européen¹ et Les deux autres ont été présentés lors du congrès international² sur la Santé Publique, qui a eu à Melbourne en avril 2017 et ont été soumis à deux revues scientifiques à comité de lecture³.

Cette thèse se décompose en 5 chapitres. Le premier chapitre place le cadre théorique de l'évaluation économique en santé et la méthode du coût de la maladie (Cost of illness). Le second chapitre s'intéresse à la maladie de l'endométriose en détails et à la méthodologie adoptée dans les études de cas qui sont présentés dans les chapitres trois, quatre et cinq.

Le troisième chapitre présente une étude multicentrique sur les coûts et la qualité de vie des femmes souffrant des symptômes associés à l'endométriose en Europe. Le quatrième chapitre étudie prospectivement le coût sociétal de l'endométriose en France. Enfin, le cinquième chapitre est consacré à une étude rétrospective sur la persistance des coûts associés à l'endométriose dans le temps.

1 EndoCost consortium is funded by the World Endometriosis Research Foundation (WERF) through grants from Bayer Pharma AG, Takeda Italia Farmaceutici SpA, Pfizer Ltd, and ESHRE.

2 The 15th World Congress on Public Health April 2017 Melbourne Australia (WCPH)

3 Human Reproduction and International Journal of Obstetrics and Gynaecology(BJOG)

Section 2: Evaluation Du Coût Social d'une Maladie

Nous nous intéressons à la méthode coût de la maladie (ou coût par pathologie) Cost-of-illness qui permet d'estimer le coût d'une maladie dans une perspective sociétale. Cette section présente également les différentes approches à adopter ainsi que les coûts à prendre en compte surtout les coûts indirects.

2. L'analyse Coûts de la Maladie (cost of illness) : Fondements et méthode

La méthode est décrite la première fois en 1967 par RICE, qui la définit comme une technique d'évaluation économique en santé. Elle mesure l'impact économique d'une maladie de manière globale. En effet, on ne mesure plus seulement les coûts relatifs aux traitements de la maladie mais l'ensemble des effets d'une maladie sont estimés et cela de manière quantitative (Molinier et al,2006).

Cette méthode a été reprise de nombreuses fois, par des organismes internationaux tels que l'Organisation Mondiale de la Santé et la Banque Mondiale (Tarricone 2006).

2.1. COI et analyse coût-avantage

La méthode coût-avantage comprend trois sous-catégories d'études, les études coût-efficacité, les études coût-utilité et les études coût-bénéfice, dont le choix sera fait en fonction du point de vue selon lequel un sujet sera adoptée, comme sous l'angle sociétal, celui du système de protection sociale, celui du politique ou bien l'angle du travailleur.

La première étape des études coût-avantage est la mesure du coût total de la maladie, puis d'imputer la part due aux facteurs de risques de cette maladie, enfin de calculer les coûts évitables par la mise en place d'une politique de prévention.

L'approche COI mesure la conséquence monétaire d'une maladie. Elle peut donc être utilisée dans des études coût-bénéfice (Rice 1976, Hodgson 1989). Ainsi, il est possible de calculer les coûts évités grâce à une politique de prévention. Un coût est imputé aux facteurs de risque. Ce coût imputable est évité si l'on supprime l'exposition aux facteurs de risques.

2.2. Un outil à la disposition du décideur

L'approche COI est une méthode d'évaluation économique en santé. Elle peut être entreprise indépendamment de toute autre évaluation économique.

Selon Rice, l'approche COI constitue plutôt un outil à la disposition du décideur. Elle fournit au décideur des informations utiles qui lui permettent de mettre en place un programme de prévention ou autres programmes. Le décideur peut s'intéresser à une maladie peu connue par la société, notamment celle qui ne pèserait pas un grand fardeau économique mais qui pourrait être prise en charge.

Les deux méthodes, méthode COI et méthode coût-avantages, dont les objectifs sont différents, restent complémentaires dans la résolution du problème de l'allocation de ressources car elles apportent des informations différentes. Ainsi, une étude COI repère des zones de sous allocation et une étude coût-avantage compare des programmes amenant à corriger cette sous allocation en fonction de leur efficience (Behrens et Henke 1988). La méthode COI permet de faire des comparaisons internationales et de suivre le coût des maladies.

L'approche COI permet dans notre analyse de mesurer l'impact sanitaire et économique de la prise en charge de l'endométriose. Elle pourrait être utilisée pour lancer des programmes de dépistage. L'évaluation du coût de la prise en charge de l'endométriose imputable à des symptômes doit aider à l'allocation des ressources nécessaires pour bien prendre en charge les patientes, à sensibiliser la société vis-à-vis de cette maladie et pouvoir servir de base pour les études coût-avantage

2.3. Description de la méthode COI

Les études du coût de la maladie par la méthode COI sont descriptives. Elles sont utilisées pour décrire la distribution des coûts entre les différents secteurs et payeurs dans les systèmes de santé. Que les coûts soient formels ou informels, et le suivi de l'évolution des coûts dans le temps est permis. Le principe d'une approche COI est basé sur l'estimation de l'impact économique soit pour une maladie (Sobocki 2007) soit pour de facteurs de risque tels que l'alcool (Lebrun et Selke 2004). A Akobundu et alii (2006) ont mené une revue de la littérature des évaluations COI et ont défini trois grandes catégories d'étude COI (tableau 4)

Tableau 4 : les grandes catégories d'étude COI

<i>Catégorie</i>	<i>But</i>
<i>Sum_All Medical</i>	Prend en compte toutes les dépenses de santé qu'elles soient relatives ou non à la maladie étudiée
<i>Sum_Diagnosis Specific</i>	Prend en compte seules les dépenses de santé relative à la maladie étudiée
<i>Regression</i>	Définit des coûts supplémentaires induits par la maladie.

Source : Akobundu 2006

2.4. Les méthodes de recueil des données

Il est important de présenter les méthodes de recueil des données. La méthode COI comporte trois approches :

2.4.1. Approche ascendante ou Bottom-up

La notion de « *Bottom-up* » fait référence au niveau d'identification des composantes du coût. Les ressources en personnel, équipement et consommables sont analysées par unité de produit, et additionnées pour obtenir le coût total. L'ensemble des coûts unitaires de la consommation de soins sont mesurés pour ensuite calculer un coût moyen de la maladie. Elle consiste à mesurer d'abord le coût individuel par type de patient avant de l'étendre au groupe concerné selon les données épidémiologiques. C'est la méthode de valorisation la plus fréquemment associée au micro-costing puisqu'elle permet un raisonnement à l'échelle de chaque patient pris à un niveau individuel. Elle permet de calculer les coûts unitaires spécifiques à la prise en charge de la maladie et permet une analyse fine des coûts induits par les sous-groupes de patients les plus consommateurs de ressources. L'approche ascendante, plus précise, sera utilisée lorsque les données nécessaires sont disponibles. Ces données sont le plus souvent récoltées lors d'enquêtes de terrain, ainsi l'approche ascendante est davantage adaptée d'un point de vue de l'hôpital ou du patient.

2.4.2. Approche descendante ou top-down

Une seconde approche est dite *descendante* ou *top-down*. A l'inverse, dans l'approche top down les coûts sont appréhendés de manière globale, à partir de sources de données diverses (par exemple modélisations issues de données épidémiologiques et économiques) et sont rapportées aux patients faisant l'objet de l'évaluation. Autrement dit, elle infère la part imputable du coût à une maladie par l'utilisation de données résumées issues de sources nationales. Elle réduit progressivement l'ensemble des dépenses de santé à la part attribuable à une maladie. Elle valorise donc les coûts d'un patient moyen et ne permet pas de distinguer les différences de prise en charge entre patients pris individuellement. Ainsi, l'approche descendante est davantage adaptée lorsqu'un angle sociétal est emprunté.

2.4.3. Approche économétrique

Une dernière approche est dite *économétrique*. Elle utilise des modèles de régression pour estimer les dépenses de santé. Les coefficients de ces modèles permettent d'évaluer les dépenses de santé selon la présence de maladie ou non et selon la gravité de la maladie.

2.5. La dimension temps

La maladie peut avoir des conséquences financières pendant plusieurs années, d'où l'importance d'une dimension temps dans l'analyse des coûts. Les chercheurs abordent la problématique de choix entre l'approche par l'incidence et l'approche par la prévalence.

2.5.1. L'approche par l'incidence

L'approche par l'incidence estime les coûts des nouveaux cas d'une pathologie, diagnostiqués sur une période donnée, tout au long de la vie du patient (DRUMMOND 1992a, RICE 1994). Elle estime les coûts totaux d'une maladie, peu importe s'ils s'échelonnent sur une seule ou plusieurs années. Cette approche a l'avantage de mesurer l'impact réel de la prévention (Biddle, 2004).

L'approche par incidence est donc semblable à une étude longitudinale. Elle nécessite ainsi l'utilisation de techniques d'actualisation pour la valeur de coûts futurs. Cette approche aboutie donc à une estimation plus ou moins précise.

2.5.2. L'approche par la prévalence

L'approche par la prévalence estime les coûts de la maladie pour l'ensemble des personnes atteintes sur une période donnée, une année le plus souvent.

Cette approche est beaucoup plus simple à appliquer car elle nécessite moins des données et elle ne requiert aucune hypothèse sur les coûts futurs. L'évaluation s'apparente cette fois-ci à une analyse transversale (LAUNOIS et alii 1998).

Tableau 5: Approche par l'incidence et par prévalence

	t-2	t-1	t0	t1	t2
Traitement A	A-2	A-1	A0		
Traitement B		B-1	B0	B1	
Traitement C			C0	C1	C2

La différence entre les deux approches s'illustre dans le tableau. On y présente trois traitements (A, B et C). Des patients suivent des traitements respectivement aux années t-2, t-1 et t0, ils engendrent des coûts pendant trois années consécutives. L'objectif est de mesurer les coûts des traitements en l'année t0. Selon l'approche par l'incidence, on calcule les coûts par la somme de C0 et de la valeur actualisée de C1 et C2. Ainsi, seul le traitement C est considéré puisqu'il est l'unique traitement à suivre à l'année t0.

$$\text{Incidence : Coûts} = C_0 + \frac{C_1}{(1+r)^1} + \frac{C_2}{(1+r)^2}$$

Où r est le taux d'actualisation

$$\text{Prévalence : Coûts} = A_0 + B_0 + C_0$$

Le calcul des coûts selon l'approche par la prévalence, se fait en additionnant la somme de A0, B0 et C0. Il s'agit de l'ensemble des coûts versés durant l'année t0.

Chacune des deux approches apporte sa contribution selon la disponibilité des données (Hartunian.1980), donc ni l'approche par l'incidence, ni celle par la prévalence ne sont supérieures en toute circonstance.

Tableau 6 : les caractéristiques des 2 approches, l'incidence et la prévalence.

	Caractéristiques
Incidence	<ul style="list-style-type: none">• Adaptée aux politiques de prévention.• Mesurer la conséquence d'une maladie sur vie entière.• Démontrer les bénéfices d'un programme de prévention (éviction du facteur de risques et des coûts imputables).
Prévalence	<ul style="list-style-type: none">• Adaptée aux pathologies à l'impact sous-estimé• Démontrer l'impact sanitaire et économique à un instant t• Estimer les coûts d'une maladie sur une période donnée

Source : Hassan SERRIER 2011⁴

⁴ Hassan SERRIER: Théories et Méthodes d'évaluation du coût social de facteurs de risque professionnels en France, Thèse de doctorat, Université de Bourgogne, 2011.

Conclusion

Ce premier chapitre avait pour objectif de replacer le cadre théorique de l'évaluation économique en santé. L'évaluation économique en santé est indispensable afin d'allouer de manière la plus optimale les ressources rares en vue de maximiser l'état de santé des populations et maintenir un système de santé performant et de qualité (Drummond et al, 1997 ; Chambaretaud, 2004). L'intérêt croissant d'institutions à intégrer le point de vue économique à la décision, à l'image de la HAS, est un parfait exemple de la prise de conscience de son importance.

Aujourd'hui, la pression sur les ressources de santé place l'évaluation économique plus que d'actualité fournir aux décideurs politiques la meilleure information possible pour une prise de décision éclairée et transparente. Pour autant, l'évaluation économique en santé présente des limites à ne pas négliger.

Premièrement, L'utilisation des QALYs comme critère de résultat principal est très débattue. Certes, les QALYs assurent une certaine objectivité et fournissent des critères explicites de rationnement permettant la possibilité d'un débat sur la décision prise et rendent plus démocratique le processus décisionnel (Prum et al, 2009 ; Williamson, 1992). Cependant, le QALY implique un jugement de valeur sur les vies des malades, discriminant ainsi les personnes âgées, malades et handicapées. De même, l'utilisation des QALYs implique l'évaluation de la qualité de vie d'un malade par une tierce personne et ignore la valeur que le malade donne lui-même à sa vie, ce qui peut être difficilement acceptable (Quigley, 2007). Ces critiques ont amené plusieurs institutions (dont la HAS) à s'interroger sur le maintien du QALY comme indicateur de résultat principal.

Deuxièmement, la mise en place des principes d'économie à la santé met en avant l'intérêt de la société avant celle de l'intérêt individuel (Annemans, 2008). Cependant, pour remédier à cette critique, Abrams (1993) propose comme réponse, la métaphore du médecin à deux « casquettes ». Une première « casquette » qui permet de déterminer sur la base de résultats d'efficacité, quelles décisions sont les plus efficaces du point de vue de la société. Une deuxième « casquette » de médecin qui défend et assiste le patient afin que ce dernier maximise son utilité dans les limites que lui imposent la société.

Troisièmement, dans les évaluations économiques est faite l'hypothèse que les ressources qui sont libérées et/ou sauvées par la mise en place du programme préféré ne sont pas gaspillées mais employées dans des programmes alternatifs. Cette hypothèse doit être prise avec prudence car si les ressources libérées sont consommées par d'autres programmes inefficaces

ou non évalués, alors, non seulement aucune économie ne sera faite, mais les coûts globaux du système de santé vont augmenter sans aucune assurance d'amélioration supplémentaire dans l'état de santé de la population (Drummond et al, 2005).

Quant à l'évaluation du coût sociétal de la maladie, la méthode Cost-of-illness prend en compte les coûts directs et indirects ainsi que les différentes approches permettant de les valoriser. Elle peut être adaptée à l'objectif de l'étude, pour évaluer le coût social de la maladie. Dans le cas de l'endométriose, il sera pertinent de prendre en considération les coûts indirects de morbidité non pas celles de mortalité.

Le choix entre une approche par la prévalence et par l'incidence dépend toujours de l'objectif de l'évaluation. L'approche par la prévalence montre l'impact économique ainsi que l'ampleur de la prise en charge de la maladie pour une période précise, d'où sa pertinence pour cette étude qui porte sur le coût de l'endométriose sur une période de 2 mois généralisé sur une année en multipliant par 6.

Chapitre 2 : Endométriose et étude Endcost

Introduction

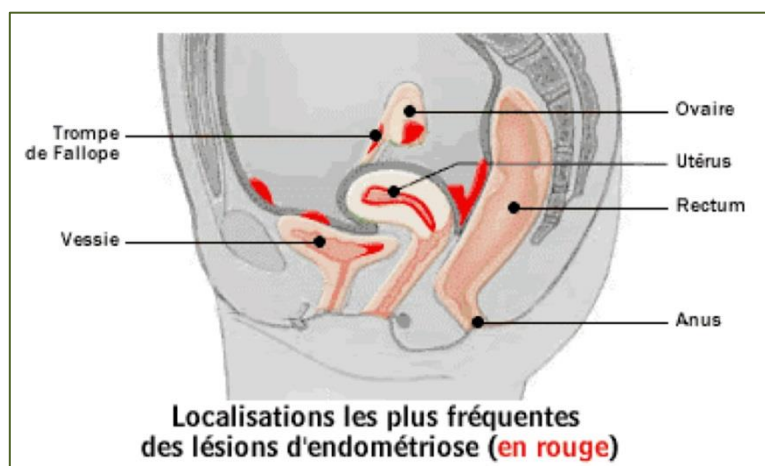
Nous avons abordé dans le chapitre précédent le cadre théorique des évaluations en santé et du coût social d'une maladie. Dans cette partie, nous nous intéressons dans la première section à la maladie d'endométriose et ses aspects épidémiologique et clinique (les symptômes associés, le diagnostic et les traitements). La deuxième section décrit la méthodologie d'évaluation adoptée et respectée dans les 3 études de cas.

Section 1 : L'endométriose

1.1. Définition

L'endométriose est une affection gynécologique, caractérisée par la présence de cellules endométriales en situation ectopique, principalement au niveau du péritoine pelvien et des ovaires.

Figure 14: Localisations les plus fréquentes des lésions d'endométriose



Cependant, la nosologie de cette maladie n'est pas clairement définie. En effet, l'endométriose authentique, c'est-à-dire extra-utérine, se distingue de l'endométriose utérine (adénomyose) qui a des présentations cliniques différentes. En outre, ce problème est compliqué par l'absence d'homogénéité de l'entité endométriosique, dont trois formes différenciées macroscopiquement sont décrites: l'endométriose péritonéale (ou ovarienne) superficielle, le kyste endométriosique ovarien et l'endométriose sous-péritonéale profonde.

L'histoire naturelle de la maladie est jusqu'à ce jour encore très hypothétique. Ainsi, plusieurs hypothèses ont été formulées quant à la pathogenèse de l'endométriose, dont la théorie de la métaplasie cœlomique (Demeyer, 1991) et la théorie de l'implantation (Sampson, 1927). Opposée à la première, la seconde théorie propose le reflux de fragments de l'endomètre, lors des règles, des trompes vers la cavité péritonéale où a alors lieu l'implantation. Cette théorie s'appuie sur un phénomène physiologique présent chez la plupart des femmes en âge de procréer. En effet, 90% des femmes ont une menstruation rétrograde à chaque cycle et donc susceptibles d'être atteintes de la maladie. Or elles ne le sont que lorsque ont failli certains mécanismes de protection, notamment immuns. D'autres facteurs génétiques et épigénétiques peuvent expliquer l'incapacité du système immunitaire à éradiquer les lésions d'implantation, qui peuvent régresser, stagner ou évoluer.

Les lésions situées en dehors de la cavité endométriale sont œstrogène-dépendantes et à l'origine d'une hémorragie cyclique et d'une inflammation chronique, responsables d'une symptomatologie douloureuse et de complications gynécologiques.

1.2. Prévalence

L'endométriose est une maladie fréquente et sa prévalence reste mal connue. En effet, la prévalence de femmes atteintes serait près de 3% en population générale (Houston et al. 1988) et de 5 à 25 % parmi les femmes en âge de procréer (Belaisch J. 2003 et *J. Lansac* A. 2012).

Les estimations, qui pour la plupart sont tirées de vastes études états-uniennes, pourraient être en deçà de la réalité puisque des femmes ne présentant aucun des symptômes cliniques évocateurs d'endométriose mais se plaignant d'autres affections, peuvent finalement être atteinte de la maladie. Ainsi, des études chez une population de femmes ayant une pathologie gynécologique rapportent une prévalence de la maladie de 20 à 25%, selon que les femmes présentent une infertilité ou des douleurs pelviennes (Eskenazi & Warner, 1997).

Néanmoins, ces dernières études comportent le risque d'avoir un biais de sélection puisqu'elles se basent essentiellement sur la symptomatologie. Il est donc postulé que la prévalence en population générale approcherait plutôt les 10% (Rogers, 2009).

Cette disparité des chiffres provient donc de la difficulté à émettre un diagnostic certain de la maladie qui n'a jusqu'à maintenant aucun marqueur biologique performant pour son diagnostic. En outre, l'endométriose présente une grande variabilité clinique des symptômes.

1.3. Symptômes

Le tableau clinique classique de l'endométriose associe au premier plan une symptomatologie douloureuse et une infertilité. La triade classique comprend une dysménorrhée, une dyspareunie et une infertilité.

1.3.1. Douleur

La douleur est le signe le plus souvent retrouvé et prend diverses formes (dysménorrhée, dyspareunie, défécation douloureuse, etc.) mais aucune d'entre elles n'est spécifique de la maladie. Le siège des douleurs et les irradiations sont variables selon les femmes; elles peuvent survenir aux niveaux abdominal, pelvien ou lombaire.

Cependant, il existe un lien entre la sémiologie des douleurs et les caractéristiques des lésions, notamment leur topographie et leur type. Ainsi, des adhérences au niveau du cul-de-sac de Douglas peuvent expliquer des douleurs lors de changement de position, en raison d'une limitation de mobilité de l'organe. De même, une endométriose localisée au niveau des ligaments utérosacrés ou de la cloison recto-vaginale peut expliquer une dyspareunie; et une location vaginale, une défécation douloureuse. En outre des adhérences, les douleurs provoquées peuvent être expliquées par une inflammation et des infiltrations nerveuses, en réaction aux implants endométriosiques.

Bien qu'aucun signe ne soit pathognomonique, le rythme des douleurs peut en revanche être évocateur de la maladie. En effet, les douleurs sont le plus souvent rythmées par le cycle menstruel, en particulier avec des recrudescences douloureuses en période péri-ovulaires et prémenstruelles, lors desquelles se produisent des microhémorragies à partir des implants d'endométriose.

Par ailleurs, l'intensité et la fréquence des douleurs sont corrélées à la profondeur d'infiltration des implants.

Enfin, le polymorphisme des symptômes peut aller jusqu'à une présentation asymptomatique de la maladie chez certaines femmes qui ne consultent alors que pour une infertilité.

Tableau 7: Clinique retrouvée chez les femmes infertiles

	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Dysménorrhée	56.3	48.3	30.7	73.1
Douleur à la mobilisation cervicale	6.9	93.7	30.8	71.2
Utérus rétroversé	19.0	88.5	40.1	72.9
Utérus fixé	3.4	98.9	56.1	71.6
Mobilité utérine limitée	6.9	95.5	37.9	71.6
Nodule sur les utérosacrés	6.3	100	100	72.4
Douleur des utérosacrés	7.5	98.3	64.0	72.3
Cul-de-sac de Douglas obstrué	5.8	98.3	57.5	71.9

Source : adapté de Matorras 1996

1.3.2. Infertilité

En effet, c'est souvent à l'occasion d'un bilan d'infertilité que le diagnostic d'endométriose est réalisé. Ainsi, la prévalence de l'endométriose serait près de 5 fois supérieure chez les femmes stériles (Berube et al. 1997) et l'endométriose décuplerait le risque d'hypofertilité (Strathy et al. 1982).

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'origine de la stérilité des femmes atteintes de la maladie. Ceux-ci sont liés à la localisation de l'endométriose, au stade de sévérité de la maladie et aux lésions associées. Ainsi, une localisation tubaire peut provoquer une obstruction ; une localisation ovarienne, de multiples anomalies anatomiques, ovulatoires ou lésionnelles.

En effet, les obstacles anatomiques observés sous formes d'adhérences, s'opposent à la captation ovocytaire et donc à la fécondation. En outre, une fibrose, à l'origine d'une compression des organes de voisinage, peut perturber les fonctions reproductives (Garcia et al. 1977). Les kystes ovariens, dont la rupture entraîne la formation d'adhérences, sont également responsables d'une stérilité par réduction de la réserve folliculaire.

Ces mécanismes, retrouvés dans les formes sévères de la maladie, ne peuvent à eux seuls expliquer l'infertilité des formes minimales et modérées, quasi-indemnes de lésions, mais qui représentent pourtant près de 70% des cas d'endométriose (Topalski-Fistes et al. 1997).

Une autre explication de la stérilité dans l'endométriose viendrait donc d'une modification du liquide péritonéal. En effet, dans l'endométriose, il y a une augmentation de la production du liquide péritonéal (Morita et al. 1990), associée à une augmentation de la cellularité, notamment des macrophages.

Ces dernières cellules ont de multiples effets sur les processus de fécondation et du développement embryonnaire, par une altération du milieu pelvien. Cette altération du milieu est induite des facteurs de l'inflammation (interleukines, facteurs de nécrose tumorale, etc.) produits par les macrophages. Donc, en plus de phagocyter les spermatozoïdes (Martinez-Roman et al. 1997), les macrophages diminuent leur mobilité (Aeby et al. 1996), détériorent la réaction acrosomique (Tasdemir et al. 1995) et inhibent leur interaction avec les ovocytes (Coddington et al. 1992). En outre, les cytokines ont un effet toxique et délétère sur l'embryon puisqu'elles inhiberaient sa division cellulaire (Taketani et al. 1992).

Devant leur corrélation à la maladie, l'existence d'une symptomatologie douloureuse persistante ou d'une hypofertilité chez les femmes doivent donc conduire à la recherche de l'endométriose, dont le diagnostic est orienté par l'examen clinique.

1.4. Diagnostic

1.4.1 Clinique

Après la recherche à l'interrogatoire des signes évocateurs de la maladie et afin d'être plus sensible à d'autres signes, il est conseillé de pratiquer un examen physique en période menstruelle.

Ainsi à l'inspection, peuvent être aperçus des nodules bleutés à l'examen au spéculum, variant de taille et de couleur en fonction du cycle. Certaines localisations vaginales de l'endométriose, sous forme de tuméfactions nodulaires, peuvent être perçues à la palpation. De même, lors du toucher vaginal, peuvent être retrouvés des signes évocateurs : déviation du col, douleur à la mobilisation cervicale et utérine, masse et douleur annexielles etc. Le toucher rectal, également pratiqué, précise la limite inférieure d'une lésion située au niveau du rectum.

L'examen physique a donc une place fondamentale dans le diagnostic de l'endométriose, notamment de localisation sous-péritonéale profonde. Toutefois, cet examen peut se révéler normal ; ainsi, la clinique de l'endométriose de nature très polymorphe, doit être confirmée par la paraclinique.

1.4.2. Cœlioscopie

Après un examen physique, ne retrouvant que rarement avec certitude la présence de la maladie, c'est le plus souvent la cœlioscopie qui sera capable de l'affirmer. La cœlioscopie est l'examen diagnostique de référence permettant de visualiser les lésions endométriosiques. Elle se fait au bloc opératoire, sur une patiente sous anesthésie générale et en position gynécologique. C'est lors d'un temps exploratoire permettant la description et l'évaluation des lésions retrouvées, que sera ensuite constitué un bilan lésionnel.

L'exploration s'obstinera à décrire exhaustivement les organes et à une recherche minutieuse d'adhérences. Ensuite, des prélèvements répétés des lésions suspectes permettront un diagnostic de certitude grâce à un examen histologique.

Puisque l'endométriose est une maladie protéiforme, elle exige une classification autorisant une comparaison de cas analogues et la sélection des thérapeutiques les plus adéquates.

Tableau 8 : Localisations de l'endométriose, retrouvées à la cœlioscopie

Ovaries	54.9%
Région postérieure du ligament large	35.2%
Cul-de-sac utéro-vésical	34.6%
Cul-de-sac postérieur	34.0%
Ligaments utéro-sacrés	28.0%

Source : adapté de Jenkins et al, 1986

1.4.3. Classification

Plusieurs classifications ont été proposées. La plus utilisée est celle de l'*American Fertility Society* révisée (r-AFS). Elle est complète: tous les foyers d'endométriose sont répertoriés. Sa description se fait à l'aide de schémas précis et l'aspect des implants endométriaux est également compris. De plus, son score est simple.

Cependant cette classification comporte l'inconvénient de n'être basée que sur l'aspect coelioscopique et est donc arbitraire.

Cette classification distingue 4 stades de sévérité croissante (I-minime, II-léger, III-moderé, IV-sévère) totalisant des points attribués aux implants péritonéaux, aux lésions ovariennes, du cul-de-sac de Douglas, ainsi qu'aux adhérences. Elle ne prend donc pas en compte le caractère inflammatoire ni la profondeur des lésions ni les conséquences fonctionnelles sur l'infertilité, ce qui l'éloigne de la réalité.(J. Lansac,2006)

En outre, la valeur pronostique de la r-AFS est réfutée (Pouly et al.), ce qui est une des raisons supplémentaires de la création de classifications alternatives.

Cependant, même si la référence à une classification est souhaitable pour la prise en charge de l'endométriose, aucun élément ne permet d'affirmer la supériorité d'une classification sur les autres.

1.4.4. Histologie

C'est donc au cours de la cœlioscopie que des prélèvements de lésions suspectes sont effectués, permettant ensuite leur analyse histologique et un diagnostic de certitude. En effet, les lésions d'endométriose sont spécifiques de la maladie et leurs caractéristiques connues dépendent de plusieurs variables.

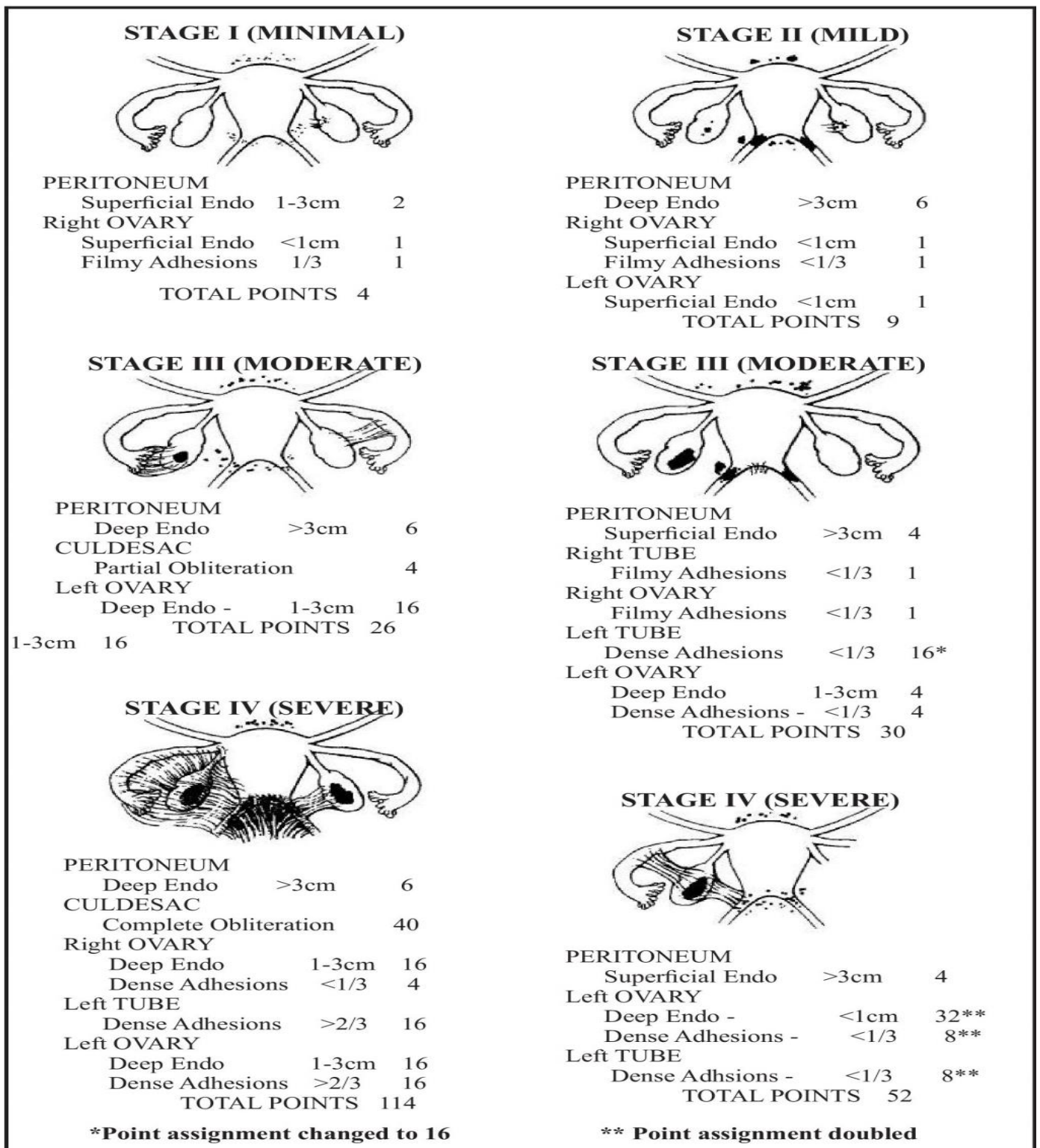
Ainsi, l'apparence du tissu endométrial dans les foyers d'endométriose dépend de la réponse du tissu ectopique aux fluctuations hormonales du cycle menstruel et de l'ancienneté de la lésion. L'endométriose survient le plus souvent avant la ménopause et les hormones modifient la morphologie des foyers d'endométriose. Ceci est expliqué par la présence dans les foyers d'endométriose de récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, même s'ils sont retrouvés en moindre quantité quand dans la muqueuse normale. Cette dernière caractéristique pourrait expliquer la variabilité des réponses hormonales, cependant chez les femmes ménopausées,

les foyers d'endométriose ont en commun de présenter un tissu atrophique. Une même modification est induite par la progestérone. Cette base physiologique est à l'origine du principe du traitement médical de l'endométriose.

L'ancienneté des lésions peut rendre le diagnostic plus complexe. En effet, des remaniements peuvent modifier l'aspect des foyers et rendre l'identification difficile. Ainsi, au sein des foyers peuvent intervenir des hémorragies, des formations kystiques ou des modifications métaphasiques. Par ailleurs, l'histologie des lésions est spécifique de la localisation. En effet, les lésions sont différentes selon qu'elles soient situées au niveau des ovaires, des trompes, du col, du vagin ou de la cloison recto-vaginale mais aussi en fonction du type du tissu: muqueuse ou séreuse.

L'histologie montre son utilité dans le diagnostic de la maladie et ne semble pas encore pouvoir être supplanté par de nouvelles techniques, notamment d'imagerie qui sont à ce jour encore peu performantes dans la détection des lésions infra-centimétriques.

Figure 15: la classification de l'American Fertility Society révisée (r-AFS)



Source: American Society for Reproductive Medicine (May 1997, Vol. 67, No.5,)

1.4.5. Imagerie

La cœlioscopie diagnostique peut méconnaître certaines lésions d'endométriose, c'est pourquoi il est recommandé d'effectuer antérieurement à celle-ci, un bilan d'imagerie.

En effet, un bilan devra comporter au moins une échographie et une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). L'échographie pelvienne par voie endo-vaginale est fiable et permet en général d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic de kyste ovarien. L'écho-endoscopie rectale est utile lors d'une indication chirurgicale puisqu'elle permet l'évaluation de l'infiltration de la musculature rectale en préopératoire. Toutefois, les échographies endo-cavitaires, notamment endo-rectale restent très opérateur-dépendantes (Canis et al. 1996). De même, prescrite en préopératoire, l'IRM permet de réaliser une cartographie des lésions d'endométriose sous-péritonéale profonde. C'est en raison des saignements provoqués par l'endométriose que cet examen se révèle très performant dans le diagnostic de la maladie (Nishimura, 1988). L'IRM devient même l'examen de première intention chez les patientes se plaignant de douleur persistantes ou récidivantes. Et au contraire, la coloscopie et le lavement baryté n'ont pas d'intérêt dans le bilan préopératoire.

Dès la découverte de lésions complexes, notamment les atteintes urinaires, digestives et pariétale, il faut adresser la patiente à un chirurgien spécialiste pour un traitement chirurgical optimal. Donc, en plus de son rôle diagnostique, la coelioscopie a un rôle thérapeutique majeur.

1.5. Traitement

1.5.1. Traitement chirurgical

Depuis la fin des années 1980, le développement continu de la chirurgie endoscopique a révolutionné la prise en charge de l'endométriose (Canis et al. 1989), faisant de la chirurgie coelioscopie, le traitement de référence actuel de l'endométriose.

En effet, la coelioscopie a démontré son intérêt et sa faisabilité dans le traitement des lésions profondes et donc est la voie d'abord de choix pour l'endométriose ovarienne et péritonéale superficielle profonde.

Par ailleurs, en cas de diagnostic de lésions traitables chirurgicalement, c'est lors du même temps opératoire que le traitement sera réalisé et c'est pourquoi l'opérateur doit être expérimenté puisque certaines lésions nécessitent des mains expertes.

Les objectifs du traitement chirurgical, qui tente de rétablir l'anatomie pelvienne normale, sont de traiter les douleurs et l'infertilité, essentiellement par une résection ou destruction complète des foyers d'endométriose et par une adhésiolyse.

Néanmoins, le traitement chirurgical n'est qu'un versant du traitement de l'endométriose. Ainsi, le traitement chirurgical des douleurs et de l'infertilité doit être associé à un traitement médical.

1.5.2. Traitement médical

Adjoint à un traitement chirurgical, un traitement hormonal peut être proposé pour la prise en charge d'une endométriose douloureuse.

Le traitement médical a un effet suspensif sur les douleurs dans l'endométriose. En effet, bien que le traitement hormonal soit incapable d'éradiquer les tissus ectopiques responsables d'une hémorragie cyclique, il a montré son efficacité dans la suppression des douleurs grâce à l'induction d'une aménorrhée. Cet état d'hypœstrogénie permettrait une atrophie des lésions endométriosiques.

Ainsi, la thérapie hormonale, se fondant sur l'œstrogène-dépendance des implants endométriaux, est dotée d'un arsenal médicamenteux : contraceptifs œstroprogestatifs monophasiques, progestatifs, dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel, danazol et analogues de la GnRH ; ainsi que des thérapeutiques récentes telles que les modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone (SPRM) et les immunomodulateurs.

Un traitement complémentaire (*add back therapy*) doit être associé au traitement par agoniste de la GnRH et aux progestatifs, afin de réduire les effets secondaires de l'hypœstrogénie et de permettre un effet synergique (Surrey, 1992).

Le traitement médical s'attaque d'un autre côté à la composante inflammatoire à l'origine des douleurs. Ainsi les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont utilisés en raison de leur propriété antalgique, notamment lors de dysménorrhées. De surcroît, peuvent être prescrits des antalgiques de palier 1, voire de palier 2 en cas d'algies persistantes.

En plus de la douleur, symptôme dominant de la pathologie, la prise en charge de l'endométriose doit aussi prendre en compte les complications.

1.6. Complications

L'infertilité est une des complications de l'endométriose. Sa prévalence chez les femmes atteintes semble être corrélée avec le niveau de sévérité de la maladie. En effet, les stades 3 et 4 de l'endométriose ont des taux de femmes infertiles plus élevés. Ainsi, lorsque le diagnostic d'endométriose aura été corroboré par le para clinique, la chirurgie coelioscopie des lésions permet d'améliorer la fertilité.

Cependant, la chirurgie comporte également un risque de complications, qui est accru avec l'importance des lésions et elle pourrait même compromettre la fertilité spontanée des patientes. C'est pourquoi lorsque des facteurs mécaniques évidents sont en cause dans l'infertilité, notamment dans les stades 3-4 et les atteintes tubaires, la fécondation *in vitro* (FIV) est recommandée. La FIV est également utilisée en dernier recours lorsque les techniques de première intention auront échoué (insémination intra-utérine, stimulation ovarienne).

Par ailleurs, il a démontré que l'endométriose avait des conséquences non négligeables sur l'état psychologique des femmes, notamment l'anxiété (Low, 1993). De même, la douleur de l'endométriose peut entraîner des altérations de la personnalité. Ainsi dans l'endométriose, il est recommandé une prise en charge pluridisciplinaire, dont le but ultime est d'améliorer la qualité de vie des patientes.

1.7. Qualité de vie

Le récent intérêt du retentissement de l'endométriose sur la qualité de vie des femmes a permis de dévoiler un impact sur plusieurs aspects. En effet, la vie des femmes atteintes d'endométriose est altérée aussi bien au niveau social, que physique, émotionnel ou relationnel.

Les femmes limitent leurs activités, notamment en raison des douleurs qu'elles subissent. Ainsi, leur vie sexuelle est altérée à cause des dyspareunies et dans leur vie professionnelle, elles sont contraintes d'être arrêtées. En raison d'une asthénie trop importante, elles se sentent incapables et parfois coupables de ne pouvoir exercer leur activité professionnelle.

Section 2: Méthodologie de l'étude EndoCost

Endocost est un consortium de gynécologues et d'économistes de la santé représentant dix pays. Sous les auspices du groupe d'intérêt spécial sur l'endométriose et l'endomètre de l'ESHRE (ESHRE SIGEE), et avec un financement de la fondation mondiale de recherche sur l'endométriose (WERF). Ce consortium a conçu la première étude prospective visant à évaluer le coût direct et indirect de l'endométriose (c'est-à-dire le coût direct pour le système de santé, et le coût indirect pour l'individu) avec pour objectif de déterminer l'impact socioéconomique général de l'endométriose.

L'hypothèse est que l'impact socioéconomique de l'endométriose est suffisamment élevé pour garantir des investissements significatifs dans l'étude des causes, le diagnostic et le traitement de l'endométriose.

L'étude a été réalisée prospectivement dans dix centres de référence tertiaires en Europe et deux aux États-Unis avec toutes les patientes éligibles ayant un diagnostic coelioscopique ou histologique d'endométriose et ayant en tant que patiente au moins un contact relatif à des symptômes associés à l'endométriose entre le 1er janvier et le 31 décembre 2008. Ce groupe de patientes était contacté par courrier le 31 août 2009, où il leur a été demandé si elles acceptaient de participer à l'étude, et si oui, de retourner leur formulaire de consentement éclairé. Par la suite elles ont reçu un questionnaire prospectif consistant à remplir un journal hebdomadaire, à compter du 2 octobre 2009, afin d'évaluer leurs coûts et leur qualité de vie pendant les huit semaines suivantes. C'est la première étude prospective visant à déterminer le coût réel de l'endométriose. Afin de tirer le meilleur avantage scientifique de cette étude, toutes les patientes participantes étaient sollicitées également pour remplir un questionnaire rétrospectif, dans le but d'évaluer leurs coûts associés à l'endométriose et de leur qualité de vie pendant les huit semaines précédant le 2 octobre 2009.

2.1. Objectifs

L'objectif de cette étude était d'estimer le coût économique et social de l'endométriose selon la perspective sociétale. Autrement dit les conséquences financières supportées par la collectivité étaient estimées. À ces fins, une étude prospective du coût de la maladie basée sur la prévalence était établie pour collecter les données de coût en suivant une approche (ascendante) Bottom-up. Cette étude a été complétée par une étude rétrospective qui évaluaient le coût et de l'impact de l'endométriose sur la qualité de vie des patientes participantes, afin de tirer un maximum de données de cette étude, tout en reconnaissant les limites de la collecte de données rétrospectives dues au potentiel de biais de mémoire.

Contrairement aux essais cliniques, l'analyse du coût de la maladie visait à mesurer les coûts d'une maladie, plutôt qu'à tester une hypothèse spécifique à propos de ces coûts. Il n'y a pas d'hypothèse spécifique qui sous-tendait cette étude. Elle a été menée dans l'idée que les estimations de coûts fournies par cette analyse du coût de la maladie pourraient être utilisées pour déterminer les priorités et les recherches futures sur l'endométriose.

2.2. Point de vue et perspective adoptés

L'évaluation des coûts dépend toujours de la perspective adoptée. Nous avons vu dans le premier chapitre que le choix du point de vue de l'agent n'est pas anodin car il oriente les coûts à prendre en considération.

La perspective collective (différent de sociétale) étant recommandé par la HAS, prend en compte toutes les ressources consommées par l'ensemble des agents de la collectivité nationale pour la production directe des interventions sous étude alors que les coûts indirects (pertes de productivité) en sont exclus.

Dans notre étude, les coûts ont été chiffré dans une perspective sociétale comprenant les coûts directs (dépenses occasionnées par les soins : hospitalisation, frais médicaux, infirmiers, médicaments,..) et indirects (liés à la perte de productivité induite par la pathologie)⁵.

⁵ HAS, CES, SFES : Atelier de standardisation des pratiques en évaluation économique : les couts dans l'évaluation économique 2014.

2.3. Population d'analyse

Les patientes concernées par l'étude sont incluses sur 2 critères :

- Avoir avec un diagnostic d'endométriose confirmé par examen coelioscopique et/ou un examen histologique
- Avoir eu un contact avec le centre de référence pour un symptôme associé à l'endométriose (service de gynécologie au CHU de Clermont-Ferrand)

2.3.1. Critères d'inclusion

Les patientes avec un diagnostic par cœlioscopie et/ou histologique d'endométriose, ayant eu au moins un contact avec un Centre de référence (En France *le centre de référence de Clermont-Ferrand*) entre le 1^{er} Janvier et le 31 décembre 2008, lié à des symptômes associés à l'endométriose dysménorrhée; dyspareunie profonde, douleurs pelviennes chroniques, la douleur de l'ovulation; symptômes cycliques ou péri-menstruelle, par exemple, l'intestin ou de la vessie associés, avec ou sans saignements anormaux, la stérilité, et la fatigue chronique).

Le diagnostic de l'endométriose n'était pas nécessairement fait dans cette période de temps, même les patientes diagnostiquées avant 2008, ont été incluses à condition qu'elles aient pris contact avec le centre de référence en 2008 pour des symptômes à l'endométriose.

2.3.2. Critères d'exclusion

Les patientes chez qui l'endométriose n'était que suspectée, diagnostiquées par des techniques d'imagerie comme l'échographie gynécologique, ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont été exclues.

Les patientes ayant des antécédents d'endométriose qui sont venues à l'hôpital pour un problème clinique non lié à l'endométriose (par exemple, soins prénataux, césarienne, accouchement,) ont été exclues.

Cependant, on n'a pas inclus dans notre étude un groupe contrôle.

2.4. Ethique

Le protocole d'étude WERF EndoCost a été approuvé par le comité d'éthique de chaque centre participant à l'étude. Avant l'implication dans l'étude, toutes les patientes ont rempli par écrit un consentement de participation à l'étude. Ces consentements ont été approuvés par ces mêmes comités d'éthique.

2.5. Centres participants

Le consortium EndoCost WERF, réseau de recherche sur le coût de l'endométriose, a été créé en 2007 regroupant 12 centres de soins tertiaires représentatifs de 9 pays européens (Allemagne, Belgique, Danemark, France, Hongrie, Italie, Pays Bas, Royaume Uni(Écosse), et Suisse) ainsi que les Etats Unis (tableau 9).

Dans chaque pays participant, une équipe incluant un gynécologue et un économiste de la santé veillait à collecter et vérifier les données de leurs pays. Un centre était considéré comme centre de référence pour les femmes présentant des symptômes de l'endométriose selon sa reconnaissance à l'intérieur et à l'extérieur du pays. Le service de Chirurgie Gynécologique du CHU Clermont-Ferrand était reconnu comme centre de référence en France.

Tableau 9 : Centres participants à l'étude EndoCost

Center	Country	gynaecologist	health economist
Department of Obstetrics and Gynecology, Leuven University fertility Center	Belgium	Thomas D'Hooghe	Steven Simoens
Glostrup Hospital, Copenhagen & University of Copenhagen, Copenhagen	Denmark	Jens Jørgen Kjer	Jens Kristensen
Department of Obstetrics and Gynaecology University Hospital Centre, Clermont-Ferrand	France	Michel Canis	Omar Kanj
Medizinische Hochschule & Praxis für Fertilität-KEZ-Berlin	Germany	Gülden Halis	Iris Brandes
Semelweis University & Corvinus University University of Pavia	Hungary Italy	Attila Bokor Paolo Vercellini / Annalisa Abbiati	Valentin Brodzky Giorgio Colombo
Department of Obstetrics & Gynaecology, University Medical Centre, Maastricht	The Netherlands	Gerard Dunselman	Carmen Dirksen
University of Bern	Switzerland	Michael Müller	Marcel Wullschleger
University of Wisconsin, Madison & Cleveland Clinic, Cleveland,	USA	Dan Lebovic	Tommaso Falcone
Orkney National Health Service Board, Orkney & University of Edinburgh	Scotland (Royaume-Uni)	Barbara Graham	Andrew Horne

2.6. Horizon temporel

La période d'inclusion a débuté le 31 Aout 2009 et s'est achevé le 21 septembre 2009, après avoir eu une confirmation de la participation des femmes. Les patientes qui ont confirmé leur participation à l'étude EndoCost, ont reçu :

- Un questionnaire à remplir rétrospectivement pour les 8 semaines précédant le 2 octobre 2009
- Un questionnaire à remplir prospectivement à compter du 5 octobre jusqu'à 30 novembre 2009

L'évaluation du coût social de l'endométriose nécessite de fixer une année pour l'évaluation. Dans notre étude, on avait choisi l'année 2009. Lorsque nous adoptons une approche par la prévalence, les coûts directs et indirects de morbidité surviennent dans la même année, la raison pour laquelle aucun travail d'actualisation n'a été fait.

Dans la littérature, la période de rappel est très variable d'une recherche à l'autre, allant de deux semaines jusqu'à plusieurs années (Kivimäki 2001, Tchuinguem 2009). La durée de rappel du questionnaire rétrospectif est de 2 mois, ce qui correspond aux recommandations de recherche qui porte sur l'estimation des coûts dus à une maladie (Simoens S 2001, Severens 2000).

2.7. Questionnaire

Deux types des questionnaires sont élaborés pour collecter les informations nécessaires à l'étude:

- Questionnaire de patientes prospectif et rétrospectif
- Questionnaire hôpital

2.7.1. Questionnaire patiente rétrospective

Les patientes ont été invitées à remplir un questionnaire rétrospectif qui contient plusieurs volets permettant à la fois de décrire le patient et synthétiser sa consommation de soins au cours d'une durée de huit semaines précédant le 2 octobre 2009. En même temps, les patientes ont été invitées à remplir un questionnaire conçu et validé par le WERF pour évaluer l'impact de l'endométriose sur leur qualité de vie, sur l'éducation, le travail et le bien-être social. (Annexe 1).

2.7.2. Questionnaire patiente prospectif

Ce type de questionnaire vise à collecter les mêmes informations d'une façon prospective pour une durée de huit semaines entre le 5 octobre et le 30 novembre 2009. (Annexe2).

2.7.3. Questionnaire Hôpital prospectif

L'objectif de ce questionnaire est de collecter des informations à l'hôpital portant sur les coûts directs liés à l'hospitalisation, médicaments, chirurgie, traitements de l'infertilité, durant huit semaines entre le 5 octobre et le 30 novembre 2009. (Annexe3).

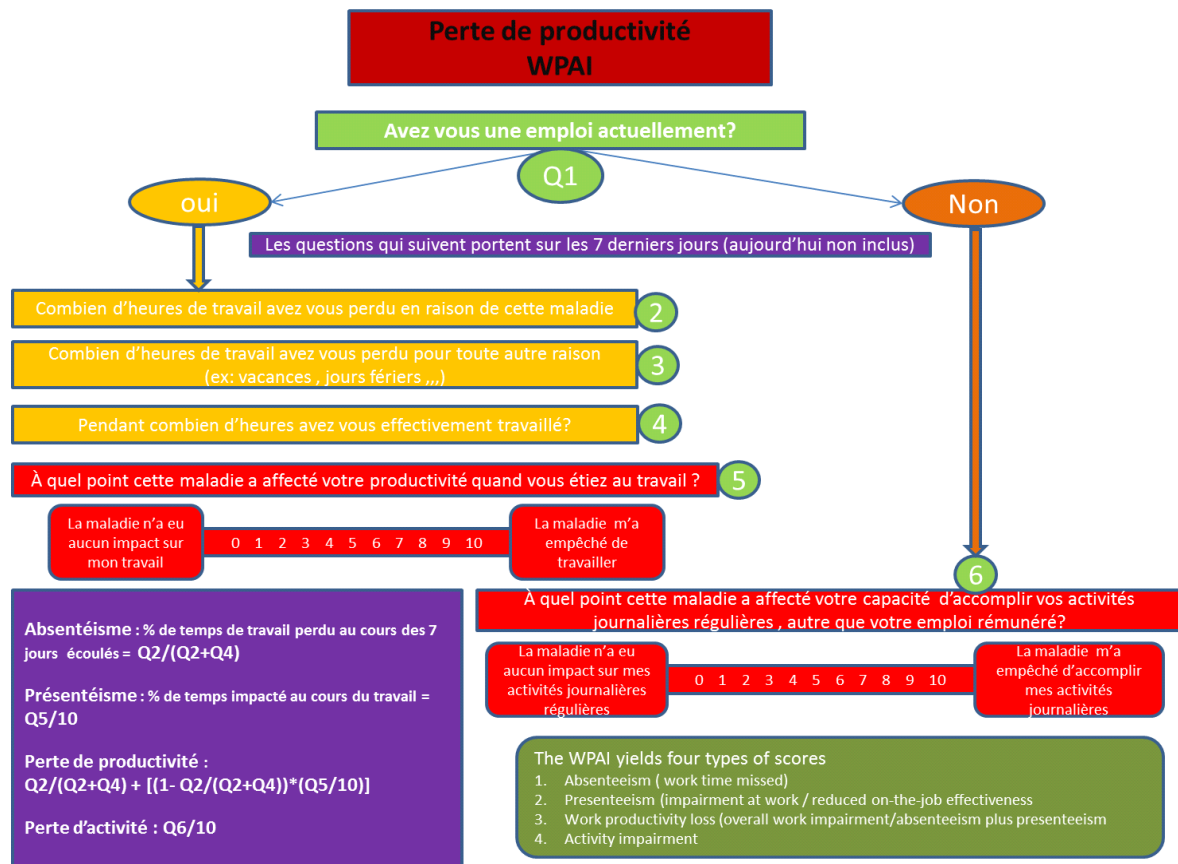
2.8. Perte de productivité

La perte de productivité à cause d'une maladie invalidante est un sujet en plein essor. De nombreux instruments de mesure ont été développés et validés, afin d'évaluer l'impact d'une maladie sur la productivité. On peut citer « Worker Productivity Index » (Burton, 1999), le « Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire WPAI » (Chapman, 2005), le « Work Productivity Short Inventory » (Goetzel, 2003).

Dans notre étude, nous avons utilisé le WPAI pour évaluer les 2 types d'impacts de l'endométriose sur la productivité de travail :

- L'absentéisme : qui correspond aux nombres des heures ou jours manquées par les patients sur le lieu de travail
- Le présentéisme : qui correspond aux journées de travail pendant lesquelles la performance de patients au travail est inférieure à ce qu'elle est habituellement.

Figure 16: le Questionnaire WPAI « Productivité du travail et déficience de l'activité »



Source : synthèse de l'auteur

Le questionnaire WPAI souvent utilisé, est standardisé et largement accepté par le corps médical. Les sept derniers jours constituent la période de référence pour les questions. La réduction de la productivité au travail exprimée en pourcentage =

$(100 - \% \text{ de temps de travail non effectué}) * (\text{évaluation subjective du degré de limitation} / 10)$.

2.9. Taille de l'échantillon

Cette étude a été conçue pour mesurer les coûts et l'impact de l'endométriose sur la qualité de vie de patientes et non pas pour vérifier une hypothèse précise, par conséquent aucun calcul de taille de l'échantillon n'a été fait. Le nombre des femmes participantes aux études sont présentés dans le tableau 10.

Tableau10 : Nombre de femmes participantes à l'étude

Études	Femmes invitées	participantes
<i>The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres</i>	3216	931
<i>The Societal Burden of Endometriosis-associated symptoms: A prospective French Study</i>	312	85
<i>Cost of Endometriosis-associated Symptoms persist over time: A retrospective France study</i>	312	85

2.10. Estimation des coûts

L'approche adoptée est celle dite ascendante ou « Bottom-up ». Elle consiste à identifier pour chaque patient, toutes les quantités consommées de biens en rapport avec la pathologie concernée et d'en estimer leur coût unitaire. La valorisation de chaque quantité par son coût permet d'estimer le coût direct médical lié à la pathologie (Launois, 1995 ; Launois, 1999). La valeur de ces ressources a ensuite été estimée à partir des quantités et du prix unitaire correspondant.

L'évaluation des coûts nécessite de passer par les étapes d'identification, de mesure et de valorisation des ressources consommées,

2.10.1. L'identification des ressources consommées

L'identification des ressources directes entrant dans la prise en charge de l'endométriose s'appuie sur des sources d'information pertinentes et adaptées telles que des données de la littérature, des recommandations de pratique clinique, des bases de données. Notre travail d'évaluation s'est appuyé sur trois papiers⁶, récemment publiés, qui ont identifié des pistes de recherche pour le futur. Les facteurs de coûts de la prise en charge de l'endométriose à considérer dans l'évaluation sont présentés dans le tableau 11.

⁶ Gaoet al., 2006a, b; Hummelshoj et al., 2006; D'Hooghe et al., 2008.

Tableau 11: coûts associés à l'endométriose à prendre en considération

Coûts directs médicaux					Coûts directs non médicaux	Coûts indirects
Médicaments	Actes diagnostiques	Actes chirurgicaux	Professionnels de la santé	Autres		
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	Echographie (endo-vaginale, abdominale, rectale)	Cœlioscopie (diagnostique, thérapeutique)	Généraliste	Passage au service d'urgence	Transport pour visite au professionnel de la santé	Absence du travail (absentéisme)
Contraceptifs par progestatif seul (contraception progestative)	Echographie (rénale)	Laparotomie	Gynécologue	Hospitalisation		
Pilule contraceptive de type combiné	Imagerie par résonance magnétique (IRM)	Colposcopie	Infirmière	Médecine alternative (ex. Homéopathie, acupuncture, nutrition)	Frais de garde d'enfants lors des traitements	Productivité au travail altérée (présentéisme)
Danazol	Tomodensitométrie (TDM)	Aspiration kystique guidée par échographie	Urologue	FIV		
Gestrinone	Urographie intraveineuse (UIV)	Hystérectomie	Gastro-entérologue	IIU	Stimulation hormonale	Diminution de la capacité à accomplir les activités quotidiennes
Analogues de la GnRH	Lavement baryté	Hystérectomie	Anesthésiste			
Traitement hormonal substitutif	Sigmoïdoscopie	Cystectomie ovarienne	Radiologue			
Stérilet Mirena	Biopsie et étude histologique (endométriose vaginale, endométriose péritonéale, endométriose ovarienne, endométriose digestive)	Adénectomie	Personnel du bloc opératoire			
Le citrate de clomifène ou Clomid		Ovariectomie	Hématologue			
Gonadotrophine		Salpingectomie	Kinésithérapeute			
Antibiotiques		L'adhésiolyse	Psychiatre			
Antidépresseurs		Résection d'endométriose de la cloison recto vaginale				
inhibiteurs de l'aromatase	Marqueurs sériques (CA 125)	Résection d'endométriose vésicale				
	Bactériologie/culture	Résection antérieure basse				
		Résection segmentaire digestive				
		Appendicectomie				
		Résection caecale				
		Résection de l'intestin grêle				
		Colostomie				
		Réimplantation d'uretère				
		urétéro-urétérostomie				
		Néphrectomie				
		Electrocoagulation d'endométriose péritonéale				

Source: Simoens et al

2.10.2. Mesure et valorisation des ressources consommées

Dans le cadre d'une perspective sociétale et dans l'objectif de mesurer l'ensemble des ressources consommées sur l'horizon temporel déterminé, la mesure des quantités consommées s'appuie sur une étude observationnelle prospective et rétrospective issues de la pratique courante de la prise en charge de l'endométriose par des questionnaires. Ces questionnaires sont établis pour mesurer les coûts directs et indirects de la prise en charge de l'endométriose ainsi que son impact sur la qualité de vie des patientes. Cela inclut les dépenses supportées par :

- **La patiente** : la somme restant à sa charge comme le coût de transport ;
- **L'assurance maladie** : les dépenses auxquelles elle doit faire face à partir des remboursements des dépenses engagées par les ménages par exemple consultation chez le médecin traitant, médicament, etc. ;
- **La société** : coûts de la perte de productivité.

La mesure des ressources consommées, en quantités physiques ou en volume, s'inscrit dans le contexte français, à partir des sources identifiées et validées (l'Assurance maladie, Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), Classification Commune des Actes Médicaux CCAM, Données issues de la société Vidal, Département d'Information Médicale (D.I.M.), Nomenclature Générale des Actes Professionnels NGAP, registres médicaux, ...etc.).

Afin de valoriser les composantes de coût de chaque acte, nous nous sommes basés sur les recommandations du collège des Economistes de la santé (2003). Par exemple le coût de la réalisation d'un acte d'imagerie est valorisé à partir de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), validée par le pôle de gestion de l'imagerie du CHU. Le tableau 12, illustre quelques méthodes principales de valorisation des coûts :

Tableau 12: Méthodes de valorisation des coûts

Actes biologiques	<p>Les actes de biologie sont valorisés à partir des tarifs de la Table Nationale de codage de Biologie (TNB) ou la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM). Leur tarif est fixé par l'article L.162-14-1 du Code de la Sécurité Sociale et leur cotation est exprimée en lettre clé B, la valeur du B était de 0,27 euro à la date de l'analyse⁷. Chaque acte est désigné par un coefficient</p> <p style="text-align: center;">$\text{coût de l'acte} = \text{coefficient} * \text{valeur de la lettre clé B}$</p>															
Actes d'imagerie	<p>Les actes d'imagerie sont valorisés à partir des tarifs de la CCAM⁸. La tarification des certains (Scanner, IRM notamment) comportent, outre le tarif de l'acte, un forfait technique. Selon le pôle de gestion de l'imagerie du CHU en 2009</p> <p style="text-align: center;">$\text{coût IRM} = \text{tarif de l'acte} + \text{forfait technique} = 69 + 221 = 290 \text{ €}$</p>															
Coûts tarifaires des Médicaments	<p>La valorisation des médicaments nécessite de prendre en compte le mode de dispensation (vidal). Les médicaments dont la consommation a été documentée dans les questionnaires remplis par les patients sont valorisés à partir des données répertoriées dans le dictionnaire Vidal.</p> <p style="text-align: center;">$\text{coût d'un médicament} = \text{Quantités consommées quotidiennement} * \text{prix}$</p>															
Consultations chez le médecin	<p>Les consultations externes font l'objet d'une tarification particulière qui suppose de connaître le niveau de formation du médecin en charge de l'acte (généraliste ou spécialiste). Le coût présenté au remboursement figure dans les bases de l'Assurance maladie.</p> <p style="text-align: center;">$\text{consultation} = \text{calculer selon le tarif médecin généraliste ou spécialiste}$</p>															
Actes chirurgicaux	<p>Les actes chirurgicaux sont valorisés à partir des tarifs de la CCAM. Des actes complémentaires peuvent être réalisés pour compléter l'acte principal, ces actes complémentaires sont facturés à 50 % de leur tarif.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">JFFC002</td> <td style="width: 60%;">Exérèse de lésion de l'espace rétro-péritonéal, par coelioscopie ou par rétro-péritonéoscopie</td> <td style="width: 5%;">1</td> <td style="width: 5%;">0</td> <td style="width: 15%; text-align: right;">624,32</td> </tr> <tr> <td>[A, J, K]</td> <td style="text-align: right;"><i>anesthésie</i></td> <td>4</td> <td>0</td> <td style="text-align: right;">248,69</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;"><i>(GELE001, ZZHA001, ZZNA002)</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	JFFC002	Exérèse de lésion de l'espace rétro-péritonéal, par coelioscopie ou par rétro-péritonéoscopie	1	0	624,32	[A, J, K]	<i>anesthésie</i>	4	0	248,69		<i>(GELE001, ZZHA001, ZZNA002)</i>			
JFFC002	Exérèse de lésion de l'espace rétro-péritonéal, par coelioscopie ou par rétro-péritonéoscopie	1	0	624,32												
[A, J, K]	<i>anesthésie</i>	4	0	248,69												
	<i>(GELE001, ZZHA001, ZZNA002)</i>															
Perte de productivité	<p>La perte de productivité a été étudiée et valorisée en s'appuyant sur les chiffres de l'INSEE à partir du salaire brut complet horaire moyen. Méthode de calcul (figure 16)</p>															

Les différents types de coûts ainsi que les méthodes de mesure sont présentés au tableau 14.

⁷ Arrêté du 3 avril 1985 modifié et article R.162-18 du code de la Sécurité Sociale

⁸ CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux version 19 ; <http://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php>

Tableau 13: Méthode de mesure et sources de données

	Valorisation	Méthode de mesure	Source de données
A. Coûts directs médicaux			
Acte chirurgical	Tarifs de référence	Remboursement assurance maladie	CCAM
Acte d'anesthésie	Tarifs de référence		Polle d'imagerie CHU Gabriel Monpied
Imagerie diagnostique	Tarifs de référence		www.ameli.fr (codage des actes biologiques)
Examens de Biologie	Valeur B de la NABM	En fonction du coefficient affecté à l'analyse	
Coûts de séjours	ENC	GHM aménagé	DIM
Médicament	Prix public TTC	Remboursement assurance maladie	Données issues de la société Vidal
Soins de ville	Tarifs de référence Assurance maladie	En fonction des durées de travail	www.ameli.fr NGAP
Soins informels	Coût moyen salarial en France		INSEE
B. Coûts directs non-médicaux			
Transport	Tarifs de référence		www.ameli.fr
Aide à domicile (ménagère)	Tarifs de référence		
C. Coûts indirects			
Pertes de production	Coût moyen salarial en France	En fonction des durées d'arrêt de travail	INSEE

Conclusion

Après avoir traité les différents aspects de l'Endométriose, clinique, épidémiologique et ses traitements, nous pouvons confirmer que cette maladie constitue un problème majeur de la santé publique, chose qui rend nécessaire la mise en place de l'évaluation économique afin d'optimiser l'utilisation des ressources et améliorer le sort des patientes.

Dans ce sens, nous avons abordé la méthodologie adoptée dans le cadre du Consortium EndoCost, celle que nous avons utilisée pour évaluer le coût social, en prenant en compte toutes les dépenses associées à la prise en charge de l'endométriose.

Dans la suite de notre travail, nous allons consacrer le chapitre 3, le chapitre 4 et le chapitre 5 à la présentation des trois études de cas qui ont été réalisées dans le cadre de notre thèse.

Le premier article, situé dans le chapitre 3, consiste à évaluer les coûts et la qualité de vie des femmes souffrant des symptômes associés à l'endométriose au niveau européen. Il s'agit de la première étude qui comporte un échantillon d'une telle taille, 909 patientes. Cette étude prospective avait pour but de combler le manque des recherches sur les coûts de l'endométriose, en vue d'une coopération européenne pour estimer le coût social de cette maladie en prenant en compte les coûts liés aux soins ainsi que les coûts indirects qui reflètent principalement la perte de productivité due à la maladie et à son traitement. *(Dans le cadre de cette étude multicentrique, j'ai été amené à travailler en tant qu'économiste de la santé représentant le centre de référence de Clermont-Ferrand. Concrètement, mon rôle consistait à assurer la collecte des données concernant les coûts et la qualité de vie des patientes participantes à l'étude, de les saisir sur le logiciel SPSS et de chercher les prix unitaires des actes médicaux et des ressources consommées à partir des sources identifiées dans le contexte Français. Cela était en coordination avec les responsables de l'étude. Egalement, j'ai fait une lecture critique de l'article afin de le commenter et de proposer des modifications en cas de besoin).*

Compte tenu de l'importance du fardeau économique de l'endométriose et sa prévalence au niveau européen et malgré l'ampleur de cette problématique, il n'y a pas eu en France des études abordant le coût de sa prise en charge. D'où l'importance de mettre en place une étude prospective qui consiste à estimer le fardeau économique de l'endométriose qui permet de comparer la situation en France et celle au niveau européen. Cela fera l'objet de notre 4ème chapitre.

Ainsi, le dernier chapitre, représentant une étude rétrospective qui s'est intéressé à étudier l'influence du temps sur les coûts de la prise en charge de l'endométriose pour vérifier si le fardeau économique de cette maladie varie significativement ou persiste dans le temps. Autrement dit, la durée entre l'apparition du premier symptôme et la prise en charge de la maladie, ainsi que la durée entre le diagnostic et la prise en charge de la maladie.

Chapitre 3 : The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres

Steven Simoens¹, Gerard Dunselman², Carmen Dirksen³, Lone Hummelshoj⁴, Attila Bokor⁵, Iris Brandes⁶, Valentin Brodsky⁷, Michel Canis⁸, Giorgio Lorenzo Colombo⁹, Thomas DeLeire¹⁰, Tommaso Falcone¹¹, Barbara Graham¹², Gu "Iden Halis¹³, Andrew Horne¹⁴, Omar Kanj⁸, Jens J"orgen Kjer¹⁵, Jens Kristensen¹⁵, Dan Lebovic¹⁰, Michael Mueller¹⁶, Paola Vigano¹⁷, Marcel Wullschleger¹⁶, and Thomas D'Hooghe¹⁸

¹Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium ²Department of Obstetrics & Gynaecology, Research Institute GROW, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands ³Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands ⁴World Endometriosis Research Foundation, London, UK ⁵Semmelweis University, Budapest, Hungary ⁶Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany ⁷Corvinus University, Budapest, Hungary ⁸University Hospital Centre, Clermont-Ferrand, France ⁹University of Pavia, Pavia, Italy ¹⁰University of Wisconsin, Madison, WI, USA ¹¹Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA ¹²NHS National Services Scotland, Edinburgh, Scotland ¹³Praxis für Fertilität-KEZ-Berlin, Berlin, Germany ¹⁴University of Edinburgh, Edinburgh, Scotland ¹⁵University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark ¹⁶University of Bern, Bern, Switzerland ¹⁷University of Milan, Milan, Italy ¹⁸Department of Obstetrics and Gynecology, Leuven University Fertility Center, University Hospitals Leuven, UZ Gasthuisberg, 3000 Leuven, Belgium

1.1. Abstract

Background: This study aimed to calculate costs and health-related quality of life of women with endometriosis-associated symptoms treated in referral centres.

Methods: A prospective, multi-centre, questionnaire-based survey measured costs and quality of life in ambulatory care and in 12 tertiary care centres in 10 countries. The study enrolled women with a diagnosis of endometriosis and with at least one centre-specific contact related to endometriosis-associated symptoms in 2008. The main outcome measures were health care costs, costs of productivity loss, total costs and quality-adjusted life years. Predictors of costs were identified using regression analysis.

Results: Data analysis of 909 women demonstrated that the average annual total cost per woman was €9579 (95% confidence interval €8559–€10599). Costs of productivity loss of €6298 per woman were double the health care costs of €3113 per woman. Health care costs were mainly due to surgery (29%), monitoring tests (19%) and hospitalization (18%) and physician visits (16%). Endometriosis-associated symptoms generated 0.809 quality-adjusted life years per woman. Decreased quality of life was the most important predictor of direct health care and total costs. Costs were greater with increasing severity of endometriosis, presence of pelvic pain, presence of infertility and a higher number of years since diagnosis.

Conclusions: Our study invited women to report resource use based on endometriosis-associated symptoms only, rather than drawing on a control population of women without endometriosis. Our study showed that the economic burden associated with endometriosis treated in referral centres is high and is similar to other chronic diseases (diabetes, Crohn's disease, rheumatoid arthritis). It arises predominantly from productivity loss, and is predicted by decreased quality of life.

Keywords: *endometriosis / cost-of-illness / quality of life / international / multi-centre*

1.2. Introduction

Endometriosis is defined as the presence of endometrial-like tissue outside the uterus, which induces a chronic, inflammatory reaction (Kennedy et al., 2005). Estimates of the prevalence of endometriosis among the general population of women of reproductive age vary between 2 and 10% [reviewed by Eskenazi and Warner (1997), based on original articles by Houston et al. (1987), Wheeler (1989), Vessey et al. (1993) and Kjerulff et al. (1996)]. This prevalence can rise to 30–50% in women with infertility and/or pain (Gruppo italiano per lo studio dell'endometriosi, 1994; Meuleman et al., 2009). Endometriosis is associated with dysmenorrhoea, pain at ovulation, dyspareunia, abnormal bleeding, chronic pelvic pain, fatigue and infertility, yet is often under-diagnosed (Kennedy et al., 2005).

Medical or surgical treatments aim to manage symptoms, and to remove or reduce physical disease. In a society where spiralling health care costs and limited resources are of increasing concern, public policy makers and health care payers need to pay attention to the costs of endometriosis. Cost studies of endometriosis allow the identification of the drivers of diagnosis costs and treatment costs. In addition, cost data can be fed into economic evaluations assessing the cost-effectiveness of approaches to earlier diagnosis and treatment of endometriosis. The endometriosis-associated costs to society are considerable yet poorly identified. Three recent review papers have emphasized the lack of research on costs of endometriosis and identified several avenues for future research, which our study seeks to address (Gao et al., 2006a, b; Hummelshoj et al., 2006; D'Hooghe et al., 2008). To close the gaps identified in the review papers, the World Endometriosis Research Foundation (WERF) EndoCost study aims to calculate the costs of women with endometriosis treated in referral centres. This approach is combined with an assessment of endometriosis related quality of life in participating patients. The cost estimates provided by this cost-of-illness analysis may be used to justify the prioritization of future research in endometriosis.

1.3. Materials and Methods

The methods of the WERF EndoCost study are reported in detail elsewhere (Simoens et al., 2011), but the main methods are summarized here.

1.3.1. Design

Prospective questionnaires were designed to enable the collection of information on costs and quality of life related to endometriosis-associated symptoms during October and November 2009. These 2 months were chosen as they were considered to be a representative period to study endometriosis-associated symptoms and as they fall outside any religious holiday period. As is the usual practice in cost-of-illness analyses, data were collected over 2 months and results were then extrapolated to an annual time-frame (Simoens et al., 2007).

1.3.2. Setting

A research network, the WERF EndoCost Consortium, was established in 2007 comprising 12 representative tertiary care centres from 10 countries. The definition of a representative centre was based on the recognition of this centre as a referral centre for women with endometriosis-associated symptoms within and outside a country. For each country, one or more gynaecologists and one health economist with a major interest in endometriosis participated in the network.

1.3.3. Participants

The study population included women with a laparoscopic and/or histological diagnosis of endometriosis, who had at least one contact with the treating centre due to endometriosis-associated symptoms during the calendar year of 2008. The diagnosis of endometriosis was not necessarily made in this time period, but could have been made earlier. The study excluded women with suspected endometriosis and women with a history of endometriosis who came to the hospital for a clinical problem unrelated to the disease. Ethical approval was obtained from the ethical committee of each participating centre. Women were required to sign an informed consent form in order to participate in the study.

1.3.4. Perspective

The WERF EndoCost Study measured costs from the societal perspective. This means that costs included direct health care costs (e.g. costs of medication, physician visits, monitoring tests, hospitalization, surgery and informal care provided by family/friends) as well as direct non-health care costs (e.g. transportation costs, costs of support with household activities). Indirect costs of productivity loss due to endometriosis and its treatment were also included.

1.3.5. Data measurement

Cost questions were developed specifically for the purpose of the WERF EndoCost study by the participating health economists and gynaecologists. Questionnaires were piloted and reviewed for face and content validity by the members of the WERF EndoCost Consortium and by six women at University Hospitals Leuven, Belgium. Questionnaires were translated into the local language of each participating country. Questionnaires elicited demographic characteristics and year of endometriosis diagnosis. Endometriosis was staged at the time of diagnosis based on hospital records using the r-AFS score (1985). Questionnaires also elicited data about the volume of resource use relating to physician consultations, medication, monitoring tests, hospitalizations (i.e. hotel service), surgical procedures, other therapies, support with household activities and informal care. Productivity loss was measured using the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (Reilly et al., 1993). This generic instrument considered the time lost from work ('absenteeism') as well as reduced productivity at work ('presenteeism') within the past week. To register the evolution of health-related quality of life over time, the EuroQol-5D instrument was filled in by women at the beginning of the study, at 4 weeks and at 8 weeks (EuroQol Group, 1990). The EuroQol-5D is a generic instrument that contains five dimensions of health-related quality of life: mobility, self-care, daily activities, pain/discomfort and anxiety/depression. Each dimension can be rated at three levels: 'no problems', 'some problems' and 'major problems'. The five dimensions together represent the health state.

1.3.6. Data valuation

Prices reflected charges based on official list prices in all countries, except for the Netherlands and the UK where unit costs based on actual resource use were applied. Prices included the contribution of the third-party payer and the woman's co-payment. Productivity loss was valued using national estimates of gross weekly earnings. Each participating country's health economist was responsible for collecting the price data using a standardized form in collaboration with the gynaecologist. Price data were derived from national documents and local sources in each country (references are available from the corresponding author on request). Utility values were assigned to the EuroQol-5D health states using national health utility indices (Dolan et al., 1995; Greiner et al., 2005; Lamers et al., 2006; Shaw et al., 2007; Cleemput et al., 2008). In the absence of a national index for Denmark, France, Hungary, Italy and Switzerland, utility values were derived from a representative sample of the UK population using the time trade-off technique (Dolan et al., 1995).

Utility values were combined with estimates of the time period for which a particular health state lasts to compute quality-adjusted life years. The quality-adjusted life year is an outcome measure that accounts for the quantity and quality of life, and that allows for comparison of outcomes between diseases. Quality-adjusted life years were calculated by means of the area under the curve. Quality-adjusted life years were calculated for women who reported a utility value at least at the beginning of the study and at 8 weeks.

1.3.7. Sample size

As is usual practice in cost-of-illness analyses, this study was designed to measure costs rather than test a specific hypothesis about costs and, therefore, no sample size calculation was conducted. Each referral centre identified eligible women and invited them on 31 August 2009 to participate in the study. A total of 3216 women received letters and 1450 provided informed consent in time to be mailed the questionnaires on 24 September 2009. This sample size is larger than previous studies on the costs of endometriosis, which tended to include only a few hundred women (Simoens et al., 2007).

1.3.8. Analysis

Data collection and input into the central database were carried out in each participating centre. If resource use was not applicable or not known, a conservative approach was adopted by setting the associated cost equal to zero. Each centre had the opportunity to contact women to supplement answers for missing values. An analysis checked whether women with missing data were comparable to women with a complete data set in terms of woman characteristics. As this was the case, it was assumed that data of complete cases were representative for women who had missing data, and missing data were dealt with using the mean imputation technique. Overall quality assurance of data entry and data analysis was carried out by the coordinating health economist (S.S.).

Costs per woman were computed by multiplying resource use by unit costs. Costs per woman were described as mean (+standard deviation), minimum/maximum and as 95% confidence intervals (CIs). Total costs were broken down into major cost drivers. Cohen's kappa coefficient was applied to explore the possible evolution of EuroQol-5D scores over the 2-month course of the study. Costs were expressed in euro (1 euro¹/₄1.40 US\$ on 25 October 2010). For those countries that did not have the euro as their national currency, costs were converted into euro using purchasing power parity exchange rates (Organisation for Economic

Co-operation and Development, 2009). The price year was 2009. Estimates of costs and health-related quality of life during October and November 2009 were multiplied by six to generate annual estimates.

A regression analysis assessed the effect of demographic, clinical and socio-economic characteristics as well as quality of life on total costs and on direct health care costs. Due to non-normality, cost data were log transformed. Data may be clustered per country and, therefore, a multilevel regression analysis was conducted including country as a random effect. Given that this analysis indicated that country had an effect on costs (although this was not statistically significant), a multivariate regression analysis was run including dummy variables representing specific countries.

A backward method to select independent variables was applied, with the final model being restricted to variables significant at the 5% level.

1.4. Results

Of 3216 women invited to participate in the study, 1450 provided informed consent and had questionnaires posted to them. Of these women, 909 returned the questionnaires (response rate of 28%; demographic data in Table I). Average total annual costs amounted to €9579 per woman (95% CI: €8559–€10599) (see Table II). Total costs were dominated by indirect costs of productivity loss (mean: €6298 per woman; 66% of total costs). Direct costs were made up of health care costs (€3113 per woman; 95% of direct costs) and non-health care costs (€168; 5% of direct costs). The most important items of health care costs were surgery (29% of health care costs), monitoring tests (19%), hospitalization (18%) and physician visits (16%). Medication accounted for 10% of health care costs.

Regarding health-related quality of life, 16% of women reported (some or major) problems with mobility, 3% reported problems with self-care, 29% reported problems with usual activities, 56% reported problems with pain/discomfort and 36% reported problems with anxiety/depression at the beginning of the study. EuroQol-5D utility scores varied little over the 2-month course of the study (kappa coefficient: 0.367–0.484; P, 0.001). Women with endometriosis-associated symptoms generated an average of 0.809 quality-adjusted life years (standard deviation: 0.193; minimum: 0.080; maximum: 1) over the course of 1 year. This represents a reduction in quality of life of 19% when compared with a person with the best possible health state. Only 24% of women generated a quality-adjusted life years of 1.0, indicating that they had the same quality of life as a person with the best possible health state.

Two women had negative quality-adjusted life years, implying that they considered their current state of health to be worse than death.

Table III shows that quality of life was the most important predictor of total costs and of health care costs. Furthermore, a more severe stage of endometriosis, the presence of pelvic pain symptoms, the presence of infertility and a higher number of years since diagnosis were associated with higher direct health care costs, after adjusting for country. Conversely, an inability to work due to reasons other than endometriosis, a higher age, a higher number of years since first seeking medical help and a higher body mass index were associated with lower direct health care costs. Some of these variables also predicted total costs. Similar results were obtained when a logistic regression analysis was conducted on patients without costs when compared with patients with positive costs and when a multivariate regression analysis was restricted to patients with positive costs.

Table I: Characteristics of women.

Characteristic	Mean (standard deviation)	Minimum-Maximum	Number of women for which data are available
Age, years	36.1 (6.7)	15-67	905
Height, cm	166.7 (7.1)	135.6-194.7	901
Weight, kg	72.1 (27.7)	41-230	889
Current marital status; number of women (percent)			904
Single and living with partner	200 (22)		
Married	513 (57)		
Single and not living with partner	123 (14)		
Divorced / separated	67 (7)		
Widowed	1 (0)		
Ethnic origin; number of women (percent)			819
Asian / Oriental	17 (2)		
Black African	1 (0)		
African American	5 (1)		
Black Caribbean	2 (0)		
Hispanic or Latino	3 (0)		
North/West European	516 (63)		
East European	84 (10)		
South European	86 (10)		
North American white	75 (9)		
Other white	21 (3)		
Mixed race	9 (1)		
Occupation; number of women (percent)^a			891
Employee	680 (76)		
Self-employed	77 (9)		
Housewife / carer	65 (7)		
In education	44 (5)		
Voluntary work	27 (3)		
Unable to work due to endometriosis	29 (3)		
Unable to work due to other reasons	50 (6)		
Number of years since diagnosis	6.4 (6.3)	0-45	887
r-AFS stage; number of women (percent)			706
Minimal-mild (stage I-II)	200 (28)		
Moderate-severe (stage III-IV)	506 (72)		

^aPercentages do not add up to 100% because women may have multiple occupations.

Table II: Annual costs of endometriosis-associated symptoms (in euro) (n = 909).

Item	Mean	Stand. Dev.	Minimum	Maximum	95% CI of the mean
Direct health care costs	3.113.1	13.244.1	0	290.420.4	2.251.0 – 3.975.3
Physician visits	513.3	1.331.9	0	12.906.0	426.6 – 600.0
Medication	320.3	1.364.2	0	23.843.3	231.5 – 409.1
Monitoring tests	596.4	2.087.7	0	31.224.0	460.5 – 732.3
Surgery	899.3	10.801.1	0	167.426.0	196.2 – 1.602.4
Other treatments	153.2	741.1	0	15.114.7	104.9 – 201.4
Informal care	84.0	623.2	0	11.610.0	43.4 – 124.5
Hospitalisation	546.7	3.614.1	0	53.644.2	311.5-782.0
Direct non-health care costs	167.8	481.5	0	5.983.2	136.5 – 199.2
Transportation	102.4	321.0	0	5.983.2	81.5 – 123.3
Support household activities	65.4	350.3	0	5.310.6	42.6 – 88.2
<i>Direct costs</i>	<i>3.281.0</i>	<i>13.336.4</i>	<i>0</i>	<i>292.286.4</i>	<i>2.412.9 – 4.149.1</i>
<i>Indirect costs</i>	<i>6.298.3</i>	<i>7.262.6</i>	<i>0</i>	<i>39.120.0</i>	<i>5.825.6-6.771.1</i>
<i>Total costs</i>	<i>9.579.3</i>	<i>15.666.8</i>	<i>0</i>	<i>298.584.7</i>	<i>8.559.5 – 10.599.1</i>

Table III: Multivariate regression analysis of log-transformed costs.

Independent variable	Direct health care costs		Total costs	
	Coefficient (standard error)	P-value	Coefficient (standard error)	P-value
Constant	12.645 (0.894)	< 0.001	13.790 (0.768)	< 0.001
Unable to work for reason other than endometriosis	-1.409 (0.478)	0.003	-1.637 (0.455)	< 0.001
r-AFS score	0.733 (0.239)	0.002	-	
Presence of pelvic pain symptoms	0.436 (0.171)	0.011	0.456 (0.164)	0.006
Presence of infertility	0.561 (0.229)	0.014	0.683 (0.217)	0.002
Annual number of quality-adjusted life years	-5.029 (0.580)	< 0.001	-5.051 (0.557)	< 0.001
Age	-0.110 (0.017)	< 0.001	-0.078 (0.016)	< 0.001
Number of years since diagnosis	0.047 (0.020)	0.018	-	
Number of years since first medical help	-0.001 (0.001)	0.046	-	
Body mass index	-0.049 (0.016)	0.003	-	
Belgium	-0.926 (0.449)	0.040	-0.641 (0.432)	0.138
Denmark	1.098 (0.507)	0.031	0.114 (0.468)	0.808
Germany	2.367 (1.081)	0.029	0.340 (0.426)	0.425
Hungary	-0.281 (0.507)	0.579	1.399 (0.484)	0.004
Italy	1.135 (0.484)	0.019	0.716 (0.465)	0.124
Netherlands	-0.625 (0.444)	0.159	-0.526 (0.427)	0.218
Switzerland	1.991 (0.712)	0.005	0.333 (0.679)	0.624
UK	-0.557 (0.568)	0.328	0.128 (0.545)	0.815
USA	1.444 (0.731)	0.049	-0.656 (0.541)	0.226
N = 909				
R²	0.202		0.168	
Adjusted R²	0.185		0.154	
F-test on regression model	value = 11.988; p < 0.001		Value = 12.386; p < 0.001	

References

1. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril* 1985;43:351–352.
2. Bernert S, Fernandez A, Haro JM, Konig HH, Alonso J, Vilagut G, Sevilla-Dedieu C, de Graaf R, Matschinger H, Heider D et al. Comparison of different valuation methods for population health status measured by the EQ-5D in three European countries. *Value Health* 2009;12:750–758.
3. Cleemput I, Van Wilder P, Vrijens F, Huybrechts M, Ramaekers D. Richtlijnen voor farmaco-economische evaluaties in België. In: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. Brussels: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, 2008, 1–92.
4. D’Hooghe T, Vodolazkaia A, Kyama C, Mwenda J, Simoens S. Health economics of endometriosis. In: Rombauts L, Tsaltas J, Maher P, Healy D (eds). *Endometriosis 2008*. USA: Blackwell Publishing, 2008, 1–16.
5. Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A. A social tariff for EuroQol: results from a UK general population survey. Centre for Health Economics, University of York, York, 1995, 1–24.
6. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:235–258.
7. EuroQol Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health Policy* 1990; 16:199–208.
8. Fourquet J, Baez L, Figueroa M, Iriarte RI, Flores I. Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity. *Fertil Steril* 2011;96:107–112.
9. Franke LC, Ament AJ, van de Laar MA, Boonen A, Severens JL. Cost-of-illness of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:S118–S123.
10. Gao X, Outley J, Botteman M, Spalding J, Simon JA, Pashos CL. Economic burden of endometriosis. *Fertil Steril* 2006a;86:1561–1572.
11. Gao X, Yeh YC, Outley J, Simon J, Botteman M, Spalding J. Health-related quality of life burden of women with endometriosis: a literature review. *Curr Med Res Opin* 2006b;22:1787–1797.
12. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ* 2005;6:124–130.
13. Gruppo italiano per lo studio dell’endometriosi. Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study. *Hum Reprod* 1994;9:1158–1162.
14. Gylfason JT, Kristjansson KA, Sverrisdottir G, Jonsdottir K, Rafnsson V, Geirsson RT. Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years. *Am J Epidemiol* 2010;172:237–243.
15. Houston DE, Noller KL, Melton LJ III, Selwyn BJ, Hardy RJ. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970–1979. *Am J Epidemiol* 1987;125:959–969.
16. Hummelshoj L, Prentice A, Groothuis P. Update on endometriosis. *Womens Health* 2006;2:53–56.

17. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989;10:407–415.
18. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D’Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698–2704.
19. Kind P, Hardman G, Macran S. UK population norms for EQ-5D. In Centre for Health Economics. York: University of York, 1999. Kjerulff KH, Erickson BA, Langenberg PW. Chronic gynecological conditions reported by US women: findings from the National Health Interview Survey, 1984 to 1992. *Am J Public Health* 1996;86:195–199.
20. Koster I, von Ferber L, Ihle P, Schubert I, Hauner H. The cost burden of diabetes mellitus: the evidence from Germany—the CoDiM study. *Diabetologia* 2006;49:1498–1504.
21. Lamers LM, McDonnell J, Stalmeier PF, Krabbe PF, Busschbach JJ. The Dutch tariff: results and arguments for an effective design for national EQ-5D valuation studies. *Health Econ* 2006;15:1121–1132.
22. Leardini G, Salaffi F, Montanelli R, Gerzeli S, Canesi B. A multicenter cost-of-illness study on rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:505–515.
23. Luo N, Johnson JA, Shaw JW, Feeny D, Coons SJ. Self-reported health status of the general adult U.S. population as assessed by the EQ-5D and health utilities index. *Med Care* 2005;43:1078–1086
24. Mackin RS, Delucchi KL, Bennett RW, Areal PA. The effect of cognitive impairment on mental healthcare costs for individuals with severe psychiatric illness. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19:176–184.
25. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D’Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril* 2009;92:68–74.
26. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, D’Hooghe T, de Cicco NF, de Cicco NC, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011;96:366–373.
27. Organisation for Economic Co-operation and Development. Purchasing power parities—comparative price levels. Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, 2009. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993; 4:353–365.
28. Shaw JW, Johnson JA, Chen S, Levin JR, Coons SJ. Racial/ethnic differences in preferences for the EQ-5D health states: results from the U.S. valuation study. *J Clin Epidemiol* 2007;60:479–490.
29. Simoens S, Hummelshoj L, D’Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update* 2007;13: 395–404.
30. Simoens S, Hummelshoj L, Dunselman G, Brandes I, Dirksen C, EndoCost Consortium. Endometriosis cost assessment (the EndoCost study): a cost-of-illness study protocol. *Gynecol Obstet Invest* 2011;71: 170–176.
31. Treloar SA, O’Connor DT, O’Connor VM, Martin NG. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertil Steril* 1999;71: 701–710.

32. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. *Br Med J* 1993; 306:182–184.
33. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res* 2005;14:1523–1532.
34. Wheeler JM. Epidemiology of endometriosis-associated infertility. *J Reprod Med* 1989;34:41–46.
35. World Bank. (2010) Population projection tables by country and group. Washington DC: World Bank (<http://go.worldbank.org/KZHE1CQFA0>). Ying AK, Lairson DR, Giardino AP, Bondy ML, Zaheer I, Haymond MW, Heptulla RA. Predictors of direct costs of diabetes care in pediatric patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011;12(Pt 1):177–182.
36. Yu AP, Cabanilla LA, Wu EQ, Mulani PM, Chao J. The costs of Crohn's disease in the United States and other Western countries: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 2008;24:319–328.

Chapitre 4: The Societal Burden of Endometriosis-associated symptoms: A prospective French Study

Kanj Omar ¹, Canis Michel ², Gerbaud Laurent ³, Audibert Martine¹, Lone Hummelshoj⁴, Thuong Cong Tri³, WERF EndoCost Consortium ⁴

¹ Center for Studies and Research on International Development, University of Auvergne, Clermont-Ferrand, France ² Departments of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Medicine, CHU Estaing, Clermont-Ferrand, France³ Department of Public Health, Clermont-Ferrand University Hospital Center, Clermont-Ferrand, France, University of Auvergne, Clermont-Ferrand⁴ Department of Obstetrics & Gynaecology, Research Institute GROW, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands⁴ World Endometriosis Research Foundation (WERF), London, UK

*Presented at the 15th World Congress on Public Health April 2017 Melbourne Australia (WCPH),
Submitted on July 14, 2017(Human Reproduction).*

1.1. Abstract

Endometriosis is a painful disease, defined as the abnormal growth of endometrial cells outside of the uterus. (Endometriosis Association, 2010). In the present study the costs of endometriosis-associated symptoms were studied using the “bottom up” prevalence-based method. In a sample of 85 patients with laparoscopic and/or histological diagnosis of endometriosis, direct and indirect costs were prospectively documented for a two month period. This study shows that endometriosis is an expensive illness.

Study objective: To estimate the societal economic burden of endometriosis-associated symptoms in a France tertiary care Centre, including direct health care costs, lost productivity and quality of life.

Design: Prospective, prevalence-based, French cost-of-illness analysis (2009).

Setting: Ambulatory care and hospital.

Patients: A total of 85 patients with laparoscopic and/or histological diagnosis of endometriosis and at least one patient contact related to endometriosis in 2008.

Interventions: Standard care. **Main outcome measures:** Annual costs of direct health care, transportation, household activities, productivity loss, diagnostic delay.

Results: Total annual costs per patient were €7612 (95% confidence interval: €5,521 -€9,702), with €2704 attributable to direct costs and €4908 to indirect costs. Patients generated an average of 0.74 Qaly over a one year time horizon. There was a delay of 5 years between onset of symptoms and a diagnosis of endometriosis.

Conclusion: Our study demonstrates the financial burden on the economy. Extrapolating these figures yields an estimated total annual cost to French society of €10,7 billion. Earlier diagnosis and cost-effective treatment of endometriosis may decrease productivity loss, and reduce total costs to patients and society.

Keywords: *endometriosis / cost-of-illness analysis / health care costs; productivity loss /quality of life / France*

Chapitre 5: Cost of Endometriosis-associated Symptoms persist over time: A retrospective French study

Kanj Omar ¹, Canis Michel ², Gerbaud Laurent ³, Audibert Martine¹, Lone Hummelshoj⁴, Thuong Cong Tri³, WERF EndoCost Consortium ⁴

¹ Center for Studies and Research on International Development, University of Auvergne, Clermont-Ferrand, France ² Departments of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Medicine, CHU Estaing, Clermont-Ferrand, France³ Department of Public Health, Clermont-Ferrand University Hospital Center, Clermont-Ferrand, France, University of Auvergne, Clermont-Ferrand⁴ Department of Obstetrics & Gynaecology, Research Institute GROW, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands⁴ World Endometriosis Research Foundation (WERF), London, UK

*Presented at the 15th World Congress on Public Health April 2017 Melbourne Australia (WCPH),
Submitted on July 15, 2017 (BJOG International Journal of Obstetrics and Gynaecology)*

1.1. Abstract

Endometriosis is one of the major diseases affecting women in Europe. Due to the symptoms overlapping with other similar women's health conditions (1, 2), endometriosis is a complicated chronic disease that stays undiagnosed for several years.

Study objective: To calculate costs of endometriosis-associated symptoms over an annual or lifetime horizon and to explore whether time since symptoms or diagnosis is associated with endometriosis costs.

Design: Retrospective, prevalence-based, French cost-of-illness analysis (2009).

Setting: Ambulatory care and hospital.

Patients: Women with laparoscopic and/or histological diagnosis of endometriosis and at least one patient contact related to endometriosis in 2008.

Interventions: Standard care.

Main outcome measures: Lifetime costs of surgery, infertility and hormonal treatment; annual costs of other health care, transportation, household activities and productivity loss.

Results: 85 women (27 % response rate) incurred lifetime costs of € 1,449 per woman due to surgery, €3,635 due to infertility treatment, and €1,730 due to hormonal treatment. Lifetime costs were positively associated with time since first symptoms (Mann-Whitney U-test: $P = 0.02$; Spearman correlation coefficient = 0.261 $P = 0.023$) and with time since diagnosis (U-test: $P = 0.001$; Spearman coefficient = 0.349, $P < 0.001$). Annual total other costs were €11,609 per woman, with productivity loss (€6,368) costing four times more than health care (€5,241). In general, there was no association between annual total, direct or indirect costs and time since first symptoms or diagnosis.

Conclusions: Costs of endometriosis-associated symptoms persist over time.

Key words: *endometriosis; cost-of-illness analysis; health care costs; productivity loss; society.*

Conclusion Générale

L'évaluation économique de la santé a gagné une place considérable dans la prise de décision dans le domaine de la santé. Elle permet une quantification du poids économique d'un état de santé lié à une maladie ou une condition de santé particulière. Le but principal de l'évaluation économique de la santé est de rationaliser l'utilisation de ressources disponibles et insuffisantes pour répondre à l'ensemble des besoins, afin de faciliter la prise de décision en éclairant les modalités et conséquences des choix.

L'atteinte des objectifs des politiques de santé publique est étroitement liée à la disponibilité des ressources mises en œuvre. Cependant, dans un contexte frappé par la difficulté à mettre en adéquation les besoins et les sources de financement, l'amélioration de l'efficacité des dépenses reste un levier d'action fondamental pour optimiser l'efficacité d'utilisation des ressources déjà disponibles.

L'endométriose est une maladie qui a été longtemps méconnue, faute de stratégies diagnostiques et d'attention à ses signes cliniques. L'amélioration des procédures diagnostiques échographiques et coelioscopiques, une meilleure compréhension de ses conséquences dans la vie courante, les progrès thérapeutiques, mais aussi les mobilisations associatives ont permis son émergence réel problème de santé publique. Cette reconnaissance a été confirmée par sa prévalence et les multiples complications qui engendrent, à condition de les mesurer, un coût considérable pour la société. Ainsi l'existence fréquente d'un retard de diagnostic dans la plupart des pays, qui implique des coûts supplémentaires découlant de l'augmentation de sa gravité dans le temps et hors traitement.

L'objectif principal de notre thèse consiste à évaluer le coût social de l'endométriose. Ce coût social est au centre de la problématique économique de l'endométriose, puisque des indicateurs usuels tels que la survie ne sont pas ici adaptés : l'endométriose se traduit par des problèmes de douleurs, pouvant être handicapantes, d'infertilité voire de stérilité, de traitements d'autres conséquences, le décès étant, fort heureusement exceptionnel. Ce coût est composé de deux éléments, le coût lié à la santé et les pertes de productivité dues à une détérioration de la qualité de vie liées à une endométriose non traitée, partiellement traitée ou dont le traitement est très complexe.

Le chapitre 3 qui porte sur l'étude européenne multicentrique EndoCost a permis de confirmer l'importance du fardeau économique entraîné par l'endométriose qui s'élève annuellement à 9.579 euros par patiente. Ce coût total moyen est composé en grande partie des coûts indirects de perte de productivité (6.298 euros, soit 66% du total des coûts) et des coûts directs de soins (3.113 euros). Le coût de soins de l'endométriose est similaire au coût du diabète (2.858 euros), de la maladie de Crohn (3.100-7.447 euros) et de la polyarthrite rhumatoïde (4.282 euros). Quant à la perte de la productivité, la part de son coût est équivalente à celui de la spondylarthrite ankylosante (66 % du total des coûts) et de la polyarthrite rhumatoïde (57 % du total des coûts).

La qualité de vie est le déterminant le plus important des coûts directs de soins de santé et des coûts totaux. Par ailleurs, un stade avancé de l'endométriose, une présence de douleurs pelviennes, une infertilité et un long délai jusqu'au diagnostic sont également associés à des coûts directs de soins élevés.

De manière non quantifiable mais plausible, il est pensable que l'existence d'un sous-diagnostic de l'endométriose rend l'estimation au plus proche des coûts de ses symptômes associés très difficile. Le délai entre l'apparition du premier symptôme et le diagnostic de la maladie a été estimé à 6,4 ans. Dans ce sens, un retard au niveau de l'identification des symptômes et du diagnostic de l'endométriose pourrait être l'origine d'une redondance au niveau des consultations au cours de ces années perdues, ce qui augmente considérablement les coûts de soins.

Les résultats issus du chapitre 3 nous ont poussés à réaliser une étude à l'échelle de la France. A notre connaissance, cette étude est considérée comme la première dans son genre, car aucune autre étude n'a traité l'endométriose dans sa dimension économique en France.

En France, le coût total annuel par patiente s'élevait à 7.612 euros, dont 2.704 euros de coûts directs et 4.908 euros de coûts indirects. Les patientes avaient un QALY moyen de 0,74, ce qui représente une diminution de 26 % de la qualité de vie par rapport à une personne en bonne santé. Les coûts relatifs aux soins provenaient principalement des médicaments (33%) et de l'hospitalisation (23%).

De grandes variations existaient selon l'âge des patientes. Le groupe des femmes ayant moins de 21 ans aux premiers symptômes avait une dysménorrhée plus fréquente que celui de plus de 21 ans. L'infertilité était plus fréquente chez le groupe des femmes de plus de 21 ans.

Également, la durée du diagnostic était plus longue chez le groupe des femmes ayant eu moins de 21 ans aux premiers symptômes. De plus, les femmes de plus de 21 ans à l'apparition du premier symptôme avaient davantage recours aux soins en raison de leur infertilité, cela expliquant la différence significative sur la durée du diagnostic. Ce dernier est basé sur, à la fois, le retard à la consultation des patients (intervalle de temps entre l'apparition des symptômes et la première visite chez les médecins, dont la durée moyenne était de 2 ans) et le retard au diagnostic des médecins (intervalle de temps entre la première visite chez le médecin et le diagnostic de l'endométriose, qui était en moyenne de 3,4 ans).

Après une comparaison des résultats principaux de notre étude avec d'autres études (annexe 4) qui ont traité le coût économique de l'endométriose, nous avons constaté que les coûts des médicaments consommés en France étaient les plus élevés (842 euros contre 320 euros selon l'étude EndoCost, 191 en Belgique, 117 en Australie, et 144 au Canada). Quant aux coûts directs de soins, il n'y avait pas de différence significative (2 595 euros contre 3 113 selon l'EndoCost et 2 237 en Belgique euros,).

Dans le chapitre 5, nous avons trouvé que la perte de productivité avait une part non négligeable dans la structure des coûts. Parmi les femmes interrogées, 76 % avaient une endométriose modérée ou sévère. La part des femmes qui avaient un emploi s'élevait à 74 % dont pour 57 % d'entre elles, le salaire mensuel était entre 501 et 1500 euros, et pour 33 %, entre 1 500 et 3 000 euros.

51 % des femmes déclaraient que l'endométriose avait affecté leur vie professionnelle, dont 12 % ont quitté leur travail, 1 % ont changé de travail, et 33 % ont réduit leur durée de travail. Il est ainsi clair que l'endométriose constitue un fardeau qui pèse lourdement et empêchent les femmes qui en sont fortement atteintes d'avoir une vie active stable.

Les coûts à vie de la chirurgie, de l'infertilité et du traitement hormonal étaient positivement corrélés au nombre d'années depuis les premiers symptômes de l'endométriose, cela veut dire que plus les délais sont long plus les femmes supportent des charges liées aux traitements plus importantes. Il n'y avait cependant pas de différence statistique significative entre respectivement les coûts totaux annuels par femmes et les coûts de soins d'une part, et le nombre d'années depuis le premier diagnostic.

Cette thèse montre l'importance du poids que pèse l'endométriose en termes de coût (10,6 milliards par an) et illustre la nécessité d'améliorer la prise en charge en direction d'interventions plus précoces et de recours plus rapides à des centres de référence.

A efficacité constante, il est possible d'estimer la réduction des coûts grâce à une politique ciblée et efficace en faveur des femmes atteintes d'endométrioses. Améliorer l'efficacité diagnostics et la qualité des prises en charge permettrait également de maximiser l'utilité des femmes, notamment au niveau de leur qualité de vie.

Les résultats de cette thèse sont en faveur d'une meilleure prise en charge des femmes en âge génital et le corps médical. Ainsi, les médecins généralistes pourraient émettre l'hypothèse diagnostique de l'endométriose plus promptement et orienter plus vite, avec des bilans adaptés vers des gynécologues eux-mêmes mieux formés à procurer des soins curatifs de qualité. La prise en charge de l'endométriose devrait donc être une priorité pour la santé publique autant un point de vue des pouvoirs publics que des professionnels de santé, ce qui est une demande constante des associations de patientes.

A notre avis, il serait nécessaire de mettre en place une campagne de repérage précoce de l'endométriose à un stade où les problèmes rencontrés par les jeunes femmes sont trop rapidement banalisés. Ceci permettra d'éviter de recourir tardivement à des prises en charges coûteuses, l'errance médicale et les traitements inadéquats.

Partant du constat fait dans nos travaux que, au niveau européen, les coûts annuels sont à peu près invariables dans le temps (ce qui traduit une intensité diagnostique et thérapeutique à peu près constante, même si elle n'est pas toujours opportune), l'idée de prendre en charge les patientes dans un stade précoce de leur maladie n'aurait pas pour but ultime de réduire ces coûts annuels, mais plutôt d'optimiser l'efficacité en termes de qualité de vie et de préservation de la fertilité. Cela pourrait être possible grâce à des traitements efficaces qui permettraient à la fois de réduire la douleur et d'augmenter les chances des femmes d'avoir des enfants. C'est la raison pour laquelle améliorer la qualité de vie des patientes devrait être l'une des priorités des politiques de santé dans ce champ.

Cette étude souligne également toute l'importance qu'il y a à développer des traitements plus efficaces de l'endométriose, permettant la réduction de l'intensité de la douleur et la diminution des symptômes, et tout aussi l'augmentation des chances des femmes à avoir des enfants.

L'existence et la progression de nombreuses stratégies de traitements renforcent en outre la nécessité d'évaluer leur efficacité relative. Parmi ces traitements, nous citons, le traitement

par chirurgie coelioscopique. Ce dernier vise à réduire l'intensité de la douleur en augmentant la qualité de vie et à augmenter les taux de grossesse des femmes souffrant de l'endométriose.

D'une part, une étude prospective⁹ qui a eu lieu au CHU de Clermont-Ferrand, a confirmé l'efficacité de ce type de traitement. En effet, le taux de grossesse évolutive après traitement est de 64,5 % avec un délai moyen d'obtention de 9,6 mois à 12,8 mois postopératoires (annexe 5).

D'autre part, une autre étude¹⁰ a évalué l'impact à long terme, de la prise en charge chirurgicale de l'endométriose sur la qualité de vie et la symptomatologie des patientes. Son résultat principal, confirme que la prise en charge chirurgicale de l'endométriose permet une amélioration significative de la qualité de vie et de l'intensité des symptômes visibles dès 6 mois après chirurgie. Puis cette amélioration atteint un plateau qui reste parfaitement stable au cours du suivi (annexe 6).

Les résultats de cette thèse confirment aussi que les coûts de soins ne représentent qu'une faible part du coût total de la maladie. La part des coûts directs représentait le tiers des coûts social de la maladie, alors que les deux tiers restants des coûts de la maladie étaient imputables aux coûts indirects, tels que la perte de productivité sur le lieu de travail.

Les dépenses de santé ne reflètent qu'une partie des coûts globaux du fait de la maladie que la société doit supporter, parce que la maladie entraîne aussi des coûts externes au système de santé. Les dépenses de santé engagées aident à combattre la maladie et permettent aux patients de bénéficier à nouveau d'un meilleur état de santé. Les dépenses de santé permettent donc de réduire d'autres frais de maladie, car un meilleur état de santé ou une guérison plus rapide entraînent moins de pertes de productivité, moins de soins informels, ainsi qu'une réduction des douleurs et de la souffrance des patientes. Seule une prise en compte globale de toutes les composantes montrerait si les dépenses de santé sont justifiées ou non.

⁹ Candice CHAUFFOUR (2015), Etude prospective de la fertilité à 36 mois après chirurgie coelioscopique de l'endométriose à propos de 355 couples. Présentation lors de la Journée 20èmes journées de la Fédération Française d'Etude de la Reproduction FFER 23 au 25 Septembre 2015.

¹⁰ Comptour Aurélie (Poster 2016), Evaluation à long terme de la qualité de vie et de l'intensité des symptômes de patientes atteintes d'endométriose.

ANNEXES

ANNEXE 4

comparaison des études de coût de l'endométriose
Table: Disease costs analyses in comparison.

	Kanj et al,	Simoens et al. [17]	S.Klein et al,	J. Prast et al,	A. levy et al,	Gao et al,
Country	France	10 countries	Belgium	Austria	Canada	USA
Year of survey	2017	2012	2013	2013	2011	2006
number of patient	85	909	134	73	27	various
Direct health care costs	€ 2,595	€ 3,113	€ 2,237	-	-	-
surgery	€ 530	€ 899	€ 823	-	\$595	-
physician	€ 176	€ 513	€ 171	€ 327	\$42	\$128
Medication	€ 842	€ 320	€ 191	€ 117	\$144	\$570
monitoring tests	€ 368	€ 596	€ 601	-	-	-
other treatments	€ 64	€ 153	€ 73	-	\$87	-
hospitalization	€ 606	€ 547	€ 305	€ 4,138	\$216	\$12,644
informal care	€ 8	€ 84	€ 73	-	-	-
Direct non-health care costs	€ 109	€ 168	€ 200	-	\$71	-
Transportation	€ 85	€ 102	€ 142	-	-	-
Household support	€ 24	€ 65	€ 58	-	-	-
Total Direct costs	€ 2,704	€ 3,281	€ 2,438	€ 5,606	\$1,164	\$13,535
Indirect costs	€ 4,908	€ 6,298	€ 7,434	€ 2,106	\$4,043	-
Total costs	€ 7,612	€ 9,579	€ 9,872	€ 7,712	\$5,206	-

Simoens S. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referralcentres. Hum Reprod 2012;27:1292—9.

S Klein et al. What Is the Societal Burden of Endometriosis-Associated Symptoms? A Prospective Belgian Study. Reprod Biomed Online 2013 Sep 27. 116-124.

Prast J. Costs of endometriosis in Austria: a survey of direct and indirect costs. Arch Gynecol Obstet. 2013 Sep;288(3):569-76.

A. Levy, et alEconomic burden of surgically confirmed endometriosis in Canada,” Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, vol. 33, pp. 830–837, 2011.

Gao X, Outley J. Economic burden of endometriosis. Fertil Ste-ri- 2006;86:1561—71.

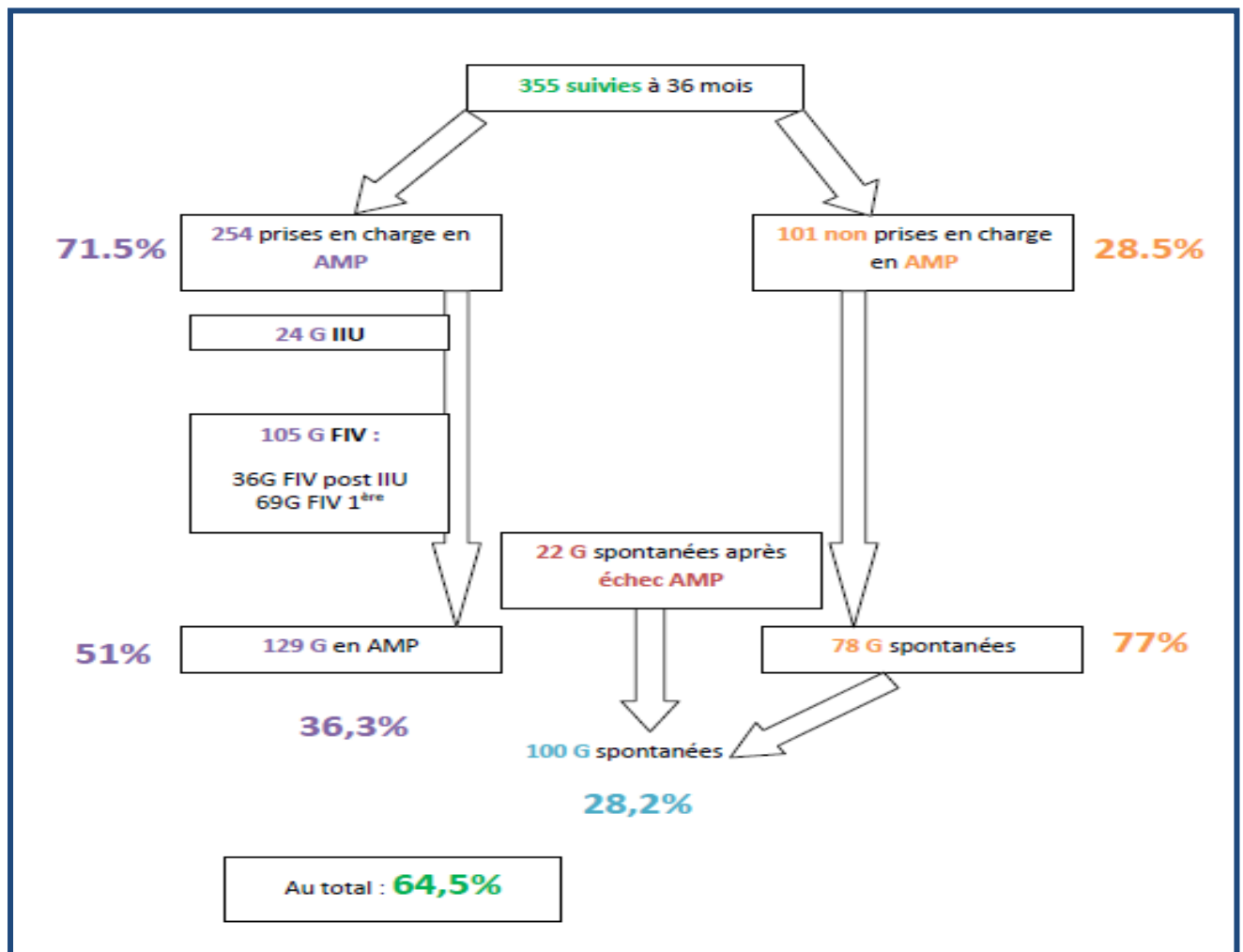
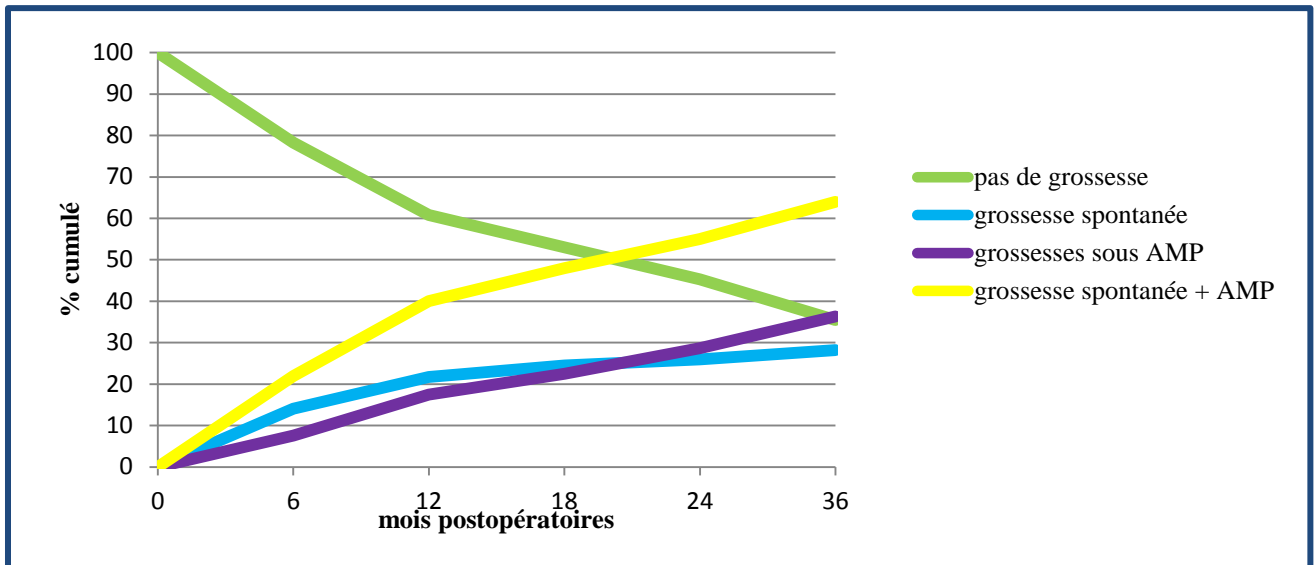
ANNEXE 5

Etude prospective de la fertilité à 36 mois après chirurgie coelioscopique de l'endométriose à propos de 355 couples.

Candice CHAUFFOUR, Présentation lors de la Journée 20èmes journées de la Fédération Française d'Etude de la Reproduction FFER 23 au 25 Septembre 2015

Objectifs de l'étude	<ul style="list-style-type: none">➤ d'évaluer la fertilité après traitement coelioscopique premier de l'endométriose en étudiant le taux de grossesse évolutive au-delà de 22 SA, avec ou sans recours à l'AMP.➤ déterminer des facteurs prédictifs de grossesse sur le plan épidémiologique, anamnestique et en fonction des données opératoires.
Résultats	<ul style="list-style-type: none">➤ 101 patientes n'ont pas eu d'AMP soit 28.5% des patientes. Parmi elles 78 sont enceintes soit 77% des patientes non prises en charge en AMP.➤ 254 patientes sont prises en charge en AMP soit 71,5% des patientes et 92% des patientes non enceintes après la chirurgie.➤ 129 grossesses sont obtenues par AMP (24G IUI et 105 G FIV) soit 51% des patientes prises en charge en AMP.➤ Entre les tentatives 22 patientes sont enceintes soit un taux total de grossesses spontanées de 28.2% de la population globale➤ Au total 229 grossesses évolutives ont été obtenues sur l'ensemble du suivi, soit un taux de grossesse globale de 64.5 %.

Répartition et évolution des grossesses obtenus en postopératoire rapportées à la population présente



ANNEXE 6

Evaluation à long terme de la qualité de vie et de l'intensité des symptômes de patientes atteintes d'endométriose

Comptour Aurélie, Canis Michell et al.

CHU ESTAING CLERMONT FERRAND 1. service de chirurgie gynécologie. 2. unité de bio statistiques (DRCI).

<p>Objectifs de l'étude</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Les symptômes douloureux liés à l'endométriose peuvent être multiples (dysménorrhée, douleurs pelviennes chroniques...) et avoir des répercussions sévères sur la qualité de vie de nos patientes. Peu d'études se sont intéressées au suivi, à long terme, des douleurs et de la qualité de vie. ➤ Le but de cette étude était d'évaluer l'impact, à long terme, de la prise en charge chirurgicale de l'endométriose sur la qualité de vie et la symptomatologie des patientes.
<p>Patientes et Méthodes</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ cohorte de 1103 patientes opérées entre janvier 2004 et décembre 2012 pour endométriose (confirmation histologique). ➤ Les données épidémiologiques, symptomatologiques, opératoires et post-opératoires ont été collectées. ➤ Le retentissement sur la qualité de vie a été évalué en utilisant le questionnaire MOS SF-36 et l'intensité des douleurs par l'échelle EVA à différents temps : avant la chirurgie (T0), à (6M), (12M), (18M), (24M) et 36 mois après chirurgie
<p>Résultats</p> <p>Douleur =></p> <p>Qualité de vie =></p>	<p>The figure consists of two line graphs. The top graph shows the 'Score EVA' (Visual Analog Scale) for pain intensity, with the y-axis ranging from 0 to 7. The x-axis shows time points: t0, 6M, 12M, 18M, 24M, and 36M. Four lines represent different patient groups: VT (blue), SF (red), RE (green), and MH (purple). All groups show a significant decrease in pain scores from t0 to 6M, with scores remaining relatively stable thereafter. The VT group starts at approximately 6.3 and ends at 3.5. The SF, RE, and MH groups start between 2.8 and 3.4 and end between 1.4 and 1.6. The bottom graph shows 'Score' for Quality of Life (SF-36), with the y-axis ranging from 40 to 85. The x-axis is the same as the top graph. The same four groups are represented. All groups show a significant increase in quality of life scores from t0 to 6M, with scores remaining stable or slightly increasing thereafter. The MH group starts at ~55 and ends at ~63. The SF group starts at ~65 and ends at ~78. The RE group starts at ~66 and ends at ~81. The VT group starts at ~46 and ends at ~54. Both graphs include error bars and significance markers (***) for all data points from 6M onwards.</p>
<p>Conclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ La prise en charge chirurgicale de l'endométriose permet une amélioration significative de la qualité de vie et de l'intensité des symptômes visible dès 6 mois après chirurgie. ➤ Puis cette amélioration atteint un plateau qui reste parfaitement stable au cours du suivi

ANNEXE 7

**QUESTIONNAIRE SUR L'ETAT DE SANTE
DE PATIENTES ATTEINTES D'ENDOMETRIOSE
(EHP-30)**

PARTIE 1 : Questionnaire général

Au cours des 4 dernières semaines

A cause de votre endométriose, dans quelle mesure avez-vous ...

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
1. Eté incapable d'avoir une vie sociale (sortir, aller à des évènements sociaux,...) à cause de la douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Eté incapable de faire des travaux domestiques (tâches ménagères, ...) à cause de la douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Trouvé difficile de rester debout à cause de la douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Trouvé difficile de rester assise à cause de la douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Trouvé difficile de marcher à cause de la douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Trouvé difficile de faire de l'exercice ou les activités de loisirs que vous aimez faire à cause de la douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Perdu l'appétit ou été incapable de manger à cause de la douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Merci de vérifier que vous avez bien coché *une seule case pour chaque question*

avant de passer à la page suivante.

Au cours des 4 dernières semaines

A cause de votre endométriose, dans quelle mesure avez-vous / vous êtes-vous ...

		Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
8.	Trouvé difficile de dormir normalement à cause de la douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Été obligée de devoir aller au lit ou de vous allonger à cause de la douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Été incapable de faire les choses que vous vouliez à cause de la douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	Trouvé difficile de vivre avec la douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.	Sentie pas bien, pas en forme ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.	Sentie frustrée parce que vos symptômes ne s'amélioraient pas ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.	Sentie frustrée parce que vous n'arriviez pas à contrôler vos symptômes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Merci de vérifier que vous avez bien coché *une seule case pour chaque question*

avant de passer à la page suivante.

Au cours des 4 dernières semaines

A cause de votre endométriose, dans quelle mesure avez-vous / vous êtes-vous ...

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
15. Eté incapable d'oublier vos symptômes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Eu l'impression que vos symptômes dirigeaient votre vie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Eu l'impression que vos symptômes gâchaient votre vie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Sentie déprimée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Sentie au bord des larmes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Sentie misérable (abattue, ayant le cafard,...) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Eu des sautes d'humeur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Sentie colérique ou de mauvaise humeur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Merci de vérifier que vous avez bien coché *une seule case pour chaque question*

avant de passer à la page suivante.

Au cours des 4 dernières semaines

A cause de votre endométriose, dans quelle mesure avez-vous / vous êtes-vous ...

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
23. Sentie violente ou agressive ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Eu l'impression de ne pas pouvoir expliquer aux autres ce que vous ressentiez ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Eu l'impression que votre entourage ne comprenait pas ce que vous enduriez ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Eu l'impression que les autres trouvaient que vous vous plaigniez trop?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Sentie seule ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Sentie frustrée de ne pas pouvoir porter les vêtements de votre choix ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Eu l'impression que votre apparence a été affectée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Manqué de confiance en vous ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Merci de vérifier que vous avez bien coché *une seule case pour chaque question*

avant de passer à la page suivante.

PARTIE 2 : Questionnaire thématique

Section A : Concernant le travail

Ces questions portent sur l'impact que l'endométriose a eu sur votre travail pendant les 4 dernières semaines.

Si vous n'avez pas eu d'activité professionnelle ou bénévole pendant ces 4 dernières semaines, merci de cocher cette case et passez à la Section B.

Au cours des 4 dernières semaines

A cause de votre endométriose, dans quelle mesure avez-vous ...

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
1. Dû vous absenter de votre travail à cause de la douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Été incapable de faire votre travail à cause de la douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ressenti de la gêne au travail à cause de vos symptômes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ressenti de la culpabilité car vous deviez vous absenter de votre travail ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Été inquiète à l'idée de ne pas pouvoir faire votre travail ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Merci de vérifier que vous avez bien coché *une seule case pour chaque question*

avant de passer à la page suivante.

Section B : Concernant les relations avec les enfants

Ces questions portent sur l'impact que l'endométriose a eu sur votre relation avec votre (vos) enfant(s) pendant les 4 dernières semaines.

Si vous n'avez pas d'enfant, merci de cocher cette case et passez à la Section C.

Au cours des 4 dernières semaines

A cause de votre endométriose, dans quelle mesure avez-vous ...

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
1. Trouvé difficile de vous occuper de votre (vos) enfant(s) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Été dans l'incapacité de jouer avec votre (vos) enfant(s) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Merci de vérifier que vous avez bien coché *une seule case pour chaque question*

avant de passer à la page suivante.

Section C : Concernant les rapports sexuels

Ces questions portent sur l'impact que l'endométriose a eu sur vos relations sexuelles pendant les 4 dernières semaines.

Au cours des 4 dernières semaines

A cause de votre endométriose, dans quelle mesure avez-vous / vous êtes-vous ...

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
1. Eu mal pendant ou après vos rapports ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Merci de cocher cette case <input type="checkbox"/> si cela ne vous concerne pas</i>					
2. Été inquiète à l'idée d'avoir des rapports sexuels à cause de la douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Merci de cocher cette case <input type="checkbox"/> si cela ne vous concerne pas</i>					
3. Évité les rapports sexuels à cause de la douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Merci de cocher cette case <input type="checkbox"/> si cela ne vous concerne pas</i>					
4. Sentie coupable de ne pas vouloir de rapports sexuels ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Merci de cocher cette case <input type="checkbox"/> si cela ne vous concerne pas</i>					
5. Sentie frustrée car vous ne preniez pas de plaisir lors des rapports sexuels ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Merci de cocher cette case <input type="checkbox"/> si cela ne vous concerne pas</i>					

Merci de vérifier que vous avez bien coché *une seule case pour chaque question*

avant de passer à la page suivante.

Section D : Concernant le corps médical

Ces questions portent sur votre sentiment à l'égard de la profession médicale durant ces 4 dernières semaines.

Si cette section ne vous concerne pas, merci de cocher cette case et passez à la Section E.

Au cours des 4 dernières semaines

A cause de votre endométriose, dans quelle mesure avez-vous / vous êtes-vous ...

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
1. Eu l'impression que le(s) médecin(s) consulté(s) ne faisait(ent) rien pour vous ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Eu l'impression que le(s) médecin(s) pense(nt) que tout est dans votre tête ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Sentie frustrée face au manque de connaissances des médecins sur l'endométriose ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Eu l'impression que vous faisiez perdre du temps aux médecins ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Merci de vérifier que vous avez bien coché *une seule case pour chaque question*

avant de passer à la page suivante.

Section E : Concernant le traitement

Ces questions portent sur votre sentiment à l'égard du traitement que vous avez reçu pour l'endométriose durant ces 4 dernières semaines. Le terme traitement comprend toute intervention chirurgicale ou médicament prescrit pour votre endométriose.

Si cette section ne vous concerne pas, merci de cocher cette case et passez à la Section F.

Au cours des 4 dernières semaines

A cause de votre endométriose, dans quelle mesure avez-vous / vous êtes-vous ...

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
1. Sentie frustrée car le traitement ne marchait pas ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Trouvé difficile de faire face aux effets secondaires du traitement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Été contrariée par la lourdeur des traitements que vous avez dû prendre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Merci de vérifier que vous avez bien coché *une seule case pour chaque question*

avant de passer à la page suivante.

Section F : Concernant la difficulté à procréer

Ces questions portent sur vos problèmes pour concevoir un enfant pendant ces 4 dernières semaines.

Si cette section ne vous concerne pas, merci de cocher cette case .

Au cours des 4 dernières semaines

A cause de votre endométriose, dans quelle mesure avez-vous / vous êtes-vous ...

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
1. Eté inquiète à l'idée de ne pas avoir un / d'autres enfant(s) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sentie dévalorisée ou « bonne à rien » à l'idée de ne pas avoir un / d'autres enfant(s) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Sentie déprimée à l'idée de ne pas avoir un / d'autres enfant(s) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Eu l'impression que la possibilité de ne pas avoir d'enfants a mis à l'épreuve votre relation avec votre partenaire ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Merci de vérifier que vous avez bien coché *une seule case pour chaque question*.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fontaine D., Beyragued L., Miachon C., (2004). Référentiel commun en évaluation des actions et programmes santé et social, Espace Régional de Santé Publique, 101 pages.
2. Ridde, V., et C., Dagenais (Dir.) (2012). Approches et pratiques en évaluation de programme, Les Presses de l'Université de Montréal, Deuxième édition
3. Contandriopoulos A.P, Champagne F., (1993). L'évaluation dans le domaine de la santé- Concept et méthodes ; Bulletin 33(1) : 12-17
4. Contandriopoulos A.P., Champagne F., Denis J.L., Avargues M.C. (2000) L'évaluation dans le domaine de la santé : concepts et méthodes. Rev. Epidem. et Santé Publ., 2000, 48, 517-539
5. Organisation Mondiale de la Santé (1981). L'évaluation des programmes de santé. Principes directeurs. Genève : OMS., 1981, 49 p.
6. Pineault R., Daveluy C., (1995). La planification de la santé. Concepts, méthodes, stratégies. Montréal : Editions nouvelles, 480 p.
7. Pin S., Fournier C., Lamboy B., Guilbert P. Les études d'évaluation à l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Saint-Denis : INPES, coll. Évaluations en prévention et en éducation pour la santé, 2007 : 8 p.
8. Audibert M., Yakhelef N., (2012). Apport de l'analyse coût-efficacité dans l'évaluation des programmes de santé, application à la santé mentale, Agence Française de Développement, Paris, 22 novembre 2012
9. YAKHELEF Nadia : Evaluation Economique des technologies de santé dans le cas d'un dépistage de la tuberculose et du traitement des fractures vertébrales, Thèse de doctorat, Université d'Auvergne, 2014.
10. Beaudry J., (1986). L'évaluation de programme. In : Begin C. (Ed). Evaluation : un cadre conceptuel et une application au système de santé et de services sociaux. Québec : Université Laval, 391-415.
11. Gertler P.J., Martinez S., Premand P., [et al] (2011). Impact Evaluation in Practice, The International Bank for Reconstruction and Development, The World Bank, 247p
12. Robbins, L. (1993). An essay on the nature and significance of economic science. London, Royaume-Uni : Macmillan.
13. Stiglitz J.E., Walsh C.E., Lafay J.D., (2002). Principes d'économie moderne, De Boeck Ouvertures économiques, 3^eédition, 940p.
14. Drummond M., Sculpher M.J., Torrance G.W. [et al] (1997). Methods for the economic evaluation of health care programmes. New-York : Oxford University Press.

15. Chambaretaud S., Hartmann L., (2004). Économie de la santé : avancées théoriques et opérationnelles, Revue de l'OFCE, 2004/4 ; n° 91
16. Brunet-Jailly J. (1989). L'évaluation économique des actions de santé. In Rougemont A. (éd), Brunet-Jailly J (éd). Planifier, gérer évaluer la santé en pays tropicaux. Paris: Doin, 1989, p 343-459
17. Goldsmith L.J., Hutchison B., Hurley J., (2004). Economic evaluation across the four faces of prevention: a Canadian perspective, Centre for Health Economics and Policy Analysis, McMaster University, 120p
18. Launois R., Lhoste F., (2002) « Quelle place pour l'évaluation économique en matière de politique de santé » Journal d'économie médicale, 2002, volume 20, numéro 2 128-135
19. Drummond M., Sculpher M.J., Torrance G.W. [et al] (1997). Methods for the economic evaluation of health care programmes. New-York : Oxford University Press.
20. Organisation de Coopération et de Développement Economiques (2010). Glossaire des principaux termes relatifs à l'évaluation et la gestion axée sur les résultats, OCDE, 39p
21. Bureau D., Plu-Bureau G., Thalabard J.C., (1993). L'évaluation économique des traitements médicaux : méthodes et enjeux In: Economie et statistique, n°266 : 65-75
22. Le Pen C., (2009). Calcul économique et décision en santé, In : Traité d'économie et de gestion de la santé, Presses Sciences Po : 63-73
23. Siebert U., (2003). When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care? Eur J Health Econom; 4:143–150
24. Hiligsmann M., Reginster J.Y (2012). Un monde médical et économique en pleine évolution : intérêt de l'évaluation économique des technologies de santé » Rev Med Liège 2012; 67 : 5-6
25. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. (2007) Methods for the economic evaluation of health care programmes, 3th edition. New-York: Oxford University Press 2007
26. Farrell M.J, (1957). The measure of productive efficiency, Journal of the Royal Statistical Serie A (General), 120(3): 253-290.
27. Clement O. Barnay T., Le Pen C (2003) Actualisation partielle du Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé, CES, Annexe B
28. Salazar L., Jackson S., Shiell A., Rice M. (2007) Guide promotion de la santé d'évaluation économique des programmes de promotion de santé. PAHO, 108p
29. Drummond M., Manca A., Sculpher M., (2005). Increasing the generalizability of economic evaluations: recommendations for the design, analysis, and reporting of studies, Int J Technol Assess Health Care; 21(2):165-71.
30. Allenet B., Saily J.C., (1999). La mesure du bénéfice en santé par la méthode du consentement à payer, Journal d'économie médicale ; 9(5) : 301-326

31. Bonnieux F., (2007). Principes, mise en oeuvre et limites de la méthode d'évaluation contingente, *Revue d'institut d'Economie Publique*, numéro 1 1998/1
32. Jaisson-Hot I., Schott A.M., Clippe C., [et al] (2003). Méthodes d'évaluation médico-économique : applications à la cancérologie. *Bulletin du cancer* ; 90 (11) : 939-45
33. Jaisson-Hot I., Buron Van de Voorde C., (2008) Les enjeux de l'évaluation des innovations technologiques à l'hôpital, *Journal de gestion et d'économie médicales* ; 26 : 367-370
34. Briggs A.H., Gray A.M., (1999). Handling uncertainty when performing economic evaluation of healthcare interventions; *Health Technol Assess* ; 3(2):1-134
35. Goodman C.S, (2004) HTA 101. Introduction to Health Technology Assessment
36. Goldsmith L.J., Hutchison B., Hurley J., (2004). Economic evaluation across the four faces of prevention: a Canadian perspective, Centre for Health Economics and Policy Analysis, McMaster University, 120p
37. Auer R., Rodondi N., Cornuz J., [et al.] (2009). Etudes coût-efficacité : ce que devraient retenir les médecins », *Rev Med Suisse* ; 5:2402-08
38. O'Brien B.J., Drummond M.F., Labelle R.J., [et al] (1994). In search of power and significance: issues in the design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies in health care. *Med Care* ; 32(2):150-63.
39. Audibert M., Elovainio R., Perrot J., (2012). Evaluation of contracting, in J. Perrot et E. de Roodenbeke (eds), *Strategic contracting for health systems and services*, Chapter I, Part VI, Transaction Publishers, New Jersey, USA, 475-507
40. Launois R., Reboul-Marty J., (1994). Coût-efficacité marginal: un outil de l'économiste *Cardioscopies*, 1994; 23 :170-173
41. Diallo I, Beracochea E, Utshudi A. Monitoring et Amélioration de la Performance: Manuel et Guide de Formation (2005). USaid Advance Africa Project Management Sciences for Health, Arlington, Virginia, USA
42. Tanahashi T. Health Services Coverage and its Evaluation. *Bulletin of World Health Organization (WHO)*, 56 (2), Geneva 1978, P. 295 – 303.
43. Garcia-Altès A., (2006). QALY, definition, limitation and application, CAHTA's Newsletter, Issue 38, January 2006
44. Phillips C., (2009) What is a QALY? *Health economics*, second edition.
45. Garau M, Shah KK, Mason AR, Wang Q, Towse A, et al. (2011) Using QALYs in cancer. *Pharmacoeconomics* 29: 673-685
46. Leplège A, *Mesure de la santé perceptuelle et de la qualité de vie : méthodes et applications*, Paris, ESTEM, 2001, 333 p. (ISBN 2 84371 136 3)
47. Ara R, Wailoo A. Using Health State Utility Values in Models Exploring the Cost-Effectiveness of Health Technologies. *Value In Health* 1 5 (2012) 971 – 974.

48. Ara Gerbaud L, Deffond D, Mulliez A, Benausse F, Vernay D, Clavelou P. Déficit cognitif et mesure de la qualité de vie dans la sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)* 2006 ; 162 : 10, 970-979
49. Robberstad B (2005). QALYs vs DALYs vs LYs gained: What are the differences, and what difference do they make for health care priority setting? *Norsk Epidemiology* ; 15 (2): 183-191
50. Robbins, L. (1932). *An essay on the nature and significance of economic science*. London, Royaume-Uni : Macmillan
51. Prüss-Üstün A., Mathers C., Corvalán C., Woodward A., (2003) Introduction and methods: Assessing the environmental burden of disease at national and local levels, *Environmental burden of disease series No. 1 Rapport OMS*
52. Drummond M.F, Barbieri M., Cook J., [et al] (2009). Transferability of Economic Evaluations Across Jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force Report, *Value in Health*; 12(4): 409-418
53. Le Galès C (2000) Méthodes de mesure de la qualité de vie dans les travaux d'évaluation économique des actions de santé, *m/s numéro 5*, vol. 16, mai 2000
54. Horsman J., Furlong W., Feeny D., [et al] (2003). The Health Utilities Index (HUI®): concepts, measurement properties and applications. *Health Qual Life Outcomes* ; 16;1:54.
55. Costet N., Le Galès C., Buron C., [et al] (1998). French cross-cultural adaptation of the Health Utilities Indexes Mark 2 (HUI2) and 3 (HUI3) classification systems. *Qual Life Res*; 7(3):245-56.
56. Torrance, G.W., Boyle M.H., Horwood S.P., (1982). Application of multi-attribute theory to measure social preferences for health states. *Operat Res* 30(6): 1043-1069.
57. Leplège A., Coste J. (2002). *Mesure de la santé perceptuelle et de la qualité de vie: méthodes et applications*. Editions ESTEM, 2002, 333 p.
58. Rowen D., Brazier J., Roberts J., (2009). Mapping SF-36 onto the EQ-5D index : How reliable is the relationship, *Health and Quality of Life Outcomes* 2009, 7:27
59. Brazier J.E., Deverill M., (1999). A checklist for judging preference-based measures of health related quality of life: learning from psychometrics; *Health Economics*; 8(1): 41-52.
60. Brazier J., Usherwood T., Harper R., [et al] (1998). Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey, *J Clin Epidemiol*; 51(11):1115-28
61. Kharroubi S.A., O'Hagan A., Brazier J.E., (2005). Estimating utilities from individual health preference data: a nonparametric Bayesian method. *Applied Statistics*; 54: 879-895.
62. Samer A. Kharroubi S.A., Brazier J.E., [et al] (2007) Modelling SF-6D health state preference data using a nonparametric Bayesian method. *Journal of Health Economics* 26: 597-612.

63. Pickard A.S., Wang Z., Walton S.M., [et al] (2005). Are decisions using cost-utility analyses robust to choice of SF-36/SF-12 preference-based algorithm? *Health and Quality of Life Outcomes*, 3(11).
64. Brazier J.E., Roberts J., Deverill M., (2002). The estimation of a preference-based single index measure for health from the SF-36. *Journal of Health Economics* 21(2):271-292.
65. Longworth L, Rowen D. Mapping to Obtain EQ-5D Utility Values for Use in NICE Health Technology Assessments. *Value in health* 16 (2013): 202–210.
66. Seon-Ha K, Seon-Ok K, Sang-il L, Min-Woo J. Deriving a mapping algorithm for converting SF-36 scores to EQ-5D utility score in a Korean population. *Health and Quality of Life Outcomes* 2014, 12:145.
67. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473-83.
68. Nichol Mb, Sengupta N, Globe Dr. Evaluating Quality-Adjusted Life Years: Estimation of the Health Utility Index (HUI2) from the SF-36. *Medical Decision Making*. VOL 21/NO 2, March-April 2001: 105-112
69. Khong SY, Lam A, Luscombe G. Is the 30-item Endometriosis Health Profile (EHP-30) suitable as a self-report health status instrument for clinical trials? *Fertil Steril*. 2010 Oct;94(5):1928-32.
70. Launois R., (2013) Méthodes d'analyses médico-économiques, Cours dispensé à l'université René Descartes, Année universitaire 2013-2014
71. Weinstein MC, Zeckhauser R. (1973). Critical ratios and efficient allocation. *J Public Econ*; 2: 147–157.
72. Eichler H.G., Kong S.X., Gerth W.C., [et al] (2004). Use of Cost-Effectiveness Analysis in Health-Care Resource Allocation Decision-Making: How Are Cost-Effectiveness Thresholds Expected to Emerge? ; *Value Health* ; 7(5):518-28
73. Simoens S., (2010). Health Economic Assessment: Cost-Effectiveness Thresholds and Other Decision Criteria *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2010, 7, 1835-1840.
74. Weinstein M.C., (2008). How Much Are Americans Willing to Pay for a Quality-Adjusted Life Year? *Medical Care*; 46(4): 343-5
75. Cleemput I., Neyt M., Thiry N., [et al] (2008). Valeurs seuils pour le rapport coût-efficacité en soins de santé. *Health Technology Assessment (HTA)*. Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE).

76. Mauskopf J.A., Sullivan S.D., Annemans L., [et al] (2007). Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. *Value in Health*; 10; 336-47.
77. Lezy P, (2008). L'analyse d'impact budgétaire et l'évaluation économique : des approches substituables ou complémentaires. *Gestion budgétaire; Nouvelles approches; Evaluation économique de la santé*, I19; I10, 19; 4, 4-6.
78. TARRICONE R. (2006), « Cost-of-illness analysis: what room in health economics? », *Health Policy*, numéro 77, pp. 51-63.
79. Collège des Economistes de la santé (2008). Guide méthodologique pour la mise en place d'une analyse d'impact budgétaire. CES, recommandations, 24p
80. Haute Autorité de Santé (2007). Méthodes quantitatives pour évaluer les interventions visant à améliorer les pratiques. Guide méthodologique. France : Paris
81. Sculpher M.J., Claxton K., Drummond M.F, [et al] (2006). Whither trial-based economic evaluation for health care decision making? *Health Econ*;15(7):677-87.
82. Naudet F, Maria AS, Falissard B. Antidepressant Response in Major Depressive Disorder: A Meta-Regression Comparison of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *PLoS One* 2011; 6: e20811.
83. Weinstein M.C., O'Brien B., Hornberger J., [et al] (2003). Principles of Good Practice for Decision Analytic Modeling in Health-Care Evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies, *Value in Health*; 6(1): 9–17.
84. Karnon J., Brown J., (1998). Selecting a decision model for economic evaluation: a case study and review; *Health Care Management Science*, 1(2): 133-140
85. Launois R., (1999). Un coût, des coûts, quels coûts ? (1-2) *Journal d'Economie Médicale*, T. 17, n° 1, 77-82
86. Beck J.R., Pauker S.G., (1983). The Markov process in medical prognosis, *Med Decis Making*; 3(4): 419-58
87. Protheroe J., Fahey T., Montgomery A.A., [et al] (2000). The impact of patients' preferences on the treatment of atrial fibrillation: observational study of patient based decision analysis. *BMJ*; 320(7246):1380-4
88. Le Pen C., Lukas B., Rumeau-Pichon C., Bonastre J., (1998). Modèles médico-économiques pour l'hypertrophie bénigne de la prostate, *Progrès en Urologie*, 8 :961-968
89. Launois R., Le Lay K., C. Portafax C., (2000). Modèle de Markov, Journées Formation, Réseau d'Evaluation en Economie de la Santé. Paris, 20 octobre 2000
90. Launois R, Payet S, Riou Franca L, et al. L'évaluation des technologies de santé : les protocoles de deuxième génération. *Journal d'Économie Médicale*. 2006;24(5) : 213-228

91. Sonnenberg F.A., Beck J.R., (1993). Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide, *Med Decis Making* ; 13; 322
92. Marshall G., Jones R.H., (1995). Multi-state models and diabetic retinopathy *Statistics in Medicine*, 14(18): 1975–83
93. Hiligsmann M., Ethgen O., Bruyère O., [et al] (2009). Development and validation of a Markov microsimulation model for the economic evaluation of treatments in osteoporosis, *Value Health*; 12(5):687-96.
94. Borget I., Renard L. (2010). Facteurs déterminant le choix du type de modèle dans la progression du diabète : une revue de la littérature, Institut Gustave Roussy
95. Brennan A., Akehurst R., (2000). Modelling in Health Economic Evaluation What is its Place? What is its Value? *Pharmacoeconomics*; 17 (5): 445-459
96. Haute Autorité de Santé (2011). Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Guide méthodologique. France : Paris
97. Briggs A., Sculpher M., Buxton M. (1994). Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: the role of sensitivity analysis. *Health Econ* ; 3(2):95-104.
98. Andronis L., Barton P., Bryan S., (2009). Sensitivity analysis in economic evaluation: an audit of NICE current practice and a review of its use and value in decision-making, *Health Technology Assessment*; 13(29): iii, ix-xi, 1-61
99. Launois R. (2003). L'évaluation médicoéconomique en psychiatrie. *Encycl Méd Chir* ; 37-860-A-15, 2003, 12p
100. Claxton K., Sculpher M., McCabe C., [et al] (2005). Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra. *Health Econ* 2005 Apr;14(4):339-47.
101. Willan AR, O'Brien BJ. Confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an application of Fieller's theorem. *Health Economics* 1996; 5:297-305.
102. Clement et al. (2003), External Debt, Public Investment and Growth in Low-income countries, IMF, Working Paper, WP/03/249, december.
103. Chaudhary M.A., Stearns S.C., (1996). Estimating confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an example from a randomized trial. *Stat Med*; 15: 1447-1458.
104. Briggs A.H., O'Brien B., (2002). We're just not normal: economists' view on statistical methods for cost-effectiveness analysis, HERC.
105. Efron B., Tibshirani R.J., (1993). *An Introduction to the Bootstrap*. New York: Chapman & Hall.

106. Eichler H.G., Kong S.X., Gerth W.C., [et al] (2004). Use of Cost-Effectiveness Analysis in Health-Care Resource Allocation Decision-Making: How Are Cost-Effectiveness Thresholds Expected to Emerge? ; Value Health ; 7(5):518-28
107. Adèr H.J., (2000). Everything you always wanted to know about bootstrapping (with an application to the ICER). University of Southern Denmark
108. Baltussen R., Hutubessy R., Evans D., [et al.] (2002). Uncertainty in cost effectiveness analyses: probabilistic uncertainty analysis and stochastic league tables. Int J Technol Assess Health Care ; 18(1):112-9.
109. Willan A.R., Brigg A.H., (2006). Statistical Analysis of Cost-Effectiveness Data, Edition John Wiley and Sons Ltd
110. Glick H., Briggs A.H., Polsky D., (2001). Quantifying stochastic uncertainty and presenting results of cost-effectiveness analyses. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res; 1(1):25-36.
111. Flachaire E. (2003). Méthode de simulations, note de Cours, Université Panthéon-Sorbonne
112. Floyd K, Wilkinson D., Gilks C., (1997). Comparison of cost effectiveness of directly observed treatment (DOT) and conventionally delivered treatment for tuberculosis: experience from rural South Africa, BMJ ; 315(7120):1407-11.
113. Glick H.A., Doshi J., (2013). Sampling Uncertainty and Patient-Level. Cost-Effectiveness Analysis Statistical Considerations in Health Economic Evaluations. ISPOR 18th Annual International Meeting, May 19, 2013
114. van Hout B.A., Al M.J., Gordon G.S., [et al] (1994) Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial; Health Econ ; 3(5):309-19.
115. Jakubczyk M., Kamiński B., (2010). Cost-effectiveness acceptability curves - caveats quantified. Health Econ; 19(8):955-63.
116. Fenwick E., Claxton K., Sculpher M., (2001). Representing uncertainty: the role of cost-effectiveness acceptability curves. Health Econ ; 10(8):779-87.
117. Lothgren M, Zethraeus N. (2000). Definition, interpretation and calculation of cost effectiveness acceptability curves. Health Econ; 9:623-30.
118. Glick H., (2004). Policy inference for cost-effectiveness analysis: Are confidence intervals for the cost-effectiveness ratios the best summary measure of value for the cost? University of Pennsylvania Health Economics Research Programme at the University of Oslo - HERO, Oslo, Norway

119. Mason, J.M., Mason A.R., (2006). The generalizability of pharmacoeconomic studies. Issues and challenges ahead. *Pharmacoeconomics*; 24(10): 937-945
120. Boulenger, S., Nixon J., Drummond M., [et al] (2005). Can economic evaluations be made more transferable? *Eur J Health Econ* ; 6(4):334-46.
121. Balayssac D., Perrier L.L., Pezet D., [et al.] (2009). Programme ministériels de promotion de la recherche clinique et de l'innovation dans les CHU. *Actualités pharmaceutiques hospitalières* ; 5(19) : 38-41
122. Goeree R., Burke N., O'Reilly D., [et al] (2007). Transferability of economic evaluations: approaches and factors to consider when using results from one geographic area for another. *Current Medical Research and Opinion*. 23(4): 671-682.
123. Sculpher M.J., Pang F.S., Manca A., [et al] 2004. Generalisability in Economic Evaluation Studies in Health Care: a Review and Case-Studies. *Health Technology Assesement*;8(49):1–206.
124. Drummond M., McGuire A., (2001). *Economic Evaluation in Health Care: Merging Theory with Practice*; Oxford University Press, 227p
125. Welte R., Feenstra T., Jager H., [et al] (2004). A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. *Pharmacoeconomics*. 22(13): 857-876
126. Nixon J., Rice S., Drummond M., [et al] (2009). Guidelines for completing the EURONHEED transferability information checklists. *The European Journal Of Health Economics*. HEPAC: Health Economics In Prevention And Care. 10(2): 157-165.
127. Garau, M., Shah, K.K., Mason, A.R., Wang, Q., Towse, A. and Drummond, M.F., 2011. Using QALYs in cancer. *Pharmacoeconomics*, 29(8), pp.673-685.
128. Dowie J. Decision validity should determine whether generic or condition-specific HRQOL measure is used in health care decisions. *Health Economics*. 2002;11:1–8.
129. Ara R, Wailoo A. Using Health State Utility Values in Models Exploring the Cost-Effectiveness of Health Technologies. *Value In Health* 1 5 (2012) 971 – 974.
130. Andresen, E. M., Rothenberg, B. M. and Kaplan, R. M. Performance of a self-administered mailed version of the Quality of Well-Being (QWB-SA) questionnaire among older adults. *Med Care* 1998; 36(9): 1349-60.
131. Guidebook Preference Measurement in Economic Analysis (PDF Download Available). Available from: https://www.researchgate.net/publication/238663642_Guidebook_Preference_Measurement_in_Economic_Analysis [accessed Jul 10, 2017].

132. MOLINIER L., COMBESCURE C., CHOUAÏD C., DAURÈS J.P., HOUSSET B., FABRE D., GRAND A., VERGNENÈGRE A. (2006), « Cost of lung cancer : a methodological review », *Pharmacoeconomics*, volume 24, numéro 7, pp. 651-659.
133. TARRICONE R. (2006), « Cost-of-illness analysis : what room in health economics? », *HealthPolicy*, numéro 77, pp. 51-63.
134. COOPER B.S., RICE D.P. (1976), « The economic cost of illness revisited », *Social Security Bulletin*, volume 39, numéro 2, pp. 21-36.
135. HODGSON T.A. (1989), « Cost-of-illness studies: no aid to decision-making? Comments on the second opinion by Shiell et al. », *Health Policy*, numéro 11, pp. 57-60.
136. BEHRENS C., HENKE K.D. (1988), « Cost of illness: no aid to decision making? Reply to Shiell et al », *Health Policy*, numéro 10, pp. 137-141
137. SOBOCKI P., LEKANDER I., BORGSTRÖM F., STRÖM O., RUNESON B. (2007), « The economic burden of depression in Sweden from 1997 to 2005 », *European Psychiatry*, volume 22, numéro 3, pp. 146-52.
138. LEBRUN T., SELKE B. (2004), « L'évaluation du coût social de l'alcoolisme en France », *Actualité et Dossier en Santé Publique*, numéro 46, pp. 77-80.
139. AKOBUNDU E., JU J., BLATT L., MULLINS C.D. (2006), « Cost-of-illness studies : a review of current methods », *Pharmacoeconomics*, volume 24, numéro 9, pp. 869-890.
140. DRUMMOND M.F. (1992a), « Cost-of-illness studies : a major headache? », *Pharmacoeconomics*, volume 2, numéro 1, pp. 1-4.
141. LAUNOIS R., TOUMI M., REBOUL-MARTY J., LANÇON C. (1998), « Le coût de la maladie : un labyrinthe inextricable ou une aide à la décision ? », *L'Encéphale*, numéro 24, pp. 83-99.
142. Hartunian, N.S., Smart, C.N., Thompson, M.S. (1980). *The incidence and economic costs of cancer, motor vehicle injuries, coronary heart disease and stroke: a comparative analysis*, *American Journal of Public Health*, 70, p. 1249-1260.
143. Biddle, E.A. (2004). *The Economic Cost of Fatal Occupational Injuries in the United States, 1980-97*. *Contemporary Economic Policy*, 22, p. 370-381.
144. SCHULTZ A.B, EDINGTON D.W. (2007), « Employee health and presenteeism: a systematic review », *Journal of Occupational Rehabilitation*, volume 17, numéro 3, pp. 547-579.
145. BROUWER W.B., VAN EXEL N.J., KOOPMANSCHAP M.A., RUTTEN F.F. (2002), « Productivity costs before and after absence from work: as important as common? », *Health Policy*, volume 61, numéro 2, pp. 173-187.
146. BURTON W.N., CHEN C., CONTI D.J., PRANSKY G., SCHULTZ A.B., EDINGTON D.W. (2005), « The association of health risks with on-the-job productivity », *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, volume 47, numéro 8, pp. 769-777.

147. SCHULTZ A.B., CHEN C.Y., EDINGTON D.W. (2009), « The cost and impact of health conditions on presenteeism to employers: a review of the literature », *Pharmacoeconomics*, volume 27, numéro 5, pp. 365-378.
148. PAULY M.V., NICHOLSON S., POLSKY D., BERGER M.L., SHARDA C. (2008), « Valuing reductions in on-the-job illness: 'presenteeism' from managerial and economic perspectives », *Health Economics*, volume 17, numéro 4, pp. 469-485.
149. COLLINS J.J., BAASE C.M., SHARDA C.E., OZMINKOWSKI R.J., NICHOLSON S., (2005), « The assessment of chronic health conditions on work performance, absence, and total economic impact for employers », *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, volume 47, numéro 6, pp. 547-557.
150. PRASAD M, WAHLQUIST P, SHIKIAR R, SHIH Y.C. (2004), « A review of self-report instruments measuring health-related work productivity: a patient-reported outcomes perspective », *Pharmacoeconomics*, volume 22, numéro 4, pp. 225-244.
151. BURTON W.N., CONTI D.J., CHEN C.Y., SCHULTZ A.B., EDINGTON D.W. (1999), « The role of health risk factors and disease on worker productivity », *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, volume 41, numéro 10, pp. 863-877.
152. CHAPMAN L.S. (2005), « Presenteeism and its Role in Worksite Health Promotion », *American Journal of Health Promotion*, volume 19, numéro 4, pp. 1-14.
153. KOOPMAN C., PELLETIER K.R., MURRAY J.F., SHARDA C.E., (2002), « Stanford presenteeism scale: health status and employee productivity », *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, volume 44, numéro 1, pp. 14-20.
154. GOETZEL R.Z., LONG S.R., OZMINKOWSKI R.J., HAWKINS K., WANG S., LYNCH W. (2004), « Health, absence, disability, and presenteeism cost estimates of certain physical and mental health conditions affecting U.S. employers », *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, volume 46, numéro 4, pp. 398-412.
155. GOETZEL R.Z., OZMINKOWSKI R.J., LONG S.R. (2003), « Development and reliability analysis of the Work Productivity Short Inventory (WPSI) instrument measuring employee health and productivity », *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, volume 45, numéro 7, pp. 743-762.
156. BOULENGER S., NIXON J., DRUMMOND M., ULMANN P., RICE S., DE POUVOURVILLE G. (2005), « Can economic evaluations be made more transferable? », *European Journal of Health Economics*, volume 6, numéro 4, pp. 334-346.
157. SPATH H.M., CARRERE M.O., FERVERS B., PHILIP T. (1999), « Analysis of the eligibility of published economic evaluations for transfer to a given health care system: Methodological approach and application to the French health care system », *Health Policy*, numéro 49, pp. 161-177.
158. PERRIER L., POMMIER P., CARRÈRE M-O., SYLVESTRE BARON P. (2009), « Transférabilité des évaluations de coûts en santé : analyse des facteurs de variabilité », *Revue Economique*, volume 60, numéro 2, pp. 307-322.

159. DRUMMOND M.F., PANG F. (2001), « Transferability of economics evaluation results » In DRUMMOND M.F., MCGUIRE A. *Economics evaluation in health care : merging theory with practice*, Oxford University Press, pp. 256-276.
160. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil. Steril.* 1991 avr;55(4):759-65.
161. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14:422-469.
162. Houston DE, Noller K, Melton LJ et al. (1988) The epidemiology of pelvic endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 31: 787
163. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 1997 juin;24(2):235-58
164. Rogers P.A., d'Hooghe T.M., Fazleabas A., Gargett C.E., Giudice L.C., Montgomery G.W. Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop. *Reprod Sci.* 2009;16:335–346.
165. Matorras R, Rodríguez F, Pijoan JI, Soto E, Pérez C, Ramón O, et al. Are there any clinical signs and symptoms that are related to endometriosis in infertile women? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996 févr;174(2):620-3.
166. Berube S., Marcoux S., Langevin M., Maheux R.: Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. The Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *Fertil. Steril.*, 1998, 69:1034-1041.
167. Strathy, J. H., Molgaard, C. A., Coulam, C. B. and Melton, L. J. III (1982). Endometriosis and infertility: A laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil. Steril.*, 38, 667
168. Garcia.C.R. and David,S.S. (1977) Pelvic endometriosis: infertility and pelvic pain. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 129, 740-747.
169. Topalski-Fistes N, Bujas M, Pjevic M, Vejnovic T. [Infertility and endometriosis]. *Med Pregl.* 1997 Jan-Feb; 50(1-2): 15-17.
170. Morita M, Yano Y, Otaka K, Kojima E, Momose K “ minimal and mild endometriosis. ND: YAG laser treatment and changes in prostaglandin concentrations in peritoneal fluid.” *J Reprod Med.* 1990;35(6): 621-4.

171. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis : pathologic implication of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986 ; 67 : 335-8
172. Togashi K, Nishimura K, Itoh K : Adenomyosis : diagnosis with MR imaging. *Radiology* 1988 ; 166 : 111-4.
173. Surrey ES and Judd HL (1992) Reduction of vasomotor symptoms and bone mineral density loss with combined norethindrone and long-acting gonadotropin releasing hormone agonist therapy of symptomatic endometriosis: a prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 75,558±563
174. Canis, M., Mage, G., Manhes, H. et al. (1989) Laparoscopic treatment of endometriosis. *Acta Obstet. Gynecoi. Scand.*, 150 (Suppl), 15-20
175. Low, W.Y., Edelmann, R.J. and Sutton, C. (1993) Short term psychological outcome of surgical intervention for endometriosis. *Br. J. Obstet. Gynaecol*, 100, 191-192
176. Aeby, T.C., Huang, T. and Nakayama, R.T. (1996) The effect of peritoneal fluid from patients with endometriosis on human sperm function in vitro. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 174, 1779-85.
177. Tasdemir, M., Tasdemir, I., Kodama, H. et al. (1995) Effect of peritoneal fluid from infertile women with endometriosis on ionophore-stimulated acrosome loss. *Hum. Reprod.*, 10, 2419-2422.
178. Coddington, C.C., Oehninger, S., Cunningham, D.S. et al. (1992) Peritoneal fluid from patients with endometriosis decreases sperm binding to the zona pellucida in the hemizona assay: a preliminary report. *Fertil. Steril*, 57, 783-786.
179. Martinez-Roman, S., Balasch, H., Montserrat, C. et al. (1997) Immunological factors in endometriosis associated reproductive failure: studies in fertile and infertile women with and without endometriosis. *Hum. Reprod.*, 12, 1794-1799.
180. Taketani Y, Kuo TM, Mizuno M. Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:265–270.
181. Fourquet J, Gao X, Zavala D, Orengo JC, Abac S, Ruiz A, et al. Patients' report on how endometriosis affects health, work, and daily life. *Fertil. Steril*. 2010 mai 1;93(7):2424–8
182. Pugsley Z, Ballard K. Management of endometriosis in general practice: the pathway to diagnosis. *Br J Gen Pract*. 2007 juin;57(539):470–6.
183. Antoine Quibel : Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'endométriose par les médecins généralistes de Seine-Maritime, Thèse de doctorat en Médecine, Faculté de Médecine de Rouen, 2012
184. Giudice LC. Clinical practice: Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010;362:2389–98.

185. Johnson NP, Hummelshoj L for the World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. Hum Reprod.2013;28:1552–8.
186. Erick Petit Epidémiologie de l'endométriose,Elsevier Masson, imagerie de la femme 2016, 196-198.
187. Hassan SERRIER: Théories et Méthodes d'évaluation du coût social de facteurs de risque professionnels en France, Thèse de doctorat, Université de Bourgogne, 2011.
188. Belaisch J. L'endométriose. Paris: Masson; 2003.
189. Audebert A. Le labyrinthe de l'endométriose : un guide pour en sortir. Bordeaux: Orchidée; 2012.
190. J. Lansac. Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale.trentièmes journées nationales.29.11.2006.