



**HAL**  
open science

# Analyse médico-économique de différentes stratégies de prévention dans les maladies neurodégénératives : application à la maladie d'Alzheimer et à la maladie de Parkinson

Nadège Costa

## ► To cite this version:

Nadège Costa. Analyse médico-économique de différentes stratégies de prévention dans les maladies neurodégénératives : application à la maladie d'Alzheimer et à la maladie de Parkinson. Santé. Université Claude Bernard - Lyon I, 2013. Français. NNT : 2013LYO10308 . tel-02639863

**HAL Id: tel-02639863**

**<https://theses.hal.science/tel-02639863>**

Submitted on 28 May 2020

**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.

N° d'ordre

Année 2013-2014

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE INTERDISCIPLINAIRE SCIENCES-SANTE

VOLUME I

DIPLOME DE DOCTORAT

(Arrêté du 7 août 2006)

Soutenue publiquement le 11 décembre 2013

par

Mlle Costa Nadège

**Analyse médico-économique de différentes stratégies de prévention dans les maladies neurodégénératives : Application à la maladie d'Alzheimer et à la maladie de Parkinson**

Directeur de thèse : Pr Lamure Michel

Co-directeur de thèse : Pr Grand Alain

### JURY

M. le Pr Auray Jean-Paul  
M. le Pr Bertrand Dominique  
M. le Pr Daures Jean-Pierre  
M. le Pr Grand Alain  
M. le Pr Lamure Michel  
M. le Pr Molinier Laurent  
M. le Pr Sambuc Roland  
M. le Pr Vellas Bruno

Membre  
Rapporteur  
Président  
Co-directeur  
Directeur  
Membre  
Rapporteur  
Membre

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

## Président de l'Université

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Vice-président du Conseil Scientifique

Directeur Général des Services

**M. François-Noël GILLY**

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Philippe LALLE

M. le Professeur Germain GILLET

M. Alain HELLEU

## **COMPOSANTES SANTE**

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Directeur : M. le Professeur P. FARGE

## **COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE**

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

Département Sciences de la Terre

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. le Professeur F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Directeur : Mme le Professeur H. PARROT

Directeur : M. N. SIAUVE

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur A. GOLDMAN

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : Mme S. FLECK

Directeur : Mme la Professeure I. DANIEL

Directeur : M. C. COLLIGNON

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. P. FOURNIER

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. C. VITON

Directeur : M. A. MOUGNIOTTE

Administrateur provisoire : M. N. LEBOISNE

## REMERCIEMENTS

Ce travail de thèse n'aurait jamais pu voir le jour sans l'aide précieuse et le soutien de nombreuses personnes.

Mes premiers remerciements sont adressés à mes directeurs de thèse, Mr le **Pr Michel Lamure** et Mr le **Pr Alain Grand** pour m'avoir fait confiance et m'avoir encouragé à aller au bout de cette thèse. Je vous remercie également pour vos conseils avisés et votre soutien.

Je tiens à remercier les **Pr Jean-Pierre Daures, Roland Sambuc et Dominique Bertrand** d'avoir accepté de juger ce travail et pour le temps que vous avez accordé à la lecture de cette thèse et à l'élaboration du rapport. Merci pour vos conseils et pour l'intérêt que vous avez apporté à mes travaux.

J'adresse mes profonds remerciements aux **Pr Jean-Paul Auray et Bruno Vellas** pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Je remercie particulièrement et très sincèrement le **Pr Laurent Molinier** pour m'avoir accueilli dans son équipe et pour avoir su me transmettre son enthousiasme pour la recherche et pour cette discipline en plein essor qu'est l'Evaluation Médico-Economique. Je vous remercie pour vos qualités humaines, votre disponibilité, votre compréhension et votre gentillesse. Vous avez su me faire progresser, tout en me laissant une grande liberté d'action. Trouvez en ce remerciement, l'expression de ma profonde gratitude.

Je remercie l'**Association France Alzheimer** pour m'avoir soutenu financièrement durant ces années de thèse. Je tiens à saluer leur travail pour faire évoluer les connaissances sur la maladie d'Alzheimer, et également pour l'aide qu'elle apporte à l'entourage des patients.

Ce travail n'aurait pu aboutir sans l'aide précieuse et l'implication des différentes équipes de recherche clinique. Je tiens à remercier l'équipe MAPT et particulièrement, le **Pr Sandrine Andrieu** pour ses encouragements, **Christophe Morin** pour l'excellente gestion des données, **Lauréane** pour son accueil, sa disponibilité et sa bonne humeur, ainsi que le **Dr Sophie**



**Gillette** pour son aide précieuse sur la compréhension de cette maladie complexe qu'est la maladie d'Alzheimer. Je tiens également à remercier l'équipe ETPARK, et particulièrement **Cindy** et les **Dr Brefel-Courbon et Ory-Magne** pour nous avoir fait confiance sur la partie économique de leur recherche.

Je remercie tous les patients ayant accepté de participer à l'étude MAPT et ETPARK. Merci pour votre implication dans la recherche et pour votre patience.

Je remercie **Madame Nathalie Bel**, documentaliste, pour m'avoir toujours fourni les documents dont j'avais besoin avec efficacité et bonne humeur.

Je remercie le **Dr Thomas Rapp**, économiste de la santé, pour ses précieux conseils prodigués tout au long de cette thèse et pour avoir partagé son expérience dans le domaine.

Je remercie l'équipe du Département d'Information Médicale (DIM) du CHU de Toulouse pour leur accueil chaleureux, leur soutien et leur bonne humeur. Merci aux médecins du DIM, **Valérie, Laurent, Emile, Marie-Christine, Jean** pour m'avoir fait partager votre connaissance et votre regard sur ces pathologies neurodégénératives. Je tiens à remercier particulièrement **Hélène** pour m'avoir transmis tes connaissances en matière d'évaluation médico-économiques et méthodologiques ainsi que pour ton soutien dans les moments de doute. Je remercie également **Didier et Dominique** pour votre patience, votre aide et votre sens de l'humour. Merci aux informaticiens, **Honoré, Thierry et Vincent**, pour votre aide, votre disponibilité et vos conseils. Merci aux infirmières du DIM, pour votre bonne humeur et vos douceurs du vendredi matin. Merci aux secrétaires, **Fanny et Laure** pour m'avoir toujours facilité la gestion des tâches administratives. Je tiens à remercier particulièrement **Bethy** pour son amitié, son soutien et son talent pour la mise en forme des documents.

Je remercie mes amies **Céline et Laura** pour avoir été présentes tout au long de cette thèse, pour vos relectures, avis et propositions si pertinentes et particulièrement à toi **Céline**, qui

depuis le début de nos études a toujours su me motiver. Merci aussi à tes parents, **Joëlle** et **Gérard** de m'avoir accueilli bien souvent dans leur maison.

**Alexis** et **Anais** mes meilleurs amis, je vous remercie pour votre soutien infaillible et votre amitié depuis toutes ses années.

Un grand merci à tous les copains qui m'ont permis de passer de bons moments et d'oublier de temps en temps cette échéance pour le moins stressante. Merci à **Sacha, Guillaume, Mathieu, Thomas C, Thomas R, Mathilde, Solène, Clément, Julie.**

Je remercie **Pascale, Jean-Pierre, Etienne, Iris, Tuy-Lan, Daniel, Bertille et Saint-Jean** pour l'accueil chaleureux dans votre famille, votre soutien et votre écoute.

A toi, **Hélène**, ma grand-mère, je te remercie pour ton amour et tes délicieux repas qui m'ont apporté beaucoup de réconfort. J'adresse une pensée spéciale à mon grand-père, **Pierre**, à ma grand-mère, **Yvette** et à ma marraine, **Marie-Madeleine**, qui ne sont plus de ce monde, mais qui ont su me transmettre leurs valeurs et qui je suis sûre, seraient fiers de mon parcours.

Je remercie **Claude**, mon père, **Valérie**, ma belle-mère et **Fanny**, ma sœur, qui malgré la distance ont su m'apporter leur soutien et leurs encouragements.

A **Raphaël**, mon frère, toi qui a su grandir et me faire grandir par la même. Merci pour ton soutien sans faille et ta gentillesse.

Je remercie **Blandine**, ma mère, pour m'avoir toujours soutenu dans mon parcours, pour m'avoir guidé à ta manière. Je n'aurai jamais pu faire ce chemin sans ton aide, ta patience et ton amour. Tu es le pilier fondateur de ce que je suis et de ce que fais.

Merci à toi, **Thomas**, pour m'avoir soutenu et supporté depuis toutes ces années, pour nos rires, notre amour et notre engagement.

Merci à Stromaë, Macklemore, Chopin et autres musiciens pour m'avoir fourni l'ambiance sonore durant ces longues heures de rédaction.

A toutes les personnes que je n'ai pas citées mais que je n'oublie pas...

# Table des matières

---

## VOLUME I

---

<i>Glossaire des abréviations</i> .....	18
---	----

### *Partie I. Introduction et objectifs*

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	21
<b>II. OBJECTIFS ET STRUCTURE DE LA THESE</b> .....	24
II.1. Objectifs de la thèse .....	24
II.2. Structure de la thèse .....	25

### *Partie II. Etat des lieux*

<b>III. ÉVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DES PROGRAMMES DE SANTE ..</b>	<b>28</b>
III.1. ÉCONOMIE DE LA SANTE.....	29
III.1.1. Définition .....	29
III.1.2. Les mécanismes de marché .....	30
III.1.2.1. Notion d'économie sur le marché général .....	30
III.1.2.2. Les spécificités du marché de la santé .....	33
III.1.3. Les coûts.....	36
III.1.3.1. Les définitions du concept de coût en économie de la santé.....	36
III.1.3.2. Le concept de coût d'opportunité .....	37
III.1.3.3. Typologie des coûts.....	38
III.1.3.3.1. Les coûts directs .....	38
III.1.3.3.2. Les coûts indirects .....	39
III.1.3.3.3. Les coûts intangibles .....	40
III.1.3.4. Valorisation des coûts .....	41
III.1.3.4.1. Valorisation des coûts directs médicaux .....	41
III.1.3.4.1.1. Valorisation des actes médicaux et paramédicaux.....	42

III.1.3.4.1.2.	Valorisation des médicaments .....	42
III.1.3.4.1.3.	Valorisation des séjours hospitaliers .....	43
III.1.3.4.1.3.1.	Les coûts pris en compte dans le calcul des coûts des séjours hospitaliers .....	43
III.1.3.4.1.3.2.	Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information .....	44
III.1.3.4.1.4.	Les coûts de transports .....	46
III.1.3.4.2.	Valorisation des coûts liés à la sphère productive (coûts indirects) .....	47
III.1.3.4.2.1.	La méthode du capital humain.....	47
III.1.3.4.2.2.	La méthode des coûts de friction ou approche par la production.....	50
III.1.3.4.3.	Les coûts informels.....	53
III.1.3.5.	Perspective et prise en compte des coûts.....	55
III.2.	RECUEIL DES DONNEES MEDICALES ET ECONOMIQUES .....	57
III.2.1.	Les bases de données médico-administratives .....	58
III.2.1.1.	Les bases de données du PMSI.....	58
III.2.1.2.	Les bases de données de l'Assurance Maladie .....	58
III.2.2.	Les registres.....	60
III.2.3.	Les questionnaires et interviews .....	61
III.2.4.	Les méthodes à dire d'experts .....	61
III.2.5.	Données de la littérature.....	62
III.3.	LES DIFFERENTS TYPES D'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE .....	62
III.3.1.	Analyse de minimisation des coûts .....	65
III.3.2.	Analyse coût-efficacité.....	66
III.3.2.1.	Définition de l'efficacité.....	67
III.3.2.2.	La mesure de l'efficacité .....	68
III.3.2.3.	Construction et interprétation des ratios coûts efficacité.....	69
III.3.2.4.	Intérêts et limites de l'analyse coût-efficacité .....	72
III.3.3.	Analyse coût-utilité .....	74
III.3.3.1.	La qualité de vie .....	74
III.3.3.2.	L'utilité.....	77
III.3.3.3.	La mesure des préférences.....	77
III.3.3.3.1.	Échelle graduée, échelle catégorielle, échelle visuelle analogique .....	79

III.3.3.3.2.	Pari standard (loterie ou standard gamble) .....	79
III.3.3.3.3.	Arbitrage temporel ou Time Trade Off (TTO) .....	81
III.3.3.3.4.	Les autres techniques de révélation des préférences .....	83
III.3.3.4.	Système de classification des états de santé multi-attributs ou index d'utilité.....	84
III.3.3.4.1.	Le Health Utility Index (HUI) .....	85
III.3.3.4.2.	Le Short Form 6 Dimension .....	86
III.3.3.4.3.	L'EQ-5D.....	86
III.3.3.4.4.	L'indice de Rosser et Kind .....	87
III.3.3.4.5.	L'indice du Quality of Well-Being (QWB) .....	87
III.3.3.5.	L'indicateur de survie pondéré par la qualité de vie : le QALY .....	87
III.3.3.6.	Les méthodes concurrentes des QALYs .....	90
III.3.3.7.	Interprétation du ratio coût-utilité.....	91
III.3.3.8.	Intérêts et limite de l'analyse coût-utilité. ....	92
III.3.4.	Analyse coût-bénéfice .....	93
III.3.4.1.	Le bénéfice .....	94
III.3.4.2.	Analyse coût-bénéfice et économie du bien être .....	95
III.3.4.3.	La mesure du bénéfice.....	97
III.3.4.3.1.	L'approche du capital humain .....	97
III.3.4.3.2.	L'approche par les préférences déclarées ou évaluation contingente.....	97
III.3.4.3.3.	L'approche par les préférences révélées .....	100
III.3.4.4.	Interprétation de l'analyse coût-bénéfice.....	101
III.3.4.5.	Intérêts et limites de l'analyse coût-bénéfice.....	102
III.3.5.	L'analyse d'impact budgétaire .....	104
III.3.5.1.	Méthodologie de l'Analyse d'Impact Budgétaire.....	106
III.3.5.2.	Complémentarité entre l'analyse coût-avantage et l'analyse d'impact budgétaire .....	106
III.4.	ACTUALISATION ET ANNUALISATION DES COUTS ET DES EFFETS DE SANTE ...	107
III.4.1.	Généralités sur l'actualisation .....	110
III.4.2.	Choix du taux d'actualisation.....	111
III.4.3.	La particularité de l'actualisation des effets de santé.....	112
III.5.	LA PRISE EN COMPTE DE L'INCERTITUDE .....	114
III.5.1.	Les méthodes déterministes .....	115

III.5.2.	Les méthodes probabilistes ou méthodes de Monte-Carlo.....	117
III.5.2.1.	Méthode de la « Boîte de confiance » .....	118
III.5.2.2.	La méthode Delta (ou séries d'expansion de Taylor) .....	119
III.5.2.3.	L'ellipse de confiance.....	121
III.5.2.4.	La méthode de Fieller.....	122
III.5.2.5.	La méthode du bootstrap non-paramétrique .....	123
III.5.2.6.	La courbe d'acceptabilité .....	125
<b>IV.</b>	<b>LES OUTILS DE LA MODELISATION DANS LE DOMAINE DE LA SANTE</b>	<b>128</b>
IV.1.	GENERALITES SUR LES MODELES DE DECISION ANALYTIQUE.....	128
IV.1.1.	Les concepts préliminaires .....	129
IV.1.1.1.	Les probabilités .....	129
IV.1.1.2.	Les valeurs attendues.....	130
IV.1.1.3.	Les gains ou « payoffs ».....	130
IV.1.2.	Les différentes étapes de construction d'un modèle analytique.....	131
IV.1.2.1.	Définir le problème .....	131
IV.1.2.2.	Définir les limites du modèle.....	132
IV.1.2.3.	Structurer le modèle de décision .....	132
IV.1.2.4.	Identifier et synthétiser les données pertinentes .....	133
IV.1.2.5.	Traiter l'incertitude et l'hétérogénéité.....	134
IV.1.2.6.	Évaluer la plus-value des recherches complémentaires .....	135
IV.2.	L'ARBRE DECISIONNEL .....	136
IV.3.	LES MODELES DE MARKOV.....	139
IV.3.1.	L'hypothèse de Markov .....	139
IV.3.2.	Les chaines de Markov.....	141
IV.3.2.1.	Elaboration d'une chaîne de Markov.....	141
IV.3.2.1.1.	Les états de santé.....	141
IV.3.2.1.2.	Les cycles de Markov.....	143
IV.3.2.1.3.	Les probabilités de transition.....	144
IV.3.2.2.	Evaluation des résultats d'une chaîne de Markov.....	147
IV.3.2.2.1.	Méthode de la matrice fondamentale.....	147

IV.3.2.2.2.	Simulation d'une cohorte de Markov .....	149
IV.3.2.2.3.	La simulation de Monte-Carlo.....	150
IV.4.	LES AUTRES MODELES .....	151
IV.4.1.	Les modèles d'extrapolation .....	151
IV.4.2.	Les modèles épidémiologiques .....	152
<b>V.</b>	<b>LES MALADIES NEURODEGENERATIVES ASSOCIEES A L'AGE.....</b>	<b>153</b>
V.1.	DU VIEILLISSEMENT NORMAL AU VIEILLISSEMENT PATHOLOGIQUE.....	153
V.2.	LES MALADIES NEURODEGENERATIVES ASSOCIEES A L'AGE.....	155
V.2.1.	La Maladie d'Alzheimer .....	155
V.2.1.1.	Les différents stades de la maladie d'Alzheimer .....	156
V.2.1.2.	Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer .....	158
V.2.1.2.1.	Les critères diagnostiques .....	158
V.2.1.2.2.	Les examens de diagnostics et de suivi de la maladie d'Alzheimer .....	161
V.2.1.2.2.1.	Tests d'évaluation des fonctions cognitives .....	161
V.2.1.2.2.2.	Les tests d'évaluation des capacités fonctionnelles .....	163
V.2.1.2.2.3.	Examen paraclinique .....	166
V.2.2.	La Maladie de Parkinson.....	168
V.2.2.1.	Les différents stades de la Maladie de Parkinson .....	168
V.2.2.2.	Le diagnostic de la maladie de Parkinson.....	169
V.2.2.2.1.	Les critères diagnostics .....	169
V.2.2.2.2.	Les examens cliniques de diagnostics et de suivi .....	172
V.2.2.2.2.1.	Examen multidimensionnel, l'échelle UPDRS.....	172
V.2.2.2.2.2.	Evaluation du retentissement de la maladie de Parkinson dans la vie quotidienne.....	173
V.2.2.2.2.3.	Les examens paracliniques .....	174
V.3.	ÉPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DES MALADIES NEURODEGENERATIVES ....	175
V.3.1.	Le vieillissement de la population.....	176
V.3.2.	Prévalence et Incidence des maladies neurodégénératives .....	176
V.3.3.	Mortalité .....	179
V.3.4.	Durée de la maladie .....	180

V.3.5.	Variations géographiques de la maladie.....	181
V.4.	LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES NEURODEGENERATIVES .....	182
V.4.1.	La prévention et la promotion de la santé .....	183
V.4.1.1.	La prévention orientée dans les maladies neurodégénératives.....	185
V.4.1.1.1.	Les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer.....	185
V.4.1.1.2.	Les facteurs de risques de la maladie de Parkinson.....	189
V.4.1.2.	La prévention ciblée dans les maladies neurodégénératives.....	192
V.4.1.2.1.	L'éducation thérapeutique.....	192
V.4.1.2.2.	L'éducation thérapeutique dans les maladies neurodégénératives.....	193
V.4.2.	Les traitements médicamenteux et non médicamenteux.....	194
V.4.2.1.	Traitements médicamenteux et non médicamenteux de la maladie d'Alzheimer .....	195
V.4.2.1.1.	Les traitements médicamenteux spécifiques .....	195
V.4.2.1.2.	Les traitements médicamenteux non-spécifiques .....	197
V.4.2.1.3.	Traitement non médicamenteux de la maladie d'Alzheimer .....	197
V.4.2.2.	Traitement médicamenteux et non-médicamenteux de la maladie de Parkinson.....	201
V.4.2.2.1.	Traitement spécifique de la maladie de Parkinson .....	201
V.4.2.2.2.	Traitement non spécifique de la maladie de Parkinson .....	202
V.4.2.2.3.	Traitement non médicamenteux de la maladie de Parkinson.....	204
V.4.2.2.3.1.	La stimulation cérébrale profonde.....	204
V.4.2.2.3.2.	La rééducation et la réadaptation.....	204
V.4.3.	Prise en charge médico-sociale des maladies neurodégénératives .....	206
V.4.3.1.	L'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA).....	207
V.4.3.2.	Gestion et orientations des usagers, le « case management » .....	209
V.4.3.2.1.	Le Centre Local d'Information et de Coordination gérontologiques (CLIC) .....	210
V.4.3.2.2.	La Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH).....	211
V.4.3.2.3.	Les Maisons pour l'Autonomie et l'Intégration des malades d'Alzheimer (MAIA).....	212
V.4.3.3.	La prise en charge à domicile .....	214
V.4.3.3.1.	La prise en charge par l'aide formel.....	214
V.4.3.3.2.	La prise en charge par la famille .....	218
V.4.3.4.	Les structures dites de répit .....	219
V.4.3.4.1.	L'accueil de jour (AJ) .....	220
V.4.3.4.2.	L'hébergement Temporaire (HT).....	220



V.4.3.5.	Prise en charge en institution.....	221
V.4.3.5.1.	Les Etablissements d’Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) .....	221
V.4.3.5.2.	Les foyers logements pour personnes âgées (FLPA).....	223
V.4.3.5.3.	Les unités de soins de longue durée (USLD) .....	224
V.5.	LE COUT DES MALADIES NEURODEGENERATIVES.....	225
V.5.1.	Résumé .....	225
V.5.2.	The economics of neurodegenerative disorders .....	227

## VOLUME II

---

### *Glossaire des abréviations*

### ***Partie III. Analyse méthodologique des études estimants les coûts des maladies neurodégénératives et analyse des conséquences médicales et économique de différentes stratégies de prévention dans les maladies neurodégénératives***

#### **VI. ANALYSE METHODOLOGIQUE DES ETUDES ESTIMANT LES COUTS DE LA MALADIE D’ALZHEIMER..... 248**

VI.1.	RÉSUMÉ .....	248
-------	--------------	-----

VI.2.	METHODOLOGICAL CONSIDERATIONS IN COST-OF-ILLNESS STUDIES ON ALZHEIMER DISEASE .....	249
-------	---	-----

#### **VII. ANALYSE DES COUTS INFORMELS DANS LES DEMENCES LIES**

#### **A L’AGE ..... 263**

VII.1.	RÉSUMÉ .....	263
--------	--------------	-----

VII.2.	COMPARISON OF INFORMAL CARE TIME AND COSTS IN DIFFERENT AGE-RELATED DEMENTIAS : A REVIEW .....	264
--------	--	-----

#### **VIII. ÉVALUATION DES CONSEQUENCES MEDICALES ET ECONOMIQUE DE DIFFERENTES STRATEGIES DE PREVENTION DU DECLIN COGNITIF DANS LA MALADIE D’ALZHEIMER..... 284**

VIII.1.	INTRODUCTION .....	285
---------	--------------------	-----

VIII.2.	OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	286
VIII.3.	MATERIEL ET METHODES .....	287
VIII.3.1.	Population, lieu et période.....	287
VIII.3.2.	Traitements à l'étude .....	289
VIII.3.2.1.	Les formations et exercices collectifs.....	289
VIII.3.2.2.	Les consultations de prévention .....	290
VIII.3.3.	Déroulement de l'étude .....	290
VIII.3.3.1.	Analyse coût-efficacité.....	290
VIII.3.3.1.1.	Étude des coûts .....	291
VIII.3.3.2.	Modélisation Markovienne .....	294
VIII.3.3.3.	Analyse de sensibilité.....	295
VIII.3.3.4.	Actualisation des données .....	295
VIII.4.	RESULTATS DE L'ANALYSE INTERMEDIAIRE.....	295
VIII.4.1.	Caractéristiques de l'échantillon .....	296
VIII.4.2.	L'efficacité .....	297
VIII.4.3.	Les coûts de prise en charge.....	299
VIII.4.3.1.	Comparaison à deux ans des coûts entre les deux groupes.....	299
VIII.4.3.2.	Description des coûts au cours du temps.....	301
VIII.4.3.2.1.	Coûts totaux.....	301
VIII.4.3.2.2.	Evolution de la répartition des postes de dépenses .....	301
VIII.4.4.	Ratio coût-efficacité .....	302
VIII.4.5.	Actualisation.....	303
VIII.4.6.	Analyse de sensibilité.....	304
VIII.5.	DISCUSSION .....	305
VIII.6.	CONCLUSION .....	308
<b>IX. ANALYSE COUT-UTILITE DE DEUX STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE DANS LA MALADIE DE PARKINSON : EDUCATION THERAPEUTIQUE VS. PRISE EN CHARGE TRADITIONNELLE .....</b>		<b>309</b>
IX.1.	RÉSUMÉ .....	309

IX.2. THE QUALITY OF LIFE AND ECONOMICS ASSOCIATED WITH AN EDUCATION PROGRAM FOR PATIENTS WITH PARKINSON’S DISEASE.....	311
---	-----

***Partie IV. Discussion générale et conclusion***

<b>X.DISCUSSION GENERALE .....</b>	<b>326</b>
X.1. DEPENSES DE SANTE ET PRIORISATION DES ACTIONS EN SANTE PUBLIQUE.....	326
X.2. LA PREVENTION EN FRANCE .....	327
X.3. EPIDEMIOLOGIE ET PRISE EN CHARGE DES MALADIES NEURODEGENERATIVES .....	329
X.4. L’AIDANT INFORMEL : UN ACTEUR MAJEUR DANS LE MAINTIEN A DOMICILE DES PERSONNES AGEES.....	332
X.5. EVALUATION DES EFFETS DE SANTE ET DES COUTS A PARTIR D’ESSAIS CLINIQUE VS. ETUDES EN POPULATION GENERALE .....	333
X.6. L’ACCES A L’INFORMATION DE NATURE MEDICALE ET ECONOMIQUE.....	336
X.7. LA MESURE DU RESULTAT EN SANTE.....	338
<b>XI. CONCLUSION.....</b>	<b>341</b>
Bibliographie.....	342
Annexes.....	358

## LISTE DES FIGURES, TABLEAUX ET ANNEXES

### 1.1 Figures - Volume I

Figure 1 L'équilibre du marché .....	31
Figure 2 Comparaison des échanges entre le marché général et le marché de la santé .....	35
Figure 3 Schéma récapitulatif de la typologie des coûts .....	40
Figure 4 Les différentes sources de données .....	62
Figure 5 Analyse comparative des actions possibles .....	63
Figure 6 Les caractéristiques de l'évaluation en santé .....	64
Figure 7 Ratios coût-efficacité moyen et marginal .....	69
Figure 8 Plan coût-efficacité .....	71
Figure 9 Principe du pari standard .....	80
Figure 10 Méthode de l'arbitrage temporel (TTO) .....	83
Figure 11 Le principe des QALYs .....	88
Figure 12 Ratio coût-utilité différentiel .....	91
Figure 13 La "Boîte de confiance" sur le plan coût-efficacité .....	118
Figure 14 Les ellipses de confiance .....	121
Figure 15 Courbe d'acceptabilité .....	126
Figure 16 Calcul des coûts attendus (expected costs) .....	130
Figure 17 Étape de structuration d'un modèle .....	131
Figure 18 Exemple d'arbre de décision : cancer du sein .....	137
Figure 19 Illustration de la propriété de Markov .....	140
Figure 20 Les états tunnels et l'assouplissement de l'hypothèse de Markov .....	143
Figure 21 Probabilités de transition .....	146
Figure 22 Section Q de la matrice P .....	147
Figure 23 Matrice I .....	148

Figure 24 Stade de sévérité de la MA selon le MMSE .....	162
Figure 25 Prévalence de la MA selon l'âge et le sexe .....	177
Figure 26 Prévalence de la MP selon l'âge et le sexe.....	179
Figure 27 Parcours de prise en charge d'un patient âgé atteint d'une maladie chronique .....	206

## **1.2 Figures - Volume II**

Figure 28 Evolution du score au test de Gröber et Buschke .....	298
Figure 29 Evolution des coûts totaux au cours du temps.....	301
Figure 30 Evolution de la répartition des postes de dépenses.....	302

## **2.1 Tableaux – Volume I**

Tableau 1 Classification des études selon le niveau de preuves .....	66
Tableau 2 Actualisation des coûts .....	109
Tableau 3 Actualisation des effets de santé .....	113
Tableau 4 La matrice de transition.....	145
Tableau 5 Simulation d'une cohorte de Markov.....	149
Tableau 6 Stades de sévérité de la maladie d'Alzheimer .....	158
Tableau 7 Critères diagnostiques du NINCDS-ADRDA.....	160
Tableau 8 Stades de sévérité de la maladie de Parkinson .....	169
Tableau 9 Critères diagnostiques de la maladie de Parkinson .....	171
Tableau 10 Financement des EHPAD.....	223

## **2.2 Tableaux – Volume II**

Tableau 11 Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude MAPT.....	288
Tableau 12 Sources des coûts unitaires.....	293
Tableau 13 Caractéristiques de la population .....	297
Tableau 14 Comparaison des scores au test de Gröber et Buschke à 2 ans .....	298
Tableau 15 Comparaison des coûts à deux ans (€, 2012) .....	300

Tableau 16 Coûts bruts et efficacités différentiels .....	303
Tableau 17 Coûts actualisés à 5% .....	303
Tableau 18 Coûts actualisés et efficacités différentiels .....	304
Tableau 19 Analyse de sensibilité .....	305

### **3. Annexes – Volume II**

Annexe 1 Définition des coûts en économie de la santé .....	359
Annexe 2 Axiomes de la théorie de l'utilité de Von Neumann-Morgenstern .....	360
Annexe 3 Questionnaire de qualité de vie SF-36 .....	361
Annexe 4 Questionnaire de qualité de vie EQ-5D 3L.....	367
Annexe 5 Le Mini Mental State Examination.....	370
Annexe 6 Test de Gröber & Buschke.....	374
Annexe 7 Echelle multidimensionnelle-Unified Parkinson's Disease Rating Scale .....	376
Annexe 8 Questionnaire de qualité de vie-PDQ-39 .....	377
Annexe 9 Présélection et sélection des participants-Etude MAPT .....	381
Annexe 10 Cahier de recueil des données de nature médicale et économique .....	382

# Glossaire des abréviations

---

ACB : Analyse Coût-Bénéfice

ACE : Analyse Coût-Efficacité

ACU : Analyse Coût-Utilité

ADL: Activity of Daily Living

AIB: Analyse d'Impact Budgétaire

AINS : Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens

AM : Assurance Maladie

AMC : Analyse de Minimisation des Coûts

APA : Allocation Personnalisée d'Autonomie

BNS : Bénéfice Net Social

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CDR : Clinical Dementia Rating

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CRF: Case Report Form

DAP: Disposition A Payer

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ETP : Education Thérapeutique du Patient

GHM : Groupe Homogène de Malades

GHS : Groupe Homogène de Séjours

HAS : Haute Autorité de Santé

IADL: Instrumental Activity of Daily Living

ICER : Incremental Cost-Effectiveness Ratio (Ratio coût-efficacité différentiel)

ICUR : Incremental Cost-Utility Ratio (Ratio coût-utilité différentiel)

MA : Maladie d'Alzheimer

MCF : Méthode des Coûts de Friction

MCH : Méthode du Capital Humain

MMSE : Mini Mental State Examination

MNDs : Maladies Neurodégénératives

MP : Maladie de Parkinson

NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

NGAP : Nomenclature Générale des Actes Professionnels

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONDAM : Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie

PCE : Plan coût-efficacité

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PPA : Parités de Pouvoir d'Achats ou PPP : Purchasing Power Parities

QALY: Quality Adjusted Life Year

QdV: Qualité de Vie

SNIR-AM : Système National d'Informations Inter- Régimes de l'Assurance Maladie

T2A : Tarification A l'Activité

UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale



# **PARTIE I - INTRODUCTION ET OBJECTIFS**

---

## **I.1. INTRODUCTION**

Le système de santé français, caractérisé par un financement fortement socialisé, connaît de profondes transformations depuis la fin des années 80. Les réformes se succèdent en vue d'améliorer l'efficacité, et parmi les plus récentes, trois réformes sont particulièrement à citer.

Le plan Juppé de 1996, qui organisait le contrôle parlementaire des dépenses de santé en faisant voter annuellement la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) et en fixant un Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) instaurait le principe d'un plafonnement à priori des dépenses de santé. Des Agences Régionales d'Hospitalisation (ARH) ont ainsi été créées et avaient pour mission de redistribuer les enveloppes de l'ONDAM au niveau régional. La dette de la sécurité sociale a été nationalisée via son transfert à la Caisse d'Amortissement de la Dette Sociale (CADES), un nouvel établissement public financé par une nouvelle contribution parafiscale, la Contribution au Remboursement de la Dette Sociale (CRDS).

Le plan hôpital 2007, avec la mise en place de la Tarification à l'Activité (T2A) en 2004 est venu enrichir cette course à l'efficacité et tendait à harmoniser les modes de financement des établissements publics et privés en leur allouant des ressources en fonction de la nature et du volume de leur activité. La loi de réforme de 2004, qui réunissait les différentes caisses publiques au sein de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM), a renforcé le pouvoir du directeur général dans les hôpitaux, a introduit le dispositif de médecin traitant et a souligné la nécessité de créer le Dossier Médical Patient (DMP).

La loi Hôpital, Patient, Santé, Territoire (HPST) dont la plupart des décrets d'applications ont été effectifs en 2009 comptait parmi ses mesures phares, la réforme de l'hôpital public, la création des Agences Régionales de Santé (ARS) qui fusionnent au plan régional les organismes de l'état et ceux de l'Assurance Maladie (AM).

Malgré ces différentes réformes, la croissance des dépenses de santé reste supérieure à la croissance économique. Cette croissance des dépenses de santé, phénomène commun à l'ensemble des pays développés, est en partie liée à des évolutions structurelles et démographiques telles que le progrès médical, l'apparition de nouvelles pathologies chroniques et invalidantes, le vieillissement de la population.

La maîtrise médicalisée des dépenses de santé passe donc par une réorganisation du système de soins, et par un transfert du pouvoir de décision de l'état vers les régions, plus que par une maîtrise purement comptable matérialisant les contraintes financières.

Dans ce contexte de ressources contraintes et de recherche de l'efficience, des choix budgétaires s'imposent rendant plus nécessaires encore la détermination de priorités et de choix stratégiques en termes de santé publique. L'évaluation médico-économique constitue de ce fait un axe essentiel de la maîtrise des dépenses de santé. Elle apporte une information complémentaire aux données strictement médicales. Grâce à cela, le décideur se trouve théoriquement en capacité de choisir la stratégie "optimale", c'est-à-dire celle qui procure le plus de santé par rapport aux ressources disponibles. L'évaluation économique des stratégies médicales constitue une aide à la prise de décision dans le processus d'allocation des ressources dans le domaine de la santé.

Le développement de l'évaluation médico-économique fut initié en Amérique du nord (USA, Canada) et en Europe du nord (Allemagne, Angleterre) dans les années 70 par des économistes. La problématique réside alors dans la prise en considération de plusieurs facteurs que sont, la croissance des dépenses de soins, la multiplication des professionnels de santé et le développement d'un secteur médico-industriel puissant. Son utilisation en France, plus récente et initiée dans les années 1990, est amenée à prendre une part croissante dans les décisions publiques du marché des soins remboursés et non-remboursés. La loi de financement de la sécurité sociale de 2008 confère à la Haute Autorité de Santé (HAS) une

compétence nouvelle en matière médico-économique (1). Cette instance a créé une Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) qui propose notamment au collège de la HAS des recommandations et des avis médico-économiques sur des stratégies de soins, de prescription et de prise en charge considérées comme les plus efficaces. L'objectif de la CEESP est de contribuer activement par ses productions à ce que la dimension d'efficacité ou de coût d'opportunité soit prise en compte à la fois dans la décision publique et dans les décisions des professionnels. De plus, la nouvelle circulaire relative aux appels à projets nationaux qui remplace les programmes de Soutien aux Technologies Innovantes Coûteuses ou non (STIC) par les Programme de Recherche Médico-Economique (PRME) rend obligatoire l'intégration de l'évaluation médico-économique dans l'objectif principal de chaque projet de recherche et démontre alors la volonté de prise en compte de l'efficacité dans la recherche<sup>1</sup>. Plusieurs outils sont disponibles pour évaluer l'efficacité d'un programme de santé. Ils correspondent aux ratios coût-résultats dont le plus répandu est le ratio coût-efficacité différentiel, et peuvent être mis en œuvre dans un contexte d'essai clinique et de modélisation.

Les maladies neurodégénératives (MNDs), qui sont des pathologies chroniques liées au vieillissement de la population, constituent un fardeau économique et social pour nos sociétés de par leurs caractéristiques épidémiologiques (incidence, prévalence) et leur prise en charge lourdes et coûteuses. Des choix doivent être réalisés afin d'apporter aux populations atteintes de MNDs, des soins de qualité dans un contexte d'efficacité. Les MNDs font référence à plusieurs pathologies telles que la maladie d'Alzheimer (MA), la maladie de Parkinson (MP), la sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou encore la maladie de Huntington. Ces

---

<sup>1</sup> CIRCULAIRE N° DGOS/PF4/2013/105 du 18 mars 2013 relative au programme hospitalier de recherche clinique, au programme de recherche médico-économique, au programme de recherche sur la performance du système de soins, au programme de recherche infirmière et paramédicale, au programme de recherche translationnelle, pour l'année 2013  
NOR : AFSH1307227C

pathologies constituent un enjeu international et national de santé publique. Les deux MNDs les plus prévalentes en France sont la MA et la MP qui touchent respectivement environ 860 000 personnes et 120 000 personnes (2) (3) (4). Ces pathologies qui constituent une charge socio-économique pour la société sont source de réflexions tant sur le plan de la prise en charge médico-sociale que sur le plan médico-économique. Les dépenses de santé engagées dans la MA et la MP s'élèvent respectivement à 4,5 milliards d'euros et 520 millions d'euros en France (2). Dans les pays développés, le coût des MNDs par patient s'élève à 42 054 \$PPA (Parités de Pouvoir d'Achat) pour la MA et à 26 934 \$PPA pour la MP. Le coût lié au temps d'aide informelle procurée par l'entourage compte en moyenne respectivement pour 55 % et 37 % des coûts totaux (5).

Il n'existe actuellement pas de traitements curatifs pour ces MNDs. Des stratégies de prévention universelles, orientées ou ciblées dans les MNDS pourraient aider à retarder l'apparition de la maladie et des complications liées à celle-ci ou à son traitement.

Dans le contexte actuel de ressources contraintes, il est essentiel d'identifier, d'analyser et de mettre en œuvre des stratégies de prévention permettant de retarder la progression de la maladie ou de ses complications tout en choisissant la ou les stratégies les plus efficaces.

## **II. OBJECTIFS ET STRUCTURE DE LA THESE**

### **II.1.OBJECTIFS DE LA THESE**

Les objectifs de ce travail de thèse sont :

1. De réaliser une synthèse des fondements théoriques des coûts et des analyses médico-économique des programmes de santé,
2. De présenter les différentes approches de la modélisation dans l'évaluation économique des programmes de santé,

3. D'identifier les caractéristiques épidémiologiques les modes de prise en charge et les coûts de la MA et de la MP,
4. De décrire et d'analyser les études portant sur le coût de la MA,
5. De décrire et d'analyser les études portant particulièrement sur les coûts informels dans les démences liées à l'âge,
6. D'évaluer les conséquences médicales et économiques de différentes stratégies de prévention du déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer et à terme de construire des modèles de Markov appliqués à la prévention de la maladie d'Alzheimer,
7. D'évaluer les conséquences médicales et économiques de l'éducation thérapeutique dans la MP.

## **II.2. STRUCTURE DE LA THESE**

Cette thèse est présentée en deux volumes. Le volume I comprend les parties I et II.

La partie I vient d'être présentée et est constituée de deux chapitres ; l'introduction et les objectifs de cette thèse.

La deuxième partie décrit l'état de l'art relatif aux évaluations médico-économiques, à la modélisation et aux MNDs. Elle est composée des chapitres III, IV et V. Le chapitre III présente la définition et la caractérisation des coûts en économie de la santé, l'évaluation des résultats en santé (efficacité, utilité, bénéfice), l'agrégation des coûts et des résultats et le traitement de l'incertitude. Le chapitre IV présente les différentes approches de modélisation des coûts et des résultats en économie de la santé. Le chapitre V caractérise les différentes pathologies regroupées sous le terme de MNDs et présente successivement les définitions, l'épidémiologie, les éléments diagnostics, les différents modes de prise en charge et les coûts de ces pathologies.

Le volume II de cette thèse comprend les parties III et IV.

La troisième partie porte sur l'évaluation médico-économique des MNDs, dans le cas de deux pathologies : la MA et la MP. Cette partie est composée des chapitres VI, VII, VIII et IX. Dans le chapitre VI, nous présentons une synthèse des méthodes utilisées dans la littérature internationale pour évaluer les coûts relatifs à la MA. Le chapitre VII s'intéresse particulièrement à l'étude des coûts informels dans différentes démences liées à l'âge et présente une synthèse des études retrouvées dans la littérature internationale estimant ces coûts. Les chapitres VIII et IX portent sur l'évaluation médico-économique de stratégies de prévention dans la MA et la MP. Le chapitre VIII présente le cadre méthodologique et les résultats d'une analyse coût-efficacité de différentes stratégies de prévention du déclin cognitif dans la MA. Le chapitre IX présente une analyse coût-utilité entre deux stratégies de prévention ciblée (i.e. l'éducation thérapeutique) dans la MP.

La quatrième et dernière partie de ce travail de thèse se compose du chapitre X et XI.

Le chapitre X porte sur la discussion générale de ce travail de thèse et le chapitre XI caractérise la conclusion générale et les perspectives de ce travail.

## **PARTIE II – ETAT DES LIEUX**

---



### III. ÉVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DES PROGRAMMES DE SANTE

Les partenaires du système de santé sont de plus en plus confrontés à l'obligation d'assurer une utilisation optimale des ressources disponibles. Selon Contandriopoulos (6), l'évaluation des programmes de santé peut être définie comme étant « la démarche consistant fondamentalement à porter un jugement de valeur sur une intervention dans le but d'aider à la décision ». L'évaluation médico-économique est donc un élément important dans la prise de décision en santé.

Elle est le fruit du progrès médical et de la transition épidémiologique d'une part (e.g. innovations croissantes, augmentation de l'espérance de vie), et des ressources limitées d'autre part. Elle vise à optimiser l'allocation de ressources rares et matérialise la nécessité de choisir entre les emplois concurrentiels de ces ressources de façon à atteindre le bien-être optimal de la population. Dans le cadre de l'amélioration de la santé des individus par différents moyens alternatifs, l'économiste s'efforce de donner des règles pour aider à choisir les moyens de santé les plus productifs. C'est sur cette base qu'est fondée l'éthique de la science économique (7).

C'est en 1963 que le prix Nobel d'économie Kenneth Arrow a publié son article princeps sur les fondements théoriques de l'économie de la santé (8). Il s'agit d'une « boîte à outils » d'aide à la décision, mobilisable pour éclairer les choix entre plusieurs programmes concurrents. Ces programmes sont évalués en termes d'efficacité, puisqu'il s'agit de rapprocher leurs conséquences et leurs coûts qui s'étendent généralement sur plusieurs périodes de temps. L'évaluation économique des programmes de santé s'est ainsi développée dès la fin des années 1970, dans la veine des travaux menés en économie publique. En France, cette discipline connaît un essor important depuis les années 90. Elle se place dans le contexte des réformes successives qui imposent l'obligation collective d'apporter aux populations des

soins de qualité au moindre coût. Dès lors, les professionnels de santé se confrontent aux notions médico-économiques au sens de l'optimisation des capacités d'interventions.

Ces notions reposent sur plusieurs concepts de marché particuliers à la santé et de coûts spécifiques en économie de la santé qu'il est nécessaire de développer avant d'envisager la partie sur l'évaluation médico-économique des programmes de santé.

### **III.1. ÉCONOMIE DE LA SANTE**

#### **III.1.1. Définition**

L'économie est la science qui a pour objet la production, la distribution et la consommation de biens et services marchands et non marchands (9), dans un contexte de ressources rares.

La santé selon l'O.M.S est “ Un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consiste pas seulement à l'absence de maladie ou d'infirmité ” (10).

L'économie de la santé est l'application des théories et des techniques économiques au secteur de la santé. La santé n'est pas en elle-même quelque chose qui peut être acheté ou vendu – dans certaines situations, aucune somme d'argent dépensée en traitements ne peut ramener la vie ou la santé. Ce sont les soins de santé qui sont des biens marchandables. Donc en pratique, l'économie de la santé est l'application de théories et techniques économiques afin de pourvoir aux besoins en soins préventifs ou curatifs.

L'économie de la santé fait partie de la discipline plus large qu'est la Santé Publique. Elle n'est pas une discipline complètement autonome dans le sens où c'est à l'économie générale qu'elle emprunte la méthodologie. Elle a également besoin d'outils mathématiques et statistiques pour produire des résultats robustes. Par ailleurs, l'économie de la santé est étroitement liée à la discipline médicale puisque les évaluations médico-économiques s'appuient pour partie sur des essais cliniques.

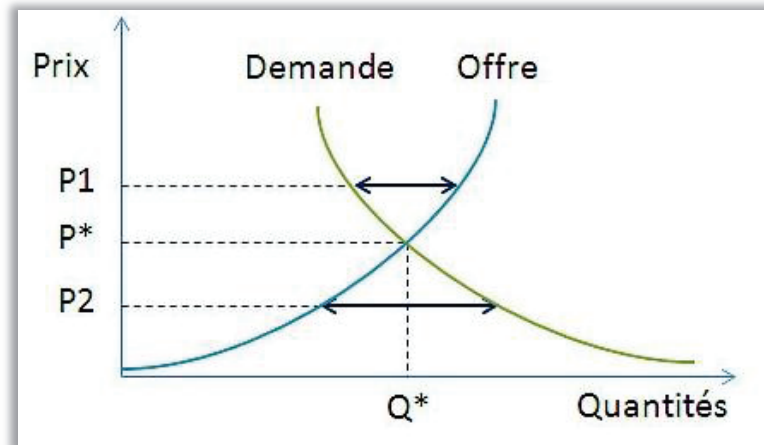
L'économie de la santé n'est pas de la comptabilité publique ou privée, ni la science du bas de laine qui consiste à « faire des économies », ni l'antithèse de l'éthique médicale. Elle a pour but d'aider à prendre des décisions qui maximisent le bien-être de la population. Elle vise non pas à dépenser moins, mais à dépenser mieux (11).

Un conflit éthique peut néanmoins se manifester au niveau des choix médicaux : l'éthique individuelle peut se ramener à l'idée que « la santé n'a pas de prix » pour chaque patient pris dans sa singularité alors que l'éthique collective considère que ce qui est consacré aux uns n'est plus disponible pour les autres (12), ce qui renvoie à la notion de coût d'opportunité que nous approfondirons par la suite. Ainsi, selon Kniesner et al. « Si les dépenses réalisées pour épargner des vies étaient transférées des interventions les moins efficaces vers les plus efficaces, on pourrait sauver 60 000 vies supplémentaires par an » aux USA (13).

### **III.1.2. Les mécanismes de marché**

#### **III.1.2.1. Notion d'économie sur le marché général**

Un marché est un lieu fictif ou réel où se rencontrent l'offre et la demande d'un bien particulier. L'offre et la demande désignent respectivement les quantités de biens et/ou de services que les acteurs sur un marché sont prêts à vendre ou à acheter pour un prix donné (9). La figure 1 représente les courbes d'offre et de demande d'un bien particulier et permet de caractériser l'équilibre du marché. On suppose que les prix s'établissent librement. Lorsque le prix est égal à  $P_1$ , la demande est inférieure à l'offre. Il y a donc excès de l'offre. Afin de vendre le surplus, les producteurs ont tendance à diminuer les prix. Ce processus se poursuit jusqu'à ce que l'excès d'offre disparaisse. Le prix est alors égal à  $P^*$  et une quantité  $Q^*$  est offerte sur le marché.

**Figure 1 L'équilibre du marché<sup>2</sup>**

Lorsque le prix est égal à  $P_2$ , la demande est supérieure à l'offre. Il y a donc pénurie. Certains consommateurs sont prêts à payer plus pour pouvoir consommer le bien disponible en quantité limitée. Ce processus se traduit par une hausse des prix, qui se poursuit jusqu'à ce que l'offre et la demande soient égales. Une quantité  $Q^*$  est alors échangée au prix  $P^*$ .

Lorsque le prix est égal à  $P^*$ , le marché est à l'équilibre. Il n'y a ni excès d'offre, ni pénurie. Cela signifie qu'au prix du marché, toute la demande qui s'exprime est satisfaite. De même, toute l'offre trouve un débouché. Le prix apparaît alors comme un mécanisme d'ajustement entre l'offre et la demande. C'est la loi de l'offre et la demande : le prix s'ajuste automatiquement afin d'établir un équilibre sur le marché.

Le marché suppose l'existence de quatre principes fondamentaux : des droits de propriétés, une théorie de la valeur, un processus d'échange basé sur la confrontation d'une offre et d'une demande, et d'un équivalent général qui est dans notre cas la monnaie (14). Sur le marché des biens et des services, les prix se fixent de manière à égaliser l'offre et la demande de chaque bien ou service. On distingue plusieurs types de marchés en fonction des formes de concurrence qui s'y exercent. La forme de concurrence pure et parfaite constitue une situation

<sup>2</sup> Figure adaptée du livre « Microéconomie », publié aux éditions Pearson en 2010 (9).

de référence (9). Selon Léon Walras, un marché de concurrence pure et parfaite doit satisfaire les cinq axiomes suivant (15) :

1. Atomicité : il existe un grand nombre d'offreurs et de demandeurs, aucun agent ne dispose d'un pouvoir de marché qui lui permettrait d'influencer les prix.
2. Homogénéité des produits : les biens échangés sur le marché sont semblables en qualité et en caractéristique. Ils sont donc interchangeables. Cela signifie que si deux biens sont suffisamment différents, il y aura un marché pour chacun.
3. Fluidité : les consommateurs et producteurs sont libres d'entrer et de sortir du marché. Considérons par exemple un marché sur lequel le coût de production des vendeurs est inférieur au chiffre d'affaires. Les vendeurs réalisent alors un profit strictement positif. Si l'hypothèse de libre entrée est vérifiée, de nouvelles entreprises, attirées par les perspectives de profit vont décider d'entrer sur le marché et vraisemblablement favoriser la baisse du prix de vente. L'arrivée d'entreprises nouvelles va se poursuivre jusqu'à ce que les perspectives de profit disparaissent.
4. Transparence : les agents disposent gratuitement de toute l'information nécessaire à leur choix. Par exemple, un consommateur connaît les prix pratiqués chez les différents commerçants. Il peut donc acheter les biens qu'il souhaite consommer au moindre prix. Un commerçant qui pratiquerait des prix plus élevés que les autres n'aurait aucun client tant que les autres offreurs auraient des stocks suffisants pour faire face à la demande. Tous les vendeurs vont donc vendre leurs produits au même prix.
5. Mobilité : les facteurs de production circulent librement. Le capital et la main d'œuvre se dirigent spontanément vers les marchés où la demande est supérieure à l'offre.

Le marché de la santé ne répond pas à ces caractéristiques et se rapproche de ce que l'on appelle un « marché institué ». Pour certains économistes, le marché est une construction

sociale et ne relève pas d'un ordre naturel comme tendait à le dire Léon Walras (15). L'activité économique dans les sociétés traditionnelles n'était pas séparée du pouvoir politique, social, religieux. Le marché est « encastré » dans les rapports sociaux. C'est ce qui va caractériser le marché de la santé dont les spécificités sont exposées dans le chapitre suivant.

### **III.1.2.2. Les spécificités du marché de la santé**

Il est aujourd'hui clairement établi que le secteur de la santé cumule de nombreuses défaillances de marché avec, entre autres, des asymétries d'information, de l'incertitude, des effets externes, et qu'il influence de manière conséquente d'autres secteurs économiques, soit par ses effets sur l'offre et la demande de travail, soit plus directement par sa production de biens et services. La santé est un marché particulier qui présente des caractéristiques qui le distinguent du marché général. En effet, sur le marché de la santé, nous ne sommes plus en situation de concurrence pure et parfaite car ce marché ne respecte pas les cinq axiomes requis pour définir une situation de concurrence pure et parfaite.

Le marché de la santé est caractérisé par l'incertitude d'apparition des maladies. Cela justifie alors que le financement des dépenses de soins passe par la mise en place de mécanismes d'assurance. Cette spécificité a pour conséquence directe l'introduction d'un troisième acteur entre le malade et le médecin, le financeur. En France, le principal financeur est l'AM qui se trouve en situation de monopsonne. Le monopsonne est un marché sur lequel un seul demandeur/payeur se trouve face à un grand nombre d'offreurs. C'est une situation assez rare, qui est asymétrique de celle, plus courante, du monopole dans lequel un seul offreur fait face à de nombreux demandeurs.

Le principe d'atomicité n'est plus respecté. Le prix d'un bien ou service médical n'est plus soumis au mécanisme de la loi de l'offre et de la demande. Nous sommes face à une logique

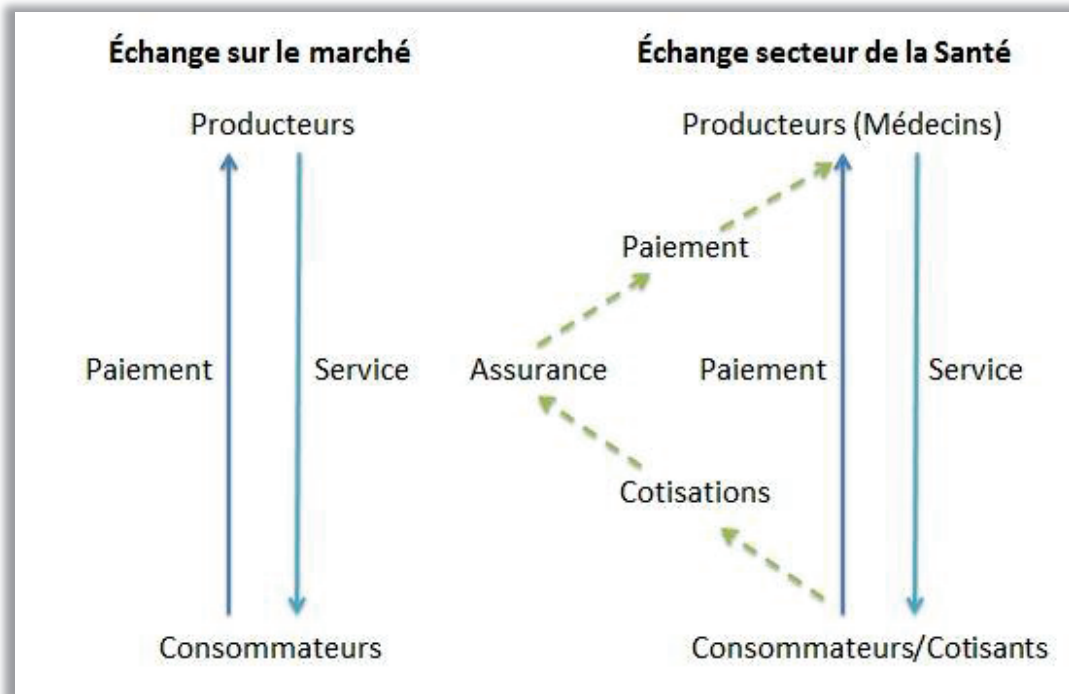
de réglementation des prix. Ces prix vont être administrés et seront le fruit d'une négociation tripartite entre l'AM, l'Etat et les professionnels de santé. Ces prix administrés seront alors appelés « tarifs ».

Le marché de la santé se caractérise par une asymétrie d'information qui est contraire au principe de transparence. Selon les travaux d'Arrow en 1963, le marché des soins médicaux est caractérisé par des dysfonctionnements liés à l'imperfection et à l'asymétrie de l'information, qui entraînent également sur le marché de l'assurance maladie une prise en charge inadéquate des risques (8). Pour les économistes, l'existence d'incertitude et d'asymétrie d'information au cœur de relations économiques signifie la possibilité pour les différents acteurs d'adopter des comportements « opportunistes », d'exploiter l'ignorance de l'autre pour poursuivre des fins personnelles, généralement d'enrichissement personnel. Le malade peut cacher à l'assureur son état de santé pour obtenir des primes plus avantageuses. L'assureur peut lui-même exploiter une meilleure connaissance statistique des risques pour, à l'opposé, faire payer plus cher que requis. Le professionnel de santé peut exploiter son expertise pour faire payer plus cher que nécessaire le malade et donc a fortiori l'assureur. Lorsque le rôle de l'assureur est confié à un organisme de protection sociale parapublic comme en France, la question que se pose le payeur qui doit utiliser des ressources collectives prélevées sur la richesse nationale est de savoir s'il utilise au mieux ces ressources rares. Car il pourrait les utiliser à d'autres fins, elles aussi productrices de bien-être et santé. Lorsque les dépenses de santé sont collectivisées, leur emploi entre en concurrence avec d'autres domaines de l'action publique : l'éducation, la justice etc. Cela justifie donc qu'il y ait des politiques de maîtrise de ces dépenses. Le concept de démocratie sanitaire traduit la volonté d'affaiblir le principe d'asymétrie d'information et a accéléré l'émergence d'un patient actif, la refonte du code de déontologie, la jurisprudence (droit à l'information et consentement éclairé) et la fin du paternalisme médical. L'existence d'un consommateur de soins, capable

de choix autonomes et susceptible de peser sur la décision médicale, permet d'identifier une demande de soins autonome (16). Les évolutions et les logiques nouvelles du système de soins devraient permettre au patient de jouer un rôle prépondérant dans le système de santé, si toutefois, des acteurs collectifs (associations de malades) prennent le relais de l'individu pour exprimer ses préférences en matière de soins et de financement (17).

La figure 2 représente schématiquement les échanges sur le marché général et sur le marché de la santé.

**Figure 2 Comparaison des échanges entre le marché général et le marché de la santé**



La définition et la prise en compte des coûts en économie de la santé, qui sont explicités dans le paragraphe suivant, dépendent directement des spécificités des échanges et des défaillances du marché de la santé.



### **III.1.3. Les coûts**

#### **III.1.3.1. Les définitions du concept de coût en économie de la santé**

La définition d'un coût en économie de la santé ne peut être associée à la définition du coût tel qu'il est décrit en économie générale car la santé est un marché particulier. Bien qu'il y ait une production, une consommation et une demande de soins, il diffère du marché du fait de l'asymétrie d'information, des réglementations des prix et de la prise en charge socialisée des dépenses de santé.

Les économistes considèrent que le coût d'un bien n'existe pas. Le coût n'est pas une caractéristique objective d'un bien, comme peut l'être sa masse ou sa composition chimique, mais une caractéristique relative et contextualisée. Le coût est, d'une part, une caractéristique relative parce que l'analyse économique porte sur le coût d'une décision et non sur un bien ou un service dans l'absolu, et d'autre part, une caractéristique contextuelle parce que la notion de coût n'est pas univoque mais dépend du point de vue adopté ou de la dimension temporelle de la décision (18).

Un grand nombre d'auteurs se sont essayés à définir le concept de coût en économie de la santé. Plusieurs définitions sont présentées ci-dessous.

- Williams (1970) : « dans le sens commun, le coût d'un produit est ce que l'on sacrifie pour l'obtenir (...) Ainsi le coût d'une intervention médicale est représenté par la valeur (dans la meilleure alternative possible) de toutes les ressources consommées » (19).
- Posnett (1996) : Le coût est égal à la valeur des ressources utilisées par le programme de santé, « cette valeur étant le reflet du coût d'opportunité pour avoir détourné ces ressources de leur meilleure utilisation possible » (20).

- Drummond (1998) : le coût réel d'un programme « correspond (...) aux résultats de santé qui auraient été obtenus grâce à un autre programme si les ressources utilisées avaient été affectées à celui-ci plutôt qu'à celui-là » (21).

Ces définitions font référence au concept de coût d'opportunité ou coût de « sacrifice » que nous allons développer dans le paragraphe suivant (Drummond M, O'Brien B, Stodart G et al., 1998).

### **III.1.3.2. Le concept de coût d'opportunité**

Selon Paul Krugman et al. (22), le véritable coût d'un bien est son coût d'opportunité, c'est-à-dire, ce à quoi on renonce (parfois sans le savoir) pour l'obtenir. Le coût d'opportunité peut également se traduire par le « coût de renoncement » car l'objectif est d'évaluer le coût de ce qui est choisi en termes de ce que l'on cède mais aussi en termes de ce que l'on renonce à obtenir, c'est finalement mesurer le coût en occasions perdues (23).

Le terme « coût d'opportunité », retrouvé dans la littérature internationale sous le terme « opportunity cost », est d'origine américaine. David Green (24) l'employa le premier et Davenport (25) reprit l'expression. L'essentiel du problème économique réside dans le principe de substitution. En effet, il s'agit d'obtenir de meilleurs résultats avec une dépense donnée, ou un aussi bon résultat avec une dépense moindre (26). Le coût d'opportunité d'un bien ou d'un service est égal à la valeur générée par l'utilisation la plus rentable des ressources qui ont été engagées pour la produire. Un exemple classique est celui du coût d'opportunité de la monnaie. Le service rendu par la monnaie est la disponibilité immédiate des fonds ou « liquidités ». Toutefois, ce service rendu par la monnaie a un coût d'opportunité, généralement mesuré par le taux d'intérêt. En effet celui qui détient de la monnaie se prive de la rémunération que lui rapporterait cette même quantité de monnaie s'il la plaçait sur un livret ou dans des obligations au trésor.

Midy et Grignon proposent une définition synthétique du coût en économie de la santé en intégrant cette notion de coût d'opportunité : « Le coût économique est la valorisation de l'ensemble des ressources détruites lors de leur consommation par le programme de santé alors qu'elles auraient pu être utilisées ailleurs. En théorie, la valorisation de ces ressources se fait au prix de marché » (27).

Les coûts dits d'opportunité en santé peuvent se décomposer principalement en trois types de coûts ; les coûts directs, indirects et intangibles.

### **III.1.3.3. Typologie des coûts**

Trois catégories de coûts sont habituellement distinguées dans la littérature, les coûts directs, les coûts indirects et les coûts intangibles (21).

Si la définition d'un coût intangible semble consensuelle, il n'en est pas de même pour les définitions des coûts directs et indirects comme le montre le tableau en annexe 1. On voit cependant émerger deux lignes de démarcation principales : pour certains, la différence tient à la nature du lien (direct ou indirect) avec la prise en charge médicale, pour d'autres, elle tient à l'existence de compensations monétaires à la destruction des facteurs.

Les définitions de ces différents coûts ont été synthétisées par Midy et Grignon (27).

#### **III.1.3.3.1. Les coûts directs**

Les coûts directs représentent la valorisation de l'ensemble des ressources marchandes consommées du fait de la prise en charge de la maladie ou de ses effets secondaires, tant les actes médicaux (hospitalisations, soins ambulatoires, médicaments) que non médicaux (frais de transports non médicalisé, frais de garde des enfants, frais de transformation du domicile...). En d'autres termes, sous l'appellation « coût direct », on regroupe la réalité des dépenses qui sont effectuées pour le traitement et la prise en charge d'une pathologie (27).

Les coûts directs médicaux regroupent les dépenses admises au remboursement par l'AM ainsi que les dépenses laissées à la charge du patient et/ou de sa famille appelé le reste à charge. Le reste à charge représente soit la part non remboursée par l'AM (e.g. ticket modérateur, franchises médicales), soit les dépenses non reconnues par l'AM (e.g. dépassement d'honoraires, automédication) (28).

Les coûts directs non-médicaux représentent les dépenses qui ne sont pas directement liées aux soins, mais qui les accompagnent fréquemment. Ces dépenses peuvent être remboursées par l'AM (e.g. dépenses transports sanitaires), prises en charge par l'Aide Sociale ou le Conseil Général (e.g. frais de garde d'enfants, aide à domicile) ou être en partie à la charge de la famille (e.g. frais de transformation du domicile).

Les coûts dits institutionnels liés à l'enseignement en santé, à la recherche et à l'équipement sont inclus dans la catégorie des coûts directs non-médicaux (28).

#### III.1.3.3.2. Les coûts indirects

Les coûts indirects sont la valorisation de l'ensemble des ressources non rémunérées au titre de la prise en charge mais qui sont pourtant rendues indisponibles pour d'autres activités comme par exemple, le temps du patient. Si le patient est encore considéré comme actif et qu'il ne peut plus se rendre sur son lieu de travail, alors il aura perdu du temps de travail.

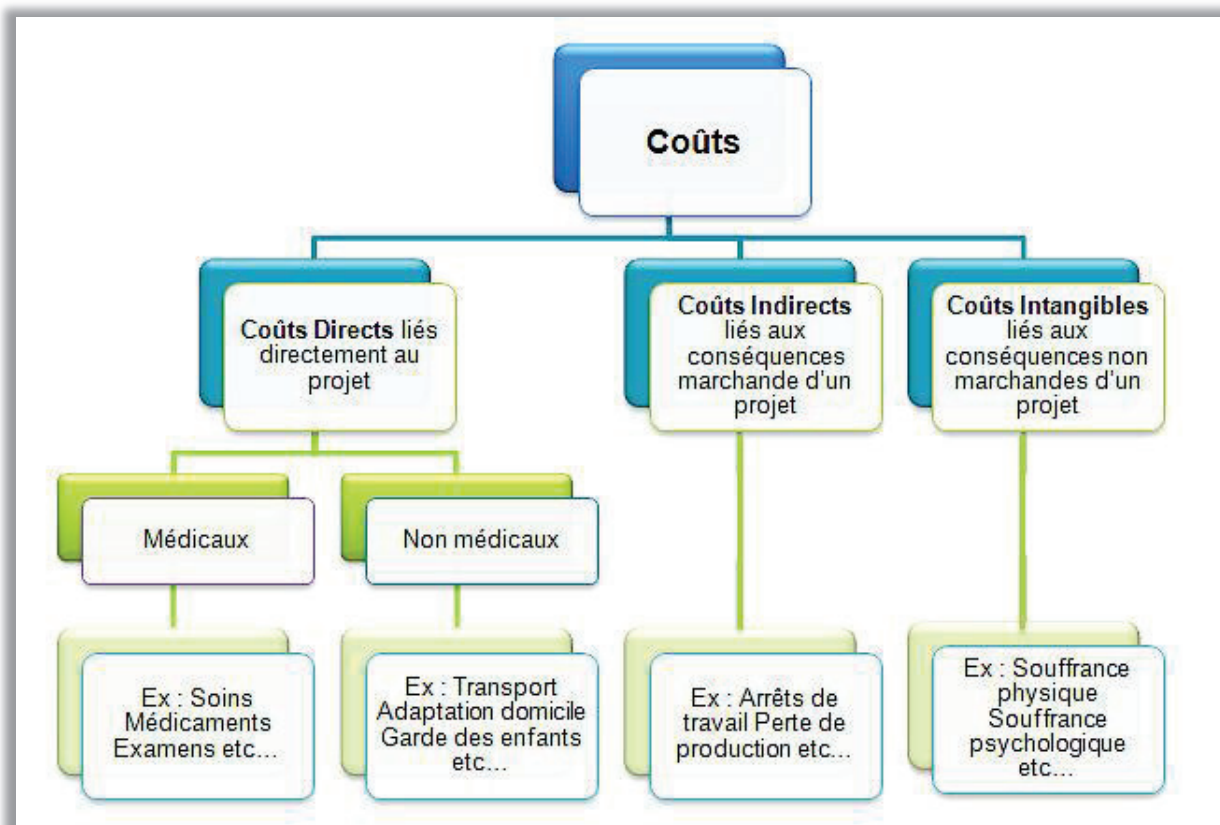
Autrement dit, ils représentent « le manque à gagner », la perte de productivité liée à l'inaction et aux absences sur le lieu de travail directement dues à la maladie, à son traitement ou à ses complications. Ils traduisent en valeur monétaire le temps nécessaire au diagnostic, au traitement et aux complications éventuelles.

### III.1.3.3.3. Les coûts intangibles

Certains auteurs définissent des « coûts intangibles » qui traduisent la souffrance, les contraintes, l’anxiété (i.e. la perte de bien-être) du patient et de son entourage entraînées par la pathologie ou par le traitement. Cela est susceptible de représenter un coût humain et psychologique (i.e. douleur, perte de vie).

Il fait consensus que ces composantes négatives ne doivent pas être comptabilisées dans les coûts car ils ne correspondent pas à des ressources pouvant être utilisées ailleurs et dans ce cadre ne correspondent pas à la définition d’un coût. Les « coûts intangibles » doivent de ce fait être comptabilisés dans les résultats, soit dans les études intégrant la notion de qualité de vie ou/et la mesure de l’utilité des états de santé, soit dans les études coût-bénéfice via les méthodes d’évaluation contingente. La figure 3 schématise les différents types de coûts que nous avons recensés ci-dessus.

**Figure 3 Schéma récapitulatif de la typologie des coûts**



Une évolution récente dans la littérature anglaise tend à délaissier les termes de coûts directs et indirects. Bien que l'on trouve les définitions dans l'ouvrage de Drummond et *al.* les auteurs rejettent explicitement les termes de direct / indirect / intangible dans les deuxième et troisième éditions, alors qu'ils les envisageaient dans la première édition (27). Pour les auteurs, les ressources consommées par un programme de santé sont réparties entre trois secteurs : le secteur de la santé, le patient et sa famille et les autres secteurs. Il ne s'agit plus de catégoriser les coûts selon la nature de la prise en charge comme précédemment mais de les catégoriser selon l'idée de compensation monétaire à la destruction des facteurs de production (21).

Les différents type de coût que nous venons d'identifier devront être valorisés selon les méthodes qui vous sont décrites dans les paragraphes suivants.

#### **III.1.3.4. Valorisation des coûts**

Lorsque les coûts ont été identifiés, les indicateurs associés doivent être mesurés et évalués. Les coûts se caractérisent par deux composantes, à savoir les quantités de ressources utilisées (q) et leur coût unitaire ou leur prix (p). Dans les paragraphes suivants sont détaillés les prix unitaires les plus souvent utilisés, selon le point de vue considéré, pour valoriser les quantités consommées.

##### **III.1.3.4.1. Valorisation des coûts directs médicaux**

Ils sont calculés habituellement selon deux approches. Une approche descendante ou « top-down », qui consiste à diviser l'ensemble des dépenses de santé d'un pays par le nombre de cas traités, et une approche ascendante ou « bottom-up », qui évalue les coûts par patient et l'étend au groupe concerné (29). Idéalement c'est l'approche bottom-up qui devrait être utilisée car elle permet un calcul précis des coûts à partir des données du patient alors que

l'approche top down suppose que l'on dispose des dépenses totales d'une population sur une durée ainsi que d'une clef de répartition pour ventiler ces dépenses. La valorisation des coûts directs médicaux et non médicaux dépend directement du système de santé dans lequel on se situe.

#### **III.1.3.4.1.1. Valorisation des actes médicaux et paramédicaux**

Selon les pays et les systèmes de santé, la valorisation des actes médicaux peut différer, car elle est organisation-dépendante. Ainsi en France un médecin est rémunéré à l'acte. Le tarif de l'acte est basé sur des négociations tripartites entre l'Etat, l'AM et les professionnels de santé alors qu'au Royaume-Uni, le médecin est payé à la capitation (i.e. rémunération par patient, par an) et a un statut équivalent à celui d'un salarié de l'état.

Dans le contexte français, les actes médicaux peuvent être valorisés grâce à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) de l'AM. Cette classification mise en place conjointement à la T2A en 2004 consiste en la fusion de la Classification des Actes Médicaux (CdAM) qui permettait de décrire l'ensemble des actes réalisés lors de l'hospitalisation d'un patient et de la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP) qui permettait la tarification des actes de médecine libérale. Sa mise en œuvre avait pour objectif principal la refonte de la NGAP qui était obsolète et la construction d'une nomenclature commune aux secteurs publics et privés.

#### **III.1.3.4.1.2. Valorisation des médicaments**

En France, la valorisation des médicaments peut se faire soit par le tarif de remboursement appliqué par l'AM, si c'est un médicament admis au remboursement, ou par son prix unitaire fixé par le laboratoire qui le commercialise.

### **III.1.3.4.1.3. Valorisation des séjours hospitaliers**

#### **III.1.3.4.1.3.1. Les coûts pris en compte dans le calcul des coûts des séjours hospitaliers**

On distingue différents types de coûts dans le calcul des coûts liés aux séjours hospitaliers.

On distingue différentes approches, les coûts marginaux ou moyens, les coûts complets ou partiels, les coûts directs et indirects (30).

Le coût marginal représente la différence entre l'ensemble des charges courantes nécessaires à une production donnée et l'ensemble de celles qui sont nécessaires à cette même production majorée ou minorée d'une unité. Le coût moyen est le coût de production total divisé par le nombre d'unités produites. Il représente le coût unitaire.

Le coût complet est un coût qui totalise à chaque stade de transformation d'un produit l'ensemble des charges (directes, indirectes, fixes et variables) supportées. Le « coût de revient » (qualifié autrefois de prix de revient) représente tout ce qu'a coûté un produit, une commande à son stade final. Il s'agit d'un coût complet comprenant les coûts de production mais aussi l'ensemble des coûts indirects (administration, R et D, financement, etc.) affectés selon une clé de répartition, et des coûts de distribution. A l'inverse, le coût partiel est un coût limité à une partie des charges constitutives du coût complet.

On appelle coûts directs d'un produit ou d'un service ceux qui sont imputables, d'une manière claire et exclusive, à la production, à la commercialisation ou à la communication du produit considéré. On appelle coûts indirects ceux qui concernent plusieurs produits de l'entreprise et qui sont répartis (ou « imputés ») à l'aide de « clés de répartition » plus ou moins arbitraires.

Les coûts réels (i.e. coûts engagés par la structure pour produire le séjour hospitalier) peuvent être évalués grâce aux informations extraites de la comptabilité analytique tandis que le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) et la T2A fournissent les tarifs fixés par l'AM pour la prise en charge des patients.



### **III.1.3.4.1.3.2. Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information**

*« Bien que chaque patient soit unique, tant son diagnostic que son traitement a des attributs ou des facteurs communs avec d'autres patients »*

*Fetter, Rubin et Rabkin 1984*

Depuis la loi de la réforme hospitalière du 31 juillet 1991<sup>3</sup>, les établissements de santé publics et privés doivent procéder à l'analyse de leur activité médicale et transmettre aux services de l'État et à l'Assurance maladie « les informations relatives à leurs moyens de fonctionnement et à leur activité »<sup>4</sup>. À cette fin ils doivent « mettre en œuvre des systèmes d'information qui tiennent compte notamment des pathologies et des modes de prise en charge » : c'est la définition même du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

Pour les séjours hospitaliers en soins de courte durée (i.e. médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (MCO)), cette analyse est fondée sur le recueil systématique d'informations administratives et médicales, qui constituent le résumé de sortie standardisé (RSS). Pour un séjour donné, le RSS est la synthèse des informations médicales (diagnostics et actes) et administratives recueillies dans les Résumés d'Unités Médicales (RUM) produits à chaque passages dans une unité médicale de l'établissement.

Les informations recueillies font l'objet d'un traitement automatique aboutissant au classement des RSS dans des groupes cohérents du point de vue médical et économique : les groupes homogènes de malades (GHM).

La classification française des GHM est une adaptation de la classification américaine des Diagnosis Related Groups (DRGs) développée par Robert Fetter à l'université de Yale (31).

---

<sup>3</sup> Loi n° 91-748 du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière

<sup>4</sup> Articles L. 6113-7 et L. 6113-8 du code de la santé publique

Le service ou le département d'information médicale (SIM ou DIM) organise le recueil, la circulation et le traitement de ces données. Il est placé sous la responsabilité d'un médecin DIM. Son rôle est prévu par les articles R. 6113-1 à R. 6113-10 du code de la santé publique. Il est chargé de veiller à la qualité et à l'exhaustivité des données PMSI. Il transmet à la tutelle les RSS sous forme anonymisée (Résumé de Sortie Anonymisé (RSA)).

S'agissant de données médicales, les bases de données PMSI font l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et tous les membres du DIM sont soumis au secret professionnel.

Les informations ainsi produites sont utilisées dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A) pour le financement des établissements de soins et de l'organisation de l'offre de soins (planification) (32).

A chaque GHM est attaché un Groupe Homogène de Séjour (GHS) qui correspond au tarif du GHM. En sus du GHS, le tarif du GHM peut être complété par des suppléments tels que les médicaments onéreux (i.e. chimiothérapie), les dispositifs médicaux (i.e. implant cochléaire) ou encore des suppléments de réanimation, de soins intensifs et de surveillance continue. Les coûts et le tarif de chaque GHM sont établis à partir de la comptabilité analytique des établissements volontaires participant à l'étude nationale de coûts (ENC). L'ENC a débuté en 1993 dans le secteur public. Le secteur privé s'est ajouté en 2005 et l'ENC est devenue l'ENCC (étude nationale de coûts commune). L'ENCC s'appuie sur un modèle de comptabilité analytique décrit dans un guide méthodologique officiel. Les établissements participants sont volontaires et sont de tous types (centres hospitaliers universitaires ou non, centres de lutte contre le cancer, établissements de santé privés d'intérêt collectif (ESPIC), établissements privés à but lucratif) et de toutes tailles.

L'ENCC remplit trois objectifs :

- La construction d'une échelle de coûts par GHM, révisée annuellement, fondement des tarifs utilisés pour le financement des établissements ;
- La publication de coûts moyens par GHM, décomposés par grands postes de charges, auxquels les établissements peuvent comparer leurs propres coûts, pour leur gestion interne ;
- La constitution d'une base de données utilisée pour les travaux assurant l'évolution de la classification des GHM.

#### **III.1.3.4.1.4. Les coûts de transports**

La valorisation des coûts de transports dépend de la distance existant entre le lieu de résidence du patient et son lieu de prise en charge et du mode de transport utilisé (e.g. ambulance, taxi).

Les transports médicaux en ambulance et en Véhicule Sanitaire Léger (VSL) sont valorisés sur la base d'un forfait agglomération ou départemental pour les ambulances, et d'un forfait départemental pour les VSL selon la ville de prise en charge. Le forfait quel qu'il soit, peut être additionné selon les cas d'un forfait de valorisation des trajets courts qui consiste en des majorations dégressives en fonction du nombre de kilomètres parcourus. A ces différents forfaits sont ajoutés le tarif kilométrique de 2,19 € pour les ambulances et de 0,85 € pour les VSL, applicable à la distance parcourue en charge du lieu de départ au lieu d'arrivée, déduction faite des trois premiers kilomètres inclus dans le forfait départemental et dans le forfait agglomération.

Le tarif de base appliqué par l'AM est multiplié par le taux de remboursement de 65 % et minoré des 2,00 € de franchises médicales applicable à chaque trajet effectué dans le cadre de soins médicaux. Le taux de remboursement et la franchise médicale sont applicables quel que soit le type de transport utilisé.

### III.1.3.4.2. Valorisation des coûts liés à la sphère productive (coûts indirects)

Les économistes de la santé s'accordent sur la nécessité de comptabiliser les pertes de production dues à la maladie lors de l'évaluation des programmes de santé. Ces pertes de productivités peuvent être valorisées principalement selon trois approches : la méthode du capital humain (MCH), la méthode des coûts de friction (MCF) ou la méthode de la disposition à payer (DAP). Ces coûts indirects représentent parfois la plus grande part du coût total de certaines pathologies. A la différence de la valorisation des coûts directs qui se fonde sur des éléments concrets tels que des prix ou des tarifs, la valorisation des coûts indirects n'est pas aisée dans le sens où différentes approches existent et sont basées sur des hypothèses économiques différentes. Il est alors important de s'interroger sur la pertinence et le mode d'évaluation des coûts liés à la sphère productive. La méthode de la DAP est une méthode qui est principalement utilisée pour estimer la valeur statistique de la vie humaine et sera développé au chapitre portant sur l'analyse coût-bénéfice (*Cf.* Chapitre II.3.4). La MCH et la MCF qui sont les deux approches les plus retrouvées dans la littérature internationale pour valoriser les pertes de productivité vous sont présentés dans les paragraphes suivants.

#### III.1.3.4.2.1. La méthode du capital humain

L'utilisation d'un programme de santé peut être perçue comme un investissement dans le capital humain. En mesurant le retour sur cet investissement, le temps en bonne santé produit peut être quantifié par la production maintenue ou même la production accrue d'une personne. La MCH pondère le temps en bonne santé par des poids monétaires, habituellement représentés par le taux de rémunération du marché. La valeur du programme est mesurée par la valeur actualisée des revenus futurs. Cette approche se base sur la théorie néoclassique standard où les producteurs recherchent l'optimisation du profit et le travailleur recherche

l'optimisation de son utilité. Une entreprise embauche aussi longtemps que son profit augmente et que le coût du dernier travailleur embauché est inférieur au revenu généré par ce dernier. Le coût pour l'entreprise est représenté par le salaire du travailleur qui correspond à la valeur de la productivité marginale du travail. Le salaire brut augmenté des cotisations sociales pour l'employeur peut être complété par d'autres formes de rémunération telles que les primes, les heures supplémentaires (21).

Pour les absences de courte durée, le nombre d'heures d'absence est multiplié par le salaire horaire. Pour les absences prolongées, la MCH procède par l'estimation de la valeur présente des salaires futurs.

La MCH considère les travailleurs comme des facteurs de production. Lorsque le travailleur présente une incapacité entraînant son absence sur le lieu de travail, la méthode prétend que la quantité de capital humain disponible dans l'économie est réduite et que ceci a un impact sur la capacité pour la société à produire des biens et des services, à court et à long terme.

Considérons une société qui comporte  $n$  personnes. Chacune de ces personnes tire son utilité ( $U$ ) de son état de santé ( $s$ ), de sa consommation de biens privés ( $c$ ) et des biens publics à sa disposition ( $G$ ). La valeur de chacun de ces éléments dépend de la durée de vie de chaque personne ainsi que du nombre de personnes dans la société pour ce qui concerne la fourniture de biens publics. La valeur globale des impôts payés par chaque citoyen (pour la fourniture des biens publics  $G$ ) dépend de l'activité productive sur l'ensemble du cycle de vie, donc de leur état de santé. L'état de santé détermine alors la consommation de biens privés de la personne concernée et la quantité de biens publics disponible pour l'ensemble de la société. En prenant le salaire brut augmenté des cotisations de l'employeur pour évaluer la valeur du temps perdu, la MCH inclut parmi les pertes de production, les pertes de consommations de la personne malade (consommation de biens privés) et celles des autres membres de la société

(consommation de biens publics dans la société). Elle assimile implicitement les pertes de production à la valeur de la réduction de la consommation globale causée par la maladie (21).

Cette approche est la plus utilisée pour valoriser les pertes de productivité car elle est aisée à mettre en œuvre (33). Cependant, elle doit faire face à certaines difficultés d'ordre méthodologique et éthique.

La MCH se base sur la théorie du plein emploi, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui et présente également un caractère discriminant du fait de la valeur qu'elle donne aux individus qui ne travaillent pas, qui ont un travail non rémunéré (i.e. bénévoles) et les personnes qui vont prendre leur retraite dans un délai court (21). Bien qu'en théorie les taux de rémunération reflètent la productivité marginale d'un travailleur il existe souvent des imperfections sur les marchés du travail et les taux de rémunération peuvent révéler, in fine, des iniquités comme la discrimination selon la race ou le sexe. Si l'étude est faite du point de vue de la société, il est nécessaire de prendre en compte le gain de temps en bonne santé qui n'est pas rémunéré par le marché (34).

Toutefois, les économistes de la santé ont des méthodes pour attribuer des prix fictifs à des ressources non marchandes. Prenons l'exemple d'une femme au foyer. Supposons qu'elle reçoive un traitement médical qui lui permette de s'occuper à nouveau de ses enfants. Le coût d'opportunité résulte de l'idée selon laquelle la valeur de cette production domestique doit être au moins aussi élevée que le salaire auquel elle prétendrait sur le marché, sans quoi elle choisira de se placer sur le marché ; le temps est alors évalué avec le taux de rémunération correspondant. Le coût de remplacement correspond à ce que coûteraient les activités d'une femme au foyer au prix du marché (ex : ménage, garde d'enfant).

### **III.1.3.4.2.2. La méthode des coûts de friction ou approche par la production**

Selon Koopmanschap, l'idée fondamentale est que la production perdue en raison d'une maladie dépend de la durée dont les organisations ont besoin pour retrouver le niveau de production initial (35).

La méthode des coûts de friction (MCF) prétend pallier les limites de la MCH, concernant la façon de mesurer l'impact à long terme de l'absentéisme sur la productivité. La méthode du capital humain serait à l'origine de la surestimation des pertes de productivité, car elle évalue la perte potentielle de productivité au lieu de la perte réelle. A titre d'illustration, une étude Espagnol de 2005 montre que les pertes de production associées au cancer du sein en Espagne en 2003 s'élèvent à 256 757 516 € selon la MCH, avec un taux d'actualisation à 3 %, et à 11 620 966 € avec la MCF (soit 95 % de moins) (36).

La MCH considère le travailleur comme un facteur de production. Par exemple, lors d'une maladie chronique entraînant une incapacité à travailler, elle considère qu'il y a une perte de productivité lors de chacune des années de travail perdues jusqu'à l'âge anticipé de la retraite. A long terme, on fait l'hypothèse que la capacité productive de l'économie est réduite. Cette hypothèse ne peut être validée qu'en situation de plein emploi. Or cette hypothèse dans le contexte économique actuel ne peut exister.

La MCF part du postulat qu'à court terme, le travail effectué par le malade peut être accompli par un autre travailleur de l'entreprise, que certains travaux moins urgents peuvent être annulés et que le travailleur accidenté peut compenser en partie son absence lors de son retour en poste. Concernant les absences prolongées, la MCF soutient que le contexte économique fournit des remplaçants et que le travail peut être effectué par une personne qui n'est pas sur le marché du travail ou par un individu provenant d'une autre entreprise. Les coûts de friction peuvent alors être définis comme les coûts de recrutement et de formation qui s'ajoutent aux

pertes de production supportées par la société comprises entre la cessation d'activité d'une personne et son remplacement productif par une autre personne (21).

La MCF tend à limiter la perte de productivité à la période de friction, qui correspond au temps nécessaire pour rétablir le niveau de productivité à ce qu'il était avant l'accident.

Bien que la MCF prenne en considération la situation économique actuelle et produise des estimations plus tangibles pour les employeurs, elle est tout de même sujette à plusieurs critiques.

Certains auteurs considèrent que limiter la perte de productivité à la période de friction correspond à attribuer une valeur nulle au coût d'opportunité du travail après cette période et par conséquent attribue une valeur proche de zéro au temps libre des personnes en situation de chômage. De plus, il n'est pas certain que la personne malade soit remplacée par une personne au chômage. Le remplaçant peut venir d'une autre entreprise et créer une période de friction dans cette autre entreprise. L'issue de ce jeu de domino, d'un employeur à l'autre n'est pas de façon certaine l'entrée d'un chômeur sur le marché du travail (37).

Par ailleurs, la période de friction n'est pas aisée à estimer de manière précise. Elle peut varier selon la politique d'emploi de l'entreprise et les travailleurs malades peuvent ne pas être remplacés, le travail pouvant être absorbé par un autre travailleur de l'entreprise. Puis, le temps nécessaire pour recruter un autre employé peut varier selon le contexte économique et le secteur d'activité. En période de récession, le temps de recrutement sera probablement moins élevé qu'en période de croissance économique. Les secteurs d'activités qui présentent une raréfaction de la main d'œuvre consacreront plus de temps au recrutement.

De plus, la MCF suit une approche dite du décideur (Decision maker approach) et suppose que les états sociaux ne doivent pas être comparés à partir des seules fonctions d'utilité individuelles. Contrairement à la MCH qui suit une approche welfariste et repose sur l'économie du bien-être, la MCF propose d'adopter le point de vue des décideurs de



l'allocation des ressources en santé. L'objectif de ces décideurs est la maximisation de la santé de la population dans le cadre de ressources limitées. La consommation individuelle ne relève pas de l'élément maximisé. Les pertes de production correspondent à la charge « externe » que la maladie fait supporter aux autres membres de la société.

Cependant, la réflexion sur la notion de coût en économie de la santé et particulièrement concernant les coûts indirects a été l'objet de débats sur l'utilisation du temps de loisirs et sur la définition d'une perte de productivité. L'équipe du panel de Washington préconise l'inclusion du temps pris sur des activités de loisirs du patient dans la catégorisation des coûts indirects alors que le groupe Erasmus de l'université de Rotterdam en préconise l'exclusion (38) (39). Puis, selon le groupe Erasmus, la perte de revenu doit être comptabilisée au numérateur du ratio coût-résultat par la MCF et devrait être comptabilisé au dénominateur selon le panel de Washington. Pour les économistes du panel de Washington, la qualité de vie subjective de vie intègre la perte de statut ou de rôle social lié au fait de ne plus pouvoir offrir autant d'activité, et simultanément, sans qu'il soit possible de séparer les deux, la perte de revenu liée à la réduction du travail. L'opposition entre les deux équipes fait référence au point de vue adopté. Le panel de Washington considère les coûts liées à la sphère productive sous l'angle de l'individu et de son bien-être, alors que le groupe Erasmus les traite sous l'angle de la production, et considère les coûts du point de vue de la société.

Il n'existe pas de logique, ni de consensus unique pour l'évaluation des coûts indirects, mais des logiques admissibles se plaçant dans un contexte. Le contexte détermine si le temps du patient doit être considéré comme une ressource économique ou non. Dans tous les cas, il est nécessaire d'être vigilant par rapport au double comptage, il ne s'agit pas de mesurer les coûts deux fois, une fois au numérateur et une fois au dénominateur (27).

#### III.1.3.4.3. Les coûts informels

Les coûts informels reflètent la valeur qui peut être donnée au temps d'aide non rémunéré fourni par la famille ou les amis du patient. Cette aide non-rémunérée peut revêtir plusieurs formes et il existe globalement deux composantes au geste d'accompagnement (40). La langue anglaise distingue celles-ci en parlant de « caring about » qui pourrait se traduire par « se soucier de » et « caring for » qui pourrait se traduire par « prendre soin de ».

La composante « caring about » évoque la tendresse et la protection maternelle que la famille offre à ses membres âgés, et dont elle n'est pas prête à se départir à moins de ne plus avoir le choix. On note ainsi, non seulement un sens d'obligation envers le conjoint ou le parent, mais également le désir de maintenir le lien avec cette personne le plus longtemps possible. Cette composante reflète la notion de don dans sa globalité et évoque le fait de donner, de recevoir et de rendre. Le don consiste alors ici en un échange qui crée une dette mutuelle. Ceci entraîne le maintien du lien et donc assure la solidarité intergénérationnelle.

La composante « caring for » renvoi aux tâches de soutien. Les tâches dites de soutien correspondent aux aides pour les activités de la vie quotidienne et de la surveillance ou de supervision. Les activités de la vie quotidienne, fréquemment retrouvées dans la littérature anglo-saxonne sous le terme « Activity of Daily Living » (ADL) font référence à des activités pratiquées quotidiennement et de façon autonome par un individu. L'aide informelle que nous allons chercher à valoriser correspond à de l'aide pour les tâches de soutien. Les familles ne demandent pas à l'Etat de les remplacer auprès de leurs membres âgés, mais demande plutôt une aide discrète, ponctuelle et complémentaire (41).

Il existe deux types d'activités de la vie quotidienne : les activités de la vie quotidienne dite « basiques », que l'on retrouve dans la littérature anglo-saxonne sous le terme de « Basic Activity of Daily Living » (BADL) et les activités de la vie quotidienne dite

« instrumentales », retrouvée dans la littérature anglo-saxonne sous le terme « Instrumental Activity of Daily Living » (IADL).

Des échelles spécifiques existent pour savoir si une personne est limitée dans ses activités quotidiennes tant basiques qu'instrumentales, par exemple, les échelles de Katz et de Lawton (42) (43). D'autres outils sont disponibles pour recueillir le nombre d'heures d'aide informelle, particulièrement dans les maladies neurodégénératives. Il s'agit du Caregiver Activity Survey (CAS), du Caregiver Activity Time Survey (CATS) et du Resource Utilization in Dementia (RUD) (44) (45) (46).

Différentes approches existent pour valoriser de façon monétaire le temps d'aide apporté par l'entourage. La méthode du coût d'opportunité consiste à demander à l'aidant d'identifier la productivité perdue à cause de l'aide informelle (47). Elle tend à placer une valeur monétaire à l'utilisation alternative du temps par l'aidant. Différentes valeurs peuvent être utilisées pour valoriser l'aide informelle et dépendent de l'activité exercée par la personne. Si la personne exerce une activité rémunérée, le temps valorisé correspond à une perte de temps de travail et la valorisation de ce temps dépendra de l'âge, du niveau d'éducation et de l'expérience professionnelle de l'aidant. Si la personne n'exerce pas d'activité rémunérée, le temps valorisé correspond à une perte de temps de loisirs qui sera valorisé à hauteur de 25 à 33 % du coût d'opportunité d'une personne exerçant une activité rémunérée (48).

La méthode du coût de remplacement valorise le temps passé à l'aide informelle au prix du marché du travail pour un aidant rémunéré (i.e. aide-ménagère, auxiliaire de vie) (49). Cette méthode permet une valorisation différente pour chaque tâche effectuée. Par exemple, si l'aidant effectue des tâches ménagères, des tâches administratives et du jardinage, les heures consacrées à ces différentes activités pourront être valorisées grâce au taux horaire d'une aide-ménagère, d'un comptable et d'un jardinier (50).

Ces deux méthodes sont les plus couramment utilisées (51). D'autres méthodes existent pour valoriser l'aide informelle, comme la méthode de la valorisation du bien-être, la méthode de la valorisation contingente ou encore la méthode de la mesure conjointe.

La particularité des coûts informels réside dans le fait qu'ils peuvent être classés soit dans les coûts directs non-médicaux soit dans les coûts indirects. Les coûts informels peuvent être classés dans la catégorie des coûts directs non-médicaux des lors que l'on considère que l'aide fournie par l'aidant informel substitue une aide formelle fournie dans le cadre de soins rémunérés. Ils peuvent être classés dans les coûts indirects dès lors que l'on considère que le temps d'aide informel représente un manque à gagner, une perte de productivité.

#### **III.1.3.5. Perspective et prise en compte des coûts**

Le périmètre des coûts à prendre en compte dans toute évaluation économique est largement déterminé par les préoccupations budgétaires et le champ de responsabilité de l'interlocuteur qui est engagé dans un programme de santé. Six interlocuteurs sont a priori identifiables : le patient, les familles, les producteurs de biens et de soins médicaux (hôpitaux, médecins libéraux, industriels), les financeurs ou acheteurs (ARS, AM, comité économique des produits de santé), les régulateurs du système de soins et la société appréhendée en tant qu'entité politique constituée (28).

L'approche la plus concrète pour les professionnels de santé s'intéresse au financement des établissements hospitaliers et à l'étude des coûts qu'entraîne leur fonctionnement. On se livre alors à des exercices de micro-costing, en considérant soit le coût directement rattaché à un malade et à sa prise en charge, soit le coût directement lié au fonctionnement d'un service clinique, soit celui qu'induit son activité pour les laboratoires et les services médicotechniques, regroupés sous la rubrique coûts contrôlables. A ce niveau, prendre en compte les frais d'administration générale et les frais de structure (i.e. en dehors des emprunts

réalisés dans le cadre d'achat de matériels ou d'équipement qui sont demandés par les médecins) est totalement superflu, puisque ni les pharmaciens ni les médecins ne sauraient être tenus responsables de leur évolution.

Dans le cas où on adopte le point de vue du payeur, on ne recensera que les dépenses auxquelles celui-ci doit faire face, soit au titre de ses prestations en nature sous forme de remboursements des dépenses de ville avancées par les ménages ou des frais hospitaliers payés directement aux établissements concernés, soit au titre des prestations en espèces versées aux assurés sociaux en arrêt de travail.

Si l'on s'intéresse aux répercussions du traitement sur le budget des familles, on procédera au décompte des coûts médicaux qui restent à leur charge dans le secteur sanitaire, comme par exemple, le ticket modérateur. On y ajoutera la totalité des dépenses connexes aux soins qui ne sont en aucun cas remboursées par la sécurité sociale, comme par exemple l'aménagement du domicile. Seront aussi prises en considération la contre-valeur des heures de travail perdues par l'entourage du malade du fait de la garde et les pertes de revenus que provoque l'irruption de la maladie pour le patient lui-même.

Lorsque l'évaluation se place du point de vue de l'Etat et des Collectivités Territoriales, on intégrera ce qui est habituellement négligé au niveau de la société tout entière, c'est-à-dire les transferts sociaux et les revenus de substitution qui grèvent lourdement les budgets des collectivités territoriales et les finances publiques. On comptabilisera également les dépenses d'équipements lourds.

Lorsque le décompte des frais est opéré au niveau de la société toute entière, il devrait comptabiliser toutes les charges, à savoir les dépenses du secteur sanitaire et médico-social, celles des secteurs administratif et productif, à l'exclusion des opérations de transferts. Il est toutefois exceptionnel qu'elles soient toutes comptabilisées simultanément. Certains auteurs adoptent le point de vue de la société, mais s'en tiennent à l'évaluation des seules dépenses

sanitaires, sans prendre en compte les coûts non médicaux supportés par la famille ou la puissance publique, ni les coûts indirects liés aux pertes de production. D'autres s'intéressent à la fois aux coûts directs et indirects. Quels que soient les choix effectués, il convient de noter que les transferts sociaux n'ont pas à être pris en compte à ce niveau. Les dépenses correspondantes ne bénéficient pas directement au secteur sanitaire et social. Elles sont prélevées sur certains assujettis ou contribuables, pour être redistribuées à d'autres (vignettes, contribution sociale généralisée) et ne correspondent en aucune façon à une affectation spécifique de ressources au bénéfice du secteur sanitaire.

Idéalement, le point de vue à adopter serait celui de la société. Les coûts devraient être désagrégés selon les différentes parties prenantes. Il serait de la responsabilité de la puissance publique d'incarner l'intérêt général, en synthétisant l'ensemble des répercussions d'un projet sanitaire, tant dans le domaine sanitaire et médico-social que dans les domaines administratif et productif.

Nous venons de voir la nécessité de définir le point de vue à adopter, les coûts à prendre en compte ainsi que la façon de les valoriser. Nous devons maintenant identifier les quantités de ressources consommées, via différentes sources de données et différents modes de recueil de données.

### **III.2. RECUEIL DES DONNEES MEDICALES ET ECONOMIQUES**

Selon l'objectif de l'étude et la perspective adoptée, plusieurs sources de données de nature médicale et économique sont disponibles. Les données peuvent être recueillies sur des bases médico-administratives telles que les bases de données de l'AM ou les bases de données PMSI, au moyen de questionnaires validés ou construits ad hoc, à dire d'experts ou encore de la littérature nationale ou internationale.

### **III.2.1. Les bases de données médico-administratives**

#### **III.2.1.1. Les bases de données du PMSI**

Les bases de données PMSI peuvent être locales, régionales ou nationales. Les bases PMSI locales sont gérées par le Département d'Information Médicale de chaque établissement de santé. Elles permettent sous réserve d'accord des autorités, l'accès à une base de données nominative rassemblant les informations relatives aux séjours hospitaliers. Les bases PMSI régionales et nationales ne sont pas nominatives et ne permettent pas le suivi d'un groupe de patients identifiés nominativement dans le cadre d'essais cliniques.

#### **III.2.1.2. Les bases de données de l'Assurance Maladie**

Il existe des bases de données locales nominatives produites par les Caisses Régionales d'Assurance Maladie (CRAM). Ces bases de données sont alimentées par l'ensemble des informations dont disposent les caisses d'AM en lien avec les soins des patients (e.g. feuilles de soins, factures de cliniques, données télétransmises par les médecins). Ces bases locales sont ensuite anonymisées et envoyées sur une plateforme nationale. Sur cette plateforme, ces données sont fusionnées et complétées par les données issues du PMSI et des autres régimes d'assurances (RSI, MSA) et pour constituer une base de données nationale anonymisée appelée le Système National d'Informations Inter-Régimes de l'AM (SNIIR-AM).

Cette base SNIIR-AM offre une possibilité d'accès à certaines caractéristiques du patient (e.g. âge, sexe, diagnostic d'ALD, région, date de décès), aux consommations de soins de ville (i.e. toutes les prestations remboursées avec le codage détaillé de la prestation), aux consommations de soins en établissement (données du PMSI, activités externe des hôpitaux et médicaments et dispositifs facturés en sus des forfait GHS) ainsi qu'aux pathologies prises en charge (codes CIM-10).

Cependant, plusieurs informations utiles à la mise en œuvre d'une évaluation médico-économique sont absentes de cette base de données. En effet, il n'y a pas de résultat d'examen clinique ou para clinique, d'information sur l'hébergement en structure médico-sociale, d'information médicale sur les séjours en centre hospitalier spécialisé et très peu de données de nature sociale (52).

### **III.2.2. Les registres**

Un registre est défini comme un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie. Il est constitué à des fins de recherche épidémiologique et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées. En permettant de quantifier et de caractériser de façon très précise les cas prévalent et les cas incidents d'une pathologie sur un territoire donné, les registres de morbidité constituent à la fois un outil irremplaçable pour la surveillance sanitaire et des bases de données d'une très grande qualité pour la recherche en santé publique. Les premiers registres français ont été créés à partir des années 1975 et en 1986, la création du Comité National des Registres (CNR) a permis d'inscrire les registres dans une politique nationale de santé publique et de recherche. Il existe des registres de cancers regroupés au sein du réseau français des registres de cancer (FRANCIM) et des registres de maladies rares (e.g. du registre français de la mucoviscidose) (53). Bien que les registres fournissent des données de nature médicale, les données de nature économique ne sont pas incluses.



### **III.2.3. Les questionnaires et interviews**

Les questionnaires et interviews présentent le même objectif qui est le recueil d'informations sur la base d'un ensemble de questions.

Le questionnaire est un instrument de recherche qui consiste en une série de questions dans le but de recueillir de l'information à partir d'un répondant. Cet outil d'enquête présente l'avantage de disposer d'un mode de distribution et d'administration multiples et dont les questions peuvent être ouvertes ou fermées. Les questionnaires peuvent être validés et standardisés ou peuvent être construits spécialement pour un type d'étude.

L'interview est également une méthode de collection de données mais dans ce cas, les données sont collectées par un interviewer, lors d'entretien face à face ou téléphonique. L'entretien est une situation de communication orale et peut être directif, semi-directif ou non-directif.

Nous allons développer dans le paragraphe suivant un cas particulier de questionnaire en direction des professionnels de santé qui est la méthode Delphi.

### **III.2.4. Les méthodes à dire d'experts**

Les méthodes à dire d'experts consistent à interroger une ou plusieurs personnes expérimentées et neutres face à la question posée. La méthode à dire d'expert la plus aboutie, structurée et utilisée est la méthode de Delphes ou méthode Delphi (54).

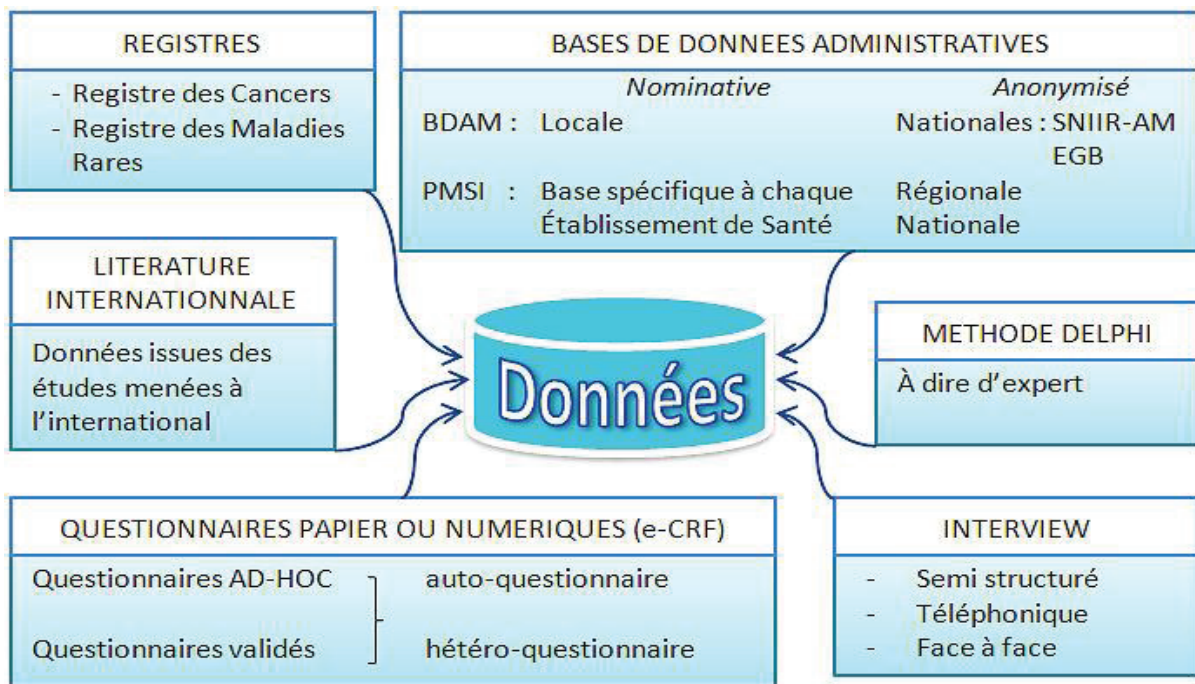
La méthode Delphi, est un outil qui vise à obtenir un avis aussi consensuel que possible sur des événements futurs grâce à un processus structuré de communication organisant la production, l'agrégation et la modification des opinions d'un groupe indépendant d'experts. La méthode Delphi comporte au minimum trois tours d'avis et parfois plus, autant qu'il en faut pour aboutir à un maximum de consensus au sein du groupe. Chaque participant donne son avis (1), est informé des avis exprimés par les autres ainsi que des réactions par rapport à son

propre avis (2) pour lui permettre de réagir en tentant de se rapprocher de la réponse consensuelle (3). La communication ne se fait pas en face à face mais par interviews ou par questionnaires (éventuellement électroniques) dont l'anonymat est garanti pour les membres du groupe. On minimise ainsi le risque d'une prise de pouvoir par certains individus ou sous-groupes d'individus physiquement réunis (tables rondes, séminaires, etc.) (54).

### **III.2.5. Données de la littérature**

Les données peuvent également provenir d'études publiées dans des revues internationales, nationales. Une revue de la littérature nationale et internationale peut être effectuée sur différentes bases de données. Une recherche de la littérature Française peut être effectuée via la Base de Données en Santé Publique (BDSP). Une recherche de la littérature internationale peut être effectuée sur PubMed, BioMed, Cochrane DataBase.

Le niveau d'exigence des différentes revues scientifiques est différent et « l'Impact Factor (IF) » peut être un indicateur indirect du niveau d'exigence. L'IF d'une revue scientifique est le nombre moyen de citations de chaque article publié dans cette revue. Les IF sont indexés dans le Thomson Reuters Journal Citation Reports et publiés tous les ans. La figure 4 résume les différentes sources de données disponibles.

**Figure 4 Les différentes sources de données**

Après avoir identifié les éléments de coûts, nous allons pouvoir les mettre en œuvre dans le cadre d'évaluations médico-économiques dont le type dépendra de la mesure du résultat (i.e. efficacité, utilité, bénéfice).

### III.3. LES DIFFERENTS TYPES D'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE

Selon Drummond, l'analyse médico-économique présente deux caractéristiques (21).

Premièrement, elle explore à la fois les inputs (coûts) et les outputs (conséquences) des programmes ou traitements à l'étude. Deuxièmement, elle permet de lier les coûts aux conséquences et peut constituer une aide à la prise de décision dans le domaine de la santé publique.

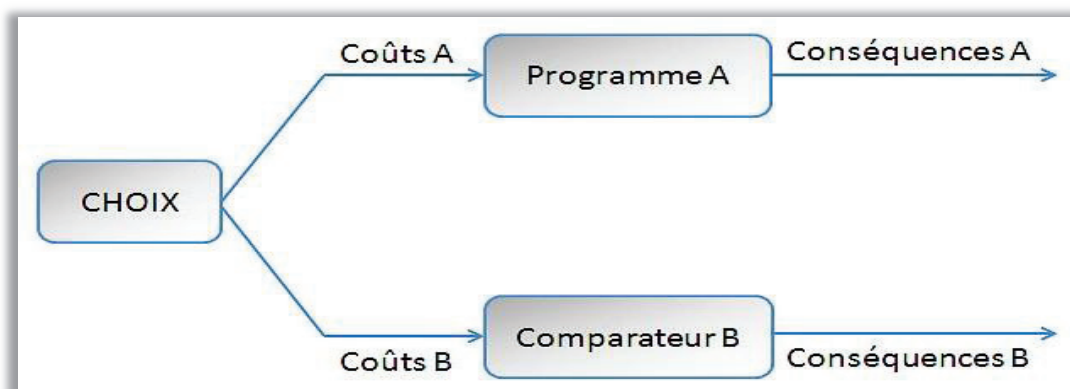
L'analyse économique étudie les différents choix qui s'offrent aux acteurs de santé et aux décideurs. Elle permet d'identifier des critères permettant de faire des choix parmi les différentes utilisations possibles de ressources rares.

L'analyse médico-économique peut se définir comme étant l'analyse comparative d'options possibles, sur la base de leurs coûts comme de leurs conséquences (21).

Les *inputs* sont les ressources consommées par les programmes de santé à l'étude.

Les *outputs* du programme de santé peuvent être mesurés de différentes façons. Les conséquences en termes d'amélioration de la santé peuvent être mesurées par des indicateurs d'efficacité (e.g. morbidité, mortalité), par la valeur donnée à l'amélioration du statut de santé (i.e. la qualité de vie) ou encore par le bénéfice économique (i.e. prix de la vie humaine). La figure 5 schématise le fait qu'une évaluation économique se présente habituellement comme un choix entre des options concurrentes, ici deux options, A et B.

**Figure 5 Analyse comparative des actions possibles**



Le programme A, qui retient notre attention, sera comparé au programme B, qui n'est pas forcément un traitement actif. Cela peut être, par exemple, « ne rien faire » ou une option très peu coûteuse. Lorsqu'on évalue deux programmes A et B, on va comparer en général la différence entre les coûts à la différence entre les conséquences dans une analyse différentielle. Ces deux caractéristiques que représentent les différences de coûts et de conséquences, peuvent être utilisées pour distinguer et nommer différentes situations d'évaluation en santé.

Pour cela, il est nécessaire au préalable de répondre aux deux questions suivantes :

- Y'a-t-il une comparaison de deux options ou plus ?
- Étudie-t-on à la fois les inputs et les outputs des options envisagées ?

La figure 6 empruntée à Drummond et al. permet de distinguer les différentes situations d'évaluation en santé communément rencontrées dans la littérature (21).

**Figure 6 Les caractéristiques de l'évaluation en santé**

**Etudie-t-on à la fois les coûts (inputs) et les conséquences (outputs) des options envisagées**

		Non		Oui
		Examens des conséquences seules	Examen des coûts seuls	
		<i>1A Evaluation partielle 1B</i>		<i>2 Evaluation partielle</i>
Y a-t-il une comparaison de deux options ou plus	<b>Non</b>	Description des résultats	Description des coûts	Description coût-résultat
	<i>3A Evaluation partielle 3B</i>		<i>4 Evaluation économique globale</i>	
	<b>Oui</b>	Evaluation de l'efficacité pratique ou de l'efficacité théorique	Analyse des coûts	Analyse de minimisation des coûts Analyse coût-efficacité Analyse coût-utilité Analyse coût-bénéfice

Concernant les évaluations partielles, on distingue trois cas. En 1A et 1B, il n'y a pas de comparaison entre plusieurs options, il s'agit simplement d'une description des résultats ou des coûts. En 2, on décrit les résultats et les coûts d'un seul programme. Il s'agit d'une évaluation coût- résultat. Dans la case 3, deux options ou plus sont comparées sans que ni les coûts, ni les conséquences de chaque programme ne soient examinés simultanément. Lorsque seules les conséquences sont comparées, on parlera alors d'évaluation de l'efficacité pratique ou de l'efficacité théorique. Il s'agira d'analyse de coûts quand seuls les coûts des options sont comparés.

On parlera d'évaluation économique globale si la réponse aux deux questions posées précédemment est positive comme dans la case 4. Les évaluations économiques globales

correspondent aux analyses de minimisation des coûts, aux analyses coût-efficacité, coût-utilité ou coût-bénéfice qui vous sont détaillées dans les paragraphes suivants.

### **III.3.1. Analyse de minimisation des coûts**

L'analyse de minimisation des coûts (AMC) repose sur l'hypothèse très forte d'égalité d'efficacité et de tolérance (i.e. innocuité) des stratégies comparées. Considérant les efficacités semblables, l'analyse se résume à une comparaison des coûts entre les stratégies. Elle consiste à identifier l'intervention la moins coûteuse.

En pratique, l'hypothèse d'égalité de l'efficacité est rarement pleinement satisfaite et c'est pourquoi l'application pratique de la méthode est étendue aux cas pour lesquels les niveaux d'efficacité sont jugés approximativement équivalents. Pour faire la preuve d'équivalence d'efficacité, il faudrait idéalement que l'effet des deux interventions ait été testé dans un essai contrôlé randomisé, ou randomized controlled trial (RCT), avec des résultats indiscutables méthodologiquement qui auraient été publiés dans la littérature (55). La classification des études selon le niveau de preuve établie par la HAS présentée dans le tableau 1 indique que les RCT constituent le niveau de preuve le plus fort (56). L'AMC est surtout utilisée en pharmaco-économie. Elle est utilisée soit pour la comparaison économique de médicaments de marques différentes, soit de médicaments équivalents sur le plan thérapeutique, qui ne contiennent pas la même molécule mais appartiennent à la même catégorie thérapeutique et sont interchangeables (M Drummond, B O'brien, G Stodart et al, 1998).

**Tableau 1 Classification des études selon le niveau de preuves**

Niveau 1	Essais contrôlés randomisés avec résultats indiscutables (méthodologiquement)
Niveau 2	Essais contrôlés non randomisés bien conduits
Niveau 3	Essais prospectifs non contrôlés bien menés (e.g. étude de cohorte)
Niveau 4	Etudes cas-témoin, essais contrôlés présentant des biais
Niveau 5	Etudes rétrospectives et cas cliniques, toute étude fortement biaisée

Un exemple commun d'AMC est la comparaison d'un médicament générique dont le principe actif est équivalent au médicament original et pour lequel le brevet est tombé dans le public. Pour qu'un médicament générique soit accepté sur le marché, le fabricant doit démontrer aux autorités compétentes, à savoir l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en France ou l'European Medicines Agency (EMA) en Europe, que ce produit est bio équivalent au médicament original, c'est-à-dire qu'il doit fournir la preuve de la supériorité ou de la non-infériorité du nouveau médicament.

Dans le domaine clinique où les stratégies comparées ont rarement une efficacité comparée identique, l'AMC est peu utilisée et reste controversée.

### III.3.2. Analyse coût-efficacité

L'analyse coût-efficacité (ACE) est un instrument de comparaison du coût d'une intervention dans le domaine de la santé et des résultats escomptés en matière de santé. L'ACE est l'analyse la plus répandue dans la littérature biomédicale. Elle a pour objectif de déterminer la stratégie qui dégage le bénéfice médical maximal dans un cadre budgétaire fixé, ou de façon équivalente, d'identifier la stratégie qui permet d'atteindre un objectif médical donné au moindre coût. *In fine*, l'objectif est de classer les stratégies possibles par ordre de priorité en utilisant un critère d'efficacité opérationnelle. Le critère d'efficacité le plus répandu est le

Ratio Coût-Efficacité Différentiel ou Incrémentiel ou Incremental Cost-effectiveness Ratio (ICER) dans la littérature. L'ICER sera exprimé sous forme d'un coût par résultat et sera utilisé pour comparer deux ou plusieurs types de services assurant la même fonction.

Dans ce contexte, il est nécessaire de définir le terme d'efficacité ainsi que sa mesure.

### **III.3.2.1. Définition de l'efficacité**

Le terme efficacité renvoi à plusieurs notions telles que l'efficacité pure, l'effectivité et l'efficience qui sont à distinguer (57). Ces termes seront utilisés différemment selon le type d'étude mis en place (i.e. essai contrôlé randomisé, étude en population générale).

L'efficacité est l'action favorable d'une action médicale appliquée dans un groupe de sujets définis et sélectionnés dans des conditions idéales d'observation que l'on peut qualifier d'expérimentales. Nous nous plaçons ici dans le cadre de l'efficacité théorique ou expérimentale retrouvée dans la littérature sous le terme « efficacy », qui implique une sélection de patients, régie par des règles précises d'inclusion et d'exclusion, ainsi que leur randomisation et le respect du double-aveugle. Toutes ces conditions propres à l'efficacité théorique peuvent conduire à différentes déviations qui affecteront la mesure de l'efficacité réelle. Par exemple, les dosages des produits prescrits peuvent ne pas correspondre à la pratique courante des médecins dans différents pays ; l'observance n'est pas respectée à 100 % par les patients en conditions réelles. L'efficacité est exprimée par comparaison à l'effet observé en l'absence de traitement ou à l'effet d'une action dite de base qui tient lieu de référence.

L'effectivité est l'action favorable d'une action médicale appliquée à une communauté dans des conditions réelles comptes tenus de son acceptabilité, des possibilités de sa mise en œuvre, et des interactions qui peuvent se produire à la faveur de situations multiples et non contrôlées. Comme l'efficacité, l'effectivité est exprimée par comparaison à l'effet observé en



l'absence de traitement ou à l'effet d'une action dite de base appliquée dans les mêmes conditions et qui tient lieu de référence. Le terme « effectiveness » peut être traduit également par « efficacité pratique » ou « efficacité de terrain ».

L'efficience est l'estimation du rapport entre les résultats favorables obtenus par une action ou un programme de santé et les investissements ou les sommes monétaires qui ont été engagés pour les obtenir. L'efficience est une mesure du rendement, de la productivité d'une politique ou d'un programme de santé ; elle est traduite par le rapport coût/efficacité ou dans le meilleur des cas, coût/effectivité.

### **III.3.2.2. La mesure de l'efficacité**

En recherche clinique, afin de mesurer l'efficacité d'une politique ou d'un programme de santé, la méthodologie se focalise sur un résultat principal. Celui-ci se définit comme étant l'effet attendu de l'intervention analysée, et ne tient pas compte des autres effets (21). Pour mesurer l'efficacité des différentes stratégies à l'étude, il est essentiel d'une part de décrire l'objectif final de l'étude ou au moins les objectifs intermédiaires qui auront un impact sur l'objectif final et d'autre part, de choisir des critères d'efficacité qui reflètent les résultats attendus. L'unité d'efficacité est exprimée sur une échelle naturelle et le choix des critères d'efficacité se fera en fonction de la situation et/ou des objectifs thérapeutiques finaux.

Il est préférable d'opter pour des critères finaux d'efficacité comme critère de résultat, mais la faible taille des échantillons et la courte période d'étude qui caractérisent la plupart des essais cliniques, ne permettent, le plus souvent, que d'utiliser des indicateurs d'efficacité intermédiaires ou de substitution. Les indicateurs d'efficacité finaux peuvent correspondre à de l'espérance de vie, des vies sauvées, de l'amélioration fonctionnelle ou encore des événements cliniques évités.

Les indicateurs intermédiaires ne correspondent pas directement à un objectif thérapeutique et documentent plutôt les mécanismes d'actions du traitement. Il s'agit le plus souvent de paramètres biologiques ou physiologiques. Ces critères intermédiaires sont maladie-spécifiques et, par conséquent, relèvent d'une maladie et d'une intervention particulières et on ne peut comparer entre elles seulement des alternatives d'une même intervention. La difficulté liée à l'utilisation d'indicateurs intermédiaires est qu'ils ne constituent pas une preuve directe d'efficacité. Cela nécessite de faire l'hypothèse que l'effet biologique ou pharmacologique du traitement conduit directement et invariablement à un bénéfice clinique. Si ces critères intermédiaires sont mesurables de façon fiable et reproductible (imagerie, biologie...), et qu'ils ont fait la preuve que leur amélioration conduit *in fine* à l'amélioration des critères de santé, on parle alors de critères de substitution (58).

Les modèles, qui seront détaillés au chapitre IV, et particulièrement les modèles épidémiologiques peuvent permettre de palier à la difficulté de relier les critères intermédiaires et finaux. Il est possible d'utiliser des données épidémiologiques préexistantes comme des études de cohorte, pour construire des modèles qui prédisent les variations des résultats finaux à partir de changements de niveaux de facteurs de risque (59).

### III.3.2.3. Construction et interprétation des ratios coûts efficacités

Il existe deux types de construction du ratio coût-efficacité, l'agrégation coût-efficacité moyenne et l'agrégation coût-efficacité différentielle.

Dans le cas de l'agrégation coût-efficacité moyenne, il est possible de calculer le coût d'une unité d'efficacité et la stratégie choisie sera celle dont le coût d'une unité d'efficacité sera le plus faible. Le ratio coût-efficacité moyen de la stratégie A sera égal à  $A = \frac{CA}{EA}$  et le ratio coût-efficacité moyen de la stratégie B sera égal  $B = \frac{CB}{EB}$ . Finalement, le décideur pourra juger qu'il est utile de payer plus pour avoir des résultats supplémentaires même si le coût du résultat

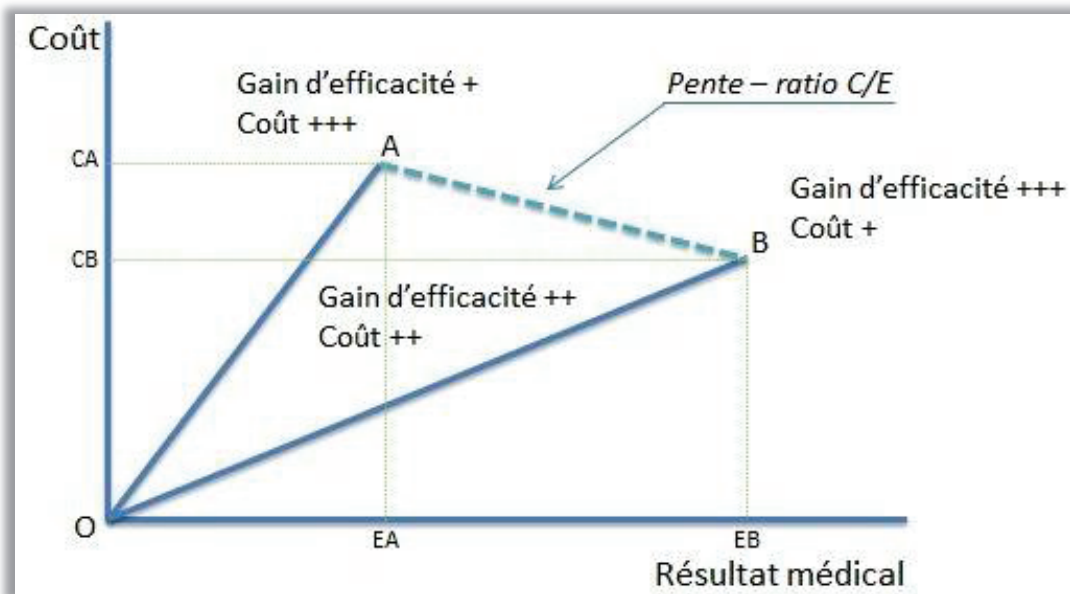
supplémentaire est plus élevé que le coût moyen. Pour conseiller correctement le décideur, il est important que l'économiste calcule le ratio coût-efficacité différentiel entre deux interventions. L'indicateur de cette agrégation est l'ICER qui est défini par la formule suivante :

$$ICER = \frac{CB - CA}{EB - EA}$$

Comme le plus souvent le but des études est de comparer deux ou plusieurs programmes de santé, il est recommandé d'utiliser l'ICER, avec les résultats différentiels, dans la mesure où elle révèle ce que coûterait une unité d'efficacité supplémentaire (nombre d'année de vie gagnées, diminution du taux de rechutes...).

La figure 7, représente graphiquement les ratios coût-efficacité moyens et différentiels.

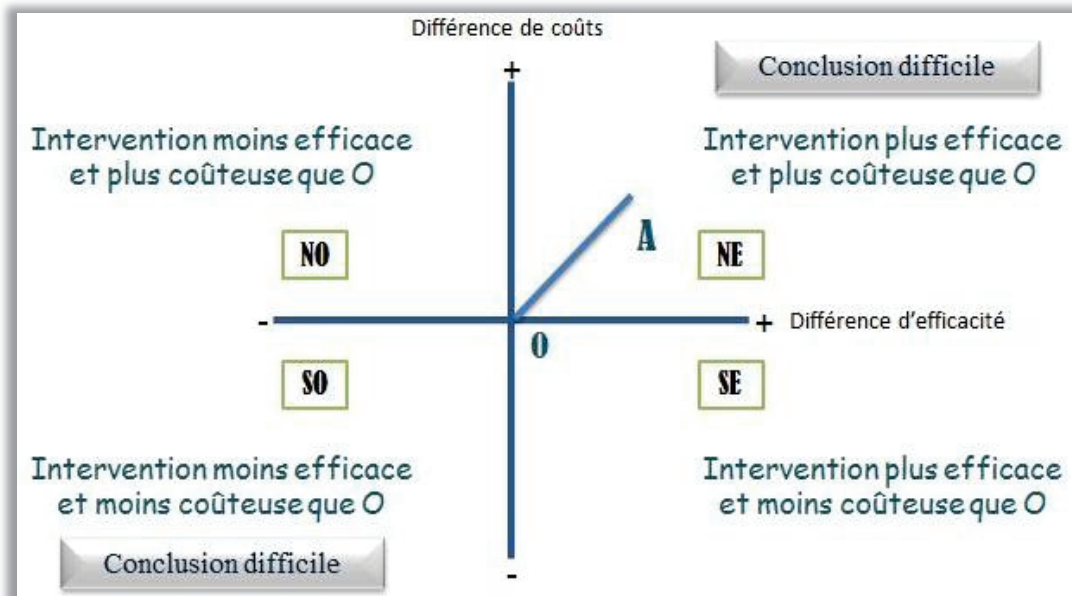
**Figure 7 Ratios coût-efficacité moyen et marginal**



Les pentes des droites OA et OB sont égales aux ratios coût-efficacité moyens des options (A) et (B). En notant EA et EB l'efficacité exprimée en termes d'année de vie gagnée par exemple, et CA et CB, le coût par patient en unités monétaires, l'ICER correspond à la pente de la droite AB.

La représentation graphique de ces analyses différentielles par un diagramme à quatre quadrants appelé « plan coût-efficacité » (PCE) permet également d'en faciliter l'interprétation et de se placer dans le contexte de décision dans le sens où chaque quadrant du PCE conduit à une conclusion (60).

**Figure 8 Plan coût-efficacité**



L'axe horizontal du PCE représente la différence d'effet entre l'intervention considérée (A) et le comparateur (O). L'axe vertical représente la différence de coût entre (A) et (O). L'option (O) peut être « ne rien faire » ou un programme concurrent. Si le point A est situé dans les quadrants Nord-Ouest (NO) ou Sud-Est (SE), le choix est clair. Dans le quadrant SE, l'intervention (A) est à la fois plus efficace et moins coûteuse que (O). Donc (A) domine (O), on dit alors que la stratégie (A) est dominante. Dans le quadrant NO, (A) est plus chère et moins efficace que (O), alors la stratégie (A) est dominée. Dans les quadrants Nord-Est (NE) et Sud-Ouest (SO), le choix dépend du ratio coût-efficacité maximum que l'on est disposé à payer. Selon la figure 8, la pente de la droite OA est égale au ratio coût-efficacité de (A) par rapport à (O).

L'ICER est exprimé en unité monétaires (€) par unité d'efficacité gagnée. En supposant que la stratégie A est plus coûteuse et plus efficace que la stratégie O (quadrant NE), l'ICER va traduire directement l'investissement à réaliser pour gagner une unité d'efficacité.

L'acceptabilité de l'ICER s'interprète par rapport à la disposition à payer notée  $\lambda$  : si l'ICER est significativement inférieur à  $\lambda$ , alors la stratégie A sera préférée.

La disposition à payer collective  $\lambda$  est souvent défini par les instances sanitaires de chaque pays. Ainsi  $\lambda$  sera égal à 50 000 \$ selon la FDA aux USA et à 30 000 £ selon le NICE au Royaume-Uni (38). A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur la disposition à payer collective en France.

Pour pouvoir aboutir à la conclusion que l'ICER est significativement inférieur à la disposition à payer collective  $\lambda$ , il est nécessaire de calculer la variance du ratio qui traduit l'incertitude de l'estimation (61) (62). Cette incertitude peut être due aux coûts, à l'efficacité ou au choix du taux d'actualisation par exemple. Pour cela, plusieurs méthodes ont été proposées comme la méthode de Fieller, la delta-méthode ou encore les méthodes de bootstrap et vous seront présentées dans le chapitre concernant l'estimation de l'intervalle de confiance de l'ICER (Cf. Chapitre II.5).

#### **III.3.2.4. Intérêts et limites de l'analyse coût-efficacité**

L'analyse coût-efficacité constitue un bon outil, simple et efficace pour comparer différentes mesures ou programmes aux objectifs identiques. Elle constitue un outil appréciable d'évaluation *ex ante* pour faciliter le choix entre différentes intervention au regard de leur coût. Ce type d'évaluation médico-économique ramène les résultats obtenus à un indicateur quantifiable unique. Elle oblige donc à exprimer un seul objectif prioritaire d'une intervention de façon simple et concrète. Aussi, elle présente une valeur pédagogique et de communication importante. Elle permet de rendre simplement compte aux bénéficiaires et aux décideurs du

coût des résultats attendus d'une intervention. Les décideurs s'avèrent donc souvent très intéressés par ce type d'expression concret et simple des résultats d'une intervention.

Malgré ces avantages, l'ACE présente également des limites. Cette méthode ne peut être utilisée que pour comparer ou évaluer des programmes dont les résultats peuvent être évalués par des indicateurs simples et homogènes, obéissant à une priorité claire et quantifiable. Or les programmes ou interventions centrés sur un effet direct prioritaire et simple s'avèrent relativement rares. Dans le cas où une intervention entraîne des résultats secondaires et/ou indirects, l'utilisation d'une analyse coût efficacité peut s'avérer inopportune, voire malencontreuse. Cela peut arriver par exemple si un traitement entraîne un taux de guérison supérieur mais cause plus d'effets indésirables que le traitement concurrent. Le fait de négliger ces effets peut en effet conclure à la sous-estimation des coûts engendrés par ces effets, sous-estimation qui peut s'avérer importante et de nature à favoriser une mauvaise appréciation de la situation.

De plus, beaucoup d'évaluation coût-efficacité se basent sur des critères d'efficacité intermédiaire du fait des courtes périodes d'études et des échantillons restreints. L'utilisation de ce type de critère soulève des difficultés. Tout d'abord, cela nous confronte à une difficulté de comparaison, où seuls les traitements ayant un impact sur le critère intermédiaire choisi pourront être comparés entre eux, ce qui exclut les traitements qui agissent sur d'autres paramètres mais qui ont néanmoins des effets sur la survenue d'évènements finaux. Puis, cela nous place en situation de difficulté par rapport à l'interprétation économique d'une variation d'efficacité sur le critère intermédiaire. En effet, il est difficile de savoir ce que signifie en termes d'efficacité la valeur d'un abaissement de 20 % de l'un de ces paramètres (58).

Puis, une interrogation persiste concernant la valeur clinique à accorder à l'unité d'efficacité, même si elle est basée sur un critère d'efficacité final. Afin que l'ACE puisse avoir un sens clinique, il est essentiel de pouvoir établir un lien entre la mesure de l'efficacité et la décision

clinique. Actuellement, aucun consensus n'a été établi sur la détermination d'un seuil à partir duquel la variation d'efficacité entraîne un changement de comportement des cliniciens.

L'analyse coût-utilité va nous permettre de prendre en compte un ensemble de résultats pertinents au moyen d'une méthode qui vise à les agréger en un résultat unique. Ainsi, elle permet de comparer des programmes différents.

### **III.3.3. Analyse coût-utilité**

L'analyse coût-utilité (ACU) est une forme d'évaluation où l'on s'intéresse à la qualité des effets sur la santé induits par les programmes. Elle présente de nombreuses analogies avec l'ACE et utilise les mêmes outils pour mesurer les coûts. La différence réside essentiellement dans le traitement des résultats.

Dans l'analyse coût utilité, le coût différentiel d'un programme est comparé à l'amélioration conditionnelle de la santé qui résulte du programme et qui est mesurée par des années de vie gagnées pondérées par la qualité de vie liée à la santé (QALYs), ou par des variantes comme des années de vie en bonne santé équivalentes (HYEs) ou des équivalents en jeunes vies sauvées (Saved Young Life Equivalent).

En résumé l'ACU prend en compte simultanément l'efficacité du programme en termes d'années de vie et de qualité de vie apportées par ce même programme au patient.

#### **III.3.3.1. La qualité de vie**

*« J'attache plus de prix à la qualité de ma vie qu'au nombre de jours qu'elle a pu compter »*

*Socrate*

Selon l'OMS, la qualité de vie est définie comme « la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes ». C'est un concept très

large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement» (63).

La qualité de vie liée à la santé, ou health-related quality of life (HRQOL) dans la littérature anglo-saxonne, se rapporte à la perception par le patient de son propre état de santé, physique et psychique. Elle peut être définie comme étant « l'ensemble des conditions en rapport avec l'état de santé qui diminuent le bien-être, interfèrent avec le rôle social et/ou altèrent le fonctionnement psychique de l'individu » (64). Cette notion est à distinguer de celle de qualité de vie dans son acception la plus large telle que définie par l'OMS (63). Elle prend en compte non pas toutes les dimensions de la qualité de vie, mais seulement celles qui peuvent être modifiées par la maladie et/ou son traitement. Depuis les vingt dernières années, le concept de qualité de vie lié à la santé a un impact majeur dans l'évaluation des soins et des interventions médicales.

L'intérêt accru pour la qualité de vie liée à la santé trouve son origine dans une double évolution, médicale et économique. Les importants progrès médicaux et sanitaires réalisés au cours du 20<sup>e</sup> siècle ont permis une diminution de la mortalité précoce dans les pays industrialisés. Cet allongement de la durée de vie s'est cependant accompagné d'un accroissement des maladies dégénératives et chroniques, contre lesquelles la médecine ne dispose pas toujours de traitement curatif. Le rôle de la médecine s'en trouve modifié puisque, dans ces circonstances, l'objectif n'est plus d'éviter voire de retarder l'issue fatale mais de préserver, et si cela est possible, d'améliorer la qualité de vie du patient.

En complément des indicateurs traditionnels de morbidité et de mortalité, la qualité de vie est de plus en plus reconnue comme une dimension et un résultat importants dans l'évaluation des soins de santé. Elle est utilisée à la fois par les spécialistes de la santé publique, comme indicateur de l'état de santé des populations, et par les économistes de la santé, comme unité



de mesure de l'efficacité des soins. La qualité de vie fait aujourd'hui partie des critères qu'intègrent les travaux d'évaluation dans le domaine de la santé, qu'il s'agisse d'apprécier les conséquences de pathologies ou de comparer l'efficacité de différents traitements.

La qualité de vie (QdV) est un critère hautement subjectif et se mesure habituellement par des échelles soit en auto-évaluation, soit à l'aide d'un évaluateur externe. Il existe deux types de questionnaire de QdV. Les questionnaires génériques peuvent être utilisés quelle que soit la pathologie ou la situation étudiée et s'opposent aux questionnaires spécifiques qui sont spécifiquement construits pour une pathologie donnée et tiennent compte des effets propres à cette pathologie sur l'état de santé des personnes interrogées.

L'analyse coût-utilité ne peut intégrer en termes de résultats les scores bruts de qualité de vie qui résultent des questionnaires génériques ou spécifiques. L'indicateur d'utilité le plus souvent utilisé est le QALY (Quality Adjusted life Years). C'est en 1980 que Weinstein et Fineberg ont défini le QALY comme étant « le nombre d'années de vie en parfaite santé considérées comme équivalentes au nombre d'années effectivement vécues dans un état de santé donné » (65). C'est un indicateur qui résume une information quantitative (nombre d'année de vie gagnées) et une information qualitative (appréciation de la qualité de vie).

Le calcul du QALY repose sur l'agrégation des années de vie gagnées pondérées par l'utilité associée à l'état de santé dans lequel se trouve le patient. Le calcul d'un indicateur d'utilité comme le QALY suppose deux prérequis :

- connaître la valeur que l'individu accorde à un état de santé donné au moyen de méthodes de révélation des préférences,
- connaître l'état de santé de la personne interrogée au moyen d'indices d'utilités,

Le calcul de l'utilité suppose alors d'associer des scores d'utilité à un ensemble d'état de santé prédéfini ou non, au moyen de méthodes de révélations des préférences individuelles.

### III.3.3.2. L'utilité

En économie l'utilité peut être définie comme étant la satisfaction associée à la consommation d'un bien ou d'un service. Les outils de mesure de l'utilité conduisent l'individu à exprimer ses préférences par rapport à un état de santé. Cette approche permet de construire un indice d'utilité, soit une valeur comprise entre 0 et 1, qui représente la qualité de vie dans un état de santé donné. Le 0 correspond à l'état de santé le pire dans lequel l'individu pourrait se trouver (i.e. la mort) et le 1 correspond à un état de santé en parfaite santé comme défini par l'OMS (63) (21). Les économistes ont coutume de modéliser les préférences d'un individu sur un ensemble d'objet par une relation appelée « révélation des préférences ».

### III.3.3.3. La mesure des préférences

Afin de rendre opérationnel le concept de QALY, nous avons besoin de coefficients de pondération qui représentent les préférences des individus pour les états de santé considérés.

Les préférences peuvent être ordinales, cardinales ou neumanienne.

Lorsque les préférences sont ordinales, seul l'ordre des préférences est conservé et les résultats seront hiérarchisés du moins apprécié au plus apprécié. Il sera demandé au patient de savoir s'il préfère l'état de santé A à l'état de santé B ou inversement. Ainsi dans les préférences ordinales, la relation de préférence est transitive c'est-à-dire que si l'état de santé A est préféré à l'état de santé B et que l'état de santé B est préféré à l'état de santé C, alors l'état de santé A est préféré à l'état de santé C.

Lorsque les préférences sont cardinales, un nombre doit être associé à un état de santé et représenter l'intensité de la préférence pour cet état de santé par rapport aux autres. Il sera demandé au patient de savoir s'il préfère l'état de santé A à l'état de santé B, mais en associant un nombre à ces états de santé. Ainsi si l'état de santé A représente une satisfaction

de 100 sur une échelle et que l'état de santé B représente une satisfaction de 10 sur cette même échelle, alors l'état de santé A est préféré dix fois à l'état de santé B.

Les mesures des préférences doivent être conforme à une échelle d'intervalle et présenter les deux caractéristiques suivantes :

- L'échelle ne possède pas de 0 naturel et est unique à une transformation affine près (à la différence des échelles de ratio qui possèdent un 0 sans ambiguïté et est unique à une transformation linéaire près).
- L'échelle doit avoir la propriété d'égalité d'intervalle, c'est-à-dire que l'intervalle de 0,2 à 0,3 à la même signification pour l'individu que l'intervalle de 0,8 à 0,9.

Lorsque les préférences sont mesurées en situation d'incertitude, on parlera alors de préférences neumaniennes. Les préférences neumaniennes empruntent les principes de l'utilité ordinale et cardinale. En 1944, Von Neumann et Morgenstern ont publiés leur théorie de décision rationnelle en situation d'incertitude (66). Ils ont défini un modèle normatif dans lequel est décrite la façon dont un individu devrait prendre des décisions en situation d'incertitude. Pour cela, ils ont défini des axiomes qui reflètent ce que devrait être un comportement rationnel en situation d'incertitude. Ces axiomes sont présentés en annexe 2.

Différentes méthodes permettent de mesurer les préférences des individus (21). La révélation des préférences peut être utilisée de manière indirecte pour obtenir les pondérations nécessaires à l'élaboration des questionnaires de qualité de vie ou de manière directe auprès des patients inclus dans les études. Les méthodes de révélation des préférences les plus couramment utilisées sont les échelles, le pari standard et le marchandage temps. Elles vous sont détaillées dans les paragraphes suivants.

### III.3.3.3.1. **Échelle graduée, échelle catégorielle, échelle visuelle analogique**

Il s'agit de demander à un individu de classer les résultats de santé du plus apprécié au moins apprécié. Cette méthode s'intéresse plus aux intervalles et aux comparaisons entre les résultats de santé qu'aux scores eux-mêmes.

Il ne faut pas dire « le résultat de A est deux fois plus intéressant que le résultat de B et donc je le place deux fois plus haut sur l'échelle » mais « la différence entre A et B est deux fois plus grande que la différence entre C et D, donc l'intervalle entre A et B doit être deux fois plus grand ».

On distingue 3 échelles de référence :

- Échelle graduée ® échelle de nombre allant de 0 à 100
- Échelle catégorielle ® petit nombre de modalités allant de 0 à 10
- Échelle visuelle analogique ® ligne graduée ou non avec des extrémités clairement définies.

### III.3.3.3.2. **Pari standard (loterie ou standard gamble)**

La méthode du pari standard trouve son origine dans la théorie de l'utilité espérée, développée par Von Neumann et Morgenstern. Elle consiste à demander au patient de faire un choix en situation d'incertitude (66). L'objectif de la méthode est de déterminer en cohérence avec la théorie de l'utilité espérée le niveau de préférence que donne la personne interrogée à un état de santé A différent de deux états de santé qui représentent les bornes entre lesquelles devra être comprise l'évaluation de l'état A (67).

La méthode du pari standard repose sur la comparaison entre un état de santé A qui est un état de santé certain et une situation probabiliste qui peut être apparentée à une loterie.

La première étape consiste à demander au patient de choisir entre l'état de santé certain dans lequel il se trouve pendant t années et de jouer à la loterie qui va lui donner, par exemple, sept

chances sur dix ( $p=0,70$ ) de recouvrer son meilleur état de santé possible pendant t années et trois chances sur dix ( $1-p= 0,30$ ) de se trouver dans le pire état de santé possible immédiatement.

**Figure 9 Principe du pari standard**



La deuxième étape consiste à modifier la valeur de  $p$  jusqu'à ce que la personne interrogée déclare être indifférente entre la situation certaine (situation de santé A) et la situation probabiliste. La valeur de  $p$  qui permet d'obtenir cette indifférence est égale à  $p^*$  qui correspond à l'utilité espérée de l'état de santé. Pour les états chroniques, le référentiel utilisé est par convention:

$$\text{Utilité du pire état de santé} = U(\text{pire état}) = 0$$

$$\text{Utilité du meilleur état de santé} = U(\text{meilleur état de santé}) = 1$$

La formule mathématique utilisée pour valoriser l'état de santé A est la suivante :

$$U(A) = p^* \times U(\text{Meilleur état}) + (1-p^*) \times U(\text{pire état})$$

$$U(A) = p^* \times 1 + (1-p^*) \times 0$$

$$U(A) = p^*$$

L'utilité espérée est une valeur qui se situe entre 0 (pire état de santé) et 1 (meilleur état de santé possible). Il faut noter que pour les maladies chroniques, le pire état de santé est souvent la mort.

La méthode du pari standard peut également être utilisée pour valoriser des états de santé temporaires. Les états intermédiaires A sont mesurés par rapport au meilleur état de santé (bonne santé) et au pire état de santé temporaire (état temporaire B). Le référentiel utilisé ici sera différent du référentiel utilisé pour les états chroniques (21). Comme la valeur de l'utilité de l'état de santé dans le cadre de la méthode du pari standard dépend du référentiel, il est nécessaire de présenter le référentiel avec les résultats. La réponse du patient peut varier selon le référentiel utilisé.

La variation de la réponse réside dans le fait qu'il existe des sous populations de répondants. La situation certaine sera préférée par les personnes qui sont averses au risque et la situation probabiliste sera préférée par les personnes qui sont risque-prône. Il existe des personnes neutres face au risque dont les préférences pourront être qualifiées de neumaniennes (i.e. comportement rationnel en situation d'incertitude). Lorsqu'on utilise la méthode du pari standard pour révéler les préférences des individus, on pose l'hypothèse que toutes les personnes sont neutres face au risque et ont un comportement rationnel en situation d'incertitude.

En pratique, les individus sont peu familiarisés avec les probabilités et le concept d'univers incertain. La méthode de l'arbitrage temporel a été développée spécifiquement pour le domaine de la santé et est une simplification de la méthode du pari standard (68).

#### III.3.3.3. Arbitrage temporel ou Time Trade Off (TTO)

La méthode de l'arbitrage temporel a été développée par Torrance et al. en 1972. C'est un instrument simple, facile à utiliser et qui donnait des scores comparables à ceux du pari

standard (69). Cependant des travaux de Mehrez et al. en 1990, démontrent la nécessité d'ajuster les scores de l'arbitrage temporel avant de pouvoir les utiliser comme des utilités espérées (70).

Comme pour le pari standard, la valeur d'utilité associée à un état de santé varie entre 0 et 1.

La première étape de la méthode consiste à demander à l'individu de choisir entre deux options. La première option consiste à vivre dans l'état A pendant une durée  $t$ , puis de mourir.

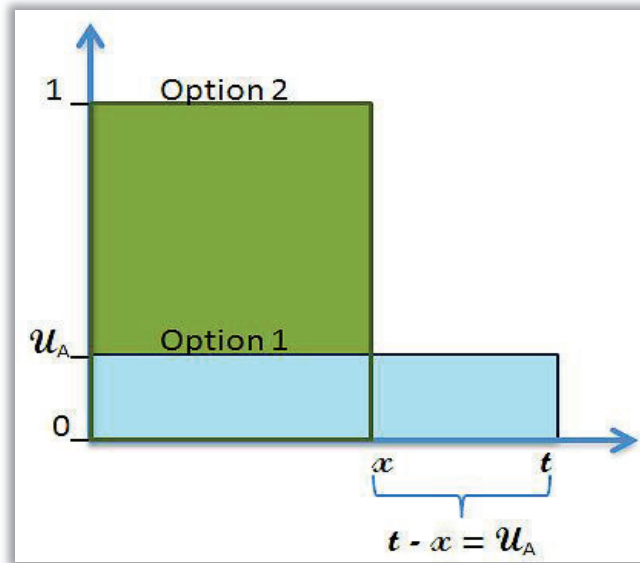
La durée  $t$  correspond au temps qu'il reste statistiquement à vivre à l'individu, soit son espérance de vie dans cet état chronique A. La deuxième consiste à vivre en bonne santé pendant une durée  $x$ , puis de mourir, la durée  $x$  étant inférieure à la durée  $t$ .

La deuxième étape consiste à faire varier le temps  $x$ , jusqu'à ce que l'on trouve une valeur de  $t$  pour laquelle la personne est indifférente à l'une ou l'autre des options. La différence  $t-x$  correspond au temps de vie que la personne serait prête à céder pour revenir au meilleur état de santé possible.

La formule mathématique pour estimer l'état de santé est la suivante :

$$U = \frac{1 - (t - x)}{t} = \frac{x}{t}$$

La figure 10 schématise le principe de la méthode de l'arbitrage temporel. La méthode de l'arbitrage temporel repose sur l'hypothèse que le patient n'a aucune préférence entre la situation qui correspond à vivre pendant une durée  $x$  en bonne santé et une durée  $t$  dans l'état de santé actuel. La valeur de  $t$  est fixée arbitrairement et on recherche la valeur de  $x$  pour laquelle il lui est égal de vivre un temps  $x$  en bonne santé ou un temps  $t$  dans son état de santé actuel. Dans la figure 10 ci-dessous, les surfaces en vert et en bleu devant être égales, on peut déduire la valeur d'utilité que le patient associe à son état de santé.

**Figure 10 Méthode de l'arbitrage temporel (TTO)**

#### III.3.3.3.4. Les autres techniques de révélation des préférences

D'autres techniques existent pour révéler les préférences des individus, mais sont peu utilisées dans la littérature. Ces techniques sont la propension à payer, l'estimation de magnitude et la méthode d'équivalence.

Le concept de volonté à payer ou « willingness to pay » consiste à demander au patient quelle somme d'argent il serait prêt à donner pour passer de son état de santé actuel à un meilleur état de santé. Cette technique est très utilisée dans les études coût-bénéfices, où une valeur monétaire est associée à la vie humaine. Les techniques de volonté à payer seront développées dans le chapitre concernant l'analyse coût-bénéfice (Cf. chapitre II.3.4).

La méthode d'estimation de la magnitude a été utilisée pour réaliser l'indice de Rosser et Kind (71) développé dans le chapitre sur l'analyse coût-utilité (Cf. chapitre II.3.3.3.4), et n'aurait plus jamais été utilisé par la suite (21). Selon cette méthode, l'échelle de handicap peut être considérée comme une échelle de ratio dans laquelle la santé représenterait un zéro naturel associé à l'absence de handicap. Ensuite, chaque handicap est successivement



comparé au handicap immédiatement meilleur, et on demande à l'individu combien de fois il le considère comme pire.

La méthode d'équivalence ou le « person trade-off » se base sur le même concept que la méthode d'estimation de magnitude et a été utilisée pour réaliser l'indice du Quality of Well-Being en 1976 (72). Selon cette méthode, on demande aux personnes interrogées quel est le nombre de patients dont la durée de vie serait prolongé d'une année, dans l'état de santé considéré, qui serait pour elles équivalent à 100 patients en bonne santé (73). Selon Nord et al., les scores donnés par la méthode d'équivalence sont plus adaptés à la prise de décision pour l'allocation des ressources, car ils sont directement fondés sur les arbitrages que la société considère comme pertinents (74). Cette méthode a été utilisée pour réaliser l'indice du quality of well-being.

Il existe des systèmes de classification des états de santé multi attributs pré-scorés au moyen des méthodes de révélation des préférences définies ci-dessus, tels que l'EuroQol (EQ-5D), le Quality of Well-Being (QWB), l'Health Utilities Index (HUI). Ces indices d'utilité permettent de mesurer l'état de santé d'un individu.

#### **III.3.3.4. Système de classification des états de santé multi-attributs ou index d'utilité**

Les systèmes de classification des états de santé multi-attributs (MAUS – Multi Attribute Utility System) sont des classifications standardisées d'états de santé qui associent à chaque état une valeur prédéfinie par l'intermédiaire de tables appelées « value-sets ». Les états de santé sont décrits à l'aide d'un questionnaire. Les valeurs d'utilité associées sont calculées sur la base de préférences révélées, le plus souvent en population générale.

Les échelles multi-attributs, ainsi nommées parce qu'elles prennent en considération plusieurs dimensions de l'état de santé, combinent un système de classification des états de santé avec une mesure de la qualité de vie.

Les indices d'utilité sont d'abord fondés sur un questionnaire le plus souvent générique dont l'objectif est d'évaluer différentes dimensions de la qualité de vie liée à des états de santé (HRQoL). Ces instruments diffèrent par leur façon de décrire les états de santé mais aussi par la façon dont sont calculées les fonctions d'utilité qui leur sont associées. Les indices de santé les plus couramment utilisés sont le HUI, le SF-6D et l'EQ-5D.

#### III.3.3.4.1. Le Health Utility Index (HUI)

La première version de l'HUI a été développée par Torrance et al. en 1980 et comprenait quatre dimensions décrites chacune par 4 à 8 niveaux (75). Feeny et al. ont développé en 1995 la deuxième version du HUI comprenant 7 dimensions (76) et 3 à 5 niveaux par dimension. Les deux premières versions ont été développées pour évaluer l'état de santé d'enfants atteints de cancer.

La troisième version a été élaborée dans le but de cibler la population générale et comprend 8 dimensions comportant chacune 5 ou 6 niveaux (77). Les réponses aux questions de chacune des dimensions sont agrégées afin d'obtenir un indice unique. Les états de santé définis par la troisième version du HUI sont au nombre de 972 000.

La troisième version du HUI a été traduite et validée en Français (78) et dispose d'une fonction d'utilité calculée sur la base des préférences révélées par la population Française (79).

#### III.3.3.4.2. Le Short Form 6 Dimension

Le SF-6D permet de calculer un indice d'utilité permettant de simplifier la description des états de santé tels que décrits par le questionnaire de qualité de vie générique SF-36 (80). Le SF-36 se compose de 36 items et est divisé en 8 dimensions décrites chacune par 2 à 10 questions comportant plusieurs modalités de réponses. Le SF-36 a été traduit et validé en Français en 1998 (81).

Le SF-36 n'a pas été développé à la base dans le but de calculer des QALY. En 1995, Brazier et al. ont développé le SF-6D afin d'obtenir un index plus concis qui décrit l'état de santé selon 6 dimensions comportant chacune 2 à 6 niveaux et permet de décrire 9 000 états de santé (82). La structure du questionnaire SF-36 est présentée en annexe 3.

Une fonction d'utilité a été calculée au Royaume-Unis, mais aucune fonction d'utilité n'a été développée pour la population française (83).

#### III.3.3.4.3. L'EQ-5D

L'EQ-5D est un questionnaire auto-administré qui a été développé en 1993 (84). Il comporte deux composantes, une composante descriptive et une échelle visuelle analogique (EQ-VAS). La composante descriptive est composée de 5 dimensions décrites par 3 niveaux. L'EQ-5D permet de décrire 243 états de santé. L'EQ-VAS est une échelle verticale graduée de 20 cm comportant deux extrémités codées « meilleur état de santé imaginable et « pire état de santé imaginable ». Cette échelle permet de décrire la façon dont le patient évalue son état de santé et permet une mesure quantitative de l'état de santé évaluée par le patient lui-même.

L'EQ-5D est traduit et validé en Français et dispose d'une fonction d'utilité calculée sur la base des préférences révélées par la population Française (85). La structure du questionnaire EQ-5D est présentée en annexe 4.

#### **III.3.3.4.4. L'indice de Rosser et Kind**

La classification de l'indice de Rosser et Kind est constituée de deux dimensions : la détresse qui comporte quatre niveaux de réponse et l'incapacité qui comporte huit niveaux de réponse (71). Un score unique d'utilité a été calculé pour chacun des 29 états de santé possibles en demandant à des décideurs d'évaluer de façon holistique différentes combinaisons possibles des niveaux des dimensions choisies relativement à la combinaison de référence (pas d'incapacité, détresse légère), selon la méthode « magnitude estimation » (86).

#### **III.3.3.4.5. L'indice du Quality of Well-Being (QWB)**

Cette indice consiste à associer un score global de bien être à l'état de santé d'un individu, un jour particulier, sur un continuum s'étendant de la mort (0) à un fonctionnement optimal (1), en utilisant la combinaison de trois dimensions de fonctionnement quotidien : la mobilité, l'exercice physique et l'activité sociale et d'une liste de 21 symptômes ou problèmes (représentant les perturbations subjectives qui peuvent gêner le fonctionnement), pondérés par des préférences sociales (72). L'obtention de cet index résulte d'une évaluation holistique des états de santé globaux, qui sont une combinaison de différentes dimensions, et ne cherche pas à analyser les effets de ces dimensions de façon indépendante (86).

Le résultat fournit par ces différents indices d'utilité sera ensuite agrégé aux années de vie gagnées pour donner le QALY.

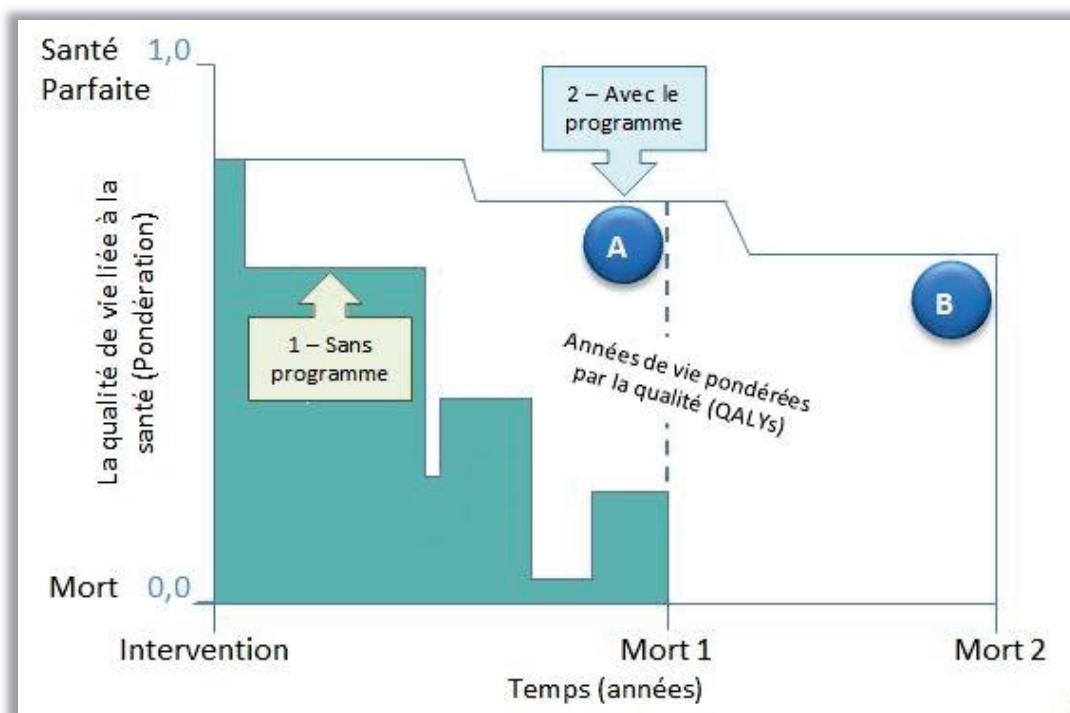
#### **III.3.3.5. L'indicateur de survie pondéré par la qualité de vie : le QALY**

Le concept de QALY se fonde sur l'idée que l'existence d'un individu est constituée de deux composantes majeures qui sont la quantité et la qualité de vie. Le QALY est alors une mesure d'efficacité qui intègre à la fois la quantité et la qualité de vie.

L'idée d'une mesure conjointe de la quantité et de la qualité de vie a été développée à la fin des années 60 par Klarman et al. qui ont observés au cours d'une étude sur les défaillances rénales que la quantité de vie et la qualité de vie ressentie par le patient étaient supérieurs en cas de transplantation rénale qu'en cas de traitement par dialyse. Ils ont alors calculé le coût par année de vie gagnée pour chacun des traitements avec et sans ajustement par la qualité de vie (87). Le terme propre de QALY a ensuite été utilisé pour la première fois en 1976 par Zeckhauser et Shepard pour nommer une mesure de résultat en santé qui combinait la quantité et la qualité de vie (88).

La relation entre la quantité et la qualité de vie peut être illustrée par la figure 11 adaptée de Drummond et al. (21).

**Figure 11 Le principe des QALYs**



Selon la figure 11, sans intervention chirurgicale, la qualité de vie liée à la santé de l'individu se dégraderait selon le profil de santé le plus bas et l'individu mourrait au temps « Mort 1 ». Avec une intervention chirurgicale, l'état de santé de l'individu se dégraderait plus lentement, il vivrait également plus longtemps et mourrait au temps « Mort 2 ». L'aire entre les deux

courbes représente alors les QALYs gagnées du fait de l'intervention. La partie A correspond au QALYs gagnés en termes d'amélioration de la qualité de vie et la partie B correspond aux QALYs gagnés en terme de quantité de vie.

Il est nécessaire de souligner que dans certains cas, comme dans les cancers, les profils de santé peuvent se croiser. En effet, de nombreux traitements contre le cancer peuvent à court terme entraîner une perte de qualité de vie (i.e. chimiothérapie) et à long terme, entraîner un gain de qualité et de quantité de vie (21).

Le concept de QALY sera opérationnel dès lors que l'on disposera de coefficients de pondération qui représentent l'utilité des états de santé considérée. Ces utilités ont été obtenues grâce aux méthodes de révélation des préférences et des systèmes de classification des états de santé multi-attributs développés dans les chapitres précédents (*Cf.* Chapitre II.3.3). De plus, pour que les QALYs puissent être considérés comme une mesure des préférences et représentent l'utilité des états de santé il est nécessaire que trois conditions soient respectées :

- Indépendance des préférences : les deux attributs de qualité de vie et de temps sont mutuellement indépendants ; autrement dit, les préférences pour les états de santé sont indépendantes du temps passé dans ces états et inversement.
- Echange proportionnel constant : le taux auquel s'échangent quantité et qualité de vie est constant. La proportion d'années de vie qu'un individu est prêt à échanger contre une amélioration donnée de sa qualité de vie est constante, et indépendante du nombre d'années de vie (actualisées) passées dans cet état.
- Neutralité face au risque concernant le temps : pour un niveau fixe de qualité de vie, l'utilité est directement proportionnelle au temps. La fonction QALY est linéaire par rapport au temps.

L'échelle conventionnelle de coefficient des QALYs doit comporter au minimum deux points de référence que sont le plus souvent la mort représenté par le chiffre 0 et l'état de parfaite santé représenté par le chiffre 1. Cependant, on pourrait également donner à la mort et à la parfaite santé deux valeurs arbitraires, tant que la valeur donnée à la mort est inférieure à la valeur donnée à la parfaite santé. Il peut également exister des états considérés comme pire que la mort avec des scores négatifs et des valeurs meilleures que la parfaite santé avec des scores supérieurs à 1 (21).

Selon certains auteurs l'approche par QALY est soit inutilement complexe, soit au contraire trop simpliste. Différentes méthodes concurrente des QALYs ont été proposées pour palier à cette approche. Elles sont brièvement décrites dans le chapitre suivant.

#### **III.3.3.6. Les méthodes concurrentes des QALYs**

Il existe principalement deux méthodes alternatives aux QALYs, l'équivalent en année de vie en bonne santé ou Healthy Years Equivalent (HYE) et les Equivalent en Jeunes Vies Sauvées ou SAVEd young life equivalent (SAVE).

L'approche HYE diffère de l'approche QALY par la prise en compte du profil de santé et non plus de l'état de santé et par la mesure des préférences avec la méthode du pari standard à deux niveaux (89). Dans l'approche HYE, les préférences sont mesurées sur la succession des états de santé d'un individu pris dans leur ensemble (i.e. profil de santé), plutôt que sur chaque état pris séparément. Puis, les préférences sont mesurées grâce à la méthode du pari standard à deux niveaux. Dans cette méthode, on mesure d'abord l'utilité du profil de santé, puis le nombre d'année de vie en bonne santé de même utilité (89).

Selon certains auteurs, le QALY représente un point de vue individualiste et non un point de vue collectif. Il représente une agrégation des préférences et des arbitrages des individus pour leur propre santé. Dans l'approche SAVE qui mesure les préférences grâce à la méthode de

l'arbitrage individuel, chaque individu est interrogé sur les arbitrages qu'il souhaite pour les autres. Cela fonde alors la décision collective (90).

D'autres méthodes ont été développées comme par exemple, le TWIST ou le Q-TWIST qui sont spécifique à la cancérologie (91) (92). Toutefois, le QALY reste l'indicateur le plus utilisé dans les études coût-utilité.

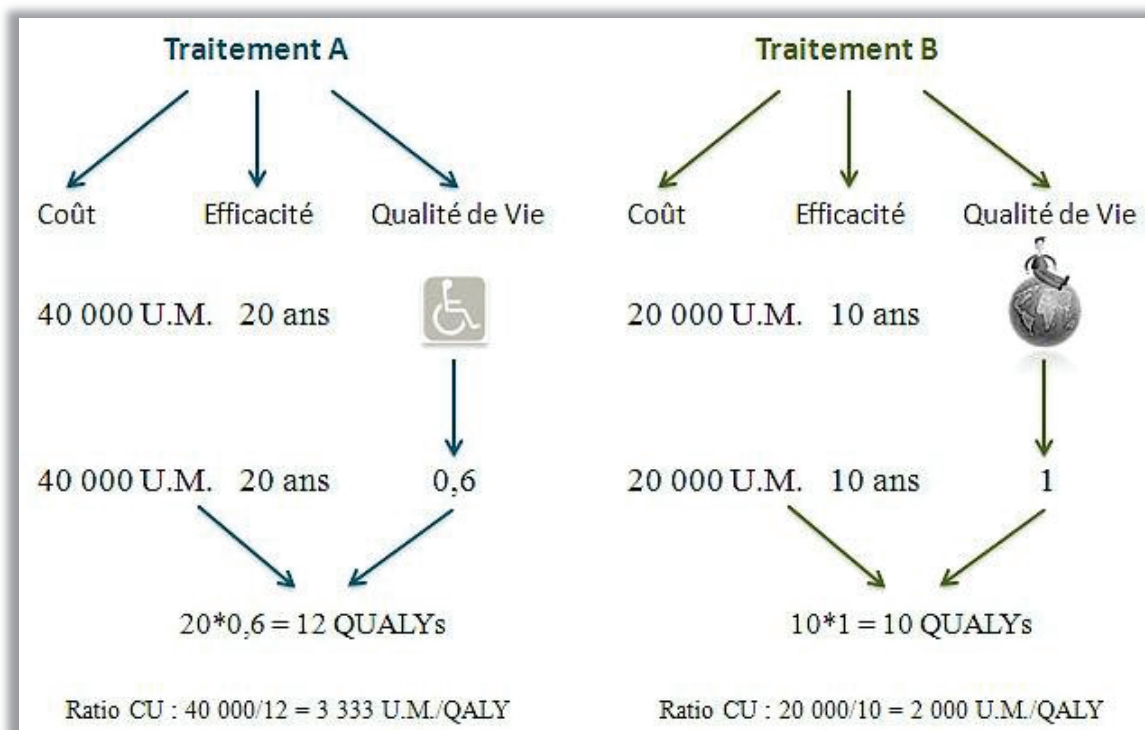
### III.3.3.7. Interprétation du ratio coût-utilité

Le calcul du ratio coût-utilité différentiel ou Incremental Cost-Utility Ratio (ICUR) est identique au calcul de l'ICER:

$$ICUR = \frac{CB - CA}{QALY(B) - QALY(A)}$$

La figure 12 illustre le principe du calcul du ratio coût-utilité différentiel.

**Figure 12 Ratio coût-utilité différentiel**





Le PCE peut également être utilisé dans l'analyse coût-utilité. On choisira le programme pour lequel l'ICUR sera le plus faible comme dans l'ACE. Dans l'exemple donné dans la figure 12 le traitement B sera préféré au traitement A.

La mesure de l'utilité est un modèle qui permet de rendre compte des préférences des patients entre différents états de santé, en définissant une fonction d'utilité U qui exprime de façon numérique l'ordre des préférences entre les biens A et B. Comme présenté dans la figure 12 la préférence ici est de vivre 10 ans en bonne santé plutôt que 20 ans handicapés.

### **III.3.3.8. Intérêts et limite de l'analyse coût-utilité.**

Les évaluations coût-efficacité produisent des ratios coût-efficacité non interprétables dans l'absolu mais uniquement par comparaison avec des valeurs de référence similaires observées ou calculées pour d'autres interventions. Les QALYs ont la particularité d'être des indicateurs génériques qui permettent la comparabilité des résultats prenant en compte la qualité de vie.

Bien que cette analyse ait des avantages comparés à l'ACE, il n'en reste pas moins qu'elle présente aussi quelques limites.

Le modèle théorique des QALY ne correspond en rien au modèle théorique de la QdV. La composante QALY 'qualité de la vie' ne tient compte que des dimensions 'mobilité' et 'douleur'. La dimension physique de la QdV n'est que définie très étroitement par les QALY.

Les QALY ne mesurent pas la dimension sociale et psychologique de la qualité de vie.

Il existe également des objections éthiques aux QALY. Nous savons que certaines actions de santé sont priorisées grâce au QALY dans un tableau de priorité. Cette classification désavantage les personnes âgées, vu leur espérance de vie plus limitée que celle des jeunes.

Par conséquent, elles atteignent un score peu élevé dans le tableau des priorités des coûts les plus réduits par QALY gagnées. De même, les soi-disant « modèles de soins non curatifs » (comme les soins palliatifs, les soins aux handicapés, la gériatrie, l'aide aux sidéens,...) sont

désavantagés par les QALY parce qu'ils ne tendent pas à optimiser la combinaison entre la quantité de la vie et la qualité de la vie. L'utilisation de la qualité de vie pour juger de l'opportunité de recourir à un traitement conduit parfois à des situations difficiles à interpréter. Par exemple, quand une amélioration de la qualité de vie est obtenue au prix d'un surcroît de mortalité, la question est de savoir si l'importance de l'amélioration de la qualité de vie est suffisamment pertinente par rapport à la surmortalité engendrée. L'utilisation des QALY favorise clairement le 'principe d'utilité' (priorité aux traitements qui rapportent le plus pour la communauté) au détriment du 'principe d'équité' (priorité au soutien des groupes de patients nécessitant le plus d'aide). Par exemple, l'expérience de l'Etat de l'Oregon (USA) qui a tenté de déterminer le panier de biens et services remboursable par le biais d'indicateurs de type coût par QALY s'est révélée désastreuse : les couronnes dentaires étaient prises en charge mais pas les appendicectomies, le traitement de la migraine ou celui du SIDA qui est une pathologie fatale si la mise en œuvre de la trithérapie n'est pas initiée rapidement (93).

Une autre limite de l'ACU est qu'il n'y a pas de consensus concernant un seuil d'amélioration ou de dégradation de l'utilité. A partir de quelle différence d'utilité entre l'inclusion et la fin de l'étude peut-on dire que cela présente un réel intérêt pour le patient mais aussi pour le professionnel ?

### **III.3.4. Analyse coût-bénéfice**

L'analyse coût-bénéfice (ACB) adopte la perspective la plus globale et est la forme d'évaluation médico-économique la plus aboutie. Les conséquences d'un programme de santé sont mesurées en unités monétaires, ce qui permet de réaliser une comparaison directe du coût différentiel du programme avec ces conséquences différentielles (94). Tous les coûts et toutes les conséquences de la stratégie évaluée sont exprimés en terme monétaire, on voit là apparaître la notion très controversée de « prix statistique de la vie humaine » (65) (95).

Il s'agit de déterminer si une nouvelle stratégie dégage un bénéfice net pour la société. Le bénéfice net est le bénéfice d'un programme auquel on soustrait les coûts de ce programme.

Selon Sudgen et Williams, l'ACE et l'ACU sont fondés sur la philosophie de la prise de décision, ou les décideurs affectent des moyens ou non au programme évalué selon les résultats de l'analyse (96). L'analyse coût-bénéfice repose sur la philosophie de l'économie du bien-être ou les consommateurs sont les seuls juges des valeurs monétaires attribuées au programme de santé. La difficulté dans cette analyse est l'attribution de valeurs monétaires, appelée bénéfice, aux résultats de santé. La définition et les différentes méthodes de mesure du bénéfice vous sont présentées dans les chapitres suivants.

#### **III.3.4.1. Le bénéfice**

Les premières estimations du « prix d'une vie humaine » sont attribuables à Sir William Petty au XVIIe siècle. Il estime que la valeur d'un anglais se situe entre 60 et 80 livres sterling de l'époque (97). En 1930, Dublin et Lotka, tous deux du domaine de l'assurance, construiront une formulation de la valeur de la vie humaine assez similaire de l'approche actuelle du capital humain (98). Cette approche permettra aux assureurs de déterminer les indemnités versées à leurs clients. En 1960, Abraham et Thédié se sont essayés à estimer la première valeur dite « complète » d'une vie humaine en estimant séparément les différents coûts productifs et intangibles pour ensuite les additionner (99).

Une deuxième école de pensée, s'appuyant sur les principes de l'analyse d'équilibre général et les critères de bien-être de Pareto et Kaldor-Hicks, énonce ce qu'elle croit être la véritable valeur qu'accorde un individu à la vie ou à la possibilité de rester en vie. Se basant sur la disposition à payer (DAP) des individus pour prolonger leur vie, des auteurs comme Schelling et Mishan argumentent que la valeur de la vie basée sur la perte productive n'est qu'une borne inférieure à la valeur que les individus accordent à celle-ci (100) (101). Jacques Drèze fut le

premier à proposer un modèle théorique basé sur l'utilité espérée pour démontrer la disposition à payer des individus afin de réduire le risque (102).

La définition du bénéfice et de l'ACB se place dans le cadre de l'économie du bien-être qui vous est présentée dans le chapitre suivant.

### **III.3.4.2. Analyse coût-bénéfice et économie du bien être**

L'économie du bien-être est une branche de la science économique qui peut s'intéresser à des questions de caractère normatif dans la mesure où elle s'appuie sur certains jugements de valeur. En revanche la science économique est en grande partie qualifiée de positive parce qu'elle fait des prédictions sans jugement de valeur (e.g. augmenter le prix d'un bien réduira sa demande) (21). Selon les principes de Pareto, il existe deux jugements de valeurs fondamentaux de l'économie du bien-être. Tout d'abord, le bien-être social doit correspondre au bien-être des individus et enfin, les individus doivent être considérés comme les meilleurs juges de leur propre bien être. De plus on suppose que l'allocation des ressources résulte des forces d'un marché concurrentiel qui est en équilibre et que la distribution actuelle des revenus est acceptable. Ces propositions constituent le fondement des principes de Pareto, qui sont essentiels à l'ACB. Au sens de Pareto, une amélioration parétienne réelle correspond à ce que la politique choisie améliore strictement le bien être d'au moins une personne sans léser personne d'autres. Le principe de Pareto a été réinterprété par Hicks et Kaldor, des économistes anglais (103) (104). En constatant que rares sont les politiques qui se traduisent par des améliorations parétiennes réelles, Hicks et Kaldor définissent dans les années 1930 un critère moins restrictif et Scitovsky en 1941 développera le critère combiné de Hicks-Kaldor (105). L'encadré 1 reprend le principe de compensation de Kaldor, le principe de compensation de Hicks et la combinaison des deux selon Scitovsky. Supposons qu'une politique fasse des gagnants et des perdants en termes de bien-être. Si les gagnants sont en

mesure de dédommager les perdants tout en restant bénéficiaires, alors la société dans son ensemble sera bénéficiaire.

### Encadré 1. Le critère de Hicks-Kaldor (105)

**Principe de compensation de Kaldor** : Soient A et B deux allocations possibles des ressources. Ce principe énonce que B doit être préféré à A si, en partant de B et en effectuant des transferts forfaitaires, on peut atteindre une allocation C qui domine A au sens de Pareto. Supposons qu'en passant de l'état A à l'état B Paul est gagnant et Pierre est perdant. Supposons encore qu'une fois dans l'état B Paul soit en mesure de compenser Pierre pour le désagrément causé par le passage de A à B, alors on peut dire que l'état B est « supérieur » (au sens de Kaldor) à l'état A.

Le principe de compensation de Kaldor permet de trancher entre un plus grand nombre de possibilités. Mais il a aussi des inconvénients. Ce critère fournit malheureusement lui aussi un ordre très partiel : deux allocations Pareto optimales ne peuvent pas toujours être comparées. À dire vrai, le principe ne fournit même pas un ordre : A peut-être préféré à B et B à A. De plus ce critère est peu satisfaisant dans la mesure où la compensation n'intervient pas (cf. l'ouverture des frontières et la perte des producteurs qui serait moins importante que le gain des consommateurs) (103).

**Principe de compensation de Hicks** : Si l'on reprend le cas d'un déplacement de A vers B qui satisfait Paul et pénalise Pierre, ce passage de A vers B est une amélioration au sens de Hicks si Pierre n'est pas en mesure de convaincre Paul, par un transfert d'argent, de renoncer à B. L'idée de Scitovsky est d'utiliser un double critère: on combine le critère de Kaldor avec le critère de compensation de Hicks (104).

**Le critère de Hicks-Kaldor** : En combinant les deux exigences (Hicks et Kaldor) on obtient le critère de Kaldor-Hicks. Ce double critère permet d'éviter les asymétries du type A est préféré à B et B est préféré à A. Par contre il ne permet pas d'éviter les intransitivités du type: A est préféré à B, B est préféré à C, mais A n'est pas préféré à C. De plus, les compensations demeurent virtuelles et non réelles. Notons à ce sujet que si la compensation a bien lieu, alors nous pouvons nous contenter du critère de Pareto. Ce critère est pourtant souvent utilisé car il est très pratique. A chaque fois que l'on maximise la richesse monétaire (ou que l'on minimise un coût monétaire) totale, c'est exactement ce que l'on fait : on se dit que si dans l'état A du système il y a plus d'argent que dans l'état B du système alors l'état A est préférable (105).

Notons enfin que le principe de Hicks-Kaldor stricto sensu ne contient aucune référence à la justice, ou l'équité (106).

Toute l'ACB est basée d'une certaine façon sur le critère de Hicks-Kaldor. Ce critère qui revient à additionner les niveaux de richesse monétaire de différents individus. A partir du critère de Hicks-Kaldor, nous allons, dans le chapitre suivant présenter les principales

méthodes utilisées pour la mesure du bénéfice, l'approche du capital humain, l'approche par la disposition à payer et l'approche par les préférences révélées.

### **III.3.4.3. La mesure du bénéfice**

#### **III.3.4.3.1. L'approche du capital humain**

La définition et la mise en œuvre de l'ACH a été décrite dans le chapitre portant sur la valorisation des coûts liés à la sphère productive (*Cf.* chapitre II.1.3.4.2.1). Cette approche peut également être utilisée dans le cadre de l'ACB et repose sur le principe que le bénéfice peut être mesuré en tant que résultat de la production améliorée ou détériorée par le programme de santé (21). Nous allons développer dans ce paragraphe, l'ACH dans le contexte particulier de l'économie du bien-être qui sous-tend l'ACB (107). Dans les années 70, Mishan montre que l'ACH présente une vision étroite des conséquences d'un projet sur le bien-être qui se limite aux effets de la productivité du travail (101). Cette vision ne correspond pas au principe d'économie du bien-être, car l'ACH ne prend pas en considération le principe de compensation monétaire pour les individus qui seraient perdants lors de la mise en place du programme (101).

Les approches par préférences déclarées et révélées adoptent les principes de l'économie du bien-être et vous sont présentées dans les deux chapitres suivants.

#### **III.3.4.3.2. L'approche par les préférences déclarées ou évaluation**

##### **contingente**

L'évaluation contingente s'est développée dans les années 1960 et est devenue obligatoire aux Etats-Unis en 1980 pour l'évaluation économique des conséquences des programmes environnementaux.

Cette approche se base sur les préférences déclarées par les individus dans le cadre d'un marché hypothétique. Le marché concernant les nouveaux programmes de santé est par définition inexistant, c'est pourquoi il est nécessaire de simuler ce marché qui concerne des biens non marchands (i.e. programme de santé) dont on essaie d'estimer la valeur en liaison avec les coûts afin d'aider le décideur à allouer des ressources collectives. Elle utilise des méthodes d'enquête pour présenter aux personnes interrogées des scénarios hypothétiques concernant le programme à évaluer. Les usagers sont interrogés sur le maximum qu'ils seraient prêts à payer, ou sur les autres bien qu'ils seraient prêt à sacrifier, pour obtenir les bénéfices d'un programme qui serait disponible sur le marché hypothétique. C'est ce que l'on appelle la DAP maximale. La question centrale de l'évaluation contingente est alors « Combien êtes-vous disposé à payer pour bénéficier de ce programme de santé ? ».

L'évaluation contingente porte alors sur la somme d'argent qu'un individu est prêt à dépenser pour bénéficier d'un progrès thérapeutique, soit sur la somme minimale qu'un individu désire recevoir pour que son bien-être soit identique à celui qu'aurait pu être le sien si le progrès thérapeutique avait effectivement vu le jour.

Selon Schelling et Mishan, un projet permettant la sauvegarde de vies humaines engendre des bénéfices pour certains individus, alors qu'il engendre des coûts pour d'autres (100) (101). Par exemple, dans le domaine du transport, un projet qui améliore la sécurité (i.e. limitation de vitesse) permet de sauver des vies, mais il engendre aussi des coûts en termes de temps et/ou d'inconfort tout en réduisant la consommation de carburants. La valeur accordée à ces deux composantes est toujours relative, de sorte qu'elle représente le coût d'opportunité de renoncer à une option alternative. Les ressources limitées auxquelles font face les individus poussent ces derniers à dégager un coût d'opportunité entre la richesse et la prolongation de leur vie. L'individu dégage alors de ses préférences une valeur implicite pour la prolongation de sa vie en termes de richesse sacrifiée.

L'évaluation contingente repose sur le critère de compensation de Hicks-Kaldor (105) qui implique qu'une action de santé sera préférée à la situation initiale si les gagnants à la suite de cette action sont en mesure, au moins théoriquement, de dédommager les perdants tout en demeurant bénéficiaires. Toutefois, dans le domaine de la santé, la mesure du consentement à payer des individus n'est pas un exercice simple.

- **La disposition à payer ou « Willingness to pay »**

Il existe deux concepts de mesure du bénéfice avec l'évaluation contingente, qui sont les concepts de variation compensatoire et équivalente (21) (108).

Le concept de la variation compensatoire s'évalue à partir du niveau de bien-être initial et mesure la DAP. Il correspond à la somme d'argent qui doit être versée par le consommateur ou reçue par lui après l'introduction d'une nouvelle stratégie de santé, pour qu'il puisse retrouver le niveau de bien-être qui aurait été le sien si celui-ci n'avait pas été mis sur le marché. Elle mesure la somme maximale que le consommateur est disposé à payer pour bénéficier du programme thérapeutique, lorsqu'il y a amélioration du service rendu, ou le montant minimal des indemnités qu'il exige, s'il estime que la prise en charge du programme thérapeutique par la collectivité équivaut à un gaspillage des deniers publics, l'insuffisance du service médical rendu ne justifiant pas l'admission au remboursement (21) (108).

Le concept de variation équivalente s'évalue à partir du niveau de bien-être anticipé et mesure la disposition à recevoir (DAR). Il est défini comme étant la somme que le consommateur est disposé à accepter ou à verser lorsque l'autorisation de mise sur le marché ou l'admission au remboursement n'est pas accordée pour accéder au niveau de bien-être qui aurait pu être le sien si ces autorisations administratives avaient été données. Elle mesure dans le premier cas, l'indemnité minimale qu'il faut lui verser pour lui avoir interdit d'accéder au programme, et dans le second cas, le montant maximal des prélèvements auxquels il pourrait consentir pour



être sûr que les produits dangereux ne puissent pas être diffusés. On parle ici de disposition à recevoir (DAR) (21) (108).

Dans le champ de la santé, la DAR est moins utilisée que la DAP, mais l'est plus dans le domaine de l'environnement (109).

L'avantage de la DAP est qu'elle ne concerne pas seulement les effets de santé, au contraire de l'ACE et l'ACU, mais elle prend en compte d'autres effets non mesurables n'appartenant pas forcément au domaine des soins de santé. Pour les soins de santé il existe trois types de biens: les biens d'usage, les biens d'options et les biens de non-usage. Les biens d'usage concernent les malades ou les utilisateurs directs du programme de santé. Les biens d'options concernent les usagers du système de soins qui pourront consommer ces biens dans le futur. Les biens de non-usage sont des biens consommés par d'autres individus que celui interrogé mais qui peuvent engendrer une satisfaction pour l'individu interrogé (i.e. prévention de maladies contagieuses) (110).

#### **III.3.4.3.3. L'approche par les préférences révélées**

L'approche par les préférences révélées, consiste à mesurer le bénéfice à partir de l'observation directe des comportements des individus. Pour cela il existe deux méthodes, la méthode des coûts de trajets et la méthode des prix hédoniques. La méthode des coûts de trajets consiste à calculer l'ensemble des dépenses réalisées par un foyer pour se déplacer afin de bénéficier d'un lieu d'agrément. Elle est surtout utilisée dans le domaine de l'environnement et est peu appliquée dans le domaine de la santé (111). C'est pourquoi nous allons nous attacher à expliciter la méthode des prix hédoniques qui consiste à évaluer le prix de la vie humaine en fonction de la relation existante entre certains risques sur la santé, liés à un travail dangereux et les niveaux de salaires que les individus sont en capacités d'exiger pour accepter ce travail (112) (113).

Cette approche est en cohérence avec la théorie du bien-être car elle est fondée sur les préférences individuelles concernant l'échange d'une augmentation ou d'une diminution d'un risque de santé (i.e. risque d'un accident de travail), contre une augmentation ou une diminution de revenu. Le revenu va représenter ici tous les autres biens et services que la personne pourrait consommer (113).

Nous sommes ici face à des choix réels fait par des consommateurs et non face à des scénarios ou des préférences hypothétiques comme c'est le cas dans la méthode d'évaluation contingente. Cependant les valeurs estimées varient beaucoup et les estimations semblent liées au contexte, et particulièrement au système de santé propre à chaque pays.

Comme la méthode des préférences déclarées est basée sur des données observées, de nombreux facteurs de confusion peuvent entrer dans la relation entre le salaire et le risque de santé. Puis les arbitrages observés entre le risque et le revenu peuvent ne pas correspondre aux choix rationnels supposés par les économistes à cause de nombreuses imperfections sur les marchés du travail et de la perception limitée qu'ont les individus des risques professionnels.

#### III.3.4.4. Interprétation de l'analyse coût-bénéfice

L'ACB a pour rôle de comparer les flux futurs actualisés de bénéfices différentiels et de coûts différentiels du programme. Le résultat de l'ACB sera alors la différence entre ces deux flux qui est communément appelée le Bénéfice Net Social (BNS) (21).

Le BNS se calcul selon la formule suivante :

$$BSN_i = \sum_{t=1}^n \frac{b_i(t) - c_i(t)}{(1+r)^{t-1}}$$

$BSN_i$	= Bénéfice Social Net du projet $i$ (actualisé)
$b_i t$	= Bénéfices du projet $i$ en termes monétaire de l'année $t$
$c_i t$	= Coûts en termes monétaires du projet $i$ de l'année $t$
$\frac{1}{1+r}$	= Coefficient d'actualisation au taux d'actualisation annuel $r$
$n$	= Durée du projet

L'ACB répond à la question de savoir si les bénéfices du programme (en termes monétaire) excèdent ses coûts. Un BNS positif indique alors que le programme vaut la peine d'être mis en place (21). Le BNS correspond à la procédure d'agrégation appelée agrégation absolue qui consiste à choisir le gain le plus élevé.

Une autre procédure d'agrégation appelée agrégation relative consiste à préférer la stratégie pour laquelle le quotient du ratio coût/bénéfice est le plus petit. Cette procédure d'agrégation est considérée comme controversée, car l'affectation des items retenus au numérateur ou au dénominateur peut facilement modifier le ratio (114).

#### **III.3.4.5. Intérêts et limites de l'analyse coût-bénéfice.**

L'analyse coût-bénéfice est en théorie la plus puissante des techniques d'évaluation économique car elle répond directement à des questions d'efficacité allocative, contrairement aux autres techniques.

Elle a une portée plus large que l'ACE ou l'ACU dans la mesure où elle ne se limite pas à la comparaison de programmes dans le secteur de la santé. Elle peut être utilisée pour l'aide à l'allocation des ressources, soit à l'intérieur d'un secteur de l'économie, soit entre différents secteurs (115).

L'ACB permet également de tenir compte des conséquences du programme de santé sur les autres personnes que le patient lui-même. Ces conséquences sont connues sous le terme d'externalités. En effet, l'ACB permet de quantifier ces externalités en utilisant les techniques de DAP. Par exemple, la DAP totale de la collectivité pour un nouveau médicament contre le SIDA est la somme de la valeur que ce médicament représente directement pour les patients et de celle que les autres individus de la collectivité (i.e. les non-malades) lui reconnaissent (21) (116).

Malgré ces avantages évidents, l'ACB présente des limites, dont la plus grande correspond à la mesure du bénéfice.

Les méthodes de mesures du bénéfice et surtout les méthodes relevant de l'évaluation contingente visent à obtenir des estimations précises et non biaisées de la DAP. Poser ce type de question est très complexe. Dans ce cadre, il existe deux types de questions, les questions ouvertes et fermées. Les questions ouvertes consistent à demander à la personne interrogée le maximum qu'elle serait prête à payer pour obtenir quelque chose. Ce type de question représente un effort cognitif difficile pour la plupart des personnes interrogées. Cette méthode permet d'avoir des estimations non biaisées de la DAP car la personne interrogée n'est pas influencée. Néanmoins, cette méthode est imprécise, car elle fournit des réponses dispersées, des non-réponses ou des réponses contestataires (117). Les questions fermées consistent en deux méthodes générales : les jeux d'enchères qui permettent de trouver les valeurs maximales individuelles et les enquêtes de groupe type « à prendre ou à laisser » (21). Les jeux d'enchères consistent à proposer aux personnes interrogées des enchères supérieures ou inférieures en fonction de leurs réponses. Par exemple, si l'individu dit « oui » à une enchère de 50,00 €, on lui proposera un montant supérieur et s'il dit « non », on lui proposera un montant inférieur. Cette technique présente l'avantage d'améliorer la précision de l'estimation du maximum de DAP mais elle peut introduire un biais qui serait lié au contexte. La réponse des personnes interrogées est influencée par la première enchère présentée. Dans la méthode « à prendre ou à laisser », on pose aux personnes interrogées une seule question (« à prendre ou à laisser »). Par exemple, la question pourrait être : « Seriez-vous prêt à payer une taxe supplémentaire de 50,00 € pour ce programme, oui ou non ? ». Le montant monétaire proposé à chacun est choisi au hasard à partir d'une liste de montant. La difficulté de cette approche réside dans le choix des montants à proposer. De plus un échantillon important est nécessaire pour obtenir une information précise.

Une autre difficulté concernant l'évaluation contingente est de rendre le scénario réaliste pour la personne interrogée. La plupart des consommateurs n'est pas habitué à acheter l'accès à un programme de santé au niveau individuel. Cette forme de scénario semble plus adaptée aux pays où le système de santé est privé (e.g. USA), où le consommateur est habitué à payer ses soins plus directement, qu'aux autres pays où le système de soins est financé par des impôts ou des cotisations sociales (e.g. France, Royaume Unis).

Dans la mesure où la question est posée dans le cadre d'un marché fictif, on peut se demander si le consommateur paierait réellement la DAP maximale qu'il déclare.

Les évaluations médico-économiques globales telles que l'ACE, l'ACU ou l'ACB, ne permettent pas d'évaluer l'impact financier sur les dépenses de santé qu'aurait l'introduction d'un programme de santé. L'analyse d'impact budgétaire dont les principes et méthodes sont présentés ci-dessous va permettre de pallier cette limite.

### **III.3.5.L'analyse d'impact budgétaire**

Depuis les années 1990, dans de nombreux pays, l'Analyse d'Impact Budgétaire (AIB) a pris une part de plus en plus importante dans la prise de décision en santé. En France, l'AIB a pris son essor en 2008 avec la publication d'un guide méthodologique par le Collège des Economistes de la Santé pour la mise en place d'une AIB (118). Cette volonté a été renforcée par la circulaire 2013 de la DGOS, rendant obligatoire l'AIB dans les Projets de Recherches Médico-Economique (PRME)<sup>5</sup>.

---

<sup>5</sup> CIRCULAIRE N° DGOS/PF4/2013/105 du 18 mars 2013 relative au programme hospitalier de recherche clinique, au programme de recherche médico-économique, au programme de recherche sur la performance du système de soins, au programme de recherche infirmière et paramédicale, au programme de recherche translationnelle, pour l'année 2013  
NOR : AFSH1307227C

L'analyse d'impact budgétaire (AIB) est destinée à prévoir et à comprendre l'impact financier possible de l'introduction dans le système de santé d'une nouvelle stratégie thérapeutique. Elle se réalise par la mise en place d'analyses comparatives des coûts et d'analyses de scénarios qui incluent ou non la nouvelle stratégie thérapeutique.

L'AIB a pour objectif de répondre à une question d'accessibilité financière (« affordability ») d'une stratégie thérapeutique. Dans le cadre de la mise en œuvre de cette dernière, elle mesure l'incidence financière sur le budget du payeur. Cette analyse s'inscrit dans une logique de maximisation de l'utilité des programmes de santé dans un contexte de contrainte budgétaire en prenant en compte l'enveloppe budgétaire disponible. L'AIB poursuit deux objectifs, à savoir (119) :

- estimer les conséquences de l'introduction d'une nouvelle stratégie sur le budget du payeur,
- s'assurer que le payeur possède les capacités de financement de la nouvelle prise en charge, et le cas échéant, qu'il puisse prévoir et planifier les moyens de financement nécessaires.

### **III.3.5.1. Méthodologie de l'Analyse d'Impact Budgétaire**

La méthodologie de l'AIB est en cours de développement. D'après les travaux des membres de l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) (119), le point de vue à partir duquel l'impact budgétaire est évalué et l'horizon temporel de l'étude doivent être précisés. Pour un problème de santé spécifique, l'AIB doit être réalisée en utilisant les données épidémiologiques, cliniques et économiques.

A cela doit s'ajouter une description de la répartition des différents traitements existants.

Puis, l'AIB doit tenir compte de tous les patients éligibles au nouveau traitement, y compris les patients non préalablement traités qui peuvent désormais l'être. Enfin, l'analyse doit

prendre en compte l'impact budgétaire des différents scénarios sur la façon dont la répartition actuelle des stratégies de traitement change lorsque la nouvelle stratégie thérapeutique devient disponible.

En complément, de la même manière que pour l'EME où des analyses de sensibilité sont réalisées, une série d'analyse de scénarios doit être réalisée dans le cadre de l'AIB.

Ce groupe de travail privilégie l'utilisation des données publiées extrapolables dans le contexte local ou national dans lequel l'impact budgétaire est analysé. En revanche, les données provenant d'avis d'experts peuvent être également utilisées à un second niveau.

### **III.3.5.2. Complémentarité entre l'analyse coût-avantage et l'analyse d'impact budgétaire**

Bien que l'AIB et les analyses coût-avantage (i.e. ACE, ACU) se rejoignent sur le volume des ressources utilisées, les coûts unitaires, la nature des coûts évités, soit en raison de la substitution du nouveau traitement à un traitement existant, soit en raison d'un meilleur état de santé des patients, elles présentent des différences importantes (118).

L'AIB est toujours menée d'un point de vue d'une entité budgétaire bien défini (e.g. le payeur), alors que l'ACE est souvent mené du point de vue de la société tout entière.

L'ACE évalue l'efficacité économique d'une intervention de santé, alors que l'AIB aborde les changements attendus au niveau des dépenses pour le système de santé, pour chaque période après la décision de remboursement de l'intervention innovante.

L'évaluation économique se base sur des valeurs seuils acceptables à ne pas franchir pour l'introduction d'une nouvelle stratégie tandis que l'AIB cherche à déterminer les impacts budgétaires relatifs à l'introduction d'une innovation.

Dans cette logique, l'AIB est une méthode complémentaire à l'évaluation économique (120).

En effet ces deux méthodes répondent à des questions différentes : l'évaluation économique

cherche à estimer l'efficacité d'une stratégie tandis que l'AIB cherche à évaluer les conséquences financières pour un système de santé.

L'AIB est une partie essentielle de toute évaluation économique globale d'une intervention en santé et est de plus en plus demandée par les autorités compétentes en matière de remboursement de soins de santé. Pour chaque stratégie innovante identifiée comme efficace par l'évaluation coût-efficacité, une AIB doit être réalisée pour estimer l'impact de sa mise en œuvre éventuelle sur le budget du payeur (119). L'AIB en combinaison avec l'EME joue un rôle crucial dans l'évaluation exhaustive d'une technologie de la santé et peut éclairer les décisions de remboursement (121).

Les différentes évaluations médico-économiques décrites précédemment utilisent des données de coûts et d'effet de santé à un instant précis. Selon l'horizon temporel de l'étude, une actualisation des coûts et des effets de santé pourra être réalisée. Les principes et méthodes de l'actualisation des coûts et des effets de santé sont présentés dans le chapitre suivant.

#### **III.4. ACTUALISATION ET ANNUALISATION DES COÛTS ET DES EFFETS DE SANTE**

Les coûts et les effets de santé futurs doivent être actualisés afin de prendre en compte la préférence pour le présent des individus. Les chapitres suivants s'attachent à définir ce qu'est l'actualisation, le choix du taux d'actualisation et la particularité de l'actualisation des effets de santé.



### III.4.1. Généralités sur l'actualisation

La comparaison des programmes de santé doit être faite à un moment précis dans le temps. Mais, le plus souvent, les coûts et les conséquences des programmes de santé surviennent à des moments différents. Par exemple, la mise en place d'une campagne de vaccination contre la grippe apporte des résultats en santé immédiats alors que les résultats de santé résultant de la mise en place d'un programme de dépistage du cancer du sein apparaîtront de manière tardive dans le temps. De plus, pour un même programme de santé, les coûts et les conséquences peuvent apparaître à des moments différents. C'est le cas par exemple pour les programmes de dépistage du cancer du sein pour lesquels les coûts sont consentis tout de suite, et les effets de santé apparaissent plus tard (21).

En règle générale, on préfère bénéficier d'un avantage immédiat ou supporter les coûts le plus tard possible. Les économistes parlent alors de préférence de temps. Le plus souvent, les individus ont une préférence pour des avantages immédiats, on parle alors de préférence pour le présent. En effet les coûts et avantages futurs sont abstraits, c'est pourquoi la préférence de temps s'appelle également le taux d'intérêt psychologique. Dans le cadre de la prise de décision en santé, on préférera prendre les coûts et les avantages présents (21).

Plusieurs raisons, comme le comportement de l'individu ou la croissance économique, peuvent expliquer le phénomène de préférence pour le présent. Certains individus ayant une vision de la vie à court terme, préfèrent vivre au jour le jour et ne pas penser à l'avenir. Les individus peuvent penser être plus riches plus tard du fait de la croissance économique. Cela implique qu'un euro aujourd'hui a plus de valeur qu'un euro demain car on se place dans l'hypothèse où l'on sera plus riche demain.

Mais préférer des avantages aujourd'hui, ou supporter des coûts plus tard, ne se limite pas aux transactions monétaires et peut se généraliser aux biens non monétaires. Les biens non monétaires peuvent correspondre à l'efficacité ou l'utilité d'un programme de santé. Cela est

très important si l'on compare deux programmes de santé A et B qui ont des effets différés dans le temps. Prenons l'exemple de deux options pour le traitement de l'insuffisance coronarienne (21):

- A : réaliser un pontage coronarien,
- B : réaliser une campagne d'éducation à la santé pour modifier le style de vie.

Dans ce contexte, on peut s'attendre à ce que le programme A procure des bénéfices plus tôt que le programme B. Donc en cas de préférence pour le présent, le programme A sera préféré à B. Ainsi, toute projection d'un coût voire d'un bénéfice à une échéance plus ou moins lointaine doit être actualisée en fonction du temps et d'un taux d'actualisation, en général annuel. Le tableau 2 présente les coûts bruts et actualisés des deux programmes de santé A et B en les distinguant par année.

**Tableau 2 Actualisation des coûts**

Année	Coût du programme A			Coût du programme B		
	Coûts bruts	Coûts ajustés (fin d'année)	Coûts ajustés (début d'année)	Coûts bruts	Coûts ajustés (fin d'année)	Coûts ajustés (début d'année)
1	5	4,76	5	15	14,29	15
2	10	9,07	9,52	10	9,07	9,52
3	15	12,95	13,61	4	3,45	3,63
Total	30	26,79	28,13	29	26,81	28,15

Si l'on compare les coûts bruts (i.e. sans actualisation), le coût du programme B est plus cher que celui de A la première année et moins cher la troisième année. Le coût brut total de A est 30,00 € et celui de B est 29,00 €. On remarque que la majorité des coûts du programme A surviennent plus tard que ceux du programme B.

Une comparaison des programmes A et B actualisée en fonction du temps doit être réalisée en actualisant les coûts futurs donnés par la formule ci-dessous :

$$P = \frac{F_1}{1+r} + \frac{F_2}{1+r^2} + \frac{F_3}{1+r^3} + \dots + \frac{F_n}{1+r^n}$$

Où P désigne la valeur actualisée,  $F_n$  le coût de l'année  $n$  et  $r$  le taux annuel d'actualisation. Nous avons pris pour l'exemple présenté dans le tableau 2 un taux annuel d'actualisation de 5 %, nous verrons dans le chapitre suivant la façon de choisir le taux d'actualisation. Le facteur  $1+r^n$  est appelé facteur d'actualisation.

Les coûts totaux actualisés de A et B sont respectivement de 26,79 € et 26,81 €. Nous avons actualisé les coûts en faisant l'hypothèse que tous les coûts survenaient à la fin de l'année.

Une autre hypothèse consiste à considérer les coûts en début d'année. Dans ce cas, il n'est pas utile d'actualiser les coûts de la première année et l'actualisation des coûts futurs est donnée par la formule suivante :

$$P = F_0 + \frac{F_1}{1+r} + \frac{F_2}{1+r^2}$$

Suivant cette dernière hypothèse, les coûts actualisés sont 28,13 € pour le programme A et 28,15 € pour le programme B.

Ces formules sont facilement applicables aux coûts d'exploitation qui sont souvent exprimés sur une base annuelle. Cela peut présenter des difficultés lorsqu'il s'agit de coûts en capital dont la dépense est généralement effectuée lors de la première année. Cette dépense peut être annualisée, en obtenant un coût annuel équivalent pour la dépense d'investissement grâce à une procédure d'amortissement (21).

Nous avons vu que les coûts des programmes de santé peuvent varier sensiblement selon la prise en compte de coûts bruts ou actualisés. La variation des coûts dépendra également du taux d'actualisation choisi. Le taux d'actualisation reflète le jugement de la valeur de la

société sur l'équité entre génération, la société renonce à des avantages aujourd'hui au bénéfice des générations futures. Le choix de ce taux est défini dans le chapitre suivant.

### **III.4.2.Choix du taux d'actualisation**

Le taux d'actualisation peut être le reflet du taux de rentabilité réel pour la société (approche sociale du coût d'opportunité) ou du taux d'intérêt psychologique pour la société.

La théorie du taux de rentabilité réel pour la société est fondée sur l'idée que les investissements publics peuvent se substituer à des investissements ou des consommations privées (21).

La théorie du taux d'intérêt psychologique de la société mesure la volonté collective de renoncer à une consommation aujourd'hui afin d'avoir une consommation plus grande demain. On considère que le taux d'intérêt d'un investissement sans risque, comme un emprunt d'état à long terme, représente la volonté pour l'investisseur individuel de renoncer au présent pour le futur. C'est le taux d'intérêt psychologique individuel. Si on fait l'hypothèse que le taux d'intérêt psychologique de la société représente l'agrégation des taux d'intérêt psychologiques individuels, le taux d'intérêt psychologique de la société est donné par le taux de rentabilité des emprunts d'états à long terme. La théorie du taux d'intérêt psychologique de la société a servi de base à une autre approche, celle du prix fictif du capital. Le flux des coûts du programme est transformé en flux de pertes de consommation auxquels on a renoncé. Le flux des avantages du programme est transformé en flux de gains de consommations correspondants. L'estimation du coût d'opportunité d'un programme public, en termes de renoncement à des activités privées, est alors égale à la valeur actualisée de la consommation perdue (21).

Pour les pays qui affichent un taux d'actualisation, le taux conseillé est utilisé pour tous les projets du secteur public, sinon, il faut s'appuyer sur les taux retrouvés dans la littérature. Le

taux le plus utilisé dans la littérature, est un taux d'actualisation de 5 %. De ce fait, ce taux est devenu la convention dans les études médico-économiques. L'avantage d'utiliser ce taux est qu'il permet la comparabilité entre les études. Mais cette convention peut ne pas être le reflet des préférences de la société ou des individus (122).

Certains pays comme le Royaume-Uni ou les Etats-Unis affichent un taux d'actualisation. Au Royaume-Uni, le taux d'actualisation repose sur l'approche sociale du coût d'opportunité. Ce taux résulte d'un jugement de valeur de la société sur l'équité entre génération. Il reflète le renoncement de la collectivité à des avantages aujourd'hui, au bénéfice des générations futures. Aux Etats-Unis, le « Public Health Service Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine » a utilisé l'approche fictive du capital pour mesurer le taux d'actualisation. Le taux d'actualisation préconisé est de 3 % (38).

Même si un taux d'actualisation à 5 % reste préconisé pour la comparabilité des études, il est tout de même conseillé :

- De présenter les coûts et les conséquences brutes (i.e. sans actualisation), pour permettre à d'autres de prendre en compte ces données dans des modèles et pour qu'ils puissent mesurer l'implication de l'utilisation de différents taux,
- D'utiliser un taux de 3 ou de 5 % dans l'analyse primaire,
- De réaliser une analyse de sensibilité incluant des taux d'actualisation de 0, 3 et 5 %.

Jusqu'à présent, nous nous sommes attachés à décrire l'actualisation des coûts. Nous allons étudier dans le chapitre suivant la spécificité de l'actualisation des effets de santé.

### **III.4.3. La particularité de l'actualisation des effets de santé**

Bien que la plupart du temps les effets se produisent sur un intervalle de temps court, la question de l'actualisation des effets de santé se pose notamment dans le cadre de programme

de prévention où les effets de santé se produisent dans un intervalle de temps plus long (21). Il existe plusieurs arguments contre ou en faveur de la réalisation d'une actualisation des effets de santé. Ces arguments sont listés dans le tableau 3 (21).

**Tableau 3 Actualisation des effets de santé**

Arguments en faveur de l'actualisation des effets de santé	Arguments contre l'actualisation des effets de santé
En laissant les effets non actualisés tout en actualisant les coûts (ou en actualisant les deux à des taux différents), on peut aboutir à des contradictions	Contrairement à l'actualisation des coûts, il est difficile de concevoir que les individus investissent dans la santé ou spéculent sur des flux de bonne santé en fonction du temps
Ne pas actualiser les effets conduits à des conclusions impossibles. Par exemple, un programme de santé qui rapporterait 1 € par an indéfiniment resterait valable quel que soit le niveau de l'investissement initial	L'actualisation des années de vie gagnées donne moins de poids aux générations futures (sauf si les générations futures disposent de meilleures technologies de santé)
Les individus peuvent consentir aujourd'hui des pertes de santé ou de biens et services, en échange d'une bonne santé future (et inversement)	Selon certaines études, les individus actualisent la santé à un taux différent des bénéfices monétaires
Le fait de ne pas actualiser peut amener à différer une décision indéfiniment pour la génération à l'étude ou pour les suivantes	
Ne pas traiter les projets de santé de la même façon que les autres projets du secteur public peut mener à des contradictions dans la répartition globale des ressources	

En conclusion, l'ensemble des arguments est en faveur de l'actualisation des effets de santé mais le choix du taux d'actualisation reste encore controversé. Même si un certain nombre d'auteurs préconisent un taux d'actualisation des effets inférieur au taux d'actualisation des coûts, il est actuellement recommandé d'actualiser les coûts et les effets de santé au même taux (123) (124).

### III.5. LA PRISE EN COMPTE DE L'INCERTITUDE

*« La connaissance progresse en intégrant l'incertitude, non en l'exorcisant. »*

*Edgar Morin*

Les résultats des actions de santé sont par essence incertains. L'évaluation économique des actions de santé va donc elle aussi se situer dans un univers incertain, non seulement à cause du risque inhérent aux fluctuations d'échantillonnage (risque statistique), mais aussi à cause du choix subjectif de méthodes spécifiques d'évaluation et des paramètres qui leur sont associés (125).

Chaque estimation contient un certain degré d'incertitude, d'imprécision ou de controverse méthodologique. Les analystes doivent identifier les hypothèses méthodologiques critiquables et les zones d'incertitudes. En outre, ils modifient en général l'analyse d'origine en utilisant des hypothèses ou des estimations différentes de façon à tester la sensibilité des résultats et des conclusions à ces modifications. Si les résultats sont peu sensibles à des modifications importantes, une plus grande confiance sera accordée aux résultats d'origine. Dans le cas contraire, il faudra s'efforcer de réduire l'incertitude et/ou d'améliorer la connaissance des variables stratégiques.

L'incertitude joue un rôle très important dans la prise de décision de l'échelon individuel à l'échelon sociétal. Les gouvernements ont un rôle de « porteur de risque » quand il s'agit de décision d'investissement public (126). L'analyse de l'incertitude doit être considérée dans chaque analyse médico-économique pour trois raisons :

- Dans le cadre de la modélisation, la plupart des modèles incluent des paramètres d'entrée combinés dans la mesure où ils ne sont pas seulement additifs mais aussi multiplicatifs. Dans ce cas, le modèle ne sera pas linéaire.
- L'incertitude peut se traduire par une prise de décision inadaptée qui va imposer des coûts en termes de bénéfices perdus.

- Le changement de politique de santé est une décision coûteuse et le renversement de décision peut être problématique.

La prise en considération de l'incertitude peut être réalisée principalement grâce à la mise en œuvre de deux méthodes : les méthodes déterministes et les méthodes probabilistes qui sont présentées ci-après.

### **III.5.1. Les méthodes déterministes**

L'analyse de sensibilité est la principale méthode utilisée pour tenir compte de l'incertitude dans les évaluations médico-économiques (21). Elle constitue un élément majeur à prendre en considération dans une évaluation économique.

En général cette analyse comporte 3 étapes :

- L'identification des paramètres incertains pour lesquels l'analyse est nécessaire.
- Le choix des intervalles de variations vraisemblables des facteurs incertains.
- L'énoncé des résultats de l'étude fondés sur les combinaisons correspondant aux estimations les moins prudentes.

En principe, toutes les variables peuvent se prêter à une analyse de sensibilité sauf si certaines sont connues avec une certitude absolue. Pour identifier les paramètres incertains, et connaître ceux qui auront le plus d'impact sur le résultat final, on peut utiliser un diagramme de Tornado. Dans ce diagramme en bâton inversé, les paramètres sont listés verticalement et classés du haut vers le bas en fonction de l'impact de chacun d'eux sur le résultat final. Ainsi, les paramètres qui ont le plus d'impact sur le résultat final sont classés en haut du diagramme.

Une fois que les paramètres à inclure dans l'analyse de sensibilité ont été identifiés, il va falloir choisir l'intervalle de variation de ces paramètres. L'intervalle de variation peut être déterminé par une revue de la littérature, des méthodes à dire d'experts ou encore en utilisant



un intervalle de confiance autour de la moyenne. Cependant, dans un grand nombre d'étude, l'intervalle choisi n'est pas justifié et les estimations sont simplement doublées ou divisées par deux.

Pour estimer l'incertitude qui pèse sur les résultats de l'étude, il existe plusieurs types d'analyse de sensibilité.

La forme la plus simple d'analyse de sensibilité déterministe est l'analyse univariée consistant à faire varier une à une les estimations de chaque paramètres afin d'en étudier l'impact sur les résultats.

L'analyse multivariée, plus sophistiquée que la précédente consiste à identifier plusieurs paramètres incertains, chacun pouvant varier dans un intervalle précisé. L'analyse de sensibilité multivariée pourra être réalisée selon deux approches, l'analyse de scénario ou l'analyse de seuil.

L'analyse de scénario qui s'appuie sur plusieurs scénarios représente un sous-ensemble de l'analyse multivariée. Le scénario est composé de l'analyse primaire (la plus vraisemblable), de l'hypothèse la plus pessimiste et la plus optimiste.

En complément, il existe l'analyse de seuil. La valeur critique d'un paramètre ou des paramètres centraux de la décision sont identifiés. L'analyse permet alors de déterminer les combinaisons des paramètres qui entraîneraient un dépassement du seuil.

L'analyse de sensibilité a ses limites (21) (127) :

- L'analyste choisit lui-même les variables et les valeurs qu'il inclut dans l'analyse de sensibilité et peut ainsi introduire un biais de sélection qu'il soit conscient ou non,
- L'interprétation de l'analyse de sensibilité est essentiellement arbitraire, car il n'y a aucune recommandation ni aucun standard sur le niveau de variation de résultat, qui soit acceptable pour que l'analyse puisse être considérée comme « robuste »,

- L'analyse d'un seul paramètre à la fois risque de ne pas prendre en compte les interactions entre paramètres.

Les limites de l'analyse de sensibilité traditionnelle sont à l'origine du développement de l'analyse de sensibilité probabiliste par les méthodes de Monte-Carlo (127).

### **III.5.2. Les méthodes probabilistes ou méthodes de Monte-Carlo**

En 1777, le comte Buffon a décrit une méthode de calcul de  $\pi$  basée sur la réalisation d'expériences répétées. Durant la seconde guerre mondiale, cette méthode a été utilisée sur support informatique dans le cadre de projets secrets américains en vue de la conception de la première bombe atomique. C'est en 1949 que l'article fondateur de la méthode de Monte-Carlo sera publié dans une revue statistique américaine par Metropolis et Ulam (128).

Les méthodes de Monte-Carlo désignent en réalité toute méthode visant à calculer une valeur numérique en utilisant des procédés aléatoires (i.e. techniques probabilistes) à partir de règles algébriques, c'est-à-dire sur la possibilité de générer des suites de nombres, appelées nombres pseudo-aléatoires. Elle désigne une méthode d'approximation, avec l'utilisation du hasard pour résoudre des problèmes centrés sur le calcul de valeur numérique. La réponse à ce problème sera une réponse statistique du type « la valeur recherchée I se trouve très probablement (avec une probabilité = 0,95) dans un intervalle de confiance [I1-I2] », et fournit alors une fourchette d'estimation dans laquelle se trouve la valeur recherchée. La précision de l'estimation sera mesurée par la taille de l'intervalle de confiance (i.e. taille = I2-I1) (21).

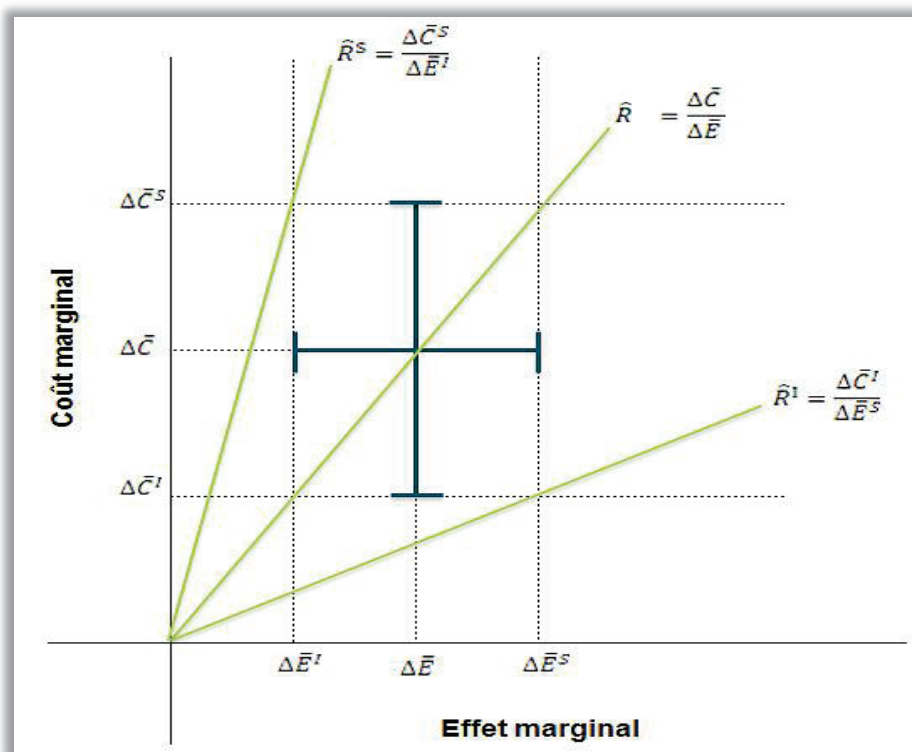
Le rôle des méthodes probabilistes est de représenter l'incertitude des paramètres d'entrée du modèle de décision et de décrire leurs effets sur les paramètres de sortie du modèle (i.e. coûts, effets, coût-efficacité) (129). Les estimateurs du ratio coût-efficacité que sont les ICER posent des problèmes pour l'utilisation des méthodes statistiques standards. Des méthodes

alternatives ont été développées pour estimer l'intervalle de confiance de l'ICER. Ces méthodes correspondent à la méthode de la boîte de confiance, aux ellipses de confiance, à la méthode delta, la méthode de Fieller et à la méthode du bootstrap non paramétrique. Une courbe d'acceptabilité peut également être un support graphique pour la détermination de l'incertitude autour de l'ICER. Ces méthodes sont brièvement détaillées dans les paragraphes ci-dessous.

### III.5.2.1. Méthode de la « Boîte de confiance »

La méthode de la « boîte de confiance » consiste à combiner la variance autour du différentiel de coût moyen et la variance autour du différentiel d'efficacité moyenne. La figure 13, basée sur la représentation du plan coût-efficacité (PCE) par O'Brien et al. montre les résultats d'une évaluation économique prospective hypothétique sur le PCE (130) (60).

**Figure 13 La "Boîte de confiance" sur le plan coût-efficacité**



Le différentiel d'efficacités moyennes en termes d'effets de santé entre les deux stratégies est noté  $\Delta E$  sur l'axe horizontal. Les limites de confiances supérieures et inférieures de  $\Delta E$  ( $\Delta E^s$  et  $\Delta E^i$ ) sont représentées par la barre horizontale « I ». Le différentiel des coûts moyens entre les deux stratégies est montré sur l'axe vertical et est noté  $\Delta C$ . Les limites de confiances supérieures et inférieures de  $\Delta C$  sont notées ( $\Delta C^s$  et  $\Delta C^i$ ) et sont représentées par la barre verticale « I ». Les barres « I » verticales et horizontales se recoupent au point  $(\Delta E, \Delta C)$ , et par conséquent, le segment de droite qui relie ce point d'intersection à l'origine a une pente égale à la valeur estimée de l'ICER.

Selon O'Brien et al., combiner les limites des intervalles de confiance de coûts et d'efficacités séparément donne des limites naturelles supérieure et inférieure sur le ratio :

- Valeur supérieure du ratio : la limite supérieure de la différence de coûts sur la limite inférieure de la différence d'effets ( $\Delta C^s / \Delta E^i$ ),
- Valeur inférieure du ratio : la limite inférieure de la différence de coûts sur la limite supérieure de la différence d'effets ( $\Delta C^i / \Delta E^s$ ).

L'avantage de la méthode de la « boîte de confiance » est qu'il n'est pas nécessaire de disposer de données individuelles d'observation de coûts et d'efficacités dans chacun des bras de traitement. Les limites de cette méthode sont multiples. Il est nécessaire de faire beaucoup d'hypothèses préalables sur le coût et l'efficacité des stratégies comparées, de déterminer un seuil d'acceptabilité pour le ratio coût-efficacité, de faire l'hypothèse d'une corrélation négative entre le coût et l'efficacité. Cette méthode génère également des intervalles de confiance qui sont larges (62).

### III.5.2.2. La méthode Delta (ou séries d'expansion de Taylor)

La méthode de la « boîte de confiance », qui représente l'incertitude comme une boîte sur le PCE peut être trompeuse car, en cas d'indépendance entre les coûts et les effets, la probabilité

d'observer des valeurs extrêmes pour le coût et l'efficacité simultanément peut être très faible (62).

O'Brien et al. ont alors suggérés que les lignes de contour les plus efficaces (i.e. englobant la plus petite superficie) sur le PCE pour lesquels la densité conjointe est constante sont susceptibles d'être de forme elliptique (130). Cependant, au lieu d'essayer d'estimer les limites de confiances par des ellipses, les auteurs ont suggéré que les séries d'approximation de la variance de Taylor d'une fonction de deux variables aléatoires puisse être utilisée pour estimer la variance du ratio. L'avantage de cette méthode est qu'elle tient compte de la covariance entre le numérateur et le dénominateur.

Bien que l'hypothèse d'une distribution normale puisse être justifiée dans le cas d'échantillon de grande taille, cela ne veut pas dire que la distribution du ratio suivra une distribution normale en général. Même si le numérateur et le dénominateur du ratio suivent une distribution normale, la distribution de l'ICER peut ne pas être normale à cause de la probabilité non négligeable que le dénominateur du ratio puisse prendre une valeur nulle.

Augmenter la taille de l'échantillon dans les études peut augmenter la précision de la différence des coûts et des effets estimés et diminuer leur coefficient de variation ainsi que la probabilité associée d'observer une valeur nulle. Il est alors vrai qu'avec des échantillons de grande taille (ou de faible coefficient de variation), la distribution du ratio peut être proche de la normale.

Cependant, un coefficient de variation élevé pour le dénominateur du ratio signifie que la distribution de l'ICER échantillonné est susceptible de ne pas être normale et alors, la méthode de Taylor donnera une estimation faible de la variance (131).

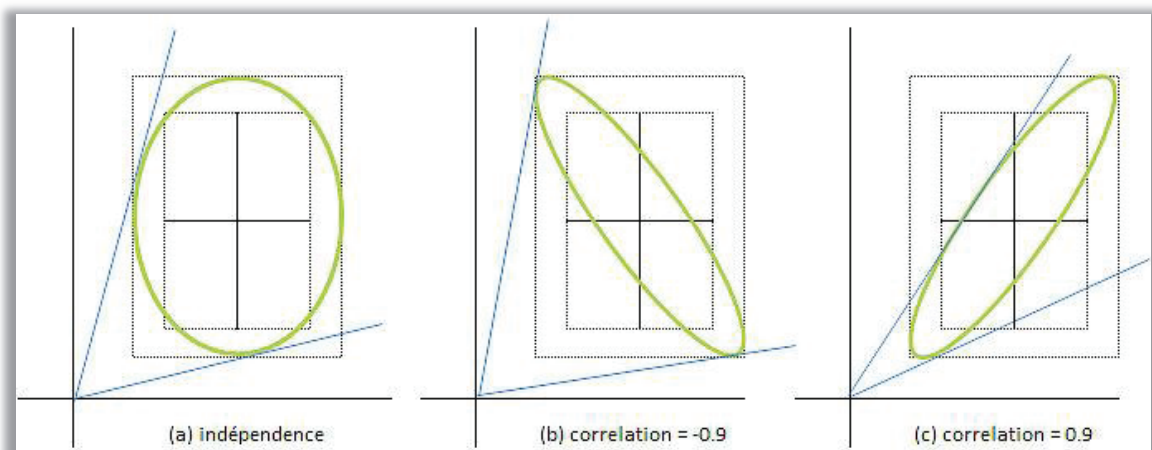
### III.5.2.3. L'ellipse de confiance

L'idée des séries approximatives de Taylor a été rejetée par Van Hout qui soutient l'idée que la fonction de densité conjointe des coûts et des effets peut être de forme elliptique (132). En faisant l'hypothèse que les coûts et les effets suivent une distribution normale conjointe, ils ont dérivé la formule des séries approximatives de Taylor pour cette ellipse. Ils ont proposé qu'une telle ellipse puisse couvrir 95 % de la probabilité intégrée et donner une surface de confiance analogue de l'intervalle de confiance. Une approximation de l'intervalle de confiance à 95 % est donnée par les rayons à partir de l'origine du PCE qui sont tangents à l'ellipse (21).

L'avantage de cette méthode par rapport à la méthode de la « boîte de confiance » est qu'elle permet l'intégration de la covariance entre le numérateur et le dénominateur, pour le calcul de l'incertitude autour de l'ICER.

La figure 14 montre les ellipses de confiances à 95 % en cas *a)* d'indépendance, *b)* de corrélation négative entre le numérateur et le dénominateur de l'ICER de  $-0,9$  et *c)* de corrélation positive entre le numérateur et le dénominateur de  $0,9$ .

**Figure 14 Les ellipses de confiance**



Ces figures montrent la différence dans la largeur de l'intervalle de confiance de l'ICER en faisant varier le niveau de covariance entre le numérateur et le dénominateur. Les figures

montrent également que l'ellipse de confiance est contenue dans la « boîte de confiance ». Cependant, l'ellipse de confiance à 95 % n'est pas contenue dans la boîte de confiance définie par les deux intervalles de confiance à 90 % sur les différences de coûts et d'effets (133). Ces intervalles et la boîte de confiance à 90 % sont également présentés dans la figure. Il s'avère qu'il n'y a pas de relation directe entre l'ellipse et la boîte.

#### **III.5.2.4. La méthode de Fieller**

Les méthodes de calcul de la pente de la tangente de l'ellipse de confiance à 95 % donnent seulement une approximation de l'intervalle de confiance de l'ICER. Cela est expliqué par la zone entre les rayons qui couvre plus de 95 % de la fonction de densité conjointe.

Les propriétés statistiques de l'ICER et les méthodes pour calculer les intervalles de confiance des ratios ont été décrites par Fieller et al. en 1932 pour les essais biologiques. Cette approche a ensuite été préconisée pour le calcul des intervalles de confiance de l'ICER par Chaudhary et Stearns et par Willan et O'Brien (134) (135).

L'avantage de cette méthode par rapport à la méthode des séries approximatives de Taylor est qu'elle prend en compte les erreurs potentielles de la distribution de l'estimateur du ratio qui peut ne pas être symétriquement positionnée autour du point estimé. La méthode fait l'hypothèse que le numérateur et le dénominateur du ratio suivent une fonction de distribution normale conjointe.

La méthode de Fieller donne une solution exacte au sujet de l'hypothèse de normalité conjointe. Mais cette hypothèse peut rester difficile à justifier pour des échantillons de petite taille. En particulier, le coût des soins de santé suit souvent une distribution qui n'est pas normale et peut causer des problèmes pour les hypothèses de normalité.

### III.5.2.5. La méthode du bootstrap non-paramétrique

La méthode du bootstrap a été développée dans la fin des années 1970 par Efron et a été préconisé par certains auteurs tels que Mullahy et O'Brien pour calculer les limites de confiances autour de l'ICER (136) (130) (137). La méthode du bootstrap permet d'estimer la distribution échantillonnée d'une variable à travers un grand nombre de simulations. Elle est basée sur la méthode de l'échantillonnage avec remplacement à partir de données originales. L'intervalle de confiance peut être construit en utilisant cette estimation empirique de la distribution échantillonnée. L'avantage du bootstrap est qu'il ne se base pas sur l'hypothèse d'une distribution paramétrique (61).

Supposons une distribution à partir de laquelle un échantillon aléatoire  $x$  de  $n$  observations indépendantes est prélevé et pour laquelle la variable d'intérêt  $s_x$  est calculée. La méthode du bootstrap traite l'échantillon aléatoire observé comme une estimation empirique de probabilité de distribution  $F$  en pondérant chaque observation de  $x$  par la probabilité  $\frac{1}{n}$  (138).

Des échantillons aléatoires successifs de taille  $n$  sont prélevés de  $x$  avec remplacement pour donner le rééchantillonnement par bootstrap. La variable d'intérêt est ensuite calculée pour chacun de ces échantillons et cette réplication par bootstrap de la variable originale compense l'estimation empirique de la variable de distribution échantillonnée.

La validité de l'approche du bootstrap repose sur deux hypothèses :

- comme la taille de l'échantillon original est proche de celle de la taille de la population, alors la distribution de l'échantillon tend à la distribution de la population,
- comme le nombre de réplication par bootstrap est proche de l'infini alors l'estimation par bootstrap de la distribution échantillonnée de la variable est proche de la vraie distribution échantillonnée (139).



L'estimation par bootstrap de la distribution échantillonnée de l'ICER, doit cependant faire l'objet de précautions particulières car l'ICER est estimé sur la base de 4 variables de deux échantillons (Cf. équation chapitre II.3.2.3). Les données de coûts et d'effets de santé existent pour un échantillon contrôle et un échantillon intervention avec des tailles d'échantillon  $n_C$  et  $n_I$  respectivement. L'estimation de l'incertitude autour de l'ICER va alors impliquer la mise en place d'un processus en trois étapes :

- L'échantillon avec un remplacement  $n_I$  des paires coût/effet du groupe intervention et on utilise cela pour calculer  $C_I^*$  et  $E_I^*$  les estimations par bootstrap de  $C_I$  et  $E_I$  ;
- De la même manière, l'échantillon avec un remplacement  $n_C$  des paires coût/effet du groupe contrôle est utilisé pour calculer les estimations par bootstrap  $C_C^*$  et  $E_C^*$  et pour l'échantillon bootstrap ;
- L'estimation par bootstrap de l'ICER est donné par :

$$R^* = \frac{C_I^* - C_C^*}{E_I^* - E_C^*} = \frac{\Delta C^*}{\Delta E^*}$$

En répétant ce processus à 3 étapes un grand nombre de fois, cela nous donne un vecteur d'estimation de bootstrap qui est la distribution échantillonnée empirique de l'ICER.

Comme le fait de ré-échantillonner ne demande pas de faire d'hypothèses sur la normalité de la distribution échantillonnée, on peut attendre un intervalle de confiance qui a une couverture d'erreur proche de son niveau nominal que ceux obtenus avec des approximations paramétriques. Il existe 3 méthodes principalement utilisées pour estimer l'intervalle de confiance par bootstrap : l'approximation normale, le percentile et la méthode des biais corrigés.

- La méthode de l'approximation normale consiste à prendre l'estimation par bootstrap de l'erreur standard et de faire l'hypothèse que la distribution échantillonnée de l'ICER est normale. L'intervalle de confiance à  $100 - 1 - \alpha$  % est l'inverse de la

distribution cumulative de la fonction normale standard. Cette méthode peut conduire à des erreurs car en cas de distribution échantillonnée non normale, cela ignore la richesse des informations de l'estimation par bootstrap de la distribution échantillonnée (61).

- La méthode Percentile évite le problème de l'hypothèse de normalité en prenant en compte directement la distribution échantillonnée empirique. Le  $100 - \alpha/2$  et le  $100 - 1 - \alpha/2$  valeurs de percentile de la distribution par bootstrap sont utilisées comme limite de confiance supérieure et inférieure de l'ICER. Cette méthode permet d'éviter le calcul de l'erreur standard et est simple à mettre en œuvre. Cependant cette méthode fait l'hypothèse que la réplication par bootstrap de l'ICER est non biaisée, alors qu'il est admis que les estimateurs du ratio sont biaisés et que la réplication par bootstrap amplifie le biais de l'estimation de l'échantillon (140).
- La méthode des biais corrigés : Cette méthode est une modification de la méthode percentile qui vise à ajuster sur les biais et l'asymétrie de la distribution échantillonnée. Elle implique des ajustements des percentiles sélectionnés qui serviront d'intervalle de confiance.

Au-delà des estimations de l'incertitude par les différentes méthodes mathématiques citées ci-dessus, il existe une méthode graphique appelée la courbe d'acceptabilité.

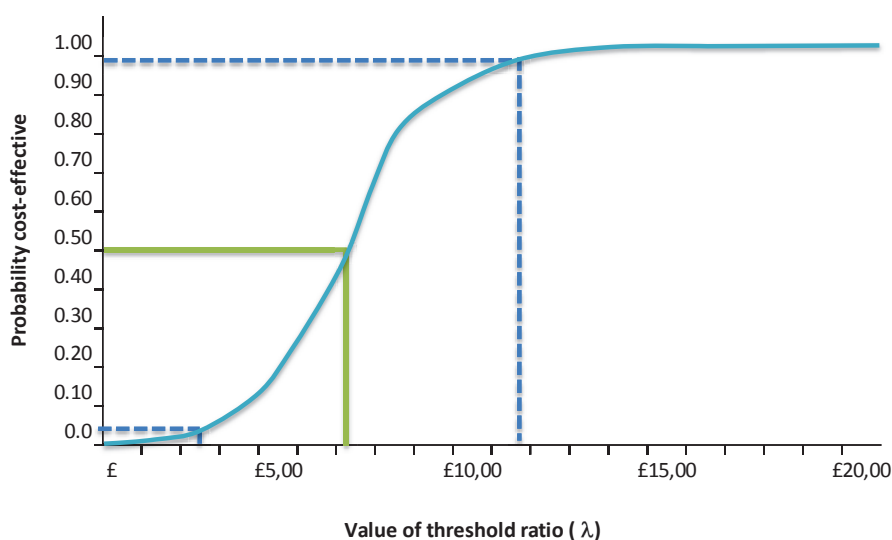
### III.5.2.6. La courbe d'acceptabilité

La courbe d'acceptabilité coût-efficacité aussi rencontrée dans la littérature sous le nom de Cost-Effectiveness Acceptability Curve (CEAC), représente la probabilité qu'une stratégie soit coût-efficace par rapport à la stratégie alternative en fonction de la DAP collective  $\lambda$  que le décideur sera prêt à payer pour une unité d'efficacité supplémentaire (*cf.* Chapitre II.3.2.3). Selon le PCE, les stratégies qui se trouvent dans le quadrant NO ne sont jamais considérées

comme coût-efficace (i.e. stratégie dominée) et si une stratégie se trouve dans le quadrant SE, la stratégie est toujours considérée comme coût-efficace (i.e. stratégie dominante). Les stratégies se trouvant dans les quadrants NE et SO peuvent être ou ne peuvent pas être considérées comme coût-efficace, en fonction de la valeur de  $\lambda$ . Si l'ICER se trouve en dessous de  $\lambda$ , la stratégie pourra être adoptée. Par conséquent, en terme de simulation de Monte-Carlo par la technique du bootstrap sur le PCE, on peut synthétiser l'incertitude en considérant combien de simulations se trouvent en dessous et à droite de la droite ayant une pente égale à  $\lambda$ , amenant à la conclusion que la stratégie est coût-efficace.

La figure 15, montre un exemple d'une CEAC sur un programme de santé concernant le SIDA (129).

**Figure 15 Courbe d'acceptabilité**



Nous pouvons lire sur cette figure, que le nouveau traitement présente 50 % de chance d'être coût-efficace pour une DAP collective égale à 6 000 £. En outre, plus la collectivité est prête à payer pour un niveau d'efficacité supplémentaire, plus le nouveau traitement est avantageux.

Les méthodes considérées à l'heure actuelle comme les plus performantes pour le calcul de l'incertitude autour de l'ICER sont les méthodes de Fieller et du bootstrap. Dans une étude récente, Siani et al. ont démontré que la méthode du bootstrap présentait une instabilité

certaine lorsque les moyennes des différences d'effets approchaient de zéro, alors que la méthode de Fieller reste stable dans beaucoup de situation. (141).

### **Synthèse**

Les différentes méthodes d'évaluations médico-économiques définies ci-dessus présentent des similitudes. Dans tous les cas, il est nécessaire de mesurer les coûts associés à la mise en place du programme de santé, la différence repose alors dans la mesure du résultat. La comparaison du programme à l'étude devra être réalisée par rapport à un programme existant. Une actualisation des coûts et des effets de santé ainsi que la prise en compte de l'incertitude devront être inclus dans les études.

Les évaluations médico-économiques sont souvent complétées par des modélisations qui permettent d'estimer à long terme les conséquences médicales et économiques du programme de santé. Les différentes techniques de modélisation sont présentées dans le chapitre suivant.

## **IV. LES OUTILS DE LA MODELISATION DANS LE DOMAINE DE LA SANTE**

*« Tous les modèles sont faux...certains sont utiles »*

*Georges Box*

L'analyse de décision a été définie comme une approche systématique de la prise de décision en situation d'incertitude (142). Dans le contexte de l'évaluation économique, les modèles de décision analytique utilisent des relations mathématiques pour définir une série de possibles conséquences qui découleraient d'une série d'options alternatives. Sur la base des inputs du modèle, la vraisemblance de chaque conséquence est exprimée en termes de probabilité, et chaque conséquence est exprimée en termes de coût et de résultat. Il est donc possible de calculer les coûts et les résultats attendus de chaque stratégie évaluée. Pour une stratégie donnée, le coût attendu est la somme des coûts de chaque conséquence pondérée par la probabilité de chaque conséquence. Un des éléments clefs des modèles de décision est qu'ils tiennent compte de la variabilité et de l'incertitude associée à toutes les décisions. La façon dont le modèle est construit reflète le fait que les conséquences des stratégies sont variables. Par exemple, des patients apparemment identiques peuvent répondre différemment à une intervention donnée.

### **IV.1. GENERALITES SUR LES MODELES DE DECISION ANALYTIQUE**

En 1980, Weinstein and Fineberg ont défini l'application des principes de l'analyse de décision dans le champ de la santé et l'ont nommé « analyse de décision clinique » (65). L'analyse de décision clinique va permettre de quantifier les risques, les bénéfices, les utilités et quelques fois les coûts, associés aux options de traitement du patient au niveau individuel. Cette méthode a ensuite été adoptée pour structurer et analyser les décisions collectives dans le domaine de la santé, dans le cadre de l'évaluation économique des programmes de santé.

Pour bâtir un modèle, il est nécessaire de maîtriser certains concepts et d'envisager les différentes étapes clés de la construction d'un modèle. Ces concepts et étapes de construction sont présentés dans le chapitre ci-après.

#### **IV.1.1. Les concepts préliminaires**

L'analyse de décision est fondée sur différents concepts qui sont communs à tous les modèles. Ces concepts correspondent aux probabilités, aux valeurs attendues et aux « payoffs » qui sont présentés de manière synthétisés ci-dessous (129).

##### **IV.1.1.1. Les probabilités**

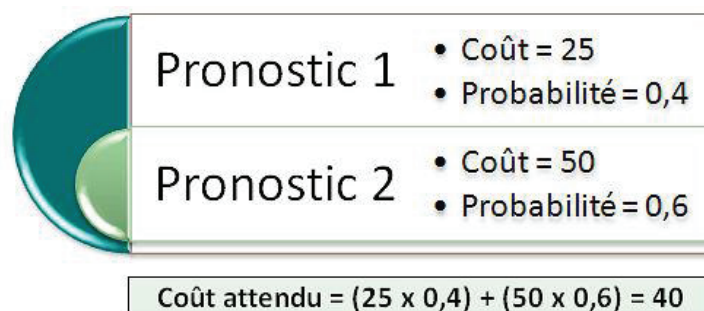
Pour l'analyse de décision, la probabilité est une valeur indiquant le risque de survenue d'un évènement qui se produira ou non dans le futur. Ce concept de probabilité peut finalement être utilisé pour représenter la force de conviction, qui, pour un individu donné, est basé sur ses connaissances et ses expériences antérieures. Cette conceptualisation subjective des probabilités est cohérente avec la philosophie de l'analyse de décision, qui reconnaît que des décisions en santé doivent pouvoir être prises même si les données ne sont pas disponibles pour éclairer ces décisions. Dans ce cadre, le jugement d'expert sera nécessaire pour bâtir le modèle (129). Les probabilités utilisées dans les modèles d'analyse de décision sont les même que celles utilisées en statistiques et correspondent à :

- la probabilité conjointe ( $P(A \text{ et } B)$ ),
- la probabilité conditionnelle ( $P(A|B)$ ),
- l'indépendance ( $P(A \text{ et } B) = P(A) \times P(B)$ ),
- la probabilité conjointe et conditionnelle ( $P(A \text{ et } B) = P(A|B) \times P(B)$ ).

#### IV.1.1.2. Les valeurs attendues

Le concept de valeurs attendues est central dans l'approche analytique de la décision pour identifier en situation d'incertitude une option « préférée » à une ou plusieurs autres options. Si l'option à l'étude se rapporte à un traitement alternatif pour un patient donné, alors la structure du modèle de décision va être le reflet de la variabilité entre les patients au niveau des événements qui peuvent survenir avec chacun des traitements. Dans ce cadre, le modèle va indiquer le nombre de « pronostics » mutuellement exclusifs pour un patient et une option donnés. Pour chaque option donnée, la probabilité de chaque pronostic peut être quantifiée en termes de probabilités, ainsi que leurs implications en termes de coût et de conséquences. La figure 16 présente le calcul des valeurs attendues. Le calcul repose sur le coût de chaque stratégie pondéré par la probabilité de survenue (129).

**Figure 16 Calcul des coûts attendus (expected costs)**



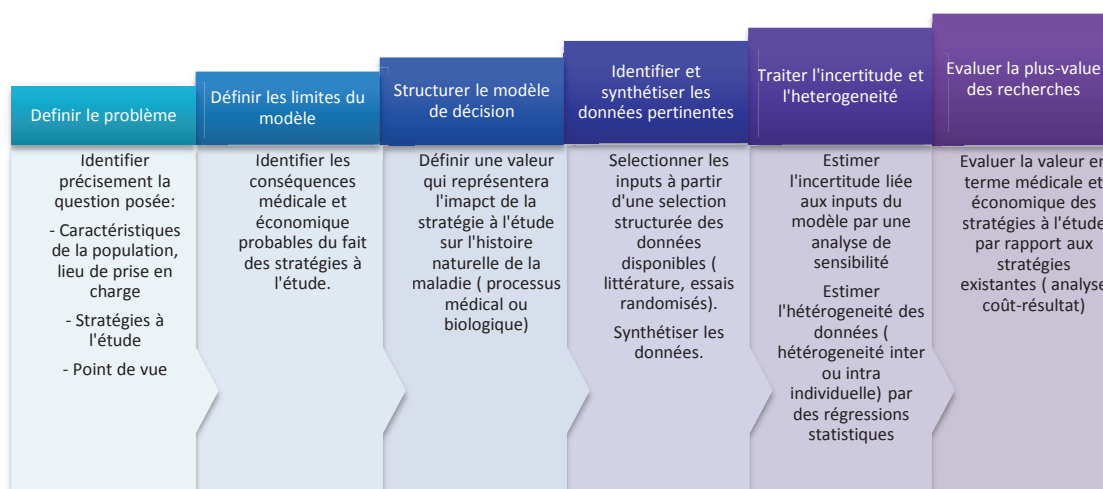
#### IV.1.1.3. Les gains ou « payoffs »

Chaque pronostic ou état de santé peut donner lieu à des coûts et/ou des conséquences médicales qui peuvent alors être qualifiés de « payoffs » (129). Les valeurs attendues de ces mesures sont calculées. Les coûts représentent une forme de payoffs, et concernant les conséquences médicales, d'autres résultats peuvent être défini selon le type d'étude considéré. Si une ACU est envisagé, le payoff sera le QALY et si une ACE est envisagé, le payoff pourrait être par exemple le nombre d'année de vies gagnées.

### IV.1.2. Les différentes étapes de construction d'un modèle analytique

Il existe six étapes cruciales au développement d'un modèle de décision qui a pour objet d'informer sur la prise de décisions politiques (129). Ces étapes sont résumées dans la figure 17 et développées dans le reste du chapitre (129).

**Figure 17** Étape de structuration d'un modèle



#### IV.1.2.1. Définir le problème

Il est nécessaire d'identifier de manière précise la question posée dans l'analyse. Cela suppose de disposer d'une définition de la population à inclure et d'avoir des détails spécifiques des caractéristiques des individus, de la localisation géographique (e.g. UK, NHS) et du lieu de prise en charge (e.g. Hôpitaux) dans lequel les stratégies thérapeutiques seront mises en œuvre. Les stratégies à mettre en œuvre doivent aussi être détaillées, car il peut s'agir d'un programme de santé (e.g. programme de dépistage) ou d'une intervention (e.g. chirurgie) qui peuvent inclure des séquences de traitement avec un début particulier et des règles d'arrêt du traitement. Une autre partie de la définition du problème réside dans le fait de savoir de quel



point de vue est menée l'analyse car cela permet d'explicitier les sources de données qui seront utilisées.

#### **IV.1.2.2. Définir les limites du modèle**

Tous les modèles sont des simplifications de la réalité, ce qui implique qu'il n'est pas possible d'inclure toutes les possibilités pour les stratégies considérées. Des choix doivent être réalisés sur les conséquences probables des stratégies à l'évaluation qui peuvent effectivement être modélisées.

#### **IV.1.2.3. Structurer le modèle de décision**

Étant donné un problème décisionnel et la définition d'un ensemble de limites, des choix doivent être fait concernant la façon de structurer les conséquences possible des différentes stratégies évaluées. La structure du modèle doit être le reflet de l'histoire naturelle de la maladie et de l'impact de stratégies thérapeutiques sur ce processus.

D'une manière générale, la structuration d'un modèle de décision passe par la nécessité de disposer d'une valeur qui représentera le processus clinique ou biologique qui sera le fil conducteur du modèle. Par exemple, l'outil qui nous permettrait de savoir à quel stade de la MA se trouve le patient serait le score au MMSE (143) ou encore la qualité de vie liée à l'état de santé pourrait être un bon outil de mesure de l'impact d'un programme d'éducation thérapeutique.

Il n'existe pas de règle générale sur la façon de construire un modèle de manière appropriée dans une situation donnée. Cependant, certaines caractéristiques de la maladie ou de la stratégie à l'étude susceptible d'influencer les choix doivent être incluses dans le modèle. Ces caractéristiques sont :

- Savoir si c'est une maladie aigue ou chronique. Si c'est une maladie chronique, identifier le nombre d'évènements possibles qui pourraient se produire au cours du temps,
- Savoir si la probabilité de survenue d'un évènement peut changer au cours du temps ou si le risque est stable,
- Savoir si l'efficacité d'une intervention peut être constante au cours du temps ou si elle présente un effet seuil à un certain moment,
- Savoir, si et quand l'intervention est stoppée, si les hypothèses appropriées sur le changement du futur profil de santé ont été réalisés au cours du traitement,
- Savoir si la probabilité de survenue des évènements au cours du temps est dépendant de ce qu'il s'est passé pour le patient dans le passé.

#### **IV.1.2.4. Identifier et synthétiser les données pertinentes**

Le processus d'alimentation d'un modèle implique de réunir toutes les données pertinentes, à partir d'une sélection structurée (i.e. revue de la littérature, données d'essai randomisés), et de synthétiser les données de manière appropriée. Ces données seront des paramètres d'entrée du modèle. Conformément au principe de l'Evidence Based Medicine (EBM) (Sackett et al. 1996), il est nécessaire d'avoir une approche systématique pour identifier les données pertinentes (144). La synthèse des données est un domaine clef de l'évaluation clinique et qui est très important en dehors de l'évaluation économique. Cependant des exigences en matière de synthèse de données pertinentes sont essentielles dans la structuration des modèles de décision analytique pour les évaluations économiques. Ces exigences sont :

- La nécessité d'estimer l'efficacité des interventions malgré l'absence d'essais randomisés. Cela implique l'utilisation de comparaison indirecte<sup>6</sup> et mixte du traitement pour créer un faisceau d'évidence entre les essais,
- La nécessité d'obtenir des probabilités concernant les événements cliniques au cours d'une période de suivi standardisée malgré le fait que le recueil de données cliniques présente cela à travers des périodes de suivi variables,
- La nécessité d'estimer l'efficacité des interventions dans une mesure commune bien que les essais rapportent des mesures variées,
- La nécessité d'évaluer l'hétérogénéité des mesures entre les différents types de patients. Idéalement, cela devrait être réalisé en utilisant les données individuelles de patients, mais la méta-régression peut être utilisée pour synthétiser les données dans certaines situations.

Ces questions centrées sur la synthèse de l'information sont souvent traitées dans un cadre bayésien par les statisticiens (i.e. méta-analyses) et sont de plus en plus utilisées dans les modèles de décision pour les évaluations économiques (145).

#### **IV.1.2.5. Traiter l'incertitude et l'hétérogénéité**

L'incertitude et l'hétérogénéité existent dans toutes les évaluations économiques. C'est un domaine qui s'est développé de manière rapide dans la méthodologie appliquée à l'évaluation économique (129).

---

<sup>6</sup> Les techniques de comparaison indirecte ont pour objectif d'estimer l'effet d'un traitement A par rapport à un traitement B à partir des résultats des essais de A et de B versus un même contrôle (placebo ou traitement actif). Ces techniques réalisent donc une extrapolation se basant sur l'hypothèse que les effets qu'auraient A et B versus contrôle dans les conditions d'un essai « face à face » sont identiques à ceux observés dans les essais à la base de la comparaison indirecte. La comparaison directe consiste à comparer A et B directement dans un essai « face à face »

Il existe des concepts clefs qu'il est nécessaire de maîtriser lorsque l'on parle d'incertitude et d'hétérogénéité. Ces concepts sont les suivants :

- La variabilité : Les patients sont différents les uns des autres en terme, par exemple, d'évènements cliniques et de qualité de vie liée à la santé. Cette variabilité ne peut pas être réduite à travers le recueil de données supplémentaires,
- L'incertitude des paramètres reflète la précision avec laquelle un paramètre d'entrée (input) est estimé (e.g. la probabilité d'un évènement). L'estimation du paramètre d'entrée est souvent fondée sur la base d'informations disponible limitées. A partir de ce principe, l'incertitude peut être réduite grâce à l'obtention de données pertinentes supplémentaires,
- L'incertitude de la décision reflète l'implication de l'incertitude des paramètres dans les résultats du modèle dans la distribution des ratios coût-efficacité par rapport aux stratégies à l'évaluation,
- L'hétérogénéité correspond à la mesure pour laquelle, il est possible d'expliquer la proportion de variabilité entre les patients sur la base d'une ou de plusieurs caractéristiques des patients (correspond à la régression linéaire ou logistique). Il est possible d'estimer les paramètres d'entrée du modèle conditionnellement aux caractéristiques des patients grâce aux appariements, à la stratification ou encore grâce à la randomisation.

Les différentes techniques de prise en compte de l'incertitude par les méthodes déterministes et probabilistes ont été décrites au chapitre II.5 (*Cf.* Chapitre II.5).

#### **IV.1.2.6. Évaluer la plus-value des recherches complémentaires**

L'objet des essais contrôlés randomisés, est de réduire l'incertitude dans la prise de décision en mesurant un ou plusieurs paramètres avec une grande précision. Étant donné les ressources

limitées, il est tout aussi approprié d'utiliser des modèles d'analyse de décision pour évaluer la valeur en terme monétaire des projets de recherche complémentaires en évaluant les approches alternatives dans la prise en charge du patient.

L'analyse de décision pour l'évaluation économique passe par une structuration minutieuse du problème, qui s'appuie sur un arbre de décision. C'est un schéma qui commence avec la décision (par exemple traitement A ou traitement B) et où l'on retrace toutes les trajectoires possibles dans le temps et leur conséquences.

Plusieurs types de modèle existent dont l'arbre de décision, les modèles de Markov, les modèles épidémiologiques ou les modèles d'extrapolation et sont présentés dans les paragraphes suivants.

#### **IV.2. L'ARBRE DECISIONNEL**

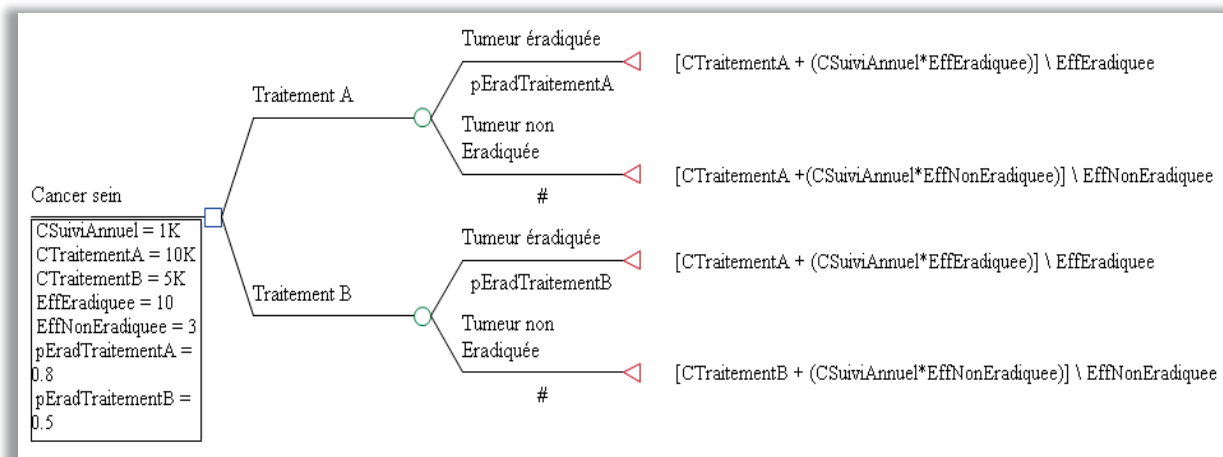
Une stratégie de soins se décompose souvent en une succession d'évènements dont les modalités varient en fonction de la ou des réponse(s) du patient à la stratégie considérée. L'évaluation d'une telle stratégie implique alors de prendre en compte tous les évènements et l'incertitude qui en découle. L'arbre décisionnel est probablement la forme la plus simple de modèle de décision pour évaluer les résultats de différentes stratégies. Les arbres décisionnels vont formaliser les situations intermédiaires. L'arbre représente donc tous les évènements possibles à envisager affectés de leurs probabilités respectives.

L'utilisation de l'arbre de décision présente deux avantages :

- L'analyste peut identifier rapidement les types de données dont il a besoin (e.g. les probabilités, les coûts, les utilités).
- Présenter le problème de cette façon aide à distinguer les données factuelles des jugements de valeur.

Chaque arbre décisionnel débute par un nœud appelé nœud de décision et continue par des embranchements suivi de nœud de chance qui comporte des probabilités et se termine par des nœuds de terminaison. La figure 18 présente un exemple simple d'arbre de décision.

**Figure 18 Exemple d'arbre de décision : cancer du sein**



La figure 18 a été construite à l'aide du logiciel TreeAge® (146). Cet exemple présente deux alternatives de traitement du cancer du sein, le traitement A et le traitement B. L'arbre décisionnel débute avec un nœud de décision ( ■ ) où l'on va choisir d'administrer le traitement A ou le traitement B. Au nœud de décision sont définies les variables à intégrer dans le modèle. Ce modèle intègre sept variables :

CTraitementA = Coût du traitement A qui est égale à 10 000 €

CTraitementB = Coût du traitement B qui est égal à 5 000 €

CSuiviAnnuel = Coût du suivi par année qui est égal à 1 000 € par an

EffEradiquee = Efficacité en terme d'années de vie si la tumeur est éradiquée qui est égale à 10 années

EffNonEradiquee = Efficacité en terme d'années de vie si la tumeur n'est pas éradiquée qui est égale à 3 année

$p_{\text{EradTraitementA}}$  = Probabilité que la tumeur soit éradiquée avec le traitement A qui est égal à 80 % et # qui correspond à  $1-p_{\text{EradTraitementA}}$  qui est égal à 20 %

$P_{\text{EradTraitementB}}$  = Probabilité que la tumeur soit éradiquée avec le traitement B qui est égal à 50 % et # qui correspond à  $1-p_{\text{EradTraitementB}}$  qui est égal à 50 %.

Le nœud de chance ( ● ), représente les conséquences possibles, c'est à dire savoir si la tumeur a été éradiquée ou non et les probabilités associées à celles-ci. Ces probabilités sont mutuellement exclusives et exhaustives ( $\sum \text{probabilités} = 100\%$ ).

Le nœud de terminaison ( ◀ ) termine le scénario et les résultats accordent une valeur à tous les événements de ce scénario. A chaque nœud de terminaison sont associés des « payoffs » qui sont ici les coûts et l'efficacité (i.e. années de vie) correspondant à chaque scénario. Les valeurs attendues sont calculées en additionnant les valeurs des scénarios pondérées par les probabilités de chaque scénario.

Le principal avantage des modèles de décisions analytiques est d'offrir à l'économiste un cadre de travail flexible et adapté. Les données manquantes ou incomplètes pourront être remplacées par des hypothèses ou des avis d'experts (i.e. méthode Delphi). Les hypothèses et les avis d'experts sont des données de nature fragile. Les effets de ces données fragiles devront être testés dans le cadre d'analyses de sensibilité. Le modèle va rassembler des données disparates provenant de plusieurs études et de population différentes. Selon O'Brien, les modèles de décision analytiques peuvent être comparés au « monstre de Frankenstein », car les économistes vont associer des données disparates pour former un monstre (le modèle), en espérant qu'il se conduira de manière prévisible (147).

L'arbre de décision présente des limites. L'horizon temporel est un élément qui peut être complexe à prendre en considération, du fait de la démultiplication des branches et de la

nécessité de disposer de beaucoup d'informations. L'horizon temporel est un facteur important car pour une maladie donnée, le taux de rechute ou de mortalité peut varier au cours du temps. La seconde limite réside dans le fait que l'arbre décisionnel peut vite devenir illisible et difficile à analyser.

Les modèles de Markov vont permettre de pallier les limites des arbres décisionnels.

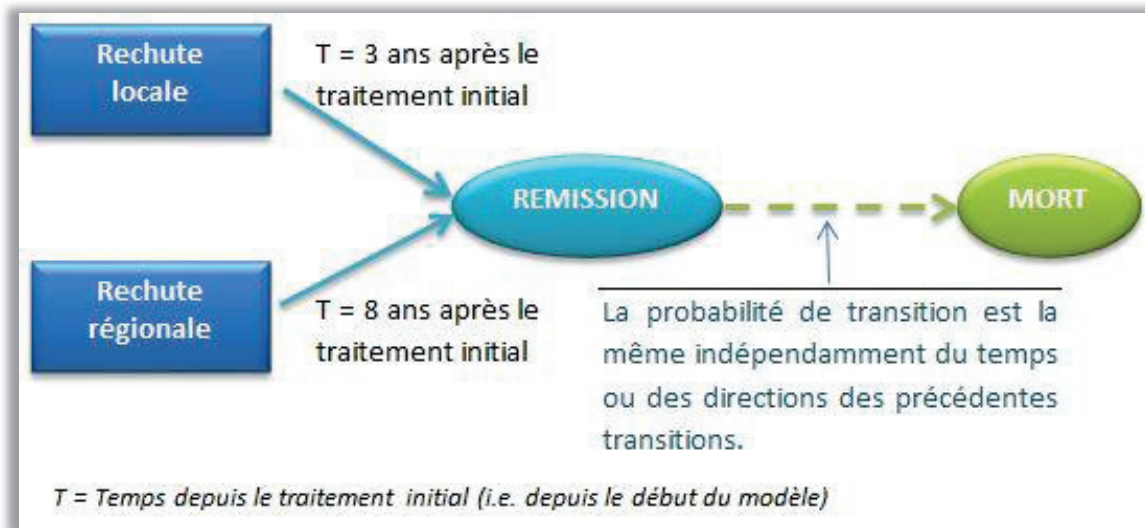
### **IV.3. LES MODELES DE MARKOV**

Nicolaï Markov (1856-1922) est un mathématicien connu pour ses travaux portant sur le calcul des probabilités et plus particulièrement pour la théorie des chaînes et des processus qui portent son nom. Beck et Pauker ont introduit les modèles de Markov dans les processus de pronostic clinique dans les années 1980 (148). Les processus de Markov permettent de modéliser l'évolution dans le temps d'une population à travers des états de santé donnés. La définition des états de santé de la population d'intérêt peut être fondée sur l'histoire naturelle de la maladie qui peut être assimilée à un processus stochastique. Les modèles de Markov sont des processus fondés sur l'hypothèse de Markov et correspondent à une classe particulière des processus stochastiques.

#### **IV.3.1. L'hypothèse de Markov**

Selon l'hypothèse de Markov, un modèle de Markov est un processus qui est sans mémoire. Cette hypothèse signifie qu'une fois qu'un patient a transité d'un état de santé vers un autre, le modèle de Markov n'aura pas de mémoire en ce qui concerne l'état de santé duquel le patient provient ou le temps qu'il a passé dans état de santé.



**Figure 19 Illustration de la propriété de Markov**

La figure 19 schématise le pronostic d'un patient après un traitement pour le cancer. Le patient peut présenter deux formes de rechute du cancer, une rechute locale ou une rechute régionale. Une fois le patient traité pour ces rechutes, les patients vont bouger vers un état de santé qui est la rémission. Une fois dans cet état, tous les patients sont considérés comme homogènes en ce qui concerne l'état de santé duquel ils proviennent (i.e. le type de rechute) ou le temps qu'il a fallu pour passer de l'état de rechute à l'état de rémission après le traitement initial pour le cancer (i.e. 3 ans vs 8 ans). Les probabilités de transition ne dépendent alors ni de la nature de la rechute, ni du temps.

Comme dans le domaine de la santé, il n'est pas toujours possible de respecter l'hypothèse de Markov, il est possible de l'assouplir pour intégrer les caractéristiques de la cohorte dans le modèle. Une méthode pour introduire de la mémoire au modèle est d'ajouter des états supplémentaires. Ces états supplémentaires sont appelés des états « tunnels » qui permettent d'intégrer une dépendance au temps au modèle de Markov. Le principe des états tunnels sont expliqués dans le chapitre concernant les états de santé (Cf. Chapitre IV.3.2.1.3).

Trois types de modèles de Markov sont utilisés dans la prise de décision en santé, ceux dans lesquels les probabilités de transition sont constantes, ceux dans lesquels les probabilités de transition varient avec le temps et les modèles mixtes qui intègrent les deux types de probabilité. La première classe de modèle est la chaîne de Markov. Ce type de modèle est un sous-ensemble de la deuxième classe qui est le processus de Markov, dans lequel les probabilités de transition sont dépendantes du temps (148). Nous allons développer dans les paragraphes suivants, les méthodes de construction des chaînes de Markov ainsi que les différentes méthodes d'évaluation des résultats.

### **IV.3.2. Les chaînes de Markov**

#### **IV.3.2.1. Elaboration d'une chaîne de Markov**

La construction d'une chaîne de Markov se fait en quatre étapes :

- Définition des états de santé,
- Définition du cycle de Markov,
- Définition des probabilités de transition,
- Affectation de coefficients à chaque état de santé.

Ces étapes sont détaillées ci-dessous.

##### **IV.3.2.1.1. Les états de santé**

Dans la modélisation des stratégies de soins, les états du modèle sont représentés par les états de santé définis selon l'histoire naturelle de la maladie. Les états de santé peuvent également être croisés avec des lieux de prise en charge (e.g. institution) ou des niveaux de dépendances. Le modèle se compose d'un nombre fini d'états de santé, et fait l'hypothèse qu'un patient se

trouve à chaque instant dans un des états. Il existe plusieurs types d'état, les états à long terme, les états absorbants, les états temporaires et les états tunnels.

Les états à long termes, sont des états pour lesquels, il est possible de revenir de cycle en cycle. Lorsqu'un patient se trouve dans cet état, il pourra lors du prochain cycle, rester dans ce même état ou migrer vers un autre état (148).

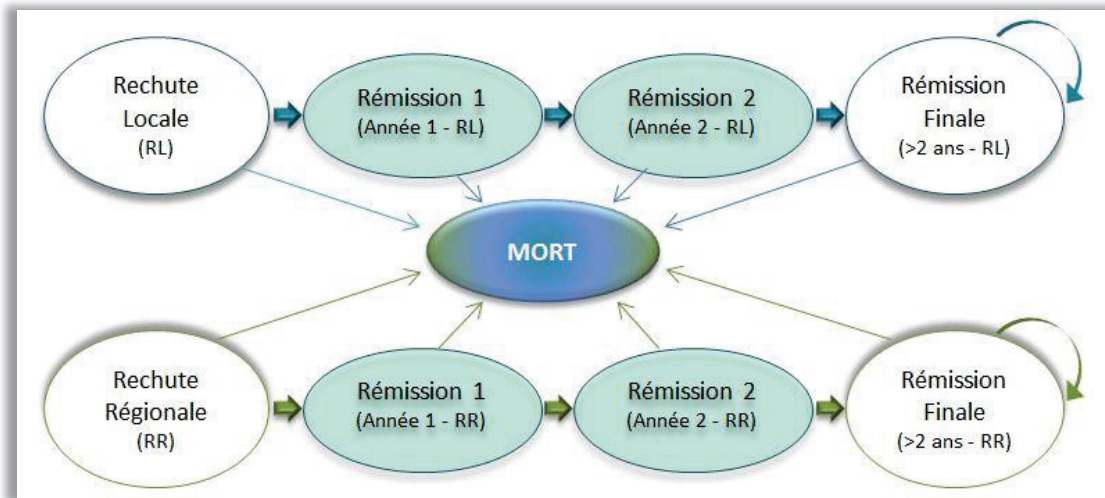
Pour terminer un processus de Markov, il doit y avoir au moins un état que le patient ne peut pas quitter. Cet état est appelé état absorbant car après un nombre suffisant de cycles, la cohorte aura été absorbée par cet état (149). En médecine, un état absorbant peut typiquement être le décès.

Un état temporaire peut être inclus des lors qu'un évènement ayant des effets à court terme est présent dans le modèle. Lorsqu'un patient se trouve dans cet état, au prochain cycle, il pourra migrer vers un autre état mais ne pourra pas rester dans cet état temporaire. La condition pour inclure un état temporaire dans le modèle est que le patient doit au maximum passer un seul cycle dans cet état (149).

Un état tunnel permet d'intégrer une dimension temporelle au modèle. Si l'on reprend l'exemple de la figure 19 et qu'au lieu de n'inclure qu'un seul état « rémission », on en inclut six, cela va permettre au modèle de représenter des futures transitions pour le risque de mort, des coûts et des effets de santé qui pourront alors être différents selon deux facteurs (129):

- Dimension temporelle : suivant le temps de traitement du patient pour la rechute depuis le traitement initial,
- Dimension de nature de la rechute : Si le patient était traité pour une rechute locale ou régionale.

La figure 20, reprend le modèle de la figure 19 en y intégrant des états tunnels.

**Figure 20 Les états tunnels et l'assouplissement de l'hypothèse de Markov**

Le premier de ces facteurs qu'est la dimension temporelle fait référence à une forme de dépendance au temps dans laquelle les transitions futures, les coûts et les effets de santé dépendront du temps qu'un patient est resté en rémission (129). La dépendance au temps est caractérisé par deux états tunnels dans lesquels les patients ne peuvent rester qu'un seul cycle, durant lequel, ils auront des probabilités de transitions, des coûts et des effets de santé différents d'un autre état. Si les patients survivent à tous les états tunnels ils passeront alors à l'état de rémission final. A cet état final sera associé des probabilités de transition, des coûts et des effets de santé qui seront différents de ceux associés aux états tunnel et qui seront constant au cours du temps. Les modèles utilisant des états tunnels pour intégrer la dimension temporelle sont appelés des modèles semi-Markoviens (150).

#### IV.3.2.1.2. Les cycles de Markov

Comme le temps est une variable discrète dans les chaînes de Markov, l'horizon temporel de l'étude est divisé en intervalles  $t_k, t_{k+1}$  de temps qui sont supposés être de même longueur. Les patients de l'échantillon sont observés au temps  $t_k$ . Ces intervalles de temps qui séparent deux états consécutifs sont appelés cycles de Markov (148). Durant chaque cycle, le patient peut passer d'un état à un autre. Il est admis qu'un patient dans un état donné ne peut faire

qu'une seule transition au cours d'un cycle. La durée du cycle choisie doit représenter un intervalle de temps cliniquement pertinent. Pour un modèle qui retrace l'histoire entière d'une vie et au cours de laquelle il n'y a pas beaucoup d'évènement, la durée du cycle peut être égale à un an. D'un autre côté, si la période de temps est courte et que les évènements se produisent plus fréquemment au cours du temps, la durée du cycle doit être plus court, par exemple, un mois voire une semaine. La durée d'un cycle peut aussi être courte si le risque de survenu d'un évènement change rapidement au cours du temps. Un exemple est le risque d'Infarctus du Myocarde (IM) périopératoire, qui suit un IM antérieur, qui diminue jusqu'à une valeur stable au cours de 6 mois. La rapidité de ce changement de risques entraîne une durée de cycle de 1 mois (149).

Bien souvent, le choix de la durée du cycle va dépendre des données de probabilités disponibles. Par exemple, si seulement des données annuelles sont disponibles, il n'y a pas de raison d'utiliser une durée de cycle de 1 mois.

#### IV.3.2.1.3. Les probabilités de transition

La probabilité nette de faire une transition d'un état à un autre est appelé probabilité de transition. La probabilité qu'un patient passe d'un état à un autre est définie par le taux de transition. Ce taux décrit le nombre de fois qu'un évènement s'est produit pour un nombre donné de patient et par unité de temps. Le taux varie de 0 à l'infini. Une probabilité décrit le risque qu'un évènement se produise dans une période de temps donnée. Les probabilités varient de 0 à 1.

Pour un modèle de Markov à  $n$  états, il y aura  $n^2$  probabilités de transition. Dans le cadre d'une chaîne de Markov où les probabilités sont constantes au cours du temps, les probabilités peuvent être représenté par la matrice P ou encore la matrice de transition (148).

Considérons de manière simpliste trois états de santé que sont l'état de « bonne santé », l'état de « malade » et l'état de « mort ». Le tableau 4 représente une matrice de transition qui fournit les probabilités de transition entre chaque état.

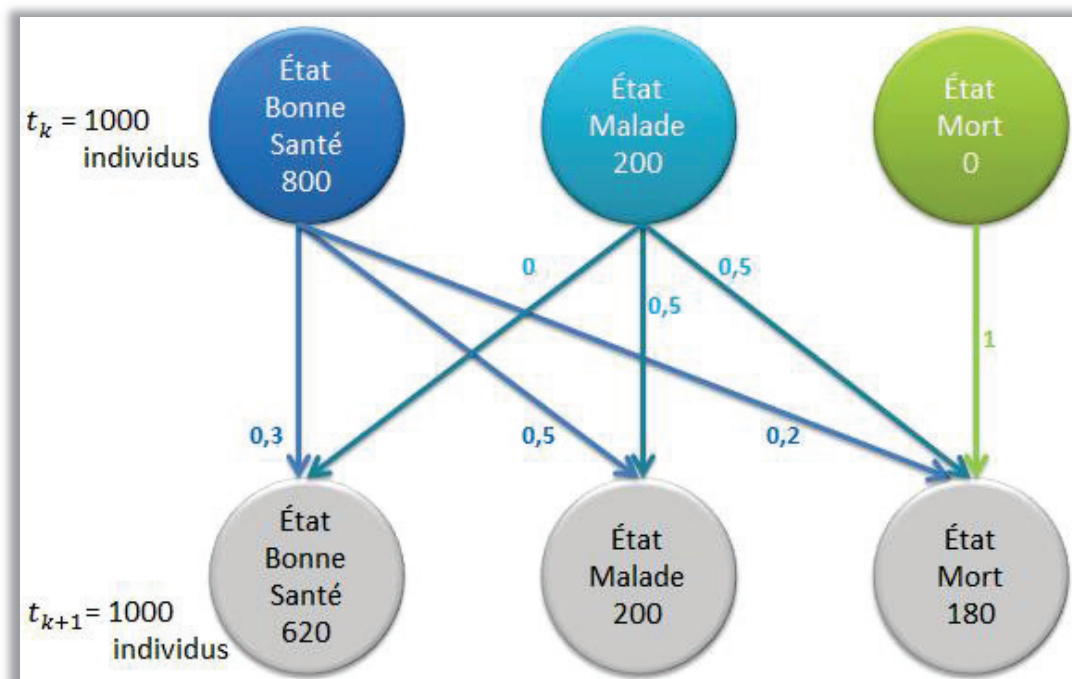
**Tableau 4 La matrice de transition**

		A ( $t_{k+1}$ )		
		Etat « bonne santé »	Etat « malade »	Etat « mort »
De ( $t_k$ )	Etat « bonne santé »	0.3	0.5	0.2
	Etat « malade »	0	0.5	0.5
	Etat « mort »	0	0	1

Les probabilités qui représentent des transitions interdites sont bien sûr égales à 0. Par exemple, comme la mort est un état absorbant, il est impossible de passer de l'état de « mort » à l'état de « bonne santé », la probabilité de transition entre l'état « mort » et l'état « bonne santé » sera alors égale à 0 (148).

On sait que lorsqu'à l'instant  $t_k$  on est dans l'état bonne santé, la probabilité de transition à l'instant  $t_{k+1}$  d'être encore en bonne santé est 0,3, celle d'être malade 0,5 et celle de mourir 0,2. Si à l'instant  $t_k$  on est dans l'état « Malade », la probabilité à l'instant  $t_{k+1}$  d'être en bonne santé est égale à 0, celle d'être malade à 0,5 et celle de mourir à 0,5. On remarque que la somme des éléments de chaque ligne est égale à 1.

La figure 21 vous présente la logique des modèles markoviens. Les flèches représentent les transitions effectuées durant un cycle, ainsi que les probabilités qui leur sont associées.

**Figure 21 Probabilités de transition**

Supposons qu'à  $t_k$  on considère 1 000 individus qui se répartissent de la façon suivante : état « bonne santé » : 800 ; état « malade » : 200 ; état « mort » : 0. La matrice de transition va nous permettre de déterminer le nombre d'individus présents dans chaque état de santé à  $t_{k+1}$  : état « bonne santé » :  $(800 \cdot 0,3) + 0 + 0$  soit 240 individus ; état « malade » :  $(800 \cdot 0,5) + (200 \cdot 0,5) + 0$  soit 500 individus ; état « mort » :  $(800 \cdot 0,2) + (200 \cdot 0,5) + 0$  soit 260 individus (151).

Si nous faisons l'hypothèse que les probabilités de la matrice  $P$  ne varient pas dans le temps et que seul l'état  $t_{k+1}$  conditionne l'état dans lequel se trouve un individu à l'époque  $t_{k+1}$ , nous sommes en présence d'une chaîne de Markov. Si le temps est continu et si les probabilités de passage varient avec le temps, on parle alors de processus de Markov (148).

Les modèles de Markov sont souvent utilisés pour simuler l'histoire d'une cohorte d'individus et permet également à partir de celle-ci, des calculs économiques et l'estimation des critères d'efficacité tel que le nombre d'année de vie gagnées (151).

### IV.3.2.2. Evaluation des résultats d'une chaîne de Markov

Il existe trois méthodes pour calculer les résultats d'une chaîne de Markov: la méthode de la matrice fondamentale, la simulation de cohorte de Markov et la simulation de Monte-Carlo.

#### IV.3.2.2.1. Méthode de la matrice fondamentale

Cette approche n'est utilisable que dans le cadre de chaînes de Markov car elle requiert des probabilités de transitions constantes. La première étape consiste en la construction d'une matrice de transition P, comme celle présentée dans le tableau 5. Les éléments d'intérêt qu'on va inclure dans la matrice fondamentale N est la portion de la matrice P qui contient les probabilités de transition des états non absorbants (148). Cette portion représente le quart supérieur de la matrice de transition P et est appelée la section Q, dont les éléments sont présentés dans la figure 22.

**Figure 22 Section Q de la matrice P**

	" Bonne Santé "	"Malade"	"Mort"
" Bonne Santé "	0.3	0.5	0.2
"Malade"	0	0.5	0.5
"Mort"	0	0	1

Selon la matrice Q, si un individu est dans l'état « bonne santé », il a  $0,3 + 0,5$ , ou  $0,8$  chance de ne pas être absorbé (i.e. de rester en vie). Si un individu est dans l'état « malade », il a  $0 + 0,5$  ou  $0,5$  chance de ne pas être absorbé.



Afin de créer la matrice fondamentale, il faut soustraire les éléments de la matrice Q aux éléments d'une matrice appelée matrice I présentée dans la figure 23.

**Figure 23 Matrice I**

$$I = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Grâce à la technique de l'inversion de matrice donnée par la formule ci-dessous, une nouvelle matrice N est créée, appelée matrice fondamentale (148).

$$N = I - Q^{-1}$$

La matrice fondamentale N, présentée ci-dessous nous permet de savoir le temps espéré dans chaque état avant absorption étant donné les états correspondant à chaque ligne de la matrice N.

$$I - Q = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 0.3 & 0.5 \\ 0 & 0.5 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0.7 & -0.5 \\ 0 & 0.5 \end{bmatrix}$$

$$I - Q^{-1} = N = \begin{bmatrix} 1.43 & 1.43 \\ 0 & 2.00 \end{bmatrix}$$

A titre d'exemple, si un patient commence à l'état « bonne santé », il peut espérer passer 1,43 cycles dans l'état « bonne santé » et 1,43 cycles dans l'état « malade » avant de passer dans l'état « mort ». Si l'espérance de vie est notre résultat, si le patient commence dans l'état « bonne santé », il peut espérer vivre 2,86 cycles.

L'avantage de cette méthode est qu'elle ne demande pas de simulations, est très rapide à mettre en œuvre et produit un résultat précis. Toutefois, la méthode de la matrice fondamentale ne s'applique qu'aux chaînes de Markov et ne permet pas d'inclure des probabilités qui sont dépendantes du temps (i.e. processus de Markov), contrairement aux deux autres méthodes que nous allons définir dans les chapitres suivants (148).

#### IV.3.2.2.2. Simulation d'une cohorte de Markov

Dans cette approche, un grand nombre de patient est suivi comme si c'était une cohorte. La cohorte commence le processus dans une distribution d'état initial et à chaque cycle la cohorte entière est transférée vers d'autres états de santé selon les probabilités de transitions (148).

Le tableau 5 montre les premières transitions d'une analyse de cohorte de Markov qui inclut au départ 100 000 individus au stade « Bonne santé » et qui vont selon les probabilités de transitions, être transférés dans d'autres états à chaque cycle.

**Tableau 5 Simulation d'une cohorte de Markov**

Temps (Cycles)	Etat « bonne santé »	Etat « malade »	Etat « mort »
0	100 000	0	0
1	30 000	50 000	20 000
2	9 000	40 000	51 000
3	2 700	24 500	72 800
-	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-
Total	142 860	142 860	---
Moyenne des cycles	1,43	1,43	
Esperance de vie		2,86 cycles	

Dans une analyse de cohorte, deux valeurs sont gardées pour chaque état à chaque cycle :

- Le nombre de patient actuellement dans l'état considéré,
- Le nombre total de patient-cycles effectués une fois dans l'état considéré.

Si on suppose qu'au deuxième cycle du modèle (tableau 6), 9 000 patients sont dans l'état « bonne santé », le nombre cumulé de patient-mois dans l'état « bonne santé » est  $100\,000 + 30\,000 + 9\,000$  ou 139 000. Après un nombre suffisant de cycles presque tout le monde se trouvera dans l'état « mort ».

Quand une analyse de cohorte de Markov est terminée, le nombre total de cycle-patients pour chaque état est divisé par la taille de la cohorte initiale et nous donne le temps que chaque

individu aura passé dans chaque état. L'espérance de vie est alors la somme de ces valeurs (tableau 6) et correspond dans notre cas à 2,86 cycles. Une correction de demi-cycle peut être effectuée pour l'état final si la durée du cycle est longue (148).

La méthode de simulation d'une cohorte de Markov est simple à mettre en œuvre et permet un calcul précis des valeurs attendues. Cette méthode permet d'intégrer des probabilités de transition qui sont dépendantes du temps. Toutefois, elle ne permet pas de donner d'information sur la distribution de la variance des valeurs attendues (ICER) comme le permet la méthode de la simulation de Monte-Carlo exposée dans le chapitre suivant.

#### IV.3.2.2.3. La simulation de Monte-Carlo

Les patients vont traverser le processus de Markov un par un, avec un générateur de nombre aléatoire qui va déterminer ce qui se passe pour un individu à chaque cycle du processus. Chaque patient va commencer le processus dans un état initial et après chaque cycle, le patient va changer d'état selon les probabilités de transition (148).

Dans la mesure où les probabilités de transition sont estimées à partir de données de la littérature, le générateur de nombre aléatoire est sans importance. En pratique, une fonction qui génère des nombres uniformes dans l'intervalle 0,1 est optimale. La durée de cycle est définie et le compteur de cycle augmente à chaque transition. Quand le patient entre dans l'état absorbant, le nombre de cycle représente le temps de vie individuel. Lorsque le patient traverse des états temporaires, la durée passée dans chaque état non-absorbant est également prise en compte.

Dans le cadre de pathologies cliniques pour lesquels de longs cycles sont inclus dans le modèle, il peut être nécessaire de réduire de moitié le temps du cycle avant absorption, car en moyenne on peut considérer que le patient meurt au milieu du cycle final.

Une fois que le premier patient a complété la simulation, c'est-à-dire, une fois qu'il est passé dans l'état absorbant (i.e. mort), un autre patient commence dans un des états initiaux et une nouvelle simulation est effectuée. Une fois qu'un grand nombre de patients identiques ont été simulés, avec pour chacun des trajectoires individuelles, dans le processus de Markov gouverné par les probabilités de transition, le nombre moyen de cycle avant absorption est égale à l'espérance de vie. De la même manière, le nombre moyen de cycle passé dans chaque état non-absorbant peut être calculé (148).

La simulation de Monte-Carlo permet d'intégrer des probabilités de transition qui sont dépendantes du temps et de calculer la variance de l'ICER.

#### **IV.4. LES AUTRES MODELES**

Les autres modèles dont nous allons brièvement décrire les principes dans ce chapitre consistent en des modèles d'extrapolation d'horizon temporel et des modèles épidémiologiques pour pouvoir établir un lien entre résultats intermédiaires et finaux.

##### **IV.4.1. Les modèles d'extrapolation**

Les essais cliniques sont limités par la durée de la période de suivi tant clinique qu'économique. Dans de nombreuses situations, les analystes souhaiteront extrapoler les données au-delà de la période d'observation de l'essai clinique et même lorsque l'essai clinique a un horizon temporel assez large (21). Un exemple, donné dans le cadre de l'étude GUSTO, où la survie a été estimée en première analyse en supposant que le risque de décès à un an ne dépendait pas de l'agent thrombolytique administré. Les auteurs ont construits un modèle statistiques à partir de 4 379 patients de la base de données sur les maladies cardiovasculaires de Duke, victimes d'un IM entre 1971 et 1992 et ayant survécu au moins un

an. Ce modèle de survie a ensuite été utilisé pour extrapoler les données de survie à un an de l'essai à une durée supplémentaire de 14 ans (152).

#### **IV.4.2. Les modèles épidémiologiques**

Pour certaines pathologies, l'efficacité clinique sera souvent mesurée par des critères intermédiaires dans les essais cliniques, car il faut attendre plusieurs années avant que les critères finaux se manifestent. Par exemple, pour les pathologies cardiaques, il n'est pas rare de quantifier l'évolution de résultats intermédiaires qui sont des facteurs de risques (i.e. taux de cholestérol ou tension artérielle) plutôt que des résultats finaux comme la mortalité (21).

La principale raison qui justifie l'utilisation de résultats intermédiaires est la taille des échantillons. La taille requise des échantillons est souvent plus importante pour montrer des différences de mortalité que pour mettre en évidence des changements dans les paramètres biologiques intermédiaires. Cela pose alors un problème aux analystes tant du côté des cliniciens que des économistes qui souhaitent établir un lien entre les critères intermédiaires et les résultats finaux (e.g. espérance de vie). Les modèles épidémiologiques permettent d'établir ce lien (21). Pour citer un exemple, Oster et Epstein dans leur étude sur le traitement de l'hypercholestérolémie, ont lié les réductions du cholestérol total aux résultats finaux en utilisant les équations logistiques de l'étude de Framingham, pour en déduire les risques d'accidents coronariens associés aux taux de cholestérol avant et après traitement (153).

La modélisation des programmes de santé est particulièrement utile dans le cadre de pathologies chroniques. Les maladies neurodégénératives constituent, de fait, un champ d'application possible de la modélisation.

## **V. LES MALADIES NEURODEGENERATIVES ASSOCIEES A L'AGE**

L'apparition des MNDs est fortement liée au vieillissement. Le vieillissement n'est pas un état pathologique mais peut constituer un terrain favorable à l'apparition de pathologies chroniques.

### **V.1.DU VIEILLISSEMENT NORMAL AU VIEILLISSEMENT PATHOLOGIQUE**

En 1994, le vieillissement est défini par l'OMS comme « un processus graduel et irréversible de modifications des structures et des fonctions de l'organisme, résultant du passage du temps » (154). Ce processus naturel s'explique par le ralentissement fonctionnel et l'affaiblissement de certaines fonctions liées aux modifications structurelles. Cela va entraîner une diminution de la masse cérébrale, une diminution du nombre et de la taille des neurones corticaux, une raréfaction de la substance blanche ainsi qu'une diminution de la concentration de neurotransmetteurs intracérébraux comme l'acétylcholine ou la dopamine (155) (156). Sur le plan cognitif, le vieillissement normal se caractérise par un certain nombre de déficits, parmi lesquels, un déficit mnésique, notamment de la mémoire de travail (MDT), un déficit des processus contrôlés mais pas des processus automatiques, ainsi qu'un déficit exécutif et attentionnel. La barrière entre le vieillissement normal et le vieillissement pathologique est souvent difficile à poser, notamment parce qu'elle implique de savoir différencier les modifications cognitives traduisant un risque de maladie neurodégénérative et celles associées au vieillissement normal (157) (158) (159) (160).

La fragilité du sujet âgé peut constituer la première étape du vieillissement pathologique. En 2008, la fragilité est reconnue de manière consensuelle comme un état de vulnérabilité consécutif à une diminution des réserves fonctionnelles des multiples systèmes physiologiques composant l'organisme (161) (162). Elle entraîne une baisse de la résistance au stress et des capacités de compensation. La principale conséquence est une augmentation

du risque d'apparition d'évènements péjoratifs incluant les chutes, la perte d'autonomie et le décès (163) (164) (165).

La plainte mnésique est dans la majorité des cas de nature physiologique et non pathologique. Les manifestations de cette plainte peuvent concerner l'oubli des noms, le manque du mot, une certaine désorientation dans un environnement non familial. Néanmoins, cette manifestation de la personne âgée autour de la plainte de la mémoire doit être prise au sérieux et doit faire l'objet d'une attention particulière, notamment si cette plainte cache un trouble pré-démontiel. Ainsi, la plainte mnésique est un trouble fréquent au cours du vieillissement normal, subjectif, et résulte souvent d'une diminution des ressources attentionnelles entraînant un déficit dans le stockage et la récupération des informations en mémoire (166). Ce déficit peut avoir des conséquences dommageables dans la réalisation des activités de la vie quotidienne. De nombreuses définitions ont été développées pour tenter de différencier le vieillissement normal du vieillissement pathologique, dont la plupart sont décrites dans le DSM-IV. Parmi celles-ci, on retrouve le concept de « déclin cognitif lié au vieillissement », mis en évidence par une évaluation cognitive générale, et non pas seulement mnésique (167). Le diagnostic est posé lorsque les performances de la personne à un domaine cognitif sont inférieures de plus d'un écart-type aux performances d'un groupe témoin. Le concept de « Trouble Cognitif Léger » ou « Mild Cognitive Impairment » (MCI) renvoie à différents troubles de la mémoire, de l'apprentissage et de la concentration associés à une pathologie sous-jacente (168). Il désigne un état plus déficitaire que celui attendu pour l'âge et pour le niveau socio-culturel du sujet, mais qui n'est pas suffisamment sévère pour correspondre à un état démentiel (169).

## **V.2. LES MALADIES NEURODEGENERATIVES ASSOCIEES A L'AGE**

Les MNDs constituent un groupe de pathologies dégénératives liées à un dysfonctionnement métabolique au sein du tissu nerveux, conduisant à la mort des neurones et à la destruction du système nerveux. Le cerveau et la moelle épinière peuvent être touchés par des lésions diffuses ou limitées à certaines zones spécifiques. Si certaines de ces maladies atteignent quelquefois l'enfant ou l'adulte jeune, la majorité des cas se rencontrent après 65 ans. Le tableau clinique peut être soit une atteinte prédominante des fonctions psychiques, aboutissant à la démence comme dans la MA ou la maladie de Pick, soit des anomalies motrices prédominantes comme dans la sclérose latérale amyotrophique ou la MP, soit encore l'association des deux comme dans la chorée de Huntington ou la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Pour certaines de ces maladies, des facteurs génétiques ont été mis en cause (formes héréditaires), mais la plupart surviennent de manière isolée (formes sporadiques), ce qui n'exclut pas l'implication de facteurs génétiques. En l'absence de traitement curatif disponible à ce jour, l'évolution se fait vers un état grabataire dont les complications conduisent au décès. Une caractéristique commune à la majorité de ces maladies neurodégénératives est l'accumulation dans le tissu nerveux d'agrégats intra- ou extracellulaires de protéines mal conformées (dépôts amyloïdes), responsables directement ou indirectement de la mort neuronale.

La MA et la MP sont les deux MNDs les plus fréquentes. Nous nous sommes tout particulièrement intéressés à ces deux pathologies dans cette thèse.

### **V.2.1. La Maladie d'Alzheimer**

La MA est une démence neurodégénérative qui résulte de l'installation progressive et irréversible de deux types de lésions dans l'ensemble du cortex cérébral. Ces deux lésions



correspondent à deux processus dégénératifs différents, qui se potentialisent pour provoquer la mort neuronale.

Le premier type de lésion correspond aux plaques amyloïdes qui sont des dépôts de substance appelée substance amyloïde composée de polymères d'un fragment protéique, le peptide A $\beta$ . Cette substance insoluble se dépose lentement et progressivement dans la totalité du cerveau, mais plus particulièrement dans la substance grise du cortex cérébral où se situent les cellules nerveuses. La substance amyloïde semble être neurotoxique et tuer progressivement les neurones et en particulier les neurones impliqués dans les fonctions intellectuelles (mémoire, lecture, écriture, langage, reconnaissance visuelle, etc.) ; à moins qu'elle ne soit que le reflet de mécanismes de défense de la cellule nerveuse.

Le deuxième type de lésion correspond à la dégénérescence neurofibrillaire. Les neurones qui dégénèrent se remplissent de filaments pathologiques. Cela correspond à l'agrégation de protéines Tau dans les neurones et démarre dans la région hippocampique qui est une zone pivot impliquée dans la gestion de la mémoire. La dégénérescence neurofibrillaire se poursuit ensuite, comme une réaction en chaîne, dans les régions corticales associatives, puis dans l'ensemble du cortex cérébral. Elle se termine par la mort de millions, puis de milliards de neurones, entraînant ainsi l'apparition des signes cliniques de perte de mémoire, puis de démence.

#### **V.2.1.1. Les différents stades de la maladie d'Alzheimer**

Le stade de sévérité de la maladie est un élément important pour estimer le fardeau global d'une maladie car les ressources mobilisées pour les soins des patients au stade avancé sont différentes des ressources mobilisées pour les soins des patients au stade léger.

La définition des stades de sévérité de la MA est fondée sur le système FAST (Fonctional Assessment Staging) développé par Reisberg et al. en 1988 (170). Selon le système FAST il existe sept stades de sévérité de la MA.

Le stade 1 correspond au fonctionnement normal de la personne âgée. Le stade 2 correspond au trouble cognitif léger ou Mild Cognitive Impairment (MCI). Le stade MCI a été proposé pour caractériser un état plus déficitaire que celui attendu pour l'âge et le niveau socio-culturel du sujet, mais pas suffisamment sévère pour caractériser un état démentiel. Ce stade peut être considéré comme un stade de transition entre le vieillissement cognitif normal et la démence. Les patients atteints de MCI ont un risque accru de développer une démence. Ce risque est de 10 à 15 % par an, alors qu'il n'est que de 1 à 2 % par an pour les sujets normaux du même âge (169), et à 6 ans de suivi, 80 % des sujets MCI ont développés une démence (171). Cette tendance évolutive conduit à la réflexion de savoir si le stade MCI est en fait un facteur de risque de MA ou le reflet d'une MA débutante car, la perte de mémoire est à la fois la plainte habituelle au stade MCI et le trait essentiel d'une MA. L'intérêt de l'étude du stade MCI repose sur l'espoir qu'une intervention pharmacologique à ce stade pourrait retarder, voir prévenir le début d'une Maladie d'Alzheimer (172).

Le stade 3 correspond au stade léger et correspond au début de la MA. Le tableau 6 synthétise les caractéristiques liées à aux stades 3, 4, 5, 6 et 7 de la maladie.

**Tableau 6 Stades de sévérité de la maladie d'Alzheimer**

Stade	Caractéristiques	Score au MMSE
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perte d'orientation spatiale dans des lieux inconnus</li> <li>- Difficulté à trouver les mots et les noms</li> <li>- Capacités diminuées à se rappeler les noms</li> <li>- Perte ou rangement désadaptés d'objets de valeur,</li> <li>- Déficits de concentration</li> <li>- Diminution des capacités à s'organiser ou planifier.</li> </ul>	26-21
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution des connaissances des événements récents et habituels,</li> <li>- Déficit sur la mémoire personnelle du sujet,</li> <li>- Déficit de la concentration/attention</li> <li>- Diminution des capacités à voyager, à gérer ses finances,</li> <li>- Diminution des capacités à réaliser des tâches complexes.</li> <li>- Apparition d'émoussement affectif par rapport aux situations difficiles.</li> </ul>	20-16
5	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Difficultés majeures au niveau de la mémoire et des fonctions cognitives</li> <li>- Besoin d'une assistance dans les activités de vie quotidienne</li> <li>- A ce stade, le sujet peut: <ul style="list-style-type: none"> <li>• être incapable au cours d'un entretien médical de se rappeler des détails importants comme son adresse actuelle</li> <li>• présenter une désorientation spatiale et avoir des difficultés avec les calculs mentaux modérément difficiles</li> <li>• avoir besoin d'aide pour choisir des vêtements adaptés à la saison ou à l'occasion</li> </ul> </li> </ul>	15-10
6	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Besoin d'une assistance soutenue pour les activités basiques et instrumentales des activités de la vie quotidienne</li> <li>- Troubles du comportement</li> <li>- Fatigue</li> <li>- Langage réduit</li> </ul>	9-3
7	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dépendance totale</li> <li>- Agitation</li> <li>- Altération du sommeil</li> <li>- Troubles moteurs</li> <li>- Dysphagies</li> <li>- Apathies</li> <li>- Fatigue constante</li> <li>- Perte de la parole</li> </ul>	2-0

### V.2.1.2. Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer

#### V.2.1.2.1. Les critères diagnostiques

Les critères diagnostics utilisés dans la MA sont principalement les critères du National Institute of Neurological and Communicative Disorder and Stroke et de l'Alzheimer Disease

and Related Dementia Association (NINCDS-ADRDA) et les critères de la quatrième révision du Dementia Statistical Manual (DSM IV) (173).

- **Critères diagnostiques du NINCDS-ADRDA**

Les critères diagnostiques NINCDS-ADRDA ont été définis pour la première fois en 1984 par le National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) et par l'Alzheimer Disease and Related Dementia Association (ADRDA) (173) et révisés par Dubois et al. en 2007 (174). L'amélioration des connaissances sur la MA ainsi que les avancées technologiques (e.g. imagerie médicale) ont justifié l'adaptation des critères originaux. Les nouveaux critères diagnostiques de la MA sont classifiés en critères majeurs, critères secondaires et critères d'exclusion. Le tableau 7 résume les critères diagnostiques du NINCDS-ADRDA.

**Tableau 7 Critères diagnostiques du NINCDS-ADRDA**

<b>Critères</b>	<b>Caractéristiques</b>
Critère majeur A	Trouble de mémoire épisodique initial, constitué par des troubles de la mémoire fonctionnels progressifs rapportés par le patient ou l'entourage depuis au moins six mois (déficit de rappel en situation d'indigence ou de reconnaissance, encodage initial de l'information contrôlé)
Critères secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atrophie des structures temporales internes mise en évidence en IRM par échelle visuelle qualitative ou par volumétrie quantitative, en référence à des sujets témoins du même âge</li> <li>- Modification du taux de biomarqueurs dans le LCR : diminution des taux d'A<math>\beta</math> 1-42 et/ou augmentation de la concentration totale de protéine Tau ou de phospho-Tau</li> <li>- Profil spécifique à la TEMP ou à la TEP : diminution du métabolisme du glucose dans les régions temporo-pariétales bilatérales</li> <li>- Mutation autosomale dominante dans la famille directe</li> </ul>
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liés au mode d'installation : début brutal, survenue précoce de troubles de la marche, de crises comitiales, de troubles comportementaux</li> <li>- Liés à la présentation clinique de déficit neurologique focal (i.e. hémiparésie, troubles sensoriels, déficit du champ visuel) ou/et de signes extrapyramidaux précoces</li> <li>- Liés à l'existence de conditions médicales pouvant rendre compte, à elles seules, des troubles de mémoire ou cognitifs (i.e. démences non Alzheimer, dépression majeure, pathologie cérébrovasculaire, troubles métaboliques ou toxiques)</li> <li>- Liés à l'apparition d'anomalies à l'IRM en FLAIR ou en T2 dans la région temporelle interne, évoquant une atteinte infectieuse ou vasculaire</li> </ul>

Le diagnostic de la MA est posé si les deux critères suivants sont présents :

- Le critère majeur A
- L'existence d'une preuve histologique (biopsie corticale ou autopsie) ou génétique (mutation génique sur les chromosomes 1, 14 ou 21) de maladie d'Alzheimer.

#### • Critères diagnostiques du DSM-IV

Les critères du DSM-IV reposent sur l'apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois une altération de la mémoire et une ou plusieurs perturbations cognitives suivantes : aphasie, apraxie, agnosie, perturbation des fonctions exécutives. Pour valider les critères du DSM-IV, les déficits cognitifs doivent être à l'origine d'une altération significative

du fonctionnement social ou professionnel et représenter un déclin par rapport au niveau du fonctionnement antérieur. L'évolution de la maladie doit être caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.

#### V.2.1.2.2. Les examens de diagnostics et de suivi de la maladie d'Alzheimer

Actuellement, il n'existe pas de test qui permette de diagnostiquer de façon fiable la MA chez une personne vivante. La seule manière de diagnostiquer définitivement la MA est l'autopsie du cerveau qui confirmerait la présence de lésions cérébrales (175). Cependant, des tests d'évaluation cognitive, fonctionnelle, comportementale, des examens cliniques et paracliniques (i.e. imagerie) sont disponibles pour poser le diagnostic d'une MA probable.

##### V.2.1.2.2.1. Tests d'évaluation des fonctions cognitives

- **Le Mini Mental State Examination (MMSE)**

L'évaluation cognitive globale repose sur l'utilisation du Mini Mental Status Examination (MMSE) qui est un questionnaire court et standardisé, crée en 1973 par MF. Folstein (143). C'est un test d'administration simple et rapide qui se compose de 11 questions (30 items) et s'administre en 5 à 10 minutes. Le score maximum total du test est de 30.

L'interprétation du MMSE doit tenir également tenir compte de l'âge, du niveau socio-culturel, de l'activité professionnelle et sociale et de l'état affectif du patient (176).

Ce test a été validé et sa fiabilité a été testée en Anglais et en Français (177).

Il permet de séparer les patients présentant des perturbations cognitives de ceux qui n'en présentent pas. De plus, il permet le suivi de la progression du déclin cognitif et par conséquent, la définition du stade de sévérité, comme en témoigne la figure 24. La structure du questionnaire MMSE est présentée en annexe 5.

**Figure 24 Stade de sévérité de la MA selon le MMSE**

- **Le test de Gröber et Buschke**

Le test de « rappel libre-rappel indicé » mis au point par Gröber et Buschke permet d'évaluer les troubles de la mémoire, particulièrement, la mémoire épisodique et la difficulté de l'encodage. C'est le test le plus utilisé dans les consultations mémoires pour évaluer la mémoire épisodique et pour dépister de manière précoce la MA (178). Il permet de différencier l'encodage du rappel de l'information. L'encodage est la première étape de la mémoire et repose sur le fait que l'information obtenue par un stimulus est mise en mémoire avant d'être stockée (179). La structure du test de Gröber et Buschke est présentée en annexe 6.

Ce test présente des limites dans le dépistage des troubles démentiels de type Alzheimer et mixtes. Il existe un effet " plancher " en rappel libre chez les sujets présentant un trouble de mémoire fonctionnel (notamment chez ceux souffrant de troubles dépressifs et d'anxiété) et un effet " plafond " en rappel total chez les sujets ayant par exemple un haut niveau socioculturel. L'effet de plancher ou de plafond consiste en une première mesure au cours de laquelle le sujet obtient un score minimal et maximal. L'examineur aura par la suite de la difficulté à mesurer les modifications effectives (180).

- **La Clinical Dementia Rating (CDR)**

La CDR est une échelle sur 5 points qui permet de classer les patients selon le stade de sévérité de la démence. Elle a été développée par Morris et al. en 1988 et révisée en 1993 (181) (182).

La CDR est administrée en interview clinique semi-structurée au couple patient/aidant informel pour évaluer la performance cognitive dans 6 domaines : la mémoire, l'orientation temporo-spatiale, le jugement et la résolution des problèmes, le comportement socio-professionnel, le comportement à la maison et l'hygiène personnel. L'échelle de nature ordinaire est graduée de 0 (pas de déficit) à 3 (démence sévère). Une démence probable ou un très léger déficit cognitif est scoré à 0,5. Un déficit léger, modéré ou sévère à 1, 2 et 3 respectivement. La CDR a montré une bonne fiabilité dans des essais multicentriques. Sa validité a été démontrée par la corrélation entre le score et la progression clinique ainsi que par la corrélation entre le diagnostic de MA et la confirmation par autopsie de la présence de MA, même pour le stade précoce asymptomatique (183) (184).

#### **V.2.1.2.2. Les tests d'évaluation des capacités fonctionnelles**

L'évaluation des capacités fonctionnelles repose sur l'appréciation de la capacité à effectuer les activités de la vie quotidienne basiques ou Basic Activity of Daily living (ADL) et les activités de la vie quotidienne instrumentales ou Instrumental Activity of Daily Living (IADL). L'échelle ADL de Katz et l'échelle IADL de Lawton constituent les outils de référence pour l'évaluation des capacités fonctionnelles (42) (43). L'indice de Barthel permet d'apprécier l'évolution de la dépendance chez un même individu. La grille AGGIR permet de classer les personnes dépendantes dans des Groupes Iso Ressources (GIR) de 1 à 6 selon leur niveau de dépendance et est employée afin de fixer le montant de l'aide financière pour la prise en charge de la dépendance dans le cadre de l'Aide Personnalisée à l'Autonomie (APA).



Ce dernier outil sera présenté dans le chapitre concernant la prise en charge médico-sociale des personnes âgées atteintes de MNDs (Cf. Chapitre V.4.3.1).

- **L'échelle ADL de Katz**

L'échelle de Katz a pour objectif d'évaluer de manière objective les activités de la vie quotidienne. Elle permet de déterminer les capacités d'un individu à effectuer six gestes quotidiens intéressant le corps (185). Ces gestes correspondent à la toilette, l'habillement, la locomotion, la continence, l'alimentation et la capacité à aller aux toilettes. Il y a 3 possibilités de scorage pour chaque geste :

- 1 : Besoin d'aucune aide
- 0,5 : besoin d'aide pour une partie de l'activité
- 0 : besoin d'aide pour toute l'activité.

Le test est scoré de 0 à 6. Un score de 6 indique une autonomie complète. Un sujet âgé dont le score est supérieur à 3 est considéré comme dépendant.

L'avantage de cette échelle est sa simplicité et la brièveté de sa passation. Cependant, elle n'inclut pas certaines conséquences des dépendances d'origine cognitive (i.e. cohérence, orientation) et elle inclut un item pathologique qu'est l'incontinence qui n'est pas obligatoirement responsable de la dépendance d'une personne si la personne peut gérer les conséquences sans l'aide d'une tierce personne (186).

- **L'échelle IADL de Lawton**

L'échelle IADL de Lawton est utilisée pour évaluer la capacité des personnes âgées à effectuer des activités complexes faisant appel aux fonctions cognitives. Les activités sont dites complexes dans le sens où elles nécessitent une certaine habileté, une certaine autonomie, un bon jugement et une capacité à structurer des tâches (43).

Dans sa version initiale, l'échelle de Lawton comporte huit IADL qui sont: faire des achats, utiliser des transports en commun, cuisiner, faire son ménage, faire sa lessive, utiliser le téléphone, prendre des médicaments et gérer son budget. Chaque activité est cotée 0 ou 1, le chiffre 1 représente une parfaite autonomie et le chiffre 0 une certaine dépendance. Une différenciation est faite entre les hommes et les femmes. Le score total peut varier de 0 à 8 pour les femmes et de 0 à 5 pour les hommes pour lesquels les items ménages, lessive et cuisiner ont été enlevés.

Dans les versions suivantes, un item « bricolage » a été rajouté et la distinction homme/femme a été supprimée. Chaque activité est scorée selon 4 niveaux (0 à 3) et non plus selon 2 niveaux, et permet de passer d'un score initial de 8 à 32 points. Un score élevé montre une forte dépendance et un score bas révèle un niveau d'autonomie plus élevé.

- **L'indice de Barthel**

L'indice de Barthel est un indice simple d'indépendance qui permet d'évaluer les capacités d'un patient présentant des troubles musculaires ou musculo-squelettique à s'occuper de lui.

Cet indice se compose de 10 items chacun pouvant être coté 0, 5, 10 ou 15 (10 ou 15 pour seulement 2 items) (187). Les items correspondent à des tâches spécifiques de la vie quotidienne qui sont: l'alimentation, le contrôle sphinctérien urinaire et anorectal, les W.C., les soins personnels, le bain, l'habillage, le transfert du lit au fauteuil, les déplacements et les escaliers.

Le score minimum est 0 si l'activité est impossible et le score maximum est 100 et équivaut à un score d'indépendance complète.

Le score est pondéré par le temps et la quantité d'aide physique, ainsi que par les conditions environnementales (existence d'équipement à domicile) (187).

Au départ, l'indice de Barthel était utilisé pour évaluer l'état fonctionnel des patients atteints de toute sorte de maladies chroniques. Aujourd'hui, il est plus utilisé pour les cas neurologiques et comme indicateurs de capacités pour les personnes à mobilité réduite.

#### **V.2.1.2.2.3. Examen paraclinique**

Les examens paracliniques consistent en des tests biologiques, d'imagerie et génétiques.

- **Les tests biologiques**

La HAS recommande de prescrire un dosage de la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH), un hémogramme, une CRP, une natrémie, une calcémie, une glycémie, une albuminémie et un bilan rénal (créatinine et sa clairance). Un dosage de vitamine B12, un dosage de folates, un bilan hépatique (transaminases, gamma GT), une sérologie syphilitique, VIH ou de la maladie de Lyme peuvent être prescrits en fonction du contexte clinique (175). Dans certains cas, difficile ou atypique, une analyse standard du Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) est recommandée chez les patients avec une présentation clinique atypique et/ou rapidement évolutive (suspicion de maladie inflammatoire, infectieuse, paranéoplasique ou de Creutzfeldt-Jakob). Le dosage dans le LCR des protéines Tubulin Associated Unit (TAU) totales, TAU phosphorylées et A $\beta$ 42 peut être réalisé en cas de doute diagnostique et en particulier chez les patients jeunes (175).

- **Les examens d'imagerie**

La HAS recommande également une imagerie cérébrale systématique pour tout trouble cognitif avéré de découverte récente. Le but de cet examen est :

- ♦ de ne pas méconnaître l'existence d'une autre cause (processus expansif ou occupant intracrânien, hydrocéphalie à pression normale, séquelle d'accident vasculaire, etc.) ;
- ♦ d'objectiver une atrophie associée ou non à des lésions vasculaires.

Cet examen est une imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) avec des séquences T1, T2, T2\* et FLAIR et des coupes coronales permettant de visualiser l'hippocampe. À défaut une tomodensitométrie cérébrale est réalisée (175).

Même s'ils ne sont pas recommandés de manière systématique, une TEMP ou une TEP, peut être demandée en cas de démence atypique, ou s'il existe un doute sur une dégénérescence fronto-temporale ou autre atrophie focale. Un DATscan® peut être envisagé s'il existe un doute sur une démence à corps de Lewy (DCL) (175).

- **Les tests génétiques**

Dans des cas difficiles ou atypiques, certains examens paracliniques peuvent être proposés par les équipes spécialisées. Le génotypage de l'apolipoprotéine E n'est recommandé ni comme test de dépistage, ni comme test diagnostique complémentaire de la MA. Après consentement écrit, la recherche d'une mutation sur l'un des 3 gènes actuellement en cause (APP, PSEN1, PSEN2) peut être réalisée chez les patients ayant des antécédents familiaux de démence évocateurs d'une transmission autosomique dominante. Si une mutation a été identifiée chez un patient, un diagnostic pré-symptomatique peut être réalisé chez les apparentés qui le souhaitent avec leur consentement écrit. Ce diagnostic pré-symptomatique ne peut être entrepris que dans le cadre d'une procédure d'information et de prise en charge se déroulant au sein d'une consultation multidisciplinaire de génétique (175).

## **V.2.2. La Maladie de Parkinson**

La MP est une pathologie dégénérative du système nerveux central. Elle a été décrite pour la première fois en 1817 par James Parkinson (188). Elle est le résultat d'un dérèglement du système de neurotransmetteur et principalement du système dopaminergique. La dopamine permet de transmettre l'information entre les neurones. Lorsque la production ou la circulation de cette dernière est diminuée, cela entraîne des troubles moteurs d'évolution progressive. La cause de survenue d'une MP n'est pas formellement identifiée mais la MP semble être d'origine multifactorielle avec ses composantes environnementales et génétiques (189).

### **V.2.2.1. Les différents stades de la Maladie de Parkinson**

Les différents stades de la MP peuvent être identifiés à l'aide de l'échelle de Hoehn & Yahr graduée de 0 à 5 (190). Elle permet d'une part, l'évaluation globale du patient, et d'autre part, de définir les grandes catégories des fonctions motrices dans la MP. Cette échelle permet de mesurer le niveau de déficience progressive des capacités motrices et peut être appliqué à des patients sous traitement dopaminergique ou non. La progression dans les stades de sévérité mesurée par l'échelle de Hoehn & Yahr a été corrélée au déclin des fonctions motrices, à la détérioration de la qualité de vie et à la perte dopaminergique mesurée par neuro-imagerie. Cette échelle est simple est facile à mettre en œuvre mais n'est pas exhaustive. En effet, la définition du stade de sévérité de la MP se concentre sur les aspects unilatéraux ou bilatéraux de la maladie ou encore sur le déclin du reflexe postural, mais ne prend pas en considération les autres aspects moteurs spécifiques de la MP. De plus, il ne permet pas d'avoir des informations sur les aspects non moteurs de la MP (191).

Dans sa version originale, cette échelle comportait 5 stades de sévérité (1 à 5). Elle a récemment été modifiée en introduisant 3 stades supplémentaires (stades 0 ; 1,5 ; 2,5) (191). Selon l'échelle modifiée, la MP évolue en 8 stades qui sont présentés dans le tableau 8.

**Tableau 8 Stades de sévérité de la maladie de Parkinson**

Stades	Caractéristiques
<b>Stade 0</b>	Pas de symptômes
<b>Stade 1</b>	Symptômes unilatéraux et comprennent au moins deux des trois symptômes suivants : tremblement de repos, raideur et akinésie
<b>Stade 1.5</b>	Symptômes unilatéraux et axiaux
<b>Stade 2</b>	Les symptômes commencent à devenir bilatéraux et peuvent alors inclure des problèmes d'élocution, une posture déformée et des difficultés à marcher.
<b>Stade 2.5</b>	Symptômes bilatéraux modérés, avec récupération au test de traction
<b>Stade 3</b>	Les symptômes bilatéraux s'aggravent et des problèmes d'équilibre peuvent apparaître. L'autonomie de la personne n'est généralement pas affectée.
<b>Stade 4</b>	L'invalidité est présente, mais l'autonomie de la personne n'est généralement pas affectée (i.e. capacité à marcher et rester debout sans aide). La bradykinésie est plus prononcée de même que les fluctuations, si elles sont présentes.
<b>Stade 5</b>	La personne est confinée au fauteuil roulant ou doit rester alité

### V.2.2.2. Le diagnostic de la maladie de Parkinson

#### V.2.2.2.1. Les critères diagnostics

Les critères utilisés pour poser le diagnostic de la MP sont les critères de la « UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria (UKPDS) » (192) et les critères de développement plus récent de Gelb et al. (193). Gelb et al. ont proposé des critères qui permettent une classification de la MP en trois niveaux : la MP possible, probable et définitive. Le diagnostic clinique de la MP se déroule en trois temps et comporte l'étude des syndromes ou des caractéristiques de la MP, l'étude des critères d'exclusion et la pose du

diagnostic au regard des conditions remplies ou non. Le détail des critères diagnostiques sont présenté dans le tableau 9.

**Tableau 9 Critères diagnostiques de la maladie de Parkinson**

	<b>UKPDS</b>	<b>Gelb et al.</b>
<b>Syndromes ou caractéristiques de la MP</b>	Bradykinésie Rigidité musculaire Tremblements au repos	
	Instabilité posturale	Début asymétrique
<b>Critères d'exclusion</b>	Antécédents d'accidents cardio-vasculaires répétés avec progression graduelle des symptômes parkinsoniens Antécédents de traumatismes crâniens répétés Antécédents d'encéphalites Traitement par Neuroleptiques au début des symptômes Rémission durable Symptômes uniquement unilatéraux trois ans après le début Paralysie supra-nucléaire Signes cérébelleux Implication autonome précoce et sévère Démence précoce et sévère avec altération de la mémoire, du langage et des praxies Signes de Babinski Présence de tumeur cérébrale ou hydrocéphale communicant Réponse négative à un traitement par haute dose de lévodopa Exposition aux MPTP	
<b>Pose du diagnostic</b>	Si trois ou plus des conditions ci-dessous sont remplies : - Début unilatéral - Présence d'un tremblement au repos - Trouble progressif - Asymétrie persistante affectant le côté de début - Réponse excellente au traitement par Lévodopa (80-100 %) - Chorée sévère induite par le traitement par Lévodopa - Réponse au Lévodopa depuis 5 ans ou plus - Evolution clinique de 10 ans ou plus	<b>Diagnostic possible de MP si :</b> - Présence d'au moins deux des quatre caractéristiques présentées dans le premier temps, <b>Et</b> - Absence totale de critères d'exclusion, <b>Ou</b> - Symptômes présents depuis moins de trois ans et aucun critères d'exclusion n'est présent <b>Et</b> - Réponse substantielle ou prolongée au Lévodopa ou à un agoniste de la dopamine <b>Ou</b> - Le patient n'a pas eu d'essai adéquat de Lévodopa ou d'un agoniste de la dopamine
		<b>Diagnostic probable de MP si :</b> - Au moins trois de quatre caractéristiques étudié dans le premier temps sont présentes <b>Et</b> - Aucun des critères d'exclusions n'est présent <b>Et</b> - Réponse substantielle ou prolongée au Lévodopa ou à un agoniste de la dopamine est documenté
		<b>Diagnostic définitif de MP si :</b> - Tous les critères pour un diagnostic probable de MP sont rencontrés - Confirmation histopathologique par autopsie



#### V.2.2.2.2. Les examens cliniques de diagnostics et de suivi

Le diagnostic de la MP est tout d'abord clinique et repose sur l'apparition de symptômes spécifiques de la MP comme décrit dans le tableau 10. Toutefois d'autres examens peuvent aider à l'évaluation du suivi de la MP, au diagnostic différentiel ou à la mesure des conséquences de la MP dans la vie quotidienne.

##### V.2.2.2.2.1. Examen multidimensionnel, l'échelle UPDRS

L'échelle UPDRS est un outil multidimensionnel qui permet l'évaluation des capacités motrices, fonctionnelles et psychiques des patients atteints de MP (194). Cette échelle est la plus utilisée pour l'évaluation des handicaps moteurs et de la détérioration de la capacité motrice (195). Elle comporte quatre parties dont la plupart des items proviennent d'échelles existantes. Le concept original de l'échelle UPDRS était de fournir un outil d'évaluation de base qui pouvait être accompagné d'évaluations supplémentaires et ainsi se concentrer plus en détail sur un élément en particulier. Ainsi, l'échelle de Hoehn et Yahr (*Cf.* Chapitre V.2.2.1) ou l'échelle de Schwab & England peuvent souvent être administré au même moment que l'UPDRS (190) (196) (197). L'un des avantages de l'UPDRS est qu'elle a été développée de manière multidimensionnelle pour capturer les aspects multiples de la MP. Dans sa première partie, elle permet d'évaluer l'état mental, comportemental et thymique du patient grâce à 4 items. La deuxième et troisième partie concernent les handicaps moteurs et la détérioration des fonctions motrices. En ce sens, la deuxième partie évalue la capacité à effectuer les activités de la vie quotidienne et est constituée de 13 items. La troisième partie concerne l'examen des capacités motrices grâce à 14 items. La quatrième et dernière partie de cette échelle concerne les complications liées au traitement qui est elle-même composée de 3 sous parties. Les deux premières sous parties sont constituées de 4 items et la dernière de seulement 3.

Chaque item peut être scoré de 0 à 4, sauf pour les items de la dernière sous partie de la partie quatre qui est cotée de façon binaire (0,1). Le zéro signifie qu'il n'y a pas d'incapacité et le quatre signifie une incapacité sévère.

L'échelle UPDRS permet le suivi du patient atteint de MP mais également d'avoir une vision globale de l'état du malade dans le cadre du bilan initial de la MP. Elle est présentée en annexe 7.

#### **V.2.2.2.2. Evaluation du retentissement de la maladie de Parkinson dans la vie quotidienne**

- **Test des capacités fonctionnelles**

Pour évaluer le retentissement de la MP sur la vie quotidienne, on peut utiliser des échelles évaluant les capacités fonctionnelles des patients. Ce sont les mêmes échelles que pour la MA, à savoir les échelles ADL de Katz, IADL de Lawton ou encore l'indice de Barthel (42) (43) (187). Une autre échelle, celle de Schwab & England semble être beaucoup utilisée dans la MP. C'est une échelle fonctionnelle qui tente de quantifier l'impact de la maladie sur les activités de la vie quotidienne. Sa cotation varie de 0 à 100 %. Le score de 0 % signifie que le patient est totalement dépendant, voir grabataire et un score de 100 % signifie que le patient est totalement indépendant (196).

L'impact de la MP sur la vie quotidienne peut également être évalué en termes de qualité de vie.

- **L'évaluation de la qualité de vie**

La qualité de vie du patient atteint de MP peut s'évaluer grâce à des échelles spécifiques telles que le PDQ-39 ou le PDQL-37.

Le PDQ-39 est composé de 39 questions divisée en 8 dimensions en rapport avec la santé des patients atteints de MP (198). Ces 8 dimensions correspondent à la mobilité, aux activités de la vie quotidienne, au bien être affectif, à la gêne psychologique, au soutien social, aux troubles cognitifs, à la communication et à l'inconfort physique. Il peut être administré en auto-questionnaire et la période de rappel recommandée est de 4 semaines. La structure du questionnaire de qualité de vie PDQ-39 est présentée en annexe 8. Une version courte de ce questionnaire, le PDQ-8 a été développé et reprend les 8 questions les plus représentatives du PDQ-39. Le PDQ-8 permet d'évaluer la qualité de vie d'un patient en un temps relativement court (199).

Le PDQL-37 est composé de 37 questions, divisée en 4 dimensions en rapport avec la santé des patients atteints de MP (200). Ces 4 dimensions correspondent aux symptômes parkinsoniens, aux symptômes systémiques, au fonctionnement émotionnel et au fonctionnement social. Il peut être administré en auto ou en hétéro-questionnaire et la période de rappel recommandée est de 3 mois.

Ces deux échelles spécifiques d'évaluation de la qualité de vie du patient atteint de MP sont les plus utilisées dans la littérature et sont celles que la HAS recommande d'utiliser (189).

Des échelles de qualité de vie non spécifiques tels que le SF-36 ou l'EQ-5D peuvent être utilisée pour évaluer la qualité de vie des patients atteints de MP, mais elles sont moins sensibles à de plus petites variations de changement de qualité de vie. Elles permettent en théorie des comparaisons entre des programmes de soins qui s'adressent à des pathologies différentes (80) (84) (201).

#### **V.2.2.2.3. Les examens paracliniques**

Selon la HAS, il n'existe pas d'examens paracliniques de référence pour le diagnostic de la MP. Les examens d'imagerie sont utilisés principalement pour le diagnostic différentiel de la

MP. Lorsque le tableau clinique est incomplet, ou s'il y a des signes évocateurs d'une possible autre maladie, ou d'une affection mixte, le DAT scan, la tomodensitométrie (TDM) ou l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) peuvent être utilisés.

Le DAT-scan (SPECT au bêta-CIT) détecte une perte de terminaisons neuronales dopaminergiques fonctionnelles dans le striatum qui est normale dans le cas de tremblement essentiels, de syndrome parkinsonien d'origine médicamenteuse et de tremblement dystonique mais qui n'est pas normale dans le cadre d'une MP (189).

La TDM ou l'IRM sont utilisées chez les patients chez qui il est cliniquement utile d'identifier :

- Le degré de maladie cérébrovasculaire, pour le diagnostic différentiel entre la MP idiopathique et les syndromes Parkinsoniens vasculaire,
- Le degré et la localisation de l'atrophie corticale, pour la suspicion d'un autre syndrome parkinsonien dégénératif (189).

### **V.3. ÉPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DES MALADIES**

#### **NEURODEGENERATIVES**

##### **V.3.1. Le vieillissement de la population**

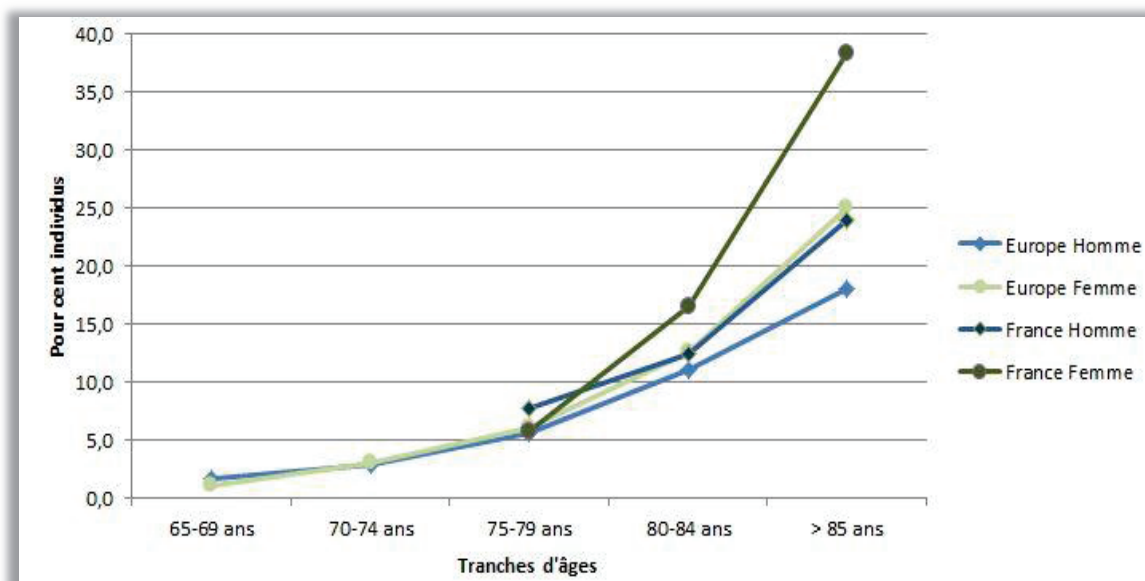
Selon les dernières projections de l'Insee, le vieillissement de la population française s'accroîtrait entre 2005 et 2050 : alors que 20,8 % de la population résidant en France métropolitaine avait 60 ans ou plus en 2005, cette proportion serait de 30,6 % en 2035 et de 31,9 % en 2050. En 2050, 22,3 millions de personnes seraient âgées de 60 ans ou plus contre 12,6 millions en 2005, soit une hausse de 80 % en 45 ans (202). Le vieillissement est inéluctable, au sens où il est inscrit dans la pyramide des âges actuelle, puisque les personnes qui atteindront 60 ans à l'horizon 2050 sont déjà toutes nées (en 1989 ou avant). C'est entre

2006 et 2035 que cet accroissement serait le plus fort (passant de 12,8 à 20,9 millions), avec l'arrivée à ces âges des générations nombreuses issues du *baby-boom*, nées entre 1946 et 1975. L'allongement de la durée de vie dans les années futures ne fera qu'accentuer son ampleur. En effet, même si l'espérance de vie se stabilisait au niveau de 2005, le nombre de personnes âgées de 60 ans ou plus augmenterait quand même de 50 % entre 2005 et 2050. La problématique est similaire dans l'ensemble des pays de l'OCDE (203).

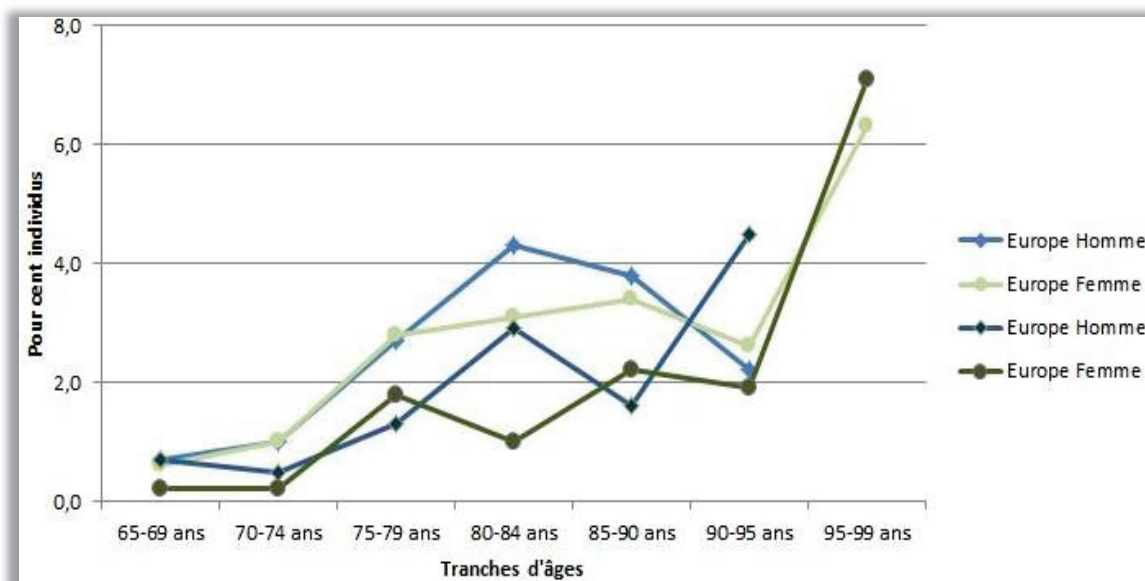
### V.3.2. Prévalence et Incidence des maladies neurodégénératives

L'âge étant le facteur de risque majeur, nous sommes confrontés à une pandémie des pathologies neurodégénératives, qui, en l'absence de traitements curatifs, va considérablement s'aggraver dans les années à venir. La MA et la MP affectent actuellement environ 26 et 6,3 millions de personnes dans le monde, respectivement (204) (4). En France, les estimations officielles de prévalence font état de 860 000 sujets de plus de 65 ans atteints de MA et de 120 000 sujets atteints de MP. Les chiffres concernant l'incidence des MNDs font état de 225 000 nouveaux cas diagnostiqués par an pour la MA et 14 000 pour la MP (3) (205).

La prévalence des MNDs augmentent avec l'âge. La figure 25 dont les données sont issues de l'étude EURODEM de 2005 pour l'Europe et de l'étude PAQUID de 2003 pour la France montre l'évolution de la prévalence de la MA selon l'âge et le sexe (206) (3) (207). En Europe, la prévalence de la MA est de 1,6 % pour les femmes et de 1 % pour les hommes pour la tranche d'âge de 65 à 69 ans et est de 25 % et 18 % respectivement pour la tranche d'âge supérieur à 85 ans. En France, la prévalence de la MA est de 5,7 % pour les femmes et de 7,7 % pour les hommes pour la tranche d'âge de 75 à 79 ans et passe à 38,4 % et 23,9 % respectivement pour la tranche d'âge supérieur à 85 ans. Ces données montrent que la prévalence de la MA augmente avec l'âge et que les femmes semblent plus touchées à des âges supérieur à 80 ans que les hommes.

**Figure 25 Prévalence de la maladie d'Alzheimer selon l'âge et le sexe**

La figure 26 dont les données sont issues de l'étude EUROPARKINSON de 1997, montre l'évolution de la prévalence de la MP en Europe et en France selon l'âge et le sexe (208). En Europe, la prévalence de la MP est de 0,2 % pour les femmes et de 0,7 % pour les hommes pour la tranche d'âge de 65 à 69 ans et est de 1,9 % et 4,5 % respectivement pour la tranche d'âge supérieur à 85 ans. En France, la prévalence de la MP est de 0,6 % pour les femmes et de 0,7 % pour les hommes pour la tranche d'âge de 75 à 79 ans et passe à 2,6 % et 2,2 % respectivement pour la tranche d'âge supérieur à 85 ans. Ces données montrent que la prévalence de la MP augmente avec l'âge, mais pas de façon linéaire comme c'est le cas pour la MA. Il ne semble pas y avoir de différence entre les hommes et les femmes (205).

**Figure 26 Prévalence de la maladie de Parkinson selon l'âge et le sexe**

Les projections pour l'avenir sont inquiétantes. Compte tenu du vieillissement de la population, le nombre de cas de MA en France devrait s'élever à environ 1,30 millions en 2030 (20 malades pour 1000 habitants) et à 2,1 millions en 2040 (30 malades pour 1000 habitants) (209) (210). Les projections de prévalence pour la MP estiment que le nombre d'individus atteints passerait de 120 000 en 2005 à 190 000 en 2030 (4). Face à cette population vieillissante et à risque de développer des incapacités cognitives et motrices, et compte tenu du coût économique engendré par la prise en charge de cette même population, il est important de s'interroger sur les moyens de retarder cette évolution. Prévenir ou retarder les troubles cognitifs et moteurs pourraient aussi avoir un intérêt majeur en terme économique.

Les données épidémiologiques sont à interpréter avec prudence car les MNDs et particulièrement la MA sont sous diagnostiqués. Selon l'enquête Européenne « Facing Dementia Survey » réalisée en 2005 dans 6 pays Européens, seuls 4 malades sur 10 consultent pour la première fois à un stade léger, 54 % à un stade modéré et 7 % à un stade sévère (211). En France, le délai entre l'apparition des troubles et la pose du diagnostic est de 24 mois

(207). Les causes du sous diagnostic sont multiples et peuvent être classées en quatre catégories (207) :

- causes liées aux difficultés propres de la reconnaissance de la maladie en raison de ses caractéristiques sémiologiques,
- causes liées à l'image de la maladie dans la population,
- causes liées à l'attitude des médecins face à la maladie,
- causes liées au manque de lien et de coordination entre le champ social et le champ sanitaire.

Le sous-diagnostic de la MA peut être considéré comme une perte de chance pour le patient dès lors que l'on considère que les traitements et le soutien à l'aidant sont efficaces sur l'évolution de la maladie (207).

### **V.3.3. Mortalité**

Les MNDs ne sont pas considérées comme des maladies mortelles, car elles ne constituent pas la cause directe du décès. Mais dans les stades sévères de la maladie, certains problèmes liés à des infections ou des fractures peuvent entraîner des conséquences sérieuses et favoriser la survenue du décès qui sera attribué à la MND.

Alors que la mortalité causée par certaines pathologies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires ou les cancers semble diminuer à travers le monde, la mortalité due à la MA est en augmentation constante.

Aux États-Unis, entre 2000 et 2008 la mortalité due à la MA a augmentée de 66 % alors que celle due aux maladies cardiovasculaire alors première cause de décès et au SIDA ont diminuée de 13 % et 29 % respectivement durant cette même période (212). La MA est la sixième cause de mortalité aux États-Unis (213).



En France, une étude de l'INVS a montré que la MA était la cause de 17 283 décès en 2008 (3,2% des décès), et que la MP était la cause de 4 620 décès (0,9 % des décès). De plus il apparaît qu'entre 2000 et 2008, la mortalité due à la MA et à la MP entre 64 et 85 ans avait augmenté de 58 % et 11 % respectivement, alors qu'elle avait diminuée pour les maladies cardiovasculaires et les tumeurs de 24 % et 8 % respectivement. Cette étude différenciait la MA de la démence et de la MP. La MA était la cause de plus de décès que la démence et la MP réunis, 3,2 % pour la MA vs. 2,7 % pour la démence et la MP respectivement. En 2008, la MA apparaît alors comme la quatrième cause de mortalité en France après les tumeurs, les maladies cardiovasculaires et les accidents (214).

Le taux de mortalité de la MA est de 4,6 % chez les femmes et 1,8 % chez les hommes, le sexe ratio HF étant de 0,9. Le taux de mortalité de la MP est de 0,8 % chez les femmes et de 0,9 % chez les hommes, le sexe ratio HF étant de 2,1.

La mort ne survient pas exclusivement à cause d'une MND. Quelle que soit la pathologie considérée, au stade sévère, les MNDs sont souvent la cause d'immobilité et de malnutrition (troubles de la déglutition). Ces complications peuvent augmenter le risque de survenue d'une pneumonie qui comme le montre plusieurs études est la cause la plus fréquente de décès chez les personnes âgées atteints d'une MND. En effet, la distinction entre le décès avec MND et le décès par MND est floue (215) (216) (217).

A 70 ans, on a 61 % de risque de mourir avant l'âge de 80 ans si l'on est atteint de la MA, et seulement 30 % de risque de mourir avant l'âge de 80 ans si l'on n'est pas atteint de démence (218).

#### **V.3.4. Durée de la maladie**

Une étude de 2005 menée aux États-Unis a montré que sur 330 cas incidents, l'âge moyen d'apparition de la MA était de 80,2 ans quel que soit le sexe considéré et que la durée

moyenne de survie depuis le diagnostic était de 5,9 ans (219). D'autres études ont montré que la durée de la MA entre le diagnostic d'une personne âgée de 65 ans et la mort varie de 4 à 8 ans. Cette période peut aller jusqu'à 20 ans (219) (220) (221) (222). En moyenne, une personne atteinte de MA passera plus de temps au stade sévère (environ 40 %) qu'à un autre stade. La majorité du temps passé au stade sévère est effectué en institution. Le pourcentage d'admission en institution pour les personnes âgées de plus de 80 ans est de 75 % pour les personnes atteinte d'une MA vs. 4 % pour la population générale (218).

Avant l'apparition des traitements médicamenteux de la MP, et particulièrement de la L-DOPA dans les années 1970, la durée de vie moyenne après le diagnostic était de 9,4 ans. Comme pour la MA, les stades les plus sévères sont associés à des durées plus longues de maladie comparés aux stades moins sévères (223).

On considère actuellement que la durée de vie d'un patient atteint de MP peut être comparable à celle d'un individu du même âge sans MP, si la survenue de la MP est tardive, que le repérage est précoce et que le traitement est efficace (224).

### **V.3.5. Variations géographiques de la maladie**

En 2006, Brookmeyer et al. ont estimé que 45 % des cas mondiaux de MA se trouvaient en Asie, 27 % en Europe, 12 % en Amérique du Nord, 7,6 % en Amérique du Sud, 5 % en Afrique et 0,86 % en Océanie (204). Ce pourcentage mondial pourrait atteindre 59 % en 2050 pour l'Asie alors qu'il tendrait à diminuer pour l'Europe et se situer à 16 %. Quarante-trois pourcents des cas mondiaux seraient atteints de MA au stade avancé et 62 % seraient des femmes. Toutefois, ces données sont à relativiser du fait d'un sous-diagnostic dans les régions en voie de développement telles que l'Asie ou l'Afrique. Plusieurs études ont rapporté une plus faible prévalence de la MP en Asie, en Amérique du sud et en Afrique par rapport à la prévalence retrouvée dans les pays Européens. Toutefois, la différence de prévalence entre

l'Asie et l'Amérique du sud et l'Europe est probablement due à des problèmes méthodologiques plus qu'à une vraie différence ethnique (225). La différence de prévalence retrouvée entre l'Afrique et l'Europe semble quant à elle être due à la structure de la population Africaine qui présente une plus faible espérance de vie que dans les pays développés (226). Il ne semble pas y avoir de réelle différence de prévalence de la MP entre les différentes régions du monde.

Concernant la répartition des MNDs en France, le rapport Maynard de 2005 fournit une estimation de la proportion de personnes atteintes de MA selon les régions françaises. Cette estimation de 2003 se base sur l'hypothèse que, dans toutes les régions françaises, la proportion de MA parmi les bénéficiaires de l'APA est similaire à ce qui est observé dans l'enquête PAQUID. La conclusion du rapport est que la proportion de MA ne varie pas d'une région à l'autre du territoire Français. Pour la MP, une étude de 2000 menée sur les bases de données du régime général de l'AM a montré des différences de prévalence entre les départements français. Les départements de la Loire, du Rhône, des Bouches du Rhône, de l'Isère et Paris présentaient des taux de prévalence de la MP élevés allant de 313 à 419/100 000 personnes, alors que les départements de la Manche, du Morbihan, du Finistère et des Deux-Sèvres présentaient des taux de prévalence plus faible variant de 167 à 179/100 000 habitants (2).

#### **V.4.LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES NEURODEGENERATIVES**

La prise en charge des MNDs comprend les actes de préventions, les traitements symptomatiques médicamenteux ou non médicamenteux et la prise en charge médico-sociale.

#### **V.4.1. La prévention et la promotion de la santé**

En 1948, l’OMS proposait une définition de la prévention comme étant « l’ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps ». L’OMS distingue 3 types de prévention, qu’elle qualifie de primaire, secondaire ou tertiaire et qui correspondent en fait à des états successifs de la maladie. Ainsi, cela va des moyens à mettre en œuvre pour empêcher l’apparition des pathologies jusqu’à leur traitement thérapeutique, et éventuellement, la réinsertion sociale des malades (227).

La prévention primaire peut être définie comme étant l’ensemble des actes visant à diminuer l’incidence d’une maladie dans une population. Elle vise donc à réduire, autant que faire se peut, les risques d’apparition de nouveaux cas. Sont, par conséquent, prises en compte à ce stade de la prévention les conduites individuelles à risque, comme les risques en termes environnementaux ou sociétaux. La prévention secondaire a pour objectif de diminuer la prévalence d’une maladie dans une population. Ce stade de prévention regroupe les actes destinés à agir au tout début de l’apparition du trouble ou de la pathologie afin de s’opposer à son évolution. Dans cette optique, le dépistage trouve toute sa place au cœur de la prévention secondaire, ainsi que le diagnostic précoce et le traitement prodigué en vue d’éviter la progression de la maladie. La prévention tertiaire intervient à un stade où il importe de « diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récurrences dans une population » et de réduire les complications, invalidités ou rechutes consécutives à la maladie. En d’autres termes, il s’agit d’amoinrir les effets et séquelles d’une pathologie ou de son traitement. Par ailleurs, la prévention tertiaire vise la réadaptation du malade, sous la triple dimension du médical, du social et du psychologique.

Dans cette approche de l’OMS, la prévention dépend du moment où elle se situe par rapport à la survenue ou non de la maladie. Elle est centrée sur la maladie et non sur la santé. De plus, cette approche de la prévention a été établie pour des maladies aiguës et est jugée mal adaptée

aux maladies chroniques car ces dernières sont d'origine multifactorielle et séquentielle dans leur évolution (228).

En 1982, Gordon propose une nouvelle classification de la prévention, d'avantage centrée sur la santé et adaptée aux modalités évolutives des maladies chroniques (228). Cette nouvelle classification a été reprise en 1994 par l'Institute of Medicine et en 1997 par le National Institute on Drug Abuse (NIDA). Il s'agit de distinguer trois types de préventions selon la population concernée, la prévention universelle, sélective et ciblée.

La prévention universelle est destinée à l'ensemble de la population, quel que soit son état de santé. Elle fait partie intégrante de la prévention dénommée « éducation pour la santé », qui insiste notamment sur les grandes règles d'hygiène. La prévention sélective s'exerce en direction de sous-groupes de population spécifiques (e.g. automobilistes, jeunes femmes, population de plus de 60). Par exemple, des campagnes comme la promotion de l'activité physique ou encore de nutrition constituent des exemples d'actions sélectives. La prévention ciblée est non seulement fonction de sous-groupes de la population mais aussi et surtout, fonction de l'existence de facteurs de risques spécifiques à cette partie bien identifiée de la population.

En 2003, le Pr San Marco, sur la base des travaux de Gordon, élargit la classification de la prévention qu'il juge limitée aux facteurs de risques (229).

La prévention universelle destinée à l'ensemble de la population quel que soit son état de santé, tend à permettre, par l'instauration d'un environnement culturel favorable, à chacun de maintenir, conserver ou améliorer sa santé, quel que soit son état. Cette nouvelle définition de la prévention universelle renvoie au champ de l'éducation pour la santé et la promotion de la santé destinée à la population entière. La prévention orientée (et non plus sélective) qui porte sur les sujets à risque, tente d'éviter la survenue de la maladie dont ils sont menacés et renvoie à la notion de prévention de la maladie pour les sujets exposés. La prévention ciblée est

appliquée aux malades. Elle a pour objectif d'aider à gérer leur traitement de façon à en améliorer le résultat en santé et renvoi à la notion d'éducation thérapeutique du patient (i.e. pour une personne malade).

Cette approche présente l'avantage d'intégrer la prévention dans la prise en charge d'un sujet ou d'une population au même niveau que le soin et de mettre en évidence l'importance de la participation du sujet dans la gestion de sa santé.

La prévention universelle n'étant pas spécifique à une population, nous n'allons développer dans les chapitres suivant que la prévention orientée et ciblée dans le cadre des MNDs.

#### **V.4.1.1. La prévention orientée dans les maladies neurodégénératives**

La prévention orientée renvoie à la notion de facteurs de risques de la maladie, ainsi que de dépistage et de diagnostic précoce.

Le dépistage et le diagnostic précoce des MNDs peuvent être effectués grâce aux outils définis dans le chapitre V.2 (*Cf.* Chapitre V.2). Toutefois, comme il n'existe pas de traitement curatif pour les MNDs, un dépistage systématique de la population n'est pas recommandé par la HAS (175).

Nous allons nous attacher dans le chapitre suivant à définir les principaux facteurs de risques de la MA et de la MP.

##### **V.4.1.1.1. Les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer**

- **Les facteurs de risques génétiques**

L'un des facteurs de risque génétique le mieux connu est la présence de l'allèle  $\epsilon 4$  du gène codant pour l'apolipoprotéine E (APOE4) (230). La présence de cet allèle à l'état hétérozygote augmenterait d'un facteur 3 le risque de développer une MA (230).

- **Les facteurs de risques sociodémographiques et mode de vie**

Comme nous l'avons vu dans le chapitre concernant la prévalence de la MA, l'âge est le principal facteur de risque.

Le sexe semble aussi avoir un effet sur la MA, puisque la prévalence de la MA est plus élevée chez les femmes (231) (232). Cela pourrait être dû à une durée de la maladie plus longue chez les femmes et à une plus grande fréquence chez les femmes de plusieurs facteurs de risques hormonaux, génétiques et socio-culturels (221). Un bas niveau d'éducation est associé à un risque élevé de développer une MA (233) (234). Cela serait lié à une plus grande capacité de réserves cérébrales qui permettrait au sujet avec un haut niveau d'étude d'exprimer la maladie différemment (234).

La richesse du réseau social et des activités serait associé à un rôle protecteur sur le déclin des fonctions cognitives (235) (236). Le statut marital qui est un bon reflet du réseau social présente un rôle protecteur dans la survenue de la MA (237). Plusieurs études ont également démontré que l'entretien cognitif par des activités sociales et de loisirs comme les voyages, le jardinage, la lecture ou encore les sorties ou le bricolage, s'associaient significativement à un moindre risque de développer une MA (238) (239) (240) (241) (242) (243). Une revue de la littérature des études longitudinales explorant les effets du réseau social, de l'activité physique et des loisirs cognitifs sur le vieillissement cérébral a conclu que ces interventions présentaient un rôle bénéfique sur la cognition, et ont un effet protecteur sur le risque de démence et de MA (244).

De nombreuses études convergent vers une association positive de la pratique régulière d'une activité physique avec le maintien des fonctions cognitives (245) (246) (247) (248) (249) (250) (251).

Les fumeurs de tabac auraient un risque accru de développer une MA (252).

Des études ont démontré l'effet protecteur d'une consommation modérée d'alcool, et pas seulement de vin rouge, sur le développement d'une MA (253).

- **Les facteurs de risques liés à la nutrition**

Une perte de poids peut être un élément précédent une MA (254). Il semblerait qu'un IMC trop faible ou trop élevé soit associé à un risque accru de MA (255).

L'association entre les vitamines B12, les folates, l'homocystéine, les antioxydants et la survenue d'une MA a fait l'objet de nombreuses études mais leurs résultats restent discordants (207).

Chez l'homme, des études ont montré qu'une alimentation riche en oméga-3 accroît les capacités d'apprentissage et de mémorisation (256). Ces données ont été corroborées par des données anatomopathologiques (diminution importante de la teneur en DHA de l'hippocampe) de patients décédés de maladie d'Alzheimer (257) épidémiologiques (faible prévalence de la maladie d'Alzheimer dans la population japonaise forte consommatrice d'Oméga 3) (258) et enfin par des études cas-témoins. Plusieurs de ces dernières ont montré une relation inverse entre la consommation de poisson et le développement de troubles cognitifs et/ou de MA (259) (260) (261). Des données publiées montrent qu'une supplémentation à court terme avec des acides gras polyinsaturés en oméga-3 semble capable de ralentir la détérioration de la mémoire chez les patients traités, bien que cette détérioration réapparaisse quelques mois après l'arrêt du traitement (262), ou ne porte que sur des aspects limités des conséquences des altérations des fonctions cognitives (263). Un travail récent a montré que l'administration d'acide gras oméga-3 chez des patients présentant une forme légère à modérée de la MA ne permettait pas de ralentir la vitesse du déclin cognitif. Un effet positif était cependant observé dans un petit échantillon de sujets qui présentaient au départ une atteinte très légère (score MMS > 27) (264).



- **Les facteurs de risque médicaux**

Une association entre une pression artérielle élevée en milieu de vie et un déclin des fonctions cognitives a été retrouvée dans la littérature (265).

Il a été démontré une association entre le diabète et la survenue d'altérations des fonctions cognitives ou de MA. Cela pourrait être expliqué par les atteintes vasculaires provoquées par le diabète (266).

Le cholestérol, qui joue un rôle important dans la formation et l'étanchéité des cellules en général et en particulier des neurones peut constituer un facteur de risque de survenue d'une MA, mais les résultats provenant de plusieurs études restent encore controversés (267).

La dépression est associée à une augmentation du risque de MA (268) (269). Une difficulté persiste quant à savoir si la dépression est un véritable facteur de risque ou un signe d'une MA prodromale (270) (207).

Il a été démontré une association entre fibrillation auriculaire et altération des fonctions cognitives (271).

Les traumatismes crâniens peuvent avoir un impact significatif sur le développement d'une MA (272) (273).

D'autres facteurs médicaux comme les agents infectieux, la BPCO ou encore l'apnée du sommeil ont été identifiés comme étant des facteurs de risques potentiels mais aucune étude n'a pu démontrer une association formelle entre la survenue d'une MA et la présence de ces facteurs de risques (274) (275) (276) (277).

- **Les autres facteurs de risques**

Des facteurs de risques environnementaux comme l'exposition aux métaux lourds et à différents agents chimiques et physique ont été identifiés mais aucune étude n'a pu démontrer la relation entre ces facteurs et la survenue d'une MA (207). Des données de l'étude PAQUID

montrent tout de même une association entre l'aluminium et une augmentation du risque de développer une MA (278) (279).

Des facteurs de risque d'origine médicamenteuse comme le traitement substitutif hormonal par estrogènes ou les Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens (AINS) ont été étudiés. L'effet protecteur de ces facteurs médicamenteux reste actuellement controversé (280) (281) (282).

#### V.4.1.1.2. Les facteurs de risques de la maladie de Parkinson

- **Les facteurs de risques génétiques**

Il apparaît que 15 % des individus atteints de MP ont ou ont eu un membre de leur famille atteint de cette pathologie (283). Les facteurs de risques génétiques de la MP idiopathique n'ont pas été formellement identifiés contrairement aux facteurs de risques génétiques de la MP de forme familiale. Toutefois, des mutations sur les gènes MAPT et SNCA expliqueraient à eux seuls, près de 30 % du risque de survenue de la MP (284).

Des chercheurs ont évalué dans la population générale la distribution et les effets cumulés des facteurs de susceptibilité associés à 11 régions chromosomiques potentiellement incriminés dans la MP. Des travaux menés dans le cadre d'une collaboration internationale ont montré que 20 % des individus qui portent le plus grand nombre de facteurs de susceptibilité ont 2,5 fois plus de risque de développer la maladie, comparés aux 20 % d'individus porteurs d'un faible nombre de facteurs de susceptibilité. Ces travaux précisent pour la première fois l'importance du rôle des facteurs de risque génétiques dans la survenue de la MP dans la population générale. Des études supplémentaires doivent être menées pour comprendre le mécanisme d'action de ces variants de gènes (284).

- **Les facteurs de risques sociodémographiques et liés au mode de vie**

Comme nous l'avons vu dans le chapitre concernant la prévalence de la MP, l'âge est le principal facteur de risque de survenue d'une MP.

Les hommes semblent plus disposés à développer une MP que les femmes. Cela pourrait s'expliquer par l'effet protecteur des hormones chez la femme, et à la multiplication des facteurs de risques, mais cela reste controversés (exposition aux pesticides, traumatisme crânien) chez l'homme (205).

Une association entre la consommation de tabac et une diminution de survenue de MP a été démontré. Le risque serait diminué de moitié. L'effet protecteur serait également corrélé à l'intensité du tabagisme. Cela proviendrait de la nicotine contenue dans les cigarettes qui pourrait stimuler la production de dopamine ou avoir un effet anti oxydant (285) (205).

La consommation de caféine aurait un effet protecteur par rapport à la survenue d'une MP. Il semble y avoir une composante dose-effet chez l'homme, celle-ci serait absente chez la femme (285) (205) (286).

- **Les facteurs de risques liés à la nutrition**

La consommation d'antioxydant a été identifiée comme pouvant être potentiellement protectrice. Une étude a montré le rôle protecteur de la vitamine D. Aucune étude n'a montré le pouvoir protecteur de la vitamine C. L'hypothèse du rôle protecteur des antioxydants reste controversée (205).

Une étude sur des modèles animaux a montré que la supplémentation en oméga-3 aurait un effet protecteur contre la MP (287). Les potentiels effets protecteurs des oméga-3 chez l'homme n'ont pas encore été démontrés et des recherches supplémentaires doivent être menées concernant cette piste protectrice.

- **Les facteurs de risques médicaux**

La survenue de traumatismes crâniens a été associée à un risque augmenté de développer une MP. Ces traumatismes crâniens se produiraient plusieurs décennies avant l'apparition de la maladie, ils ne sont donc pas dus à l'instabilité posturale (285).

- **Les autres facteurs de risques**

Des facteurs de risques environnementaux ont été identifiés comme augmentant le risque de survenue d'une MP. Ces facteurs de risques sont principalement l'exposition aux pesticides et aux métaux lourds.

Selon une méta-analyse de 2001, l'apparition de la MP serait liée à des facteurs de risques environnementaux tels que vivre en milieu rural, exercer une activité liée à l'agriculture, boire de l'eau peu propre (288). Ces facteurs seraient fortement corrélés à l'exposition aux pesticides. L'exposition aux pesticides augmenterait de 70 % le risque de développer une MP (289) (290). Le décret n° 2012-665 du 4 mai 2012 du code rural et de la pêche maritime<sup>7</sup> reconnaît cette maladie comme étant une maladie professionnelle chez les agriculteurs.

L'exposition aux métaux lourds comme le fer, le manganèse, le cuivre, le plomb, l'aluminium, le zinc ou un amalgame pourrait contribuer à l'accumulation de ceux-ci dans la substance noire et à l'augmentation du stress oxydatif (205). D'ailleurs, le manganèse favoriserait la formation de molécules réactives oxydantes qui peuvent endommager les composantes cellulaires (291). L'exposition aux métaux lourds a été considérée comme étant un facteur de risque de la MP mais reste toutefois très controversée.

Les AINS pourraient avoir un rôle protecteur selon deux études prospectives, mais leurs effets restent controversés (205). De même, le traitement substitutif hormonal mis en place chez les

---

<sup>7</sup> Décret n° 2012-665 du 4 mai 2012 révisant et complétant les tableaux des maladies professionnelles en agriculture annexés au livre VII du code rural et de la pêche maritime

femmes ménopausées semble être un facteur protecteur de MP, bien que cela reste à prouver par des études randomisées (205).

#### **V.4.1.2. La prévention ciblée dans les maladies neurodégénératives**

La prévention ciblée peut correspondre à de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) et de sa famille. En effet, ce type de programme s'adresse au malade et lui permet de mieux vivre avec sa maladie et de gérer au mieux son traitement. En un sens, elle permet d'éviter d'éventuelles complications d'ordre psychologique, social et médical.

##### **V.4.1.2.1. L'éducation thérapeutique**

Selon l'OMS, « l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique » (292). L'ETP a deux objectifs spécifiques :

- L'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'auto-soins. Parmi elles, l'acquisition de compétences dites de sécurité vise à sauvegarder la vie du patient. Leur caractère prioritaire et leurs modalités d'acquisition doivent être considérés avec souplesse, et tenir compte des besoins spécifiques de chaque patient,
- La mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation. Elles s'appuient sur le vécu et l'expérience antérieure du patient et font partie d'un ensemble plus large de compétences psychosociales (293).

L'ETP est considérée comme intégrée à la prise en charge thérapeutique : si elle est réellement complémentaire et indissociable des traitements et des soins, du soulagement des symptômes en particulier de la douleur, et de la prévention des complications ; si elle tient compte des besoins spécifiques, des comorbidités, des vulnérabilités psychologiques et sociales et des priorités définies avec le patient (293).

Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psycho-social, conçues pour rendre les patients et/ou leur entourage conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures de la prise en charge, et des comportements liés à la santé et à la maladie.

Les MNDs sont des maladies chroniques et entrent parfaitement dans le champ de l'éducation thérapeutique.

#### V.4.1.2.2. **L'éducation thérapeutique dans les maladies neurodégénératives**

- **L'éducation thérapeutique dans la maladie de Parkinson**

Concernant la MP, la HAS dans son guide du parcours de soins pour la MP préconise la mise en place d'une ETP (189). L'ETP dans la MP est une part importante de la prise en charge du patient parkinsonien car la MP impose à la personne atteinte et à son entourage :

- De prendre elle-même une partie des décisions qui influenceront l'efficacité de son traitement (alimentation, activité physique, entretien et maîtrise de son corps, auto-surveillance symptomatique, hygiène de vie, rendez-vous médicaux et paramédicaux spécialisés adéquats),
- D'assurer la prévention ou le dépistage précoce de possibles complications, notamment de complications liées au traitement (189).

L'ETP du patient atteint de MP permet d'une part d'améliorer sa qualité de vie et d'autre part, de diminuer l'incidence des complications associées au traitement. Trois études randomisées aux Etats-Unis et au Royaume Unis rapportent une amélioration de certains aspects de la qualité de vie, de l'état psychologique et de l'observance médicamenteuse des patients atteints de MP (294) (295) (296).

- **L'éducation thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer**

Concernant la MA, la mise en place d'une ETP n'est pas actuellement recommandée par la HAS. Il existe des difficultés majeures à la mise en place d'une ETP du patient Alzheimer dans le cadre de la MA, du fait des spécificités de la maladie. En effet, l'ETP du patient atteint de MA n'est pas applicable du fait des atteintes des fonctions cognitives et fonctionnelles et des troubles du comportement associés à la maladie. Des programmes d'éducation thérapeutique de l'aidant informel du malade d'Alzheimer existent (297). L'ETP vise à aider les aidants informels à acquérir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux la vie de leur parent ainsi que la leur. La relation d'aide peut être source de satisfaction mais également de stress, d'anxiété et avoir un impact sur la qualité de vie de l'aidant. L'ETP a pour but également de diminuer le fardeau et l'épuisement de l'aidant qui pourrait remettre en cause le projet de vie à domicile et aboutir à un placement en institution en urgence (298) (299) (300). En augmentant les connaissances et les compétences de l'aidant, l'éducation thérapeutique lui permet de mieux utiliser les ressources du système sanitaire et social, de réagir au mieux dans les situations complexes, et de préserver son équilibre dans de telles situations.

L'ETP des patients atteints de MNDs représente une prise en charge complémentaire aux traitements médicamenteux et non-médicamenteux qui sont présentés dans les paragraphes suivants.

#### **V.4.2. Les traitements médicamenteux et non médicamenteux**

Il n'existe pas, actuellement, de traitements permettant de guérir les MNDs. Les traitements médicamenteux pour traiter les symptômes des MNDs peuvent être spécifique de la maladie ou non. Les traitements non-spécifiques consistent au traitement des troubles associés à la maladie ou au traitement spécifique.

### **V.4.2.1. Traitements médicamenteux et non médicamenteux de la maladie d'Alzheimer**

#### **V.4.2.1.1. Les traitements médicamenteux spécifiques**

Il existe principalement deux médicaments spécifiques pour traiter les symptômes de la MA, les anticholinestérasiques et les antagonistes du glutamate. D'autres traitements pharmacologiques ont été proposés et certains d'entre eux sont en cours d'évaluation et concernent les autres cholinestérasiques, les antioxydants et les (AINS) (207).

- **Les anticholinestérasiques**

Dans une approche anatomo-biochimique de la maladie, dès les années 1970, il fut rapporté de façon constante un déficit en choline acétyltransférase, l'enzyme de synthèse de l'acétylcholine (ACh), dans le cerveau des patients déments (301). Au début des années 1980, ces observations furent mises en rapport avec une atteinte dégénérative du noyau basal de Meynert, une région du télencéphale reconnue comme cholinergique, se projetant vers les régions cortico-frontales et vers l'hippocampe et l'amygdale (302). À partir de ces données, il fut alors proposé que l'affaiblissement des fonctions cognitives dans la MA puisse être initialement corrélé à la réduction des marqueurs cholinergiques dans les régions corticale et hippocampique. Dans le cas de MA débutante ou modérée, le traitement de choix reste aujourd'hui l'administration de médicaments à action anticholinestérasique, afin de promouvoir la transmission cholinergique dans les structures impliquées dans les processus cognitifs. Il existe 3 classes thérapeutiques d'anticholinestérasiques, le donépézil (aricept©), la rivastigmine (exelon©) et la galantamine (reminyl© et reminyl LP©). Ces médicaments permettraient d'améliorer tant la socialisation que l'autonomie des patients au plan comportemental et cognitif, et pourraient retarder leur institutionnalisation (303).



- **Les antagonistes du glutamate**

La molécule utilisée en tant qu'antagoniste du glutamate est la mémantine (exiba©). La mémantine est indiquée dans le traitement de patients atteints d'une forme modérée à sévère de la MA. Elle agit en bloquant des types spéciaux de récepteurs, appelés les récepteurs NMDA, auxquels le neurotransmetteur glutamate se fixe normalement. Les modifications du mode de transmission des signaux dans le cerveau par le glutamate ont été associées à la perte de mémoire observée dans la MA. De plus, une stimulation excessive des récepteurs NMDA peut provoquer des lésions cellulaires ou l'apoptose. En bloquant les récepteurs NMDA, le chlorhydrate de mémantine améliorerait la transmission des signaux dans le cerveau et réduirait les symptômes de la MA.

Selon la HAS, en l'état actuel des données, il n'y a pas d'arguments pour recommander une bithérapie (anticholinestérasiques + antagoniste du glutamate) (175).

- **Autres traitements spécifiques de la maladie d'Alzheimer**

Des précurseurs de l'acétylcholine, des agonistes muscariniques et nicotiniques qui visent à augmenter le niveau cholinergique cérébral sont en cours d'étude (207).

Les antioxydants, comme le Ginkgo Biloba ou les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B), bien que non indiqués en France dans le traitement de la MA ont montré un effet bénéfique sur la progression de la maladie (304). Le Ginkgo Biloba aurait un effet comparable au donépézil selon une étude de Mazza et al. (305), mais plusieurs autres études n'ont pas démontrés l'efficacité du Ginkgo Biloba sur l'apparition de la MA (306).

Les AINS ont été évalués en raison du processus inflammatoire cérébral observé dans la MA et des études épidémiologiques suggérant un effet protecteur des AINS ont été menées. A l'heure actuelle, aucun essai thérapeutique n'a montré le bénéfice des AINS (306).

#### V.4.2.1.2. **Les traitements médicamenteux non-spécifiques**

Outre les symptômes spécifiques, la MA s'accompagne souvent de troubles de l'humeur et du comportement (e.g. agressivité, agitation, apathie...). Des études démontrent que les anticholinestérasiques diffèrent la survenue des troubles du comportement et particulièrement l'apathie, les hallucinations, les symptômes dépressifs et l'anxiété, mais d'autres traitements sont disponibles pour le traitement de ces troubles (307) (308).

Concernant les troubles de l'humeur et particulièrement l'état dépressif, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) apparaissent comme les antidépresseurs les plus adaptés pour le traitement de la dépression des sujets présentant une MA (309) (310). Il semble que les ISRS aient également une action sur l'agitation, les idées délirantes, l'anxiété, l'irritabilité et l'instabilité motrice (311) (312).

Concernant les troubles du comportement considérés dans leur globalité, les traitements proposés sont les antipsychotiques atypiques tels que l'olanzapine ou la rispéridone (313) (185). Les neuroleptiques ne sont plus préconisés dans le traitement des troubles du comportement chez le patient dément en raison d'effets secondaires délétères par rapport aux bénéfices modestes. En effet, les neuroleptiques peuvent entraîner par exemple des syndromes parkinsoniens ou des vertiges (314).

#### V.4.2.1.3. **Traitement non médicamenteux de la maladie d'Alzheimer**

Face aux limites des traitements pharmacologiques, diverses alternatives non-médicamenteuses ont été développées et sont proposées à l'heure actuelle comme prise en charge de la MA et des troubles apparentés. Selon la HAS (2003), les thérapies non médicamenteuses poursuivent plusieurs objectifs :

- l'amélioration des fonctions cognitives, de l'humeur, des troubles du comportement,
- la réduction du stress lié à la maladie,

- la préservation de l'autonomie fonctionnelle,
- la préservation des liens et des échanges sociaux,
- le report du placement en institution,
- l'aide aux aidants sur le plan physique et moral.

La justification et l'intérêt clinique des thérapies non-médicamenteuses ne sont pas unanimement reconnus. Plusieurs interventions sont disponibles comme la prise en charge psychologique et psychiatrique, orthophonique, les interventions sur la cognition et sur le comportement ainsi que les activités motrices.

- **Prise en charge psychologique et psychiatrique du patient et de son entourage**

Les objectifs sont d'aider le patient à faire face aux bouleversements intrapsychiques et au traumatisme que constitue l'annonce de la maladie, de l'aider à maintenir une stabilité et une continuité de sa vie psychique. Cela permet aux patients d'exprimer leurs ressentis, représentations, craintes en lien avec la pathologie, de révéler les mécanismes défensifs mis en œuvre et de prévenir et/ou détecter les problématiques psychopathologiques souvent associées aux maladies neurodégénératives ; le suivi psychologique a également pour objet de travailler au maintien d'une image de soi satisfaisante à mesure que la dépendance psychique et physique s'installe et s'aggrave (175) (207).

La maladie d'Alzheimer bouleverse également l'équilibre familial. Le soutien des familles leur permet d'être accompagnées dans l'acceptation (ou non) de la maladie et de ses troubles. L'objectif est de leur permettre de faire face aux souffrances psychoaffectives, modifications des rapports affectifs, difficultés de communication, gestion des troubles du comportement, épuisement familial, décision difficile de placement.

La thérapie par évocation du passé ou par réminiscence et la thérapie par l'empathie semblent avoir des effets positifs sur la dépression, les troubles du comportement et le stress de l'aidant (315) (316).

- **La prise en charge orthophonique**

Elle vise à maintenir et à adapter les fonctions de communication du patient (langage, parole et autres) et à aider la famille et les soignants à adapter leur comportement aux difficultés du malade. L'objectif principal est de continuer à communiquer avec lui, afin de prévenir d'éventuels troubles du comportement réactionnel. Elle peut être prescrite à différents stades de la maladie, l'approche thérapeutique devant être évolutive et s'adapter aux troubles du patient, à son comportement, à sa motivation, à son histoire personnelle et aux possibilités de coopération avec l'entourage. La prise en charge orthophonique est recommandée, particulièrement dans les maladies avec atteinte du langage au premier plan (démence sémantique, aphasie primaire progressive). La prise en charge orthophonique concerne également les troubles de la déglutition (207).

- **La stimulation cognitive**

C'est une intervention cognitivo-psychosociale écologique (en rapport avec les situations de la vie quotidienne). Les activités proposées sont des mises en situation ou des simulations de situations vécues (trajet dans le quartier, toilette, téléphone, etc.). Elle peut être proposée aux différents stades de la maladie d'Alzheimer et adaptée aux troubles du patient. Son objectif est de ralentir la perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne. Le programme comprend un volet pour les patients et un pour les aidants. La prise en charge débutée par les psychologues, ergothérapeutes, psychomotriciens ou orthophonistes formés est prolongée par les aidants, à domicile ou en institution. La stimulation cognitive doit être différenciée des

séances d'animation, d'ateliers mémoire ou autres à visée occupationnelle. La revalidation cognitive est une méthode de rééducation neuropsychologique visant à compenser un processus cognitif déficient. Elle peut être proposée aux stades légers de la MA et jusqu'aux stades modérés dans certains troubles dégénératifs focaux. Elle ne se conçoit qu'individuellement (207).

- **L'exercice physique**

L'exercice physique et notamment la marche pourrait avoir un effet positif non seulement sur les capacités physiques et la prévention du risque de chutes, mais aussi sur certaines mesures cognitives, d'aptitudes fonctionnelles et certains aspects du comportement. L'intervention de kinésithérapeutes, de psychomotriciens et d'ergothérapeutes peut être sollicitée (317).

- **Les symptômes non cognitifs**

Ils entraînent une détresse ou des comportements à risque. Ils doivent faire l'objet d'une analyse afin d'identifier les facteurs qui peuvent générer, aggraver ou améliorer de tels comportements (207). Cette évaluation doit inclure :

- ♦ l'état physique du patient ;
- ♦ la dépression ;
- ♦ l'anxiété et les manifestations anxieuses ;
- ♦ les douleurs ;
- ♦ la biographie individuelle ;
- ♦ les facteurs psychosociaux ;
- ♦ les facteurs environnementaux physiques ;
- ♦ l'analyse fonctionnelle et des comportements.

La musicothérapie, l'aromathérapie, la stimulation multi-sensorielle, la Reality Orientation, la « reminiscence therapy », la thérapie assistée d'animaux, les massages, la thérapie de présence simulée (vidéo familiale) et la luminothérapie pourraient améliorer certains aspects du comportement.

#### **V.4.2.2. Traitement médicamenteux et non-médicamenteux de la maladie de Parkinson**

##### **V.4.2.2.1. Traitement spécifique de la maladie de Parkinson**

- **Les traitements médicamenteux dopaminergiques**

La MP étant due à une insuffisance en dopamine, les traitements médicamenteux permettant de pallier cette insuffisance repose principalement sur la dopamine, les agonistes de la dopamine, les inhibiteurs de l'enzyme de dégradation de la dopamine.

La L-Dopa est le traitement médicamenteux le plus efficace et le médicament le plus connu contenant de la dopamine est le lévodopa. Depuis son introduction en 1968, le lévodopa reste le traitement le plus efficace de la MP (318). Mais le Lévodopa est associé à des complications motrices comme l'épuisement, les dyskinésies et les phénomènes « ON-OFF » (319) (320). Ces complications surviennent chez 50 % des patients traités depuis plus de 5 ans (321). Puis le lévodopa cible seulement la déficience en dopamine alors que les autres cibles neuronales (i.e. acétylcholine, glutamate, N-Méthyl-D-aspartic acide) peuvent être importantes (322).

Les agonistes de la dopamine, comparativement au lévodopa, fournissent des effets bénéfiques plus modestes et sont associés à une incidence élevée d'effets secondaires comme des hallucinations, des œdèmes, apnées du sommeil (323). Mais, les fluctuations motrices telles que les dyskinésies sont moins fréquentes avec les agonistes de la dopamine (323).

Le lévodopa sous forme de médicament à prise orale, présente une demi-vie de 1 à 3h. Cette demi-vie peut être augmentée en inhibant l'enzyme de dégradation de la dopamine (catéchol-O-méthyltransferase (COMT)). Les inhibiteurs de la COMT sont l'entacapone ou la tolcapone (324).

- **Autres traitements médicamenteux spécifiques non dopaminergique**

Les anticholinergiques sont indiqués essentiellement pour le traitement des tremblements et de la rigidité. Leur action consiste à réduire la relative prédominance de l'acétylcholine sur la dopamine pour rétablir l'équilibre entre ces deux substances. Celles-ci, peuvent altérer la mémoire, les facilités de concentration et peuvent provoquer des hallucinations. Ils sont, le plus souvent, utilisés en complément à d'autres médicaments antiparkinsoniens. Leur efficacité sur le traitement des symptômes parkinsoniens reste toutefois controversés (325).

L'Amantadine est un agent antiviral qui stimule la libération de dopamine dans le cerveau. Ce traitement permet de diminuer la sévérité des dyskinésies. Il peut être utilisé en monothérapie aux stades légers de la maladie et peut être associé au lévodopa dans les stades les plus avancés (326).

En conséquence des effets secondaires liés aux traitements et à l'évolution de la MP, des traitements non-spécifiques sont nécessaires pour pallier à ses symptômes. Ces traitements vous sont exposés ci-dessous.

#### V.4.2.2.2. **Traitement non spécifique de la maladie de Parkinson**

La prescription de médicaments non-spécifiques peut être due à l'aggravation de la maladie ou aux effets secondaires des traitements. Les principaux troubles non-moteurs sont des troubles liés au système neuro-végétatif et des troubles psychiques et comportementaux.

- **Traitement des troubles végétatifs**

Ils concernent les troubles digestifs, urinaires, sexuels, cutanés, vasculaires. Ces troubles surviennent de manière hétérogène chez les malades atteints de la MP et font partie des fonctions altérées par le manque de dopamine. Les troubles les plus fréquemment rencontrés sont les troubles digestifs et urinaires.

Concernant les troubles digestifs, la constipation est un symptôme fréquent chez le patient parkinsonien et sa prévalence est de 80% (327). Elle s'explique par le ralentissement des mouvements intestinaux. Le traitement préconisé est la prise de régulateurs de la motricité intestinale comme le Motilium®, par exemple, ou des laxatifs. D'autres troubles tels que l'hypersalivation due à la perte du mouvement automatique de la déglutition et l'amaigrissement, sont des troubles digestifs qui se traitent soit par des traitements non-médicamenteux (i.e. orthophonie), soit par des traitements dopaminergiques.

Concernant les troubles urinaires, 30 à 40% des patients parkinsoniens présentent des symptômes irritatifs tels que la pollakiurie, la nycturie par exemple (328).

- **Traitement des troubles psychiques et comportementaux**

Les troubles psychiques se composent de la dépression, de troubles anxieux, d'hallucinations et de démence. Ces troubles peuvent être dus à la MP ou au traitement antiparkinsonien.

La dépression touche 40 à 50 % des patients atteints de MP. Le traitement médicamenteux recommandé est la prescription d'antidépresseurs. Elle devra être adaptée en fonction des interactions possibles avec le traitement spécifique antiparkinsonien (56).

L'anxiété peut se présenter sous la forme d'attaques de panique, de comportements obsessionnels compulsifs ou d'anxiété généralisée. Le traitement médicamenteux recommandé est la prescription d'anxiolytique et particulièrement de benzodiazépine lorsqu'un contrôle rapide de l'anxiété est crucial (55).



Quarante pour cent des patients parkinsoniens développeront des troubles psychotiques dus au traitement ou à la démence. Le traitement recommandé est la prescription d'antipsychotiques atypiques (56).

La démence touche 40 % des patients parkinsonien et se développe particulièrement dans les stades sévères de la maladie. Dans ce cadre, la prescription d'anticholinestérasique peut être recommandée (56).

#### **V.4.2.2.3. Traitement non médicamenteux de la maladie de Parkinson**

##### **V.4.2.2.3.1. La stimulation cérébrale profonde**

La stimulation à haute fréquence des structures profondes du cerveau comme le noyau subthalamique ou du globus pallidus interne est une procédure chirurgicale qui permet de traiter des patients atteints de MP à un stade avancé (329). Il s'agit d'envoyer de faibles impulsions électriques au cerveau (i.e. dans les régions mentionnées ci-dessus) qui vont interrompre les signaux responsables des symptômes moteurs de la maladie.

Ce traitement chirurgical apparait être plus efficace que les traitements médicamenteux spécifiques pour traiter les incapacités motrices (i.e. rigidité, tremblements) et améliorer la qualité de vie des patients atteints de fluctuations motrices (330).

##### **V.4.2.2.3.2. La rééducation et la réadaptation**

La rééducation et la réadaptation sont préconisées dans le cadre de la prise en charge de la douleur, des troubles moteurs, des troubles du langage et de la déglutition dont sont atteints tous les patients parkinsoniens (331).

Dans le cadre de la prise en charge de la douleur et des troubles moteurs, la kinésithérapie à plusieurs objectifs (331). Elle a pour but de prévenir les conséquences de l'hypertonie sur la mobilité, la posture, le risque d'enraidissement ou de déformation et la lutte contre l'incidence

de l'akinésie sur les gestes courants. Elle permet également l'amélioration de certains troubles non moteurs comme la douleur ou les œdèmes des membres inférieurs (332). La rééducation fonctionnelle est aussi un outil d'éducation puisqu'elle a pour but d'apprendre au patient à se lever et à se coucher et ainsi améliorer la qualité du sommeil. Ce type de rééducation permet l'adaptation du traitement à chaque stade de la maladie (331). Au stade léger, elle permet l'amélioration des tâches qui demeurent perturbées en dépit du traitement. Au stade modéré ou apparaissent les fluctuations de l'état moteur, elle permet la mise en place d'activités physiques ciblée sur les grandes activités fonctionnelles (e.g. posture, équilibre). Enfin, au stade sévère, la rééducation a pour objectif la conservation d'une activité physique minimale, la capacité de déplacements sécurisés (331).

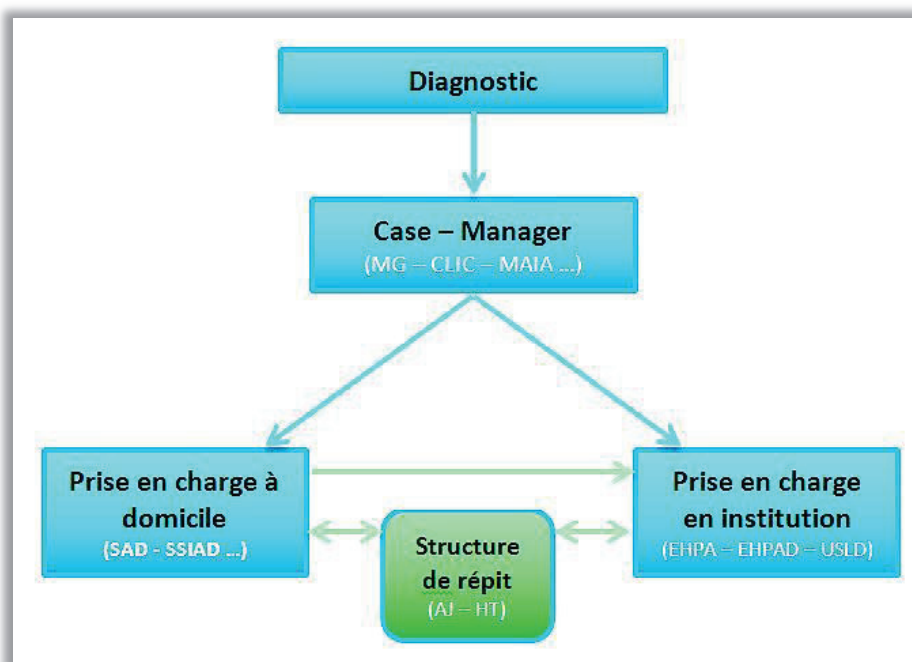
La rééducation des troubles respiratoires comme la déglutition ou le langage est assurée par l'orthophoniste et le kinésithérapeute. L'orthophoniste a pour rôle de prodiguer des conseils sur le type de nourriture à préférer lors de la phase buccale de la déglutition ou se constitue le bol alimentaire et sur le placement de la tête en flexion haute lors de la phase pharyngée de la déglutition (331). La communication est une fonction perturbée chez les patients atteints de MP et par exemple, les troubles de l'écriture font partie des signes de début de la MP (333). Dans ce cadre, le kinésithérapeute développe des exercices pour prolonger le temps expiratoire et des exercices de projections respiratoires. L'orthophoniste prodigue des soins sur la voix, la parole et l'écriture.

La prise en charge thérapeutique quel soit médicamenteuse ou non correspond au volet médical de la prise en charge d'un patient. En complément de la prise en charge purement thérapeutique, la prise en charge médico-sociale, peut représenter un fardeau socio-économique, pour le patient, la famille et la société.

### V.4.3. Prise en charge médico-sociale des maladies neurodégénératives

En France, la prise en charge sociale et médico-sociale des personnes âgées peut être en partie financée par les caisses de sécurité sociale et le Conseil Général à travers l'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA), que la prise en charge soit réalisée à domicile ou en institution. Des structures de répit ont été mise en place afin de soulager les aidants. Elles correspondent à des structures d'accueil de jour (AJ) ou d'hébergement temporaire (HT). Des structures ou personnes appelées « case manager » existent dans le but de faciliter le parcours de prise en charge médico-sociale du patient (334). La figure 27 illustre le parcours et le type de prise en charge d'un patient dépendant.

**Figure 27 Parcours de prise en charge d'un patient âgé atteint d'une maladie chronique**



Ce paragraphe ne recense pas de façon exhaustive de tous les modes de prise en charge des personnes âgées porteuses de maladie chronique, mais permet d'en avoir une vision synthétique et globale.

#### **V.4.3.1. L'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA)**

Créée par la loi du 20 juillet 2001<sup>8</sup>, l'APA remplace depuis le 1 janvier 2002 la prestation spécifique dépendance instaurée par la loi du 24 janvier 1997. Quel que soit le lieu de prise en charge, l'APA concerne les personnes âgées de 60 ans et plus en perte d'autonomie.

C'est une prestation universelle dont le montant est fonction des ressources de l'usager. Elle permet une prise en charge adaptée aux besoins réels de chaque bénéficiaire à domicile et assure la solvabilité des personnes prises en charge en institution. L'attribution de cette prestation dépend de conditions liées à la personne (âge, lieu de résidence, nationalité) et du degré de dépendance. Ce dernier est évalué au moyen de la grille nationale AGGIR (Action Gériatrique Groupe Iso Ressources) (335). En fonction de son degré de dépendance, la personne est rattachée à l'un des 6 Groupes Iso Ressources (GIR) suivant :

- Gir 1 : Personne confinée au lit ou au fauteuil, dont les fonctions mentales sont gravement altérées et qui nécessite une présence indispensable et continue d'intervenants ou personne en fin de vie ;
- Gir 2 : Personne confinée au lit ou au fauteuil, dont les fonctions mentales ne sont pas totalement altérées et dont l'état exige une prise en charge pour la plupart des activités de la vie courante ou personne dont les fonctions mentales sont altérées, mais qui est capable de se déplacer et qui nécessite une surveillance permanente ;
- Gir 3: Personne ayant conservé son autonomie mentale, partiellement son autonomie locomotrice, mais qui a besoin quotidiennement et plusieurs fois par jour d'une aide pour les soins corporels ;
- Gir 4 : Personne n'assurant pas seule ses transferts mais qui, une fois levée, peut se déplacer à l'intérieur de son logement, et qui a besoin d'aides pour la toilette et

---

<sup>8</sup> Loi n° 2001-647 du 20 juillet 2001 relative à la prise en charge de la perte d'autonomie des personnes âgées et à l'allocation personnalisée d'autonomie

l'habillement ou personne n'ayant pas de problème locomoteur mais qui doit être aidée pour les soins corporels et les repas ;

- Gir 5 : Personne ayant seulement besoin d'une aide ponctuelle pour la toilette, la préparation des repas et le ménage ;
- Gir 6 : Personne encore autonome pour les actes essentiels de la vie courante.

A domicile, l'APA finance un plan d'aide personnalisé (PAE) élaboré par une équipe médico-sociale sur la base d'une évaluation globale des besoins effectuée au domicile du bénéficiaire. L'APA couvre toutes les aides humaines et techniques nécessaires au maintien à domicile du bénéficiaire. La somme allouée est égale au montant du plan d'aide effectivement utilisé, minoré éventuellement d'une participation laissée à la charge du bénéficiaire en fonction de ses ressources.

En institution, l'APA couvre le tarif dépendance (Cf. Chapitre V.4.3.1) applicable à chaque résident, diminuée d'une participation qui reste à sa charge pour les groupes de dépendance allant du GIR1 au GIR 4. L'APA dans ce contexte n'a pas été définie par rapport aux besoins individuels du bénéficiaire mais par rapport à une nomenclature de charges prédéfinie par le décret n° 99-316 relatif aux modalités de tarification et de financement des établissements hébergeant des personnes âgées dépendantes. Le niveau de perte d'autonomie des résidents est déterminé par l'équipe médico-sociale de l'établissement, placée sous la responsabilité du médecin coordonnateur, puis validé par le médecin du Conseil Général et de la caisse d'assurance maladie.

Dans chaque établissement, trois tarifs "dépendance" sont définis et correspondent respectivement aux GIR 1/2, GIR3/4 et au GIR5/6. Le classement dans les GIR 5 et 6 n'ouvre pas droit à l'APA. Néanmoins, le résident classé en GIR 5 ou 6 doit, à titre préventif, acquitter le montant correspondant à ce tarif.

L'orientation des usagers vers la prise en charge à domicile ou en institution est menée dans le cadre de ce que l'on appelle la gestion de cas ou « case management » dont les concepts et les principes vous sont présentés dans le chapitre ci-dessous.

La prise en charge à domicile ou en institution dépend du degré de dépendance de l'utilisateur, de ses besoins et souhaits ainsi que de son orientation dans le système par un case manager.

#### **V.4.3.2. Gestion et orientations des usagers, le « case management »**

Le concept de « gestion de cas » ou « case management » dans la littérature correspond à une approche globale qui place le patient au cœur du dispositif de soins. L'émergence de ce concept s'inscrit dans un contexte d'évolution démographique et d'augmentation de la prévalence de pathologies chroniques. Dans ce cadre, les pouvoirs publics s'interrogent sur la nécessité de mieux coordonner les actions menées auprès des personnes atteintes de pathologies chronique et sur l'introduction de nouvelles formes de management pour optimiser les ressources. Le « case management » contribue à l'amélioration de la qualité de vie du patient et de son entourage confrontées à une offre de prise en charge sociale et médico-sociale relativement éclatée (334). Le gestionnaire de cas ou case manager est une personne ou une structure morale ressource qui permet d'orienter le patient et son entourage et ainsi de simplifier son parcours de prise en charge. Ces personnes ou structures sont multiples en France et correspondent aux CLIC, à la MDPH, aux MAIA et aux différents réseaux gérontologiques.

#### V.4.3.2.1. **Le Centre Local d'Information et de Coordination géronologiques (CLIC)**

Les CLIC ont été définis par la circulaire ministérielle 2000-310 du 6 juin 2000<sup>9</sup>. Ces structures sont des dispositifs de proximité dédiés aux personnes âgées de plus de 60 ans et à leur entourage. Elles constituent un guichet unique d'information, de conseil et d'orientation destiné aux personnes âgées de plus de 60 ans et à leur entourage. C'est également un lieu de coordination gérontologique, qui permet l'élaboration d'un plan d'aide sur la base d'une évaluation de la personne par une équipe pluridisciplinaire médico-sociale. Les CLIC prennent en compte tous les aspects de la vie quotidienne des personnes âgées que ce soit au niveau des soins, de la qualité de son environnement, du confort de l'habitat, de sa vie sociale et culturelle ainsi que de son accompagnement.

Le CLIC initie et développe par ailleurs des actions de prévention du vieillissement et de soutien aux aidants.

Les CLIC sont financés par des subventions d'exploitation dans le cadre de conventions de financement. Une enquête réalisée pour la Direction Générale de l'Action Sociale (DGAS), en 2004, mentionnait la répartition des financements : Etat (41,6 %), collectivités territoriales (37,6 %), caisses de retraite et organismes de protection sociale (11,2 %), hôpitaux (1,9 %) et « divers » (7,7 %) (336). Depuis le 1er janvier 2005, la part de financement assurée par l'Etat est assumée par les départements, qui perçoivent une compensation financière.

---

<sup>9</sup> Circulaire DAS-RV 2 n° 2000-310 du 6 juin 2000 relative aux centres locaux d'information et de coordination (CLIC). Expérimentation en 2000 et programmation pluriannuelle 2001-2005

#### V.4.3.2.2. **La Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH)**

Les MDPH sont des structures accueillant des personnes handicapées âgées de moins de 60 ans et ont été créées par la loi du 11 février 2005<sup>10</sup> pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées.

Lieu unique d'accueil, la MDPH « exerce une mission d'accueil, d'information, d'accompagnement et de conseil des personnes handicapées et de leur famille ainsi que de sensibilisation de tous les citoyens aux handicaps ». La MDPH a 8 missions principales :

- Elle informe et accompagne les personnes handicapées et leur famille dès l'annonce du handicap et tout au long de son évolution,
- Elle met en place et organise l'équipe pluridisciplinaire qui évalue les besoins de la personne sur la base du projet de vie et propose un plan personnalisé de compensation du handicap,
- Elle assure l'organisation de la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) et le suivi de la mise en œuvre de ses décisions, ainsi que la gestion du fonds départemental de compensation du handicap,
- Elle reçoit toutes les demandes de droits ou prestations qui relèvent de la compétence de la Commission des droits et de l'autonomie,
- Elle organise une mission de conciliation par des personnes qualifiées,
- Elle assure le suivi de la mise en œuvre des décisions prises,
- Elle organise des actions de coordination avec les dispositifs sanitaires et médico-sociaux et désigne en son sein un référent pour l'insertion professionnelle.

---

<sup>10</sup> Loi n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées, Décret n° 2005-1587 du 19 décembre 2005 pour les Maisons départementales des personnes handicapées (MDPH)



Selon la CNSA, en 2011, le financement des MDPH est assuré en partie par les conseils généraux (39 %), l'Etat (35 %) et la CNSA (21 %). L'état intervient en priorité pour le financement de ressources humaines (i.e. personnel) (337).

#### **V.4.3.2.3. Les Maisons pour l'Autonomie et l'Intégration des malades d'Alzheimer (MAIA)**

Les MAIA constituent l'objet de la mesure 4 du plan Alzheimer 2008-2012. Après deux années d'expérimentation sur 17 sites pilotes, le déploiement des MAIA sur toute la France a commencé en 2011. La circulaire interministérielle du 13 janvier 2011<sup>11</sup> prévoyait l'installation de quarante nouveaux dispositifs MAIA en 2011. La circulaire du 10 janvier 2012<sup>12</sup> relative au déploiement des MAIA en 2012 a prévu l'installation de cent MAIA. La circulaire du 10 janvier 2013<sup>13</sup> a mis en œuvre la troisième phase du déploiement qui prévoit l'installation de cinquante MAIA. Fin 2013, 200 MAIA devront être installées sur le territoire Français.

L'objectif des MAIA consiste à renforcer l'articulation et la coordination des intervenants des champs sanitaire, social et médico-social autour de la personne en perte d'autonomie fonctionnelle et de ses aidants. Cette nouvelle organisation vise à simplifier les parcours, à réduire les doublons en matière d'évaluation, à éviter les ruptures de continuité dans les interventions auprès des personnes et à améliorer la lisibilité par l'organisation partagée des

---

<sup>11</sup> CIRCULAIRE INTERMINISTERIELLE N° DGCS/SD3A/DGOS/2011/12 du 13 janvier 2011 relative à la mise en œuvre de la mesure 4 du Plan Alzheimer : déploiement des maisons pour l'autonomie et l'intégration des malades Alzheimer (MAIA)

<sup>12</sup> CIRCULAIRE INTERMINISTERIELLE N° DGCS/DGOS/2012/06 du 10 janvier 2012 relative à la mise en œuvre de la mesure 4 du Plan Alzheimer : déploiement des maisons pour l'autonomie et l'intégration des malades Alzheimer (MAIA)

<sup>13</sup> CIRCULAIRE INTERMINISTERIELLE N° DGCS/DGOS/2013/10 du 10 janvier 2013 à la mise en œuvre de la mesure 4 du Plan Alzheimer : déploiement des maisons pour l'autonomie et l'intégration des malades Alzheimer (MAIA)

orientations. Il ne s'agit pas de créer de nouvelles instances, mais de potentialiser les structures existantes en évitant les redondances.

Les MAIA sont portées par des acteurs déjà présents dans le paysage institutionnel tels que les CLIC et les réseaux gérontologiques.

Les MAIA se développent selon 3 mécanismes : la concertation, le guichet intégré et la gestion des cas.

La concertation a pour objet l'élaboration d'espaces collaboratifs spécifiques entre les décideurs et financeurs au sein d'une table de concertation stratégique et les responsables des services et des établissements d'aide et de soins au sein d'une table de concertation tactique.

La différenciation claire des représentants à ces deux niveaux et le suivi des échanges et des décisions prises sont gage de réussite et permettent une réelle coresponsabilité des acteurs.

Ces modalités de concertation peuvent s'appuyer sur des réunions ou des comités déjà existants, en les adaptant, le cas échéant.

Le guichet intégré, pour une réponse aux personnes qui soit harmonisée, complète et adaptée est un mode d'organisation partagé entre tous les partenaires chargés de l'information, de l'orientation de la population et de la coordination sur le territoire. Il réunit autour de pratiques, d'outils partagés et de processus articulés les partenaires sanitaires, sociaux et médico-sociaux. En partageant référentiels, pratiques et données, le guichet intégré est une organisation essentielle à l'accessibilité des services et à la définition des besoins d'un territoire.

La gestion de cas, permet d'apporter une réponse individualisée aux situations complexes afin de coordonner le travail des différents intervenants. Le case manager est responsable de la prise en charge globale des personnes qu'il suit, référent et interlocuteur direct de la personne, de sa famille et de son médecin traitant.

Le financement des MAIA est assuré par l'ARS<sup>14</sup> sur la base d'une délégation de crédits de la part de la Caisse Nationale pour la Solidarité et l'Autonomie (CNSA) et du Fond d'Intervention pour la Qualité et la Coordination des Soins (FIQCS).

### **V.4.3.3. La prise en charge à domicile**

Il existe deux types de prise en charge à domicile qui peuvent être complémentaires, la prise en charge par des aidants formels (i.e. rémunérés) et la prise en charge par des aidants informels (i.e. famille).

#### **V.4.3.3.1. La prise en charge par l'aide formel**

Le maintien à domicile des personnes âgées dépendantes nécessite de trouver des solutions en matière de prise en charge afin de rendre effective leur liberté de choix de rester chez elles si elles le souhaitent et si leur état de santé le permet. Il existe des équipes spécialisées dans la prise en charge des personnes âgées dépendantes à domicile. Il s'agit des Services de Soins Infirmiers A Domicile et des Services d'Aide à Domicile.

- **Les Services de Soins Infirmiers A Domicile (SSIAD)**

Les SSIAD sont des services sociaux et médico-sociaux qui assurent, sur prescription médicale (aux personnes âgées de 60 ans et plus malades ou dépendantes, aux personnes adultes de moins de 60 ans présentant un handicap et aux personnes de moins de 60 ans atteintes de maladies chroniques), les soins infirmiers et d'hygiène générale ainsi que l'aide pour l'accomplissement des actes essentiels de la vie<sup>15</sup>.

---

<sup>14</sup> Article L.1431-2 du code de la santé publique

<sup>15</sup> Code de l'action sociale et des familles, notamment articles L. 312-1, 6° et 7° du I ; L. 314-3 à L. 314-7 ; R. 314-17, R. 314-28 à R. 314-38, R. 314-50 I et R. 314-137 à R. 314-139, D. 312-1 à D. 312-5-1 et D. 312-7-1.

Les services de soins infirmiers à domicile ont pour mission de contribuer au soutien à domicile des personnes, notamment en prévenant, ou différant, l'entrée à l'hôpital ou dans un établissement d'hébergement et en raccourcissant certains séjours hospitaliers. Ils interviennent au domicile des patients ou dans les établissements non médicalisés prenant en charge des personnes âgées ou des personnes handicapées (338).

L'autorisation de créer ou d'augmenter la capacité d'un SSIAD est délivrée par l'ARS en fonction du Schéma Régional de l'Organisation Médico-Sociale (SROMS).

L'autorisation est accordée si le projet<sup>16</sup> :

- est compatible avec les objectifs du schéma d'organisation sociale et médico-sociale,
- satisfait aux règles d'organisation et de fonctionnement,
- présente un coût de fonctionnement qui n'est pas hors de proportion avec le service rendu, compte tenu des conditions de satisfaction des besoins, ou de l'activité et des coûts des services fournissant des prestations comparables,
- est compatible avec le programme interdépartemental d'accompagnement des handicaps et de la perte d'autonomie (PRIAC), et présente un coût de fonctionnement en année pleine compatible avec la dotation limitative des crédits d'assurance maladie pour les personnes âgées fixée au regard de l'ONDAM.

L'arrêté d'autorisation, délivré par le préfet de département, doit mentionner de façon distincte le nombre de places autorisées pour les personnes âgées de moins de 60 ans et le nombre de places autorisées pour les personnes âgées de 60 ans et plus (338).

Avant 2006, les SSIAD étaient financés par des prix de journée. Depuis 2006, ils sont financés par l'AM dans le cadre d'une Dotation Global de Soins (DGS). La DGS tient compte de la rémunération des infirmiers libéraux, de la rémunération des salariés du service, des

---

<sup>16</sup> Circulaire n°DGAS/2C/2005/111 du 28 février 2005 relative aux conditions d'autorisation et de fonctionnement des services de soins infirmiers à domicile

frais de déplacement de ces personnels, des charges relatives aux fournitures et au petit matériel médical et des autres frais généraux du service. Les autres soins et services prodigués aux patients sont financés séparément par l'AM, dans les mêmes conditions que les actes paramédicaux explicités au chapitre concernant la prise en charge par l'aide formelle (*Cf.* Chapitre V.4.3.3.1) (338).

Dans le cadre du plan Alzheimer 2008-2012, il a été proposé la création « d'équipes spécialisées Alzheimer » pour la prise en charge de la MA au sein des SSIAD. La création de ces places « renforcés » permet de recruter du personnel formé spécifiquement aux soins quotidiens et à l'accompagnement des patients souffrant de maladies neurodégénératives (339).

- **Les Services d'Aides à Domicile (SAD)**

Les services à la personne sont définis dans le code du travail (Art. L. 129-1)<sup>17</sup>. Ils désignent les organismes qui interviennent en qualité de prestataires, mandataires, intérimaires ou associations intermédiaires et qui consacrent exclusivement leur activité à des services aux personnes à domicile ou à des services favorisant le maintien à domicile des personnes âgées, handicapées ou dépendantes.

Le décret du 29 novembre 2005 définit la liste des activités d'aides à domicile<sup>18</sup> au titre desquelles les associations et les entreprises sont agréées en application de l'article L. 129-1. A titre d'exemple, ces activités correspondent à l'entretien de la maison (e.g. ménage, jardinage, bricolage), à la garde d'enfant à domicile, aux préparations de repas à domicile (e.g. commissions, livraison de repas), à l'assistance aux personnes âgées ou autres personnes qui ont besoin d'une aide personnelle à leur domicile, à l'aide à la mobilité et transports de

---

<sup>17</sup> Code du travail: Article L129-1, modifié par Loi n°2005-841 du 26 juillet 2005 - art. 1 JORF 27 juillet 2005

<sup>18</sup> Décret n° 2005-1698 du 29 décembre 2005 fixant la liste des activités mentionnées à l'article L. 129-1 du code du travail NOR: SOCF0511983D

personnes ayant des difficultés de déplacement, à l'accompagnement des personnes âgées ou handicapées en dehors de leur domicile (promenades, transports, actes de la vie courante).

Pour exercer une activité d'aide à domicile envers un public fragile (i.e. personnes âgées ou handicapées), il faut disposer d'un agrément de l'état. Cet agrément sera accordé par la Direction régionale des entreprises, de la concurrence, de la consommation, du travail et de l'emploi du département si les conditions suivantes sont respectées :

- exercer l'activité au domicile de ses clients,
- disposer des moyens humains, matériels et financiers nécessaires à l'activité pour laquelle l'agrément est sollicité,
- disposer, s'il existe plusieurs établissements, d'une charte de qualité à laquelle les établissements adhèrent,
- respecter un cahier des charges, fixé par arrêté, sur les conditions de fonctionnement, d'organisation, de continuité des services, de délivrance et d'évaluation des prestations,
- ne pas faire l'objet d'une condamnation pénale ou civile, commerciale ou administrative de nature à lui interdire de gérer, administrer ou diriger une personne morale ou d'exercer une activité commerciale,
- ne pas être inscrit au fichier judiciaire national des auteurs d'infractions sexuelles, ou son équivalent pour les ressortissants de l'espace économique européen

Le financement de l'aide à domicile est assuré par les caisses de sécurité sociale, le Conseil Général et par l'utilisateur (340). Les organismes de sécurité sociale assurent une prise en charge au titre de la prestation dite d'« aide-ménagère à domicile » (340). Depuis le 1er juillet 2008, la Caisse Nationale d'Assurance Vieillesse (CNAV) a fixé son taux de participation à 18,20 €/heure. En général, les autres caisses de retraite s'alignent sur ce taux de participation avec parfois une application plus tardive. Pour l'aide à domicile auprès des personnes âgées, le Conseil Général assure la prise en charge de l'aide sociale légale mais également de l'APA.

La CNSA contribue également au financement de l'accompagnement de la perte d'autonomie des personnes âgées et des personnes handicapées, au travers du financement de projets innovants (340). Pour l'aide à domicile auprès des personnes âgées, une participation financière peut être demandée à l'usager. Elle est déterminée en fonction de ses revenus au titre de l'aide sociale légale. Au titre de l'APA, une somme peut rester à la charge de l'usager (ticket modérateur) dès lors que ces revenus sont supérieurs à 677,25 €/mois, au 1er juillet 2008. Au titre de l'action sociale facultative, les caisses de retraite établissent un barème de participation de l'« aide-ménagère à domicile », déterminée en fonction des revenus de l'usager. A titre indicatif, en 2008 cette participation était comprise entre 1,74 € et 12,75 € par heure (340).

L'aide aux personnes âgées à domicile par des professionnels s'est inscrite dans la complémentarité de l'aide apportée par les familles, thème que nous allons développer ci-dessous.

#### V.4.3.3.2. La prise en charge par la famille

La prise en charge du patient Alzheimer par sa famille ou son entourage, aussi appelée aide informelle est une forme de prise en charge largement répandue dans les pays industrialisés. L'aide est dite « informelle » de par sa caractéristique non-professionnelle. C'est une aide qui est apportée par l'entourage qui n'est ni formé, ni rémunéré pour cela. Une définition plus complète de l'aide informelle est donnée au chapitre concernant les coûts informels (Cf. Chapitre II.1.3.4.3).

L'entourage (i.e. famille, amis, voisins) est depuis toujours une ressource incontournable dans la prise en charge des personnes âgées. Il est de plus en plus sollicité de par le besoin accru d'aide dû à l'explosion démographique, le manque de structures et de personnes formées à l'aide à domicile et la volonté de désengagement de l'aide publique (207) (341).

Selon l'enquête HID de 2007, il y aurait sur le territoire Français, 3,7 millions d'aidants de personnes âgées de plus de 60 ans. Ce sont des femmes dans 2/3 des cas et les conjoints dans 50 % des cas (342). Toujours selon l'enquête HID, 3,2 millions de personnes âgées de plus de 60 ans auraient besoin d'aide dont 50 % serait uniquement de l'aide informelle, 24 % de l'aide mixte et 21 % de l'aide professionnelle. Il apparaît également que le volume d'aide informelle représente 2 à 3 fois le volume de l'aide professionnel (342).

L'aide informelle ne se pratique pas seulement à domicile. En effet, 34 % des résidents en institution reçoivent une aide informelle pour la toilette et le ménage (enquête CNAVTS. Le prix de la dépendance). Le placement en institution ne correspond pas à une rupture totale de la relation d'aide car l'aidant participe à l'aide et à la prise de décision dans la gestion de la prise en charge de la personne (343).

Même si le rapport Girard de 2000, proposait de mettre en œuvre une allocation spécifique au bénéfice de l'aide informelle, il n'existe pas actuellement de financement dédié à cette aide portée par l'entourage (344). Le plan solidarité grand âge de 2006 souligne tout de même la nécessité d'aider les aidants familiaux en créant notamment des structures dites de répit (345). Ces structures correspondent aux accueils de jour et aux hébergements temporaires. Elles permettent de soulager l'aidant et parfois même d'assurer la transition entre la prise en charge à domicile et l'institutionnalisation.

#### **V.4.3.4. Les structures dites de répit**

Les structures de répit correspondent à des structures d'accueil de jour (AJ) ou d'hébergement temporaire (HT). Ces structures accueillent, momentanément, les personnes âgées dépendantes. Elles constituent un soutien aux aidants et à la famille et permettent, d'une certaine façon, de maintenir le lien social entre le patient et l'environnement extérieur. De



plus, elles permettent selon les cas une transition entre le domicile et une éventuelle prise en charge en institution.

#### V.4.3.4.1. **L'accueil de jour (AJ)**

Il existe deux types de structure d'AJ, les centres d'accueil autonomes qui représentent 14 % des places en AJ et les centres adossés à des établissements d'hébergement (i.e. EHPAD, foyer logement) qui représentent 86 % des places en AJ. Au 31 décembre 2011, il y avait 1731 structures d'AJ pour 11 247 places. En 2010, les patients atteints de MA représentaient 92 % de la clientèle totale des AJ et 96 % des centres d'AJ autonomes (346).

Quarante-six pourcents des structures d'AJ proposent également des activités à destination des aidants familiaux. Le financement repose sur le principe d'un tarif journalier, d'un forfait global versé par l'AM et parfois de dotation financière extra-légale (e.g. Conseil Général). Le tarif journalier moyen atteint 30€ et est un peu plus élevé dans les centres autonomes (environ 35 €). Le forfait global versé annuellement par l'AM serait de 9 700 € par place et par AJ. Seul 12 % des établissements ayant répondu à l'enquête « Mauve » avaient déclaré recevoir une dotation extra-légale du Conseil Général (347).

#### V.4.3.4.2. **L'hébergement Temporaire (HT)**

Il existe deux types de structures d'HT, les structures spécifiques dédiées à l'HT qui représentent 3 % des structures d'HT et les structures non spécifique assurant des missions d'hébergement permanent à titre principal (soit 97 % des places en HT) (346). En moyenne, 3,9 places par structure sont disponibles et il existe 2303 structures en France. Le pourcentage des bénéficiaires d'HT atteints de MA en 2010 était compris entre 45 % et 50 % et la durée de séjour la plus fréquemment observée chez ces patients serait supérieur à une semaine et inférieur à un mois (346).

Le financement des structures d'HT repose sur le même principe que le financement des structures d'AJ. Le forfait journalier est compris entre 47,40 € et 61,10 € et un tarif dépendance journalier dont le montant dépend du niveau de GIR, peut venir compléter le forfait journalier. Le forfait annuel global versé par l'AM est en moyenne de 10 500 € par place, ce chiffre étant à modérer en raison de forts écarts observés selon les établissements. Moins de 3 % des établissements déclaraient avoir reçus une aide financière du Conseil Général (346).

Les principaux motifs de recours aux HT étaient le répit de l'aidant dans 57 % des cas, et dans 21 % des cas, la préparation à une entrée en institution dont les principaux types vous sont détaillés dans le chapitre suivant.

#### **V.4.3.5. Prise en charge en institution**

Les institutions prenant en charge les personnes âgées dépendantes ou non correspondent aux EHPA, aux EHPAD, aux foyers logements et aux Unités de Soins de longue Durée (USLD). Selon les résultats de l'enquête « EHPA 2007 », il y a 10 193 établissements d'hébergement permanent pour personnes âgées pour environ 682 000 places. Les EHPA(D) représente 64 % des établissements, suivi par les foyers logement (21 %) et les Unité de Soins de Longue Durée (USLD) (348).

##### **V.4.3.5.1. Les Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD)**

Les EHPAD, autrefois appelés maisons de retraite, sont des structures médicalisées, qui accueillent des personnes de plus de 60 ans, seules ou en couple, en situation de perte d'autonomie physique ou psychique et pour lesquelles un maintien à domicile n'est plus envisageable. Un EHPAD peut être spécialisé ou contenir au sein de sa structure des unités

spécialisées dans les MNDs. Les EHPAD assurent plusieurs missions comme l'hébergement, la prise en charge de la dépendance et la prise en charge des soins. Le financement des EHPAD est établi à partir de ces trois composantes.

Le tarif hébergement recouvre l'ensemble des prestations d'administration générale, de services hôteliers, de restauration, de blanchisserie et d'animation sociale. Ces prestations ne sont pas liées à la dépendance. Ce tarif est fixé librement si la structure n'est pas habilitée à l'aide sociale, et est à la charge exclusive du patient ou de la famille. Si l'EHPAD est habilité à recevoir les bénéficiaires de l'aide sociale, ils peuvent être conventionnés au titre de l'Aide Personnalisée au Logement (APL) ou à l'Allocation au Logement Sociale (ALS), financée par le Conseil Général.

Le tarif dépendance correspond à l'ensemble des prestations d'aide et de surveillance nécessaires à l'accomplissement des actes essentiels de la vie et qui ne sont pas liés aux soins. Il peut également correspondre au surcoût hôtelier lié à la dépendance. Le tarif dépendance est financé par le Conseil Général à travers l'APA et le montant dépend du niveau de dépendance identifié par le niveau de GIR de l'utilisateur.

Le tarif de soins est arrêté annuellement par l'ARS et le montant de la dotation de soins pour chaque établissement est versé par la CPAM. Le montant de la dotation est établi à l'aide d'une mesure des soins médicotecniques requis par la population hébergée, réalisée à partir de l'outil PATHOS.

Les différents postes de dépenses des EHPAD peuvent être financés par les différents tarifs cités présentés dans le tableau 10.

**Tableau 10 Financement des EHPAD**

<b>Personnel</b>	<b>Tarif Hébergement</b>	<b>Tarif Dépendance</b>	<b>Tarif Soins</b>
Direction, administration	100 %	0 %	0 %
Restauration, services généraux	100 %	0 %	0 %
Animation, service social	100 %	0 %	0 %
ASH, agents de service	70 %	30 %	0 %
AS / AMP	0 %	30 %	70 %
Psychologue	0 %	100 %	0 %
Infirmier(e)s	0 %	0 %	100 %
Auxiliaires médicaux	0 %	0 %	100 %
Médecin	0 %	0 %	100 %
Personnel pharmacie (si PUI)	0 %	0 %	100 %

Selon la Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2011, 7,6 milliards d'euros ont été versés pour le financement des établissements et des services aux personnes âgées.

Selon l'enquête « EHPA 2007 », 42 % des usagers résidents en EHPAD et 36 % des usagers en EHPA étaient atteints de MA. Ce chiffre s'élèverait à 50 % dans les EHPAD privées à but lucratif (348).

#### V.4.3.5.2. Les foyers logements pour personnes âgées (FLPA)

Au sens de la définition courante, le FLPA désigne une structure d'hébergement à caractère social pour personnes âgées d'au moins 60 ans pas ou peu dépendantes. Selon le ministère en charge des affaires sociales, le FLPA est un groupe de logements autonomes assortis d'équipements ou de services collectifs (restauration, blanchissage, salle de réunion, infirmerie, etc.) dont l'usage est facultatif. L'hébergement est à la charge des personnes âgées qui peuvent bénéficier de l'aide sociale et de l'allocation logement. En 2010, il y avait

143 000 places en FLPA, ce qui constituait 20 % de l'offre d'hébergement en direction des personnes âgées dépendantes ou non (349).

La redevance mensuelle (ou loyer) dans un FLPA se situe entre 300 et 700 € et est acquittée par la personne âgée. Sous conditions de ressources, les résidents peuvent bénéficier de l'APL.

Entre 2003 et 2007, 40 % des FLPA ont signés une convention tripartite avec l'état et le Conseil Général et sont alors devenus des EHPAD. Les deux tiers des résidents en FLPA-EHPAD ont été évalué en GIR 1 à 4 (349).

#### V.4.3.5.3. Les unités de soins de longue durée (USLD)

Selon la définition du ministère de la santé, « les USLD accueillent et soignent des personnes présentant une pathologie organique chronique ou une poly-pathologie, soit active au long court, soit susceptible d'épisodes répétés de décompensation, et pouvant entraîner ou aggraver une perte d'autonomie. Ces situations cliniques requiert un suivi rapproché, des actes médicaux itératifs, une permanence médicale, une présence infirmière continue et un plateau technique minimum »<sup>19</sup>.

Au 31 décembre 2007, on comptait 903 USLD sur le territoire Français pour une capacité d'accueil de 68 142 places (348).

Le financement des USLD est assuré dans le même cadre que les EHPAD<sup>17</sup>.

Comme pour les FLPA, 74 % des USLD avaient signés une convention tripartite avec l'état et le Conseil Général et sont alors devenus des EHPAD (348).

---

<sup>19</sup> Circulaire DHOS/02/F2/DGAS/2C/CNSA no 2008-340 du 17 novembre 2008 relative à la mise en oeuvre de l'article 46 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2006 modifiée concernant les unités de soins de longue durée

## V.5.LE COUT DES MALADIES NEURODEGENERATIVES

Ce chapitre présente mes travaux portant sur les coûts des MNDs dans les pays de l'OCDE. Ils constituent la première partie du chapitre intitulé « The economics of neurodegenerative diseases » de l'ouvrage « Neuroimaging in neurodegenerative disease » qui doit paraître prochainement aux éditions Oxford University Press (350). Ma contribution à cet article a porté plus spécifiquement sur l'identification du fardeau économique des MNDs.

Un résumé en Français est proposé ci-dessous.

### V.5.1. Résumé

**Introduction :** Le nombre de personnes atteintes de MNDs dans le monde ne cesse de croître avec l'allongement de la durée de vie. En 2013, entre 17,8 et 26,7 millions de personnes sont atteintes de MA, entre 7,1 et 10,7 millions de démence vasculaire (DV), entre 7,0 et 10,0 millions de maladie de Parkinson MP, environ 350 000 de sclérose latérale amyotrophique (SLA) et environ 1,8 millions de démence à corps de Lewy (DCL) et de démence fronto-temporale (DFT). L'augmentation de la prévalence des MNDs pose une question essentielle sur les coûts de la prise en charge de ces pathologies. L'objectif de la première partie de ce chapitre d'ouvrage est d'explorer le fardeau économique des MNDs à travers trois principales composantes de coûts : les coûts directs (CD), indirects et informels.

**Matériels et méthodes :** Les études estimant le coût des MNDs dans les pays de l'OCDE ont été sélectionnées. Les coûts par patients et par année ont été analysés.

**Résultats :** Quarante et une études évaluaient les coûts totaux (CT) des MNDs. Les CT variaient de 26 934 \$PPA pour la MP à 44 133\$ PPA pour la SLA. Les CD représentaient le poste de dépense le plus important pour toutes les MNDs à l'exception de la MA. Dans cette pathologie, les coûts informels représentaient 55 % du CT. Les CT augmentaient en fonction de la sévérité des MNDs. Les CD variaient de 5 250\$PPA pour la FTD à 22 713\$PPA pour la

DCL. Le poste de dépense le plus important des CD étaient le coût lié à l'institutionnalisation pour la MA et la DV, les coûts liés à la prise en charge non médicale à domicile pour la DCL et la MP, les coûts des traitements médicamenteux pour la SLA et les coûts liés aux hospitalisations pour la DFT. Les coûts indirects variaient de 1 194\$PPA pour la MA à 10 595\$PPA pour la SLA. Les coûts informels variaient de 7 025\$PPA pour la DV à 22 751\$PPA pour la SLA. On note que les coûts informels diminuaient dès lors que la prise en charge du patient ne s'effectuait plus à son domicile mais en institution. Ce poste de coût reste néanmoins significatif.

**Conclusion :** Cette étude a permis de montrer l'important fardeau économique en lien avec les MNDs. Néanmoins, la comparaison entre les études internationales reste difficile en raison des différentes méthodologies utilisées pour mesurer les coûts des MNDs.

## V.5.2. The economics of neurodegenerative disorders

### The Economics of Neurodegenerative Disorders

**Thomas Rapp, PhD**, *Université Paris Descartes – LIRAES*, **Pauline Chauvin, PhD**, *Université Paris Descartes – LIRAES*, **Nadège Costa, MS**, *Université Toulouse Paul Sabatier*, **Laurent Molinier, MD, PhD**, *Université Toulouse Paul Sabatier*

*in Imaging in Neurodegenerative Disorders*, Lucas Saba (ed.), Oxford : Oxford University Press.

#### Introduction

The number of people living with Neurodegenerative disorders (NDs) has increased a lot worldwide; mainly because of the population aging. According to various sources<sup>20</sup>, there are in 2013 between 17.80 and 26.70 million patients with Alzheimer's disease (AD) (50-75% of dementia cases), 7.12 million to 10.68 million patients with Vascular Dementia (VD) (about 20-30% of dementia cases), 7 to 10 million patients with Parkinson's disease (PD) (41/100000 dementia cases), 350000 patients with Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (4/6/100000 dementia cases), and around 1.78 million patients with Lewy Bodies Dementia (LBD) and Frontotemporal Dementia (FD) (almost 5% of dementia cases, each). The associated increase in NDs care demand raises two main bodies of economical questions: cost-related questions, and decision-related questions.

Costs-of-illness studies aim at providing answers to the following questions: How much do NDs cost? Which are the most expensive NDs? Which are the main NDs cost drivers? These studies aim at exploring the economic burden of NDs through the measure of two main cost components: the direct and indirect costs. Direct costs are expenditures associated with the use of medical goods and services, like for instance: medications, doctor visits, and hospitalization. Direct costs have two subcomponents: the direct medical and the direct nonmedical costs. On the one hand, direct medical costs include the cost of treating the disease and its complications, as well as institutionalization costs. On the other hand, direct non-medical costs include

transportation costs, home modification or equipment and formal care such as: speech therapist, home help, and food services costs. Indirect costs include the loss of wealth due to morbidity and mortality, which inherently places a monetary value on life. To estimate indirect costs, the time required for diagnosis, treatment and possible complications has to be converted into monetary terms. Indirect costs also include informal (unpaid) care provided by relatives to a parent or friends who present functional, behavioral, cognitive disabilities (Langa KM, 2001)<sup>21</sup>. In some studies, informal costs are considered as a separate expenditure category.

Decision-related question mostly explore to what extend informal caregivers' decisions are influenced by NDs. They explore questions such as: What is the social burden of informal caregiving? What motivate informal caregiving decisions? Are interventions designed to prevent the explosion of NDs efficient? What is the impact of NDs on informal caregivers' labor supply decisions? Indeed, most of the social and economical problems associated with NDs are related to informal caregivers' decisions. This is explained by the fact that in most NDs, informal care represents about 60% of total care provided to the patient, and that informal caregivers also pay for most of the care used by the patients. Such decisions are directly related to both the patients' and informal caregivers' qualities of life (QoL)<sup>22</sup> levels. They are

<sup>20</sup> Using the prevalence rates provided by the Alzheimer Europe website (<http://www.alzheimer-europe.org>) we calculated the number of patients by multiplying these prevalence rates to the number of dementia worldwide which is 35,6 million people provided by the WHO <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/index.html> ; the number of patient was found in the ALS association website <http://www.alsa.org/about-als/facts-you-should-know.html> ; statistics for PD come from the following website: [http://www.pdf.org/en/parkinson\\_statistics](http://www.pdf.org/en/parkinson_statistics)

<sup>21</sup> However, this definition can be discussed and particularly the notion of "unpaid" because informal caregiver may receive some form of payment. It is consider being informal care when the caregiver would not want to care for someone outside of his social environment for a similar wage (van den Berg B, 2004). Informal care costs can be classified into direct non-medical costs if informal caregiver is considered as a proxy for home help or into indirect costs if the earning of the informal caregiver is used to value informal care time. We decided to treat informal costs as full cost categories to make the costs analysis clearer.

<sup>22</sup> The importance of QoL in such economic models has been underestimated, as few studies explored the impact of patients' QoL losses on costs of care. This is surprising as patients' QoL is a key variable for most health economics models.



driven by the economic and the psychological burdens associated with informal caregiving. QoL has psychological and social components such as temper, living conditions and arrangements, relationships to others, level of self-esteem, and ability to enjoy life. Previous research showed that direct medical costs were higher among patients with low QoL, e.g. with depressive, behavioral, and psychological symptoms. There is also evidence of a significant association between QoL and informal caregivers' burden and informal care utilization (Beerl *et al.* (2002), Serrano-Aguilar *et al.* (2006), Dixon *et al.* (2006)). Thus, the influence of disease progression on expenditures would be more accurately measured by controlling for the effects of both QoL and cognitive functions on expenditures, than by only evaluating the influence of cognition on expenditures.

This chapter is organized in two parts. In the first part, we review the literature dealing with NDs cost-of-illness studies. This part objective is to explain the economic importance of the NDs and their increasing costs. In the second part, we explain other important economical questions raised by NDs, dealing with informal care and care trajectories of NDs patients. This part objective is to offer an in-depth view of the social and economical problem of the NDs.

### Part I - The economic burden of NDs

This part aims at describing the various cost-of-illness estimations published in the NDs literature. There is a wide variation in the results presented in the NDs literature<sup>23</sup> for the following NDs: AD, PD, ALS, LBD, VD and FD<sup>24</sup>. Differences are explained because of the adopted perspective (i.e. payer, societal, family), local care setting (i.e. community vs. institution), the disease severity, and measurement/valuation issues. To compare costs

calculated in different countries, all reviewed costs were inflated to the specific country currency in 2012 monetary value using the Consumer Price Index (CPI). We then converted these actualized costs into Purchasing Power Parity dollars (\$PPP) using the ratios provided by the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD)<sup>25</sup>. This part is organized in four sections focusing on the estimations of total costs, direct costs, indirect costs, and informal costs. In each section, we explore how costs vary depending on ND severity measures.

## Section 1 – NDs Total costs

### 1.1 Total cost estimations by ND

Table 1 reports the NDs total costs per year as estimated in the literature<sup>26</sup>. The total costs represent the sum of direct, indirect and informal costs. Total costs vary a lot depending on the NDs: ranging from PPP\$26,934 for PD to PPP\$44,133 for ALS disease. ALS seems to be the most expensive disease followed by AD, LBD, VD, and PD.

**Table 1: Total cost estimations in \$PPP 2012**

Disease	Mean	Min	Max
Alzheimer's disease	42,054	22,489	77,513
Parkinson's disease	26,934	15,420	52,260
Amyotrophic lateral sclerosis	44,133	28,896	62,994
Levy bodies dementia	40,301	36,661	43,942
Vascular dementia	37,205	-	-

### Costs are estimated in 2012 \$PPP by the authors

Figure 1 shows the importance of direct, indirect and informal costs. Depending on the disease, direct costs represent between 33.22% and 81.08% of total costs. Direct costs range from 17.29% to 57.67% of total costs in PD, from 23.58% to

For instance, cost-benefit evaluations compare the cost of health innovations with potential QoL gains (the Quality Adjusted Life Year or QALYs).

<sup>23</sup> We present results obtained from a selected literature review which assessed the COI studies in NDs. Studies conducted in OCDE countries were included and the only one study which assessed cost of illness of FTD in Argentina was also included.

<sup>24</sup> The cost-of-illness was measured in 17 studies in AD (López-Bastida J, 2006; Coduras A, 2010; Rigaud, 2003; Cavallo, 1997; Mesterton J, 2010; Leon, 1999; Leon J, 1998; Hay JW, 1987; Zhu CW, 2008; Boström F, 2007; Harron, 2004; Hill J, 2005; Hurd MD, 2013; Rapp T, 2012; Kronborg-Andersen C, 1999; Rice DP, 1993; Fillit H, 2002), 13 studies in PD (Keränen T, 2003; Winter Y, 2010; Winter Y, 2010; Winter Y, 2011; Winter Y, 2010; Spottke 2005; Findley LJ, 2011; Hagell P, 2002; Whetten-Goldstein K, 1997; McCrone P, 2007; Dodel RC, 1998; Noyes K, 2006; Huse DM, 2005), 3 studies in ALS (López-Bastida J, 2009; Jennum P, 2013; Schepelmann K, 2010), 2 studies in LBD (Boström F, 2007; Zhu CW, 2008) 5 study in VD (Wimo A, 2003; Kronborg-Andersen C, 1999; Rojas G, 2011; Hill J, 2005; Fillit H, 2002) and FD (Rojas G, 2011).

<sup>25</sup> Purchasing power parities (PPPs) are the rates of currency conversion that equalize the purchasing power of different currencies by eliminating the differences in price levels between countries. In their simplest form, PPPs are simply price relatives which show the ratio of the prices in national currencies of the same good or service in different countries (OECD: PPP definition, 2013).

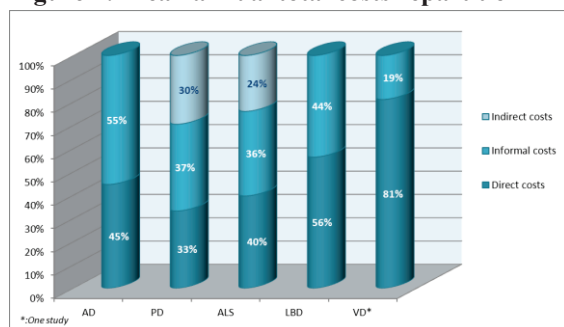
<sup>26</sup> The mean annual total cost was measured in 13 studies in AD (López-Bastida J, 2006; Coduras A, 2010; Rigaud, 2003; Cavallo, 1997; Mesterton J, 2010; Leon, 1999; Leon J, 1998; Hay JW, 1987; Zhu CW, 2008; Boström F, 2007; Harron, 2004; Hill J, 2005; Hurd MD, 2013), 9 studies in PD (Keränen T, 2003; Winter Y, 2010; Winter Y, 2010; Winter Y, 2011; Winter Y, 2010; Spottke 2005; Findley LJ, 2011; Hagell P, 2002; Whetten-Goldstein K, 1997; McCrone P, 2007), 3 studies in ALS (López-Bastida J, 2009; Jennum P, 2013; Schepelmann K, 2010), 2 studies in LBD (Boström F, 2007; Zhu CW, 2008) one study in VD (Wimo A, 2003).

62.10% in ALS, from 15.52 % to 90.57% in AD, and from 36.30 % to 73.09% in LBD. They represent 81.08% of total costs in the VD study reviewed. Direct costs are the most important component for ALS, LBD, and VD. Informal care expenditures are also very important.

Overall, informal costs represent 19% to 55 % of total costs. Informal costs represent 19.08% of VD costs, 15.43% to 52.77% of total costs in ALS, 0.15% to 80.32% of total costs in PD, 26.91% to

63.70% of total costs in LBD, and 9.43% to 84.80% of total costs in AD. We find that informal costs are the main cost driver in AD and PD. Indirect costs are not calculated in most studies<sup>27</sup>. They represent from 24.01% to 29.52% of total costs. Indirect costs range from 21.69% to 23.66% in ALS, and from 4.81% to 56.17% in PD.

**Figure 1: Mean annual total costs repartition**



### 1.2 Total Costs by NDs severity stage

Table 2 shows the cost distributions by severity stage for three NDs: AD, PD, and ALS. In all reviewed studies<sup>28</sup>, there is evidence that an increase in the disease severity is positively correlated with total costs. Total costs are almost doubled when moving from the mild stage to the severe stage. In the mild AD stage, the most important cost drivers are informal costs. Indirect costs are the main cost drivers in mild PD and mild ALS. In the moderate stage, the most important AD cost component is the direct costs. In the severe stage, the most important cost drivers are: direct costs for PD, and informal costs for ALS. The distribution of direct and informal costs for AD patients with severe conditions is approximately the

same. Total costs also vary depending on the patients' living arrangements. The total cost of AD for patients living in the community is \$PPP 46,322 (28.08% is direct costs and 71.99 % is informal costs), while it is \$PPP 53,167 for patients living in institutions (91.20% in direct costs and 8.80% in informal costs)<sup>29</sup>. The total cost of PD is estimated to be \$PPP 14,578 for patients living in community, and \$PPP 60,045 for patients living in institution.

## Section 2 – NDs Direct costs

### 2.1 Direct cost estimations by ND

Table 3 represents the mean annual direct costs estimated in the NDs literature<sup>30</sup>. Again, we find the presence of important variations across NDs. Table 3 shows that NDs direct costs range from \$PPP 5,250 for FTD to \$PPP 22,713 for ALS. Such a variation can be explained by differences in the methodologies used to estimate resource consumption and to value costs. Depending on the study direct costs are estimated using per capita expenditures, national tariffs, market prices (e.g. for medication or equipment) or published studies. One potential source of direct costs variation is due to the specificities of the countries/regions where the estimations are implemented. If the study is conducted in an area served by a large and highly specialized hospital, direct costs may be higher here than in other areas with poorer availability of specialized health care resources. For instance, previous research found evidence that the mean medical cost is approximately twice as high among

<sup>27</sup> We found measures of indirect costs in ALS, PD and AD studies (not presented in Figure 2, it represents 2.23% of total AD costs).

<sup>28</sup> Total annual costs by disease severity were found in 7 studies in AD (López-Bastida J, 2006; Rigaud, 2003; Mesterton J, 2010; Leon, 1999; Leon J, 1998; Allegri RF, 2007; Rapp T, 2012), 2 in PD (Winter Y, 2010; Hagell P, 2002) and 1 in ALS (López-Bastida J, 2009).

<sup>29</sup> See Rice DP, 1993; Leon J, 1998; Allegri RF, 2007

<sup>30</sup> The mean annual direct cost and costs items details were measured in 13 studies in AD (López-Bastida J, 2006; Coduras A, 2010; Rigaud, 2003; Kronborg Andersen C, 1999; Cavallo, 1997; Mesterton J, 2010; Hay JW, 1987; Rojas G, 2011; Zhu CW, 2008; Boström F, 2007; Harrow, 2004; Fillit, 2002; Hurd MD, 2013) 12 in PD (Keränen T, 2003; Dodel, 2010; Noyes, 2006; Winter Y, 2010; Winter Y, 2010; Winter Y, 2010; Spottke 2005; Findley LJ, 2011; Hagell P, 2002; Whetten-Goldstein K, 1997; McCrone P, 2007; Huse DM, 2005), 3 studies in ALS (López-Bastida J, 2009; Jennum P, 2013; Schepelmann K, 2010), 2 studies in LBD (Boström F, 2007; Zhu CW, 2008), 5 in VD (Wimo A, 2003; Kronborg Andersen C; Rojas G, 2011; Hill J, 2005; Fillit 2002) and 1 in FTD (Rojas G, 2011).

Table 2: Total cost estimations in per severity stage

Severity stage Disease	Mild			Moderate		Severe	
	AD	PD	ALS	AD	AD	PD	ALS
Mean total costs in \$PPP 2012	23,207	15,534	29,546	40,122	59,289	27,866	74,262
direct	47.83%	44.77%	39.61%	49.95%	50.58%	62.88%	21.28%
informal	52.17%	-	-	50.05%	49.42%	-	60.00%
indirect	-	55.23%	60.38%	-	-	37.12%	18.72%

Costs are estimated in 2012 \$PPP by the authors

French PD patients followed by neurologists compared with those followed by general practitioners (LePen C, 1999).

We also explored the importance of seven costs items in total costs calculations: hospitalization, ambulatory (e.g. physician visit, laboratory exams, and community care), medication, institution, other direct medical costs (mainly medical equipment) and direct nonmedical costs (mainly home help, then transportation, respite and day care). The main cost drivers are: institution stays for AD and VD (46.56% and 55.83% respectively), direct nonmedical costs in LBD and PD (respectively: 57.97% and 23.20%), medication use in ALS (31.10%) and hospitalizations stays for FTD (46.34%). The second most important cost drivers are: hospitalizations stays for PD, ALS disease, DLB and VD (respectively: 21.90%, 30.19%, 19.21% and 35.37%), ambulatory care use for FTD (17.75%) and direct nonmedical costs for AD (21.96%). The third cost drivers are: medication use for PD, LBD and FTD (respectively: 19.52%, 12.09% and 15.72%), hospitalizations stays for AD (13.29%) and other direct medical costs for ALS (19.31%).

that direct costs increase with the disease severity. Their size almost doubled between the mild and severe stages. This result must be nuanced. No cost differences are identified in AD and ALS between the moderate and severe stages, and no differences are identified in VD between the mild and moderate stages.

For AD and VD patients, the main direct cost drivers are institution costs, which increase a lot with the diseases severity. In AD, institution costs range from 57.12% in the mild stage to 71.03% in the severe stage. In VD, institution costs represent between 59.20% and 89.37% of direct costs. In ALS, the main direct costs drivers are medication costs. The importance of medication expenditures in ALS is slightly reduced with an increase in the disease severity (going from 60.58% for the mild stage to 53.94% for the severe stage). Medication use in ALS is expensive because the treatment cannot be restricted to riluzole, and symptomatic treatments have an important role in controlling the major consequences of the disease, such as pain, sleep disorders, spasticity, hypersialorrhoea, emotional liability, depression and digestive disorders (Corcia P, 2008).

Medication costs are higher in FD than in AD or VD; mainly because of the use of behavioral disturbance treatments. Compared to AD and VD, FD patients usually have more mood disturbance, behavioral disinhibiting, and abnormal motor behavior. It has been showed that two years after diagnosis, nearly half of FD patients show one or more stereotyped or obsessive-compulsive behaviors, including hand clapping, hoarding, and repetitive or ritualistic behaviors (Mendez & Perryman, 2002; Apostolova & Cummings, 2008). Moreover, in the last stages of ALS, patient experience dysphagia and breathing difficulties and require cost intensive treatments including alternative nutrition and artificial ventilation, which explain high levels of other medical costs (Klein LM, 1996). Medication expenditures are the main direct cost drivers for mild PD patients (they represent 46.22% of direct costs). For the severe PD patients, nonmedical costs become the most

Table 3: Direct cost estimations in \$PPP 2012

Disease	Mean	Min	Max
Alzheimer's disease	16,979	4,931	47,092
Parkinson's disease	12,469	4,079	24,640
Amyotrophic lateral sclerosis	17,508	14,851	19,728
Lewy bodies dementia	22,713	13,308	32,118
Vascular dementia	17,087	5,345	30,179
Frontotemporal dementia	5,250		

Costs are estimated in 2012 \$PPP by the authors

## 2.2 Direct cost estimations by NDs severity stage

Table 4 shows the main cost drivers by disease stage<sup>31</sup>. For all NDs presented in Table 4, we find

<sup>31</sup> The mean annual direct cost and costs items details are measured in 5 studies in AD (Lopez-Bastida J, 2006; Rigaud, 2003; Kronborg Andersen C, 1999; Mesterton J, 2010; Allegri R 2007; Rapp T, 2012), 2 in PD (Winter Y, 2010; Hagell P, 2002), 1 studies in ALS (Lopez-Bastida J, 2009), and 1 in VD (Kronborg Andersen C). No studies were found on the mean annual direct costs by severity stage in LBD and FTD.

important direct cost drivers (representing 46.25% of direct costs).

For all severity stages, the second direct costs drivers are: hospitalization costs for VD, other direct medical costs for ALS. In AD, the second direct costs drivers were: the medication costs in the mild stage (13.99% of direct costs) and direct nonmedical costs in the moderate and severe stages (respectively: 11.63% and 14.28% of direct costs). In PD, hospitalization costs are the second most important direct cost drivers in the mild stage (17.81% of direct costs), while medication costs are the second most important direct cost drivers in the severe stage (18.69% of direct costs). The likely reason for higher hospital utilization for VD is the higher level of disability among dementia patients, which increases the complexity of medical management. For example, compared with AD patients, VD patients have a substantially higher prevalence rates for cerebrovascular disease (70.00% vs. 34.60%), congestive heart failure (42.90% vs. 23.90%), hemiplegia and paraplegia (22.50% vs. 3.90%), myocardial infarction (22.50% vs. 8.60%) (Fillit). Excess hospitalization costs are most likely attributable to dementia, which is a complicating factor in the management of comorbidities. The higher costs of VD patients relative suggest that comorbidities may be even more difficult to manage with VD patients.

We also find evidence of variations depending on living arrangements. Annual direct costs of AD are \$PPP 31,858 for patients living in the community: 68.02% are direct nonmedical costs (i.e. home help), 14.21% are hospitalization costs and 10.76% are medication costs. For patients living in institution, mean annual direct costs are \$PPP 46,312: 87.66% being institution costs and 6.80% being hospitalization costs (Rice DP, 1993; Allegri RF, 2007). We find similar evidence for PD patients: the mean direct cost per year is estimated to be \$PPP 14,578 for community-dwelling patients and \$PPP 60,045 for institutionalized patients. No costs distributions are available for PD costs in detail care setting (Noyes, 2006).

Table 4: Direct costs in per severity stage

Severity stage	Mild				Moderate				Severe			
	AD	PD	VD	ALS	AD	PD	VD	ALS	AD	PD	VD	ALS
Mean total costs in \$PPP 2012	17523	7489	18626	11705	31313	19309	37270	19238	35391	15803		
Hospitalization	12.35%	17.81%	36.80%	2.32%	6.04%	25.42%	5.02%	17.35%	9.92%	4.39%		
Ambulatory care	4.83%	14.20%	2.52%	16.75%	2.11%	2.12%	2.04%	5.81%	0.61%	14.38%		
Medication	13.99%	46.22%	-	60.58%	7.78%	-	5.65%	18.69%	-	53.94%		
Institutionalization	57.12%	-	59.20%	-	71.69%	72.35%	71.03%	-	89.37%	-		
Other direct medical costs	0.39%	10.70%	1.48%	15.58%	0.75%	0.10%	1.98%	11.90%	0.1%	21.46%		
Other direct non-medical costs	11,31%	11.08%	-	4.77%	11.63%	-	14.28%	46.25%	-	5.83%		

Costs are estimated in 2012 \$PPP by the authors



### Section 3 – NDs Indirect costs

Table 5: Indirect cost estimations in \$PPP 2012

Disease	Mean	Min	Max
Alzheimer's disease	11,94	-	-
Parkinson's disease	9,695	60,45	21,950
Amyotrophic lateral sclerosis	10,595	6,491	14,903
Lewy bodies dementia	-	-	-
Vascular dementia	-	-	-
Frontotemporal dementia	-	-	-

Costs are estimated in 2012 \$PPP by the authors

#### 3.1 Indirect cost estimations by ND

Table 5 presents the mean annual indirect costs<sup>32</sup>. Indirect costs range from \$PPP1,194 for AD to \$PPP10,595 for ALS.

Costs are estimated in 2012 \$PPP by the authors

Again, such important variations are due to the valuation methodology used in the reviewed papers. Indirect costs usually are valued using three main methods: the Human Capital Approach (HCA), the Friction Cost Method (FCM) and the willingness to pay approach (WTP) (Koopmanschap MA, 1993; Koopmanschap MA, 1992; Hodgson TA, 1982). The HCA measures the lost production, in terms of lost earnings of a patient or caregiver (Hogdson, Koopmanschap 1993)). The FCM measures only the production losses during the time it takes to replace worker (Koopmanschap MA, 1995). The WTP method measures the amount an individual would pay to reduce the probability of illness or mortality (Hogdson). Indirect costs are not measured in the LBD, VD, FTD studies and only one study measures indirect costs in AD. Taking into account indirect costs depends also on the retirement policy of the country. Indeed, the legal retirement age varies across countries<sup>33</sup>: 60 years in France, 65 years in England, Sweden, Denmark, and 66 years in USA.

#### 3.2 Indirect cost estimations by NDs severity stage

We find that indirect costs decrease with the disease severity in ALS (\$PPP 17,841 for mild stage and \$PPP 13,904 for severe stage). On the contrary, we find evidence of a positive relationship between PD severity and indirect costs (\$PPP 8,579 for mild stage and \$PPP 10,345 for severe stage). In AD, indirect costs seem to remain slightly equal.

<sup>32</sup> The mean annual indirect cost was measured in 1 study in AD (López-Bastida J), 7 in PD (Keränen T, 2003; Winter Y, 2010; Winter Y, 2010; Winter Y, 2010; Spotlke 2005; Hagell P, 2002; Whetten-Goldstein K, 1997), 3 studies in ALS (López-Bastida J, 2009; Jennum P, 2013; Schepelmann K, 2010). No study was available about indirect costs in LBD, VD and FTD.

<sup>33</sup> We also have to consider that in most countries, the effective age of retirement is usually below the official age for receiving a full old-age pension (OECD; Age of retirement).

### Section 4 – ND Informal costs

#### 4.1 Informal cost estimations by ND

Table 6 shows that the mean annual informal costs range from PPP\$7,025 for VD to PPP\$22,751 for ALS<sup>34</sup>. Informal costs estimations vary a lot in the reviewed studies. This is explained by two main reasons: discrepancies in the time estimation and the valuation of the estimated informal caregiving time.

Table 6: Informal cost estimations in \$PPP 2012

Disease	Mean	Min	Max
Alzheimer's disease	23,293	4,903	65,483
Parkinson's disease	7,405	2,900	18,504
Amyotrophic lateral sclerosis	18,497	4,459	33,239
Lewy bodies dementia	17,588	11,823	23,353
Vascular dementia	7,025	-	-

Costs are estimated in 2012 \$PPP by the authors

Costs are estimated in 2012 \$PPP by the authors

First, informal care time estimations vary a lot among the reviewed studies. Differences in estimated informal caregiving time are explained by the number of informal caregivers involved, and also depend on the activities included (activities of daily living, instrumental activities of daily living, and supervision). Differences are also explained by issues associated with the measurement of the “joint production”, which consists in combining informal care with nonmarket activities at the same time, also varies across studies. For example, “joint production” is observed when the informal caregivers cook for both the patient and themselves (Juster FT, 1991). It is usually difficult to distinguish between the regular housework (that the informal caregiver does anyway) from the additional housework that is due to the care demands of the recipients (van den Berg B, 2006). Finally, most studies only consider the number of hours of informal care and omit an important dimension of informal caregiving: the timing of care throughout the day. Indeed, the intensity of informal caregiving increases at specific moments of the day such as mealtime and bedtime. Most studies do not consider the “time-bound” notion, which distinguishes the tasks that can be shifted

<sup>34</sup> Mean annual informal cost was measure in 13 studies in AD (López-Bastida J, 2006; Coduras A, 2010; Rigaud, 2003; Cavallo, 1997; Mesterton J, 2010; Leon, 1999; Leon J, 1998; Hay JW, 1987; Zhu CW, 2008; Boström F, 2007; Harrow, 2004; Hurd MD, 2013), 8 studies in PD (Keränen T, 2003; Winter Y, 2010; Winter Y, 2010; Winter Y, 2010; Spotlke 2005; Findley LJ, 2011; Whetten-Goldstein K, 1997; McCrone P, 2007), 3 studies in ALS López-Bastida J, 2009; Jennum P, 2013; Schepelmann K, 2010, 2 studies in LBD (Boström F, 2007; Zhu CW, 2008) and one study in VD (Wimo A, 2003). No study was found on the mean annual informal cost in FTD.

overtime (e.g. household and organization) from the tasks that cannot be easily shifted (e.g. personal care, eating). Such tasks usually involve an additional source of time consumption because they must be provided at specific moments of the day. In consequence, confronting the number of care hours with the type of informal care provided is highly relevant (Hassink, 2011).

Second, valuation methodologies used in the reviewed papers explain some differences. The opportunity cost and the replacement cost approaches are the two main methods used to value informal care time<sup>35</sup>. If the opportunity cost approach is used, modifications of informal caregiving tasks will not be taken into account. These changes can be considered if the replacement cost approach is used. A different hourly wage rate can be used according to the activities performed by the caregiver. For example, time spent by caregiver on ADL tasks can be valued with the wage of home health aides and time spent on IADL tasks can be valued with the wage of a homemaker (Leon, 1998).

#### **4.2 Informal cost estimations by NDs severity stage**

In all NDs papers reviewed, informal costs increase with disease severity. In AD informal cost is \$PPP 9,667; \$PPP 16,960 and 29,302 \$PPP in mild, moderate and severe stage, respectively. No data are available on informal costs in ALS mild stage. However, in the ALS severe stage, informal costs represent \$PPP 44,554. In AD informal costs represent \$PPP 33,829 for community-dwelling patients and \$PPP 4,299 for patients living in institutions. Even if informal care costs decrease when patients are in institution, caregivers continue to provide informal care up to and including the period after placement (Chappelle and Havens 2006).

## **Part II. The social and economical problems of the NDs**

In this part, we explore two main economical problems. First, we consider the problem of decisions that have to be taken by informal caregivers of ND patients. Specifically, we explore

the questions of the relationship between caring and labor supply, of the role of informal caregivers in the provision of long-term care, of the negotiations between informal caregivers and the related negative externalities associated with informal caregiving. Second, we explore the problem raised by the management of ND patients' care trajectories, from an economic perspective. In particular, we provide economic insights on prevention, e.g. maintaining patients in the community as long as possible and case management policies.

### **Section 1 - Informal caregivers' decisions**

#### **1.1. Relationship between caring and labour supply**

Labour market participation and provision of informal care are inter-related decisions for individuals. In order to understand the complex trade-off individuals have to handle when have to deal with both employment and caring activity, counteracting forces have to be disentangled (Carmichael and Charles (1998)).

On the one hand, caring for someone can give incentive to provide additional work effort. Two effects have been showed to increase in labour supply from informal caregivers: the income and respite effects. First, the income effect refers to the fact that caring may imply additional expenditures that caregivers may be willing to compensate with additional earnings (Twigg and Atkin (1994)). Second, labour market participation may give relief to informal carers who are consequently willing to keep working (Parker (1993); Twigg and Atkin (1994)). Being able to work outside the home may indeed prevent from social isolation that was demonstrated to have negative impact on caregivers' health status (Cannuscio et al. (2004)).

On the other hand, caring is a time-consuming activity that may induce a decrease in labour supply through two different effects: a direct substitution effect and an indirect discrimination effect. First, substitution effect refers to the fact that providing assistance to someone for activities of daily-living may require informal caregivers to reduce or even to withdraw their labour supply. Second, the discrimination effect indirectly impacts labour supply through wage penalties due to caring activity (Heitmuller (2007)). Caregivers have indeed greater risk to be in poor health and to have depressive symptoms (Pinqart and Sorensen (2006a)). Such health states may induce a reduction of concentration and greater absenteeism which can

<sup>35</sup> Even if the opportunity costs approach and the replacement cost approach are rather insensitive to the heterogeneity and dynamics of informal care, they are the most commonly used because of their simplicity of implementation. Another valuation method of informal costs as the well-being valuation or the contingent valuation methods, the well-being of the caregiver has to be assessed and this information is complicated, long and expensive to collect in studies (van den Berg B, 2007; van den Berg B, 2005).

make working carers less productive and less reliable (Carmichael and Charles (1998)). This can have consequences on caregivers' wage rates over time. In addition, carers need more flexible working conditions that can prevent them from accepting promotion. Ultimately, compared with similarly qualified non-carers, caregivers may have lower wage rate which should result in lower labour supply (Heitmueller and Inglis (2007)).

Consequently, the overall impact of providing informal care on labour supply is measured as the net impact of these counteracting forces. The relationship between caring and labour supply has been widely explored and was demonstrated to be different according to caregivers' gender, caregiving tasks (some can be for instance shiftable) and their intensity (Heitmueller (2007), Bolin et al. (2008b), Van Houtven et al. (2013)). Very different welfare systems can also induce great differences (Bolin et al. (2008b)). For instance compared with European welfare systems, health insurance in the United-States is mainly granted by employment status under age 65 (van Houtven et al. (2013)).

Three main labour market outcomes due to the provision of informal care are often studied: whether caring decreases the probability of working, whether working caregivers decrease their work hours and whether caregivers undergo wage penalties. Evidences provided by the literature regarding these three outcomes are successively considered.

In European and Canadian contexts, the bulk of studies agree that caring has negative impact on the probability of working for men and women caregivers (Carmichael and Charles (2003); Bolin et al., (2008b); Lilly (2010)). Moreover, heavy caring commitments and living with the care recipient was found to strengthen this negative impact (Carmichael and Charles (1998), Carmichael and Charles (2003); Heitmueller (2007); Lilly et al. (2010), Michaud et al. (2010)). A comparison among several European countries also showed that this negative impact would be lower in the central European countries (Bolin et al., (2008b)). The US context provides more controversial results ranging from no effect to negative effect (Lilly et al. (2007)). A recent study among caregivers living in the US found a negative relationship only for men caregivers providing personal care (van Houtven et al. (2013)). In the same study, women caregivers had nevertheless

greater probability of quitting work definitively and retiring.

Another debate deals with the impact of caregiving on labour supply when caregivers remain in the labour force. For this specific caregiver population, many studies found that caregivers decrease their work hours (Johnson and Lo Sasso (2000), Lilly et al. (2007), Bolin et al., (2008b)) while few recent studies found a negative effect only on specific subpopulations like women (Van Houtven et al.(2013)) or men caregivers reporting more 20 hours of weekly care (Lilly et al. (2010)).

Eventually, in addition to earning losses due to the reduction of labour supply, informal carers can undergo wage penalties compared with non-carers. This discrimination effect remains the most controversial outcome among the empirical literature. Even if some studies observed it (Carmichael and Charles (1998), Carmichael and Charles (2003); Heitmueller and Inglis (2007)), a consequent number of recent studies do not (Bolin et al. (2008b), Lilly et al. (2010)). Van Houtven et al (2013) found that only caregiving women in United States earn less per hour than non-caregiving ones.

The relationship between caring and labour supply is thus very complex. Different effects can have either positive or negative impacts on labour supply. Nevertheless, caring activity seems to generally cause an overall decrease in labour supply either through a diminution of work hours or non-participation in the labour market. The consideration of these losses of earning, also called opportunity costs, is paramount to properly value the total costs of every disease for which patients rely on informal caregivers' availability. Their estimations have to be included in economic evaluations aiming at comparing alternative strategies of long-term care for these patients (van Den Berg et al. (2004)). These cares are unpaid but they have value, not including opportunity costs would neglect resources in time and money informal caregivers dedicate to care.

As previously mentioned, informal caregiving represents a significant part of total costs of care related to neurodegenerative disorders for community dwelling patients. The role of informal caregivers is becoming increasingly important for the management of patients with neurodegenerative disorders as their prevalence and the life expectancy of these patients grow. To our knowledge, no specific study deals with informal caregiving activities for patients with neurodegenerative



disorders as a whole. However, studies about informal caregiving of disabled elderly, patients with dementia or with specific neurodegenerative disorder such as Alzheimer's disease or Parkinson's disease are very common in the literature. These studies are used in this chapter to describe consequences on informal caregivers of providing care for patients with neurodegenerative disorders, even if we are aware that each particular neurodegenerative disorder can have its own specificities.

### ***1.2 The paramount role of informal caregivers in the provision of long-term care***

While needs for informal caregivers keep increasing, demographic and socio-economic trends are expected to induce a decrease in the supply of informal caregiving over time. Currently, informal caregivers are mainly spouses or children and they are more frequently women (OECD (2005), see table A.6 for country-specific information). Four main observations can explain why the informal care supply is expected to decrease. First, the share of women participating in the labour market increased from 2001 to 2011 from 60 % to 65% in Europe (Eurostat (2012a)). This unremitting increasing participation of women in the labour market may decrease their availability for care over time (Carmichael et al. (2010)). Second, increases in the number of fractured families and low fertility rates in western countries reduce the network of potential informal caregivers among family members (Eurostat (2012b), Pezzin and Schone (1999)). Third, greater geographic mobility and declines in intergenerational co-residence strengthen this decrease in the number of potential caregivers (Stern (1995), OECD 2005)). Eventually, the general trend in European countries to postpone the statutory retirement age may also affect negatively the supply of informal care as the likelihood of providing intensive caregiving activity increases with age (OECD (2012), Dahleberg et al., (2007)).

Limitations in the supply of informal caregiving may lead to a more intensive use of expensive long-term care solutions such as formal home care and institutionalisation. Such a change in care distribution would induce high financial burden for care recipients and their families (OECD (2005)). Long-term care is indeed characterised by high cost sharing for patients that seldom subscribe for long term care insurance (Norton (2000), Brown and Finkelstein (2007)). However, a change toward a greater utilization of paid long-term care may be

only partially possible as excess of demand for these services is already often observed, as for instance for respite care services or for nursing homes (Norton (2000), OECD (2005)).

Beyond concerns at the family level, the role and the involvement of informal caregivers are crucial for the sustainability of long-term organization and therefore our welfare state systems. The lack of informal caregivers can have large consequences on the utilization of health care resources. Provision of informal care was found to decrease health care expenditures (Van Houtven (2008)). More specifically, it would be associated with lower home health care use and a delay in nursing home entry (Van Houtven and Norton (2004)). Health care planners have therefore a strong economical interest in spurring informal caregiving.

### ***1.3 Motives for caring and relationship between caregivers***

Families are the greatest source of informal caregiving. More specifically, informal caregivers of single disabled elderly are most often their children (Coe and Van Houtven (2009)). To be relevant, long-term care policies have thus to take into account the process by which families decide to care for a relative. Norms and legislation surrounding the relationship between parents and children vary from one country to another. In some countries such as Belgium, France and Germany, children are for instance legally obligated to provide assistance to their elderly parents (Oudijk et al. (2011)). Nevertheless, the sole obligation of care cannot explain the overall provision of informal care.

In addition to the fact that providing care may directly generate satisfaction (Brouwer et al. (2005)), two main explanations are given to explain why children decide to offer assistance to their parents: altruism and exchange. First, caregivers can be concerned about other family members' well-being. The supply of informal care is in such a case proposed in order to improve care recipient's health and well-being, which subsequently improves the informal carers' well-being (Becker (1974), Pollack (2003), Van Houtven and Norton (2004)). Second, the provision of unpaid care can also be motivated by more selfish purposes (Bernheim et al. (1985)). In exchange of the provided services, carers may for instance expect financial compensations (Wang (2010)). Similarly, care recipients can create competition between their children in order to encourage them to provide care through financial inter-vivo transfers or through the

threat of a reduced bequest (Bernheim et al. (1985)). Empirical literature showed that inter-vivo transfers are indeed more likely to be given to a caregiving child while the consequences of informal caregiving on bequests are more controversial (Cox (1987), Sloan et al (1997), Norton and Van Houtven (2006), Wang (2010)).

The relationships between the potential caregivers and between the potential caregivers and the care receiver are also paramount to understand how informal care provision is distributed among a family (Hiedemann and Stern (1999), Engers and Stern (2002), Checkovitch and stern (2002), Pezzin et al. (2008), Fontaine et al. (2009)). The disabled parent or spouse may have indeed preferences regarding the family care arrangement while potential informal caregivers have usually to deal with a trade-off between allocating time either to work, leisure or informal care (Byrne et al. (2009)). Moreover, even if the possibility of sharing the care responsibilities is expected to ease the decision to get involve in caring activity, interactions between family members can be very subtle. For instance, in families with two children, a European study found that the elder child's involvement in care for the disabled parent tends to decrease the younger child's satisfaction of providing care while the younger's involvement tends to increase the elder child's satisfaction of providing care (Fontaine et al. (2009)). Because the decision of each family member to participate in the provision of care (through financial or direct assistance) has important consequences on the others' care provision, family members may consequently be willing to ensure the most comfortable situation for themselves. These conflicting interests induce strategic behaviour in the family circle. For instance, in case of an elderly couple with nondisabled and disabled spouses, Pezzin et al. (2009) showed that the presence of children could give incentive to the nondisabled spouse to provide more intensive care to the disabled one. The rationale for such behaviour is twofold. First, by caring for his or her spouse, the informal caregiver teaches his or her children how they should behave when he or she becomes disabled. Second, the currently nondisabled parent can anticipate that if he or she does not provide care to his or her disabled spouse, his or her children will punish this selfish behaviour by in return not providing care when required. Strategic behaviour may nevertheless lead to non-efficient situations in the sense that a simple rearrangement of the available

resources could have made everyone better off (Pezzin et al. (2008)). For instance, if the disabled parent lives with one of his or her child, the non-coresident children may be willing to provide financial assistance. However, when they cannot be sure that the provided money will be only spent on the disabled parent (in case of cognitive disability for instance), they may become reluctant to this financial contribution (Pezzin et al. (2008)). Understanding why family members provide care is thus a complex matter. It is nevertheless paramount to analyse these caregivers' motivations in order to conceive efficient long-term care policies.

#### ***1.4 Negatives externalities of the caring activity***

The intensive provision of long-term care has important impacts on the informal caregivers' daily life. Assisting someone in need for care was demonstrated to provide positive externalities on caregivers, among which alleviation of guiltiness, provision of a feeling of accomplishment or again the strengthening of family ties (Hunt (2003), Brodaty et al. (2009)).

Despite these positive externalities, the variety of negative externalities generated by caring is very well established. Intensive caring responsibilities were found to be associated with adverse psychological, physical, social and financial consequences on caregivers. Indeed, unpaid care providers were found to experience stress, strain, grief and burden that may subsequently affect caregivers' health and well-being (Hunt (2003), Brodaty et al. (2009)). Numerous studies thereby evidenced that informal caregivers have higher risk to declare themselves in poor health and to have depressive symptoms (Cannuscio et al. (2002), Pinquart and Sorensen, (2006a), Scholzel-Dorenbos et al. (2009), Coe and Van Houtven (2009)). Higher risk of mortality was also observed in Shulz and Beach (1999). Furthermore, caring is a time-consuming activity reducing opportunities of social contacts and leisure activities while lower social ties were found to significantly increase mental health risk (Cannuscio et al. (2004)). Eventually, working caregivers are exposed to an additional burden: having to deal with both working and caring activities at the same time. By decreasing their availability at work, these caregivers can undergo important opportunity costs through loss of earnings (Heitmueller and Inglis, 2007).

Beside the duration and the intensity of informal care, adverse consequences vary according caregivers' socio-demographic characteristics (gender, marital or employment status) and

caregivers' relationship with the care recipient (spouse or children, living arrangements). For instance, Pinquart and Sorensen (2006b) found that women caregivers report higher risks of burden and depression than men caregivers. Similarly, Coe and Van Houtven (2009) demonstrated that married adult child caregivers have greater risk to declare themselves in poor health and to have depressive symptoms than single ones and that single men durably experience an increase in incidence of heart conditions.

Finally, harmful effects due to the provision of informal care were found to be larger in case of caring for demented patients. Caring for a patient with dementia indeed requires a greater number of hours of care compared with non-demented patients (Philp et al. 1995, Schneider et al. 1999, Nordberg et al 2005). In addition, the progressive loss of a companionship is also very disturbing (Murray et al 1999).

## **Section 2 - Care trajectories of ND patients**

Managing care trajectories of ND patients is crucial. Care trajectories can be defined as the evolution of care consumption over a limited period of time. In the short term, care trajectories become expensive with an increase in the use of hospitalizations. In the long-term, the most expensive care trajectories are observed for patients living in institutions. Two main public policies have been designed to that purpose: prevention policies and management policies. Prevention means reducing the risk of an event for patients who are outside of the hospital/institution system. Management is to reduce hospital/institution use for patients who already are in the system.

We have seen that long-term care organization mostly relies on informal care. However, demographic and socio-economic trends may lead to a decrease in the supply of informal care over time. Moreover, as presented above, caring responsibilities already induces harmful effect on health that may prevent caregivers from helping the care receiver over a long period. The risk of poor health related to caring differing according to countries suggests that caregivers' burden can be alleviated through welfare regimes (Dujardin et al (2010)).

### **2.1 Economic evaluations of prevention policies**

From an economical perspective, prevention policies in ND designed to prevent hospital and/or

institution uses are justified by the fact that these two care components are among the most expensive ones<sup>36</sup>. In consequence, preventing the use of most expensive stays is very important. Several countries have chosen to provide public financial support to help ND patients improving their dependence-related consumptions, in order to their risks of hospitalization/institutionalization. The impact of this measure is much debated.

Formal services directed to patients can be also a solution to both relieve caregivers and enable them to reduce their social isolation: respite care takes many forms such as in-home respite care, day-care, short-stay and special holiday arrangements (van Exel et al. (2006)). They provide a break for informal caregivers letting them available for other activities (like resting, work or leisure). In addition to the lack of availability, the affordability of formal care is a key issue as insurance for long-term care is not widespread (OECD (2005)). To handle this problem, local or national governments often propose subsidies for formal care services. Numerous studies demonstrated that financial assistance increases their utilizations (Ettner (1994); Stabile et al. (2006); Bolin et al. (2008); Bonsang (2009); Rapp et al. (2011)). When the level of disability is low, formal home care substitutes for informal care while complementarities between these two types of services can be observed when the level of disability is high (Bonsang (2009)).

Financial compensation can be proposed in order to increase the supply of informal care through for instance direct payment, pension or tax credits for time spent on caring (OECD (2005) p.56, Woittiez and Van Gameren (2010)). It is mainly dedicated to working caregivers that have to deal with high opportunity costs due to caring. However, regarding working caregivers, policy makers have to handle two objectives in contradiction. On the one hand, long term care system is sustainable thanks to informal caregivers. Programmes toward an increase in the number of informal caregivers and in the intensity of caring involvement are more and more proposed. On the other hand, temporary leave from labour market may deteriorate caregivers' skill or human capital (OECD 2005).

Moreover, to ensure retirement system sustainability, welfare system obliges worker to work to older ages which reduces the number the

<sup>36</sup> For instance in France, we estimate that a hospitalization stay in AD represents on average around €4000 per patient.

informal caregiver network. In order to both maintain employment and support care, policy makers have to propose incentives that enable to combine work with caring. In addition to greater access to formal care, changing institutional settings in labour market may also reduce working informal caregivers' burden (Dujardin et al. (2011)). The social-insurance system can provide financial compensations of a number of days-off per year due to caring activity or provide re-employment programs after a temporary leave. It can also encourage employers to adopt a carer friendly work culture through flexible-hours granted to their informal caregiver employees (OECD, 2005, Bereski et al. (2008)).

## **2.2 Economic evaluations of case management interventions**

There is currently a general trend toward the development of programmes meant to encourage informal caregiver population to maintain their contribution to long-term care organization (OECD (2005), Bolin et al. (2008b)). Their main objectives are to alleviate caregivers' burden, to enable them to keep social ties and to facilitate the combination of working and caring activities.

In order to directly preserve and even improve caregivers' physical and mental health, emotional and educational supports are sometimes proposed to informal caregivers' (Brodsky (2003)). Counselling through case management and support groups provide the opportunity to caregivers to share information and personal concerns. These interventions respectively were found to decrease the caregivers' burden and to increase their well-being (Pinquart and Sorensen (2006a)). Caregivers' training to long-term care and to specificities of the care recipient's disease through psychoeducational and therapeutic interventions (involving the patient) were also demonstrated to reduce caregivers' burden, risk of depression and even symptoms of care recipients (Brodsky (2003), Pinquart and Sorensen (2006a)).

Case management interventions have the objective to improve the access to health care resources, to provide a solution to fragmented services and disjointed care. Indeed, such problems lead to system inefficiencies, lack of quality, and cost explosion (2, 3). One solution is to set up integrated care systems involving professionals trained in ND case management. These case managers would provide assistance to patients and their informal caregivers, which decisions are crucial in patients' care trajectories.

The Case Management Society of America defines case management as “*a collaborative process of assessment, planning, facilitation and advocacy for options and services to meet an individual's health needs through communication and available resources to promote quality cost-effective outcomes*”.<sup>37</sup> The question of case management solutions efficiency is therefore central. It is expected that such interventions reduce expenditures by rationalizing health care consumption, e.g. reducing the rate of unnecessary hospitalization.

A literature review provided by Rapp (2010) for the French Alzheimer Plan shows that there is small evidence that the current interventions are that efficient, mainly because few studies provide “state-of-the-art” cost-effectiveness analyses<sup>38</sup>. Two main different economic analyses have been published in the academic literature. On the one hand, several papers describe the cost of successful case management interventions, and try to explore whether such interventions reduce the costs of care. On the other hand, some papers try to evaluate the budgetary impact of case management solutions by measuring their influence on short-term health services utilization and expenditures (Weinberger et al. 1993). The results of these economic analyses are mixed, which raises the interest of an efficiency analysis. Some papers find that case management interventions are episodically associated with reductions in health care costs (Fox et al. 2000, Reuben et al. 2002), and could have a neutral effect on Medicare expenditures (Newcomer et al. 1999). This lack of convincing efficiency analyses can be explained by four main reasons. First, most of case management interventions have large intangible costs that overcome the observed cost reduction associated with a better-managed health care utilization. Second, it is difficult to get an accurate estimation of societal costs (defined by the sum of health care organization and community organizations cost), as indirect costs estimations are hardly measured in current interventions. Third, the effectiveness of ND case management interventions

<sup>37</sup> Definition available at:

<http://www.cmsa.org/Home/CMSA/WhatIsaCaseManager/tabid/224/Default.aspx> Moreover, case management is usually part of an integrated care system, which can be defined as a “discrete set of techniques and organizational models designed to create connectivity, alignment, and collaboration within and between the care and care sectors at the funding, administrative and/or provider levels”.

<sup>38</sup> For a review of “state-of-the-art” efficiency analyses, see for instance the ISPOR Task force recommendations available at: [http://www.ispor.org/workpaper/practices\\_index.asp](http://www.ispor.org/workpaper/practices_index.asp)



can be difficult to prove, as it can be difficult to define clear outcomes and endpoints for these interventions. This is explained by the fact that case management interventions are tailor-made, as they depend on patients' severity of ND, living conditions, health status and socio-demographic background. Therefore, it is difficult to define a clinical outcome measure to evaluate their efficacy<sup>39</sup>. Unlike traditional health care innovations, case management interventions are not specifically designed to influence clinical outcomes. Their goal is to improve the relevance of patients' care trajectories. Forth, the temporal horizon is a key determinant of the expected efficiency. For obvious reasons, it can be assumed that the economical impact of case management interventions is increasing in time. Exploring the efficiency of case management interventions should rely on probabilistic models (such as Markov or discrete event models) that would allow simulating the impact of an intervention in a long-term setting. Despite the difficulty with estimating the efficiency of ND case management, we expect that these interventions have an overall positive economical impact. For instance, three major case management experiences in Alzheimer's disease provided evidence of large cost reductions associated with case management. For instance, Bernabei et al. (1998) provide evidence that interventions can lead to substantial cost reductions: -19% in community health services costs, -48% in nursing home expenditure, and -34% in hospital expenses.

### Conclusion

In this chapter we provide an overview of the main economic questions raised by the increasing importance of ND. We believed that these questions importance will increase in the future, raising the need for health care and health policy solutions. Many important economic questions remain unexplored by the academic literature. Most of these questions deal with social interactions associated with the informal care of ND patients. For instance, the motivations of informal caregivers remain underestimated. The understanding of these informal caregiving behaviours should be improved over the next years, through the application of two bodies of economic theory to ND: altruism and

game theories. In economics, altruism behaviours are modelled through the incorporation of siblings' well-being in individuals' satisfactions. We have seen that informal caregivers undergo both an economic and a psychological burden. The use of burden scales in clinical trials, such as for instance the Zarit burden interview, provides a very interesting tool to test for the presence of these altruistic behaviours. Game theory models are very helpful to explore interactions among informal caregivers, patients and health suppliers. Because clinical data often collect information from these three points of view, such source of information provides a very interesting field to confront theoretical results to real-life data. Finally, current estimations of ND costs are currently criticized because of data sources and valuations methods. The growing access to administrative (claim) data provides a unique opportunity to measure the accuracy of cost-of-illness analyses relying on clinical data. Finally, cost-of-illness analyses face important methodological issues, which can lead to underestimate the impact of ND severity measures on costs. In AD, Rapp *et al.* (2012) provide evidence that controlling for endogeneity of cognitive decline allows a more accurate estimation of its impact on total AD costs.

Surprisingly, current economic studies seem to underestimate several aspects of NDs, such as for instance productivity losses, patients' quality of life, or negotiations between informal (unpaid) caregivers. This is explained by the presence of three main biases that have been identified in previous research (Fillit et al 2010). First, there is a bias towards aging: the economic value of the life in the elderly is often underestimated by payers and health policy regulators. Second, there is a bias against dementia: the economic value of cognitive and behavioral well-being has never been explored. Third, there is a temporal bias: there is a lack of economic information dealing with the long-term consequences of NDs.

<sup>39</sup> Generally, NDs case management interventions are expected to have an impact on nursing home admissions, use of community-based professional services, informal caregivers' psychological burden and satisfaction levels.

---

**References**
**References for Part I**

- Allegri RF, Butman J, Arizaga RL, Machnicki G, Serrano C, Taragano FE, Sarasola D, Lon L. Economic impact of dementia in developing countries: an evaluation of costs of Alzheimer-type dementia in Argentina. *Int Psychogeriatr*. 2007 Aug;19(4):705-18.
- Apostolova LG, Cummings JL: Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's Disease and other dementing illnesses. In: Yudofsky SC, Hales RE: *The American Psychiatric Publishing Textbook of Neuropsychiatry and Behavioral Neurosciences*, 5th edition. Washington DC, 2008, pp. 935-967.
- Bass D.M., L.S. Noelker. The influence of family caregivers on elder's use of in-home services: an expanded conceptual framework. *Journal of Health and Social Behavior*, 28 (1987), pp. 184–196
- Boström F, Jönsson L, Minthon L, Londos E. Patients with Lewy body dementia use more resources than those with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Aug;22(8):713-9.
- Byford S, Togerson DJ, Raftery J. Cost of illness studies. *BMJ* 2000, 320:1335;
- Cavallo MC, Fattore G. The economic and social burden of Alzheimer disease on families in the Lombardy region of Italy. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997 Dec;11(4):184-90.
- Chappell and Havens, "Who Helps the Elderly Person;" L. George and L. Gwyther, "Caregiver Well-Being: A Multidimensional Examination of Family Caregivers of Demented Adults," *The Gerontologist* 26 (1986): 253-259;
- Coduras A, Rabasa I, Frank A, Bermejo-Pareja F, López-Pousa S, López-Arrieta JM, Del Llano J, León T, Rejas J. Prospective one-year cost-of-illness study in a cohort of patients with dementia of Alzheimer's disease type in Spain: the ECO study. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(2):601-15.
- Corcia P, Meininger V. Management of amyotrophique lateral sclerosis. *Drugs* 2008; 68: 1037-48
- Cuellar, N.G. (2002). Comparison of African American and Caucasian American Female Caregivers of Rural, Post-Stroke, Bedbound Older Adults. *Journal of Gerontological Nursing* 28, 36-45.
- Dodel RC, Singer M, Köhne-Volland R, Szucs T, Rathay B, Scholz E, Oertel WH. The economic impact of Parkinson's disease. An estimation based on a 3-month prospective analysis. *Pharmacoeconomics*. 1998 Sep;14(3):299-312.
- Drummond MF: *Methods for the economic evaluation of health care programs*, 3rd edition. Oxford: Oxford University Press; 2005
- Fillit H, Hill J. The costs of vascular dementia: a comparison with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 2002 Nov 15;203-204:35-9.
- Findley LJ, Wood E, Lowin J, Roeder C, Bergman A, Schifflers M. The economic burden of advanced Parkinson's disease: an analysis of a UK patient dataset. *J Med Econ*. 2011;14(1):130-9.
- Hagell P, Nordling S, Reimer J, Grabowski M, Persson U. Resource use and costs in a Swedish cohort of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002 Nov;17(6):1213-20.
- Hanley RJ, J.M. Weiner, and K.M. Harris, "Will Paid Home Care Erode Informal Support?" *Journal of Health Politics, Policy and Law* (Fall 1991): 507-521.
- Haley, W.E., L.N. Gitlin, S.R. Wisniewski, D.F. Mahoney, D.W. Cood, L. Winter, M. Corcoran, S. Schinfeld, & M. Ory (2004). Well-being, Appraisal, and Coping in African-American and Caucasian Dementia Caregivers: Findings from the REACH Study. *Aging and Mental Health*, 8, 316-29.
- Harrow BS, Mahoney DF, Mendelsohn AB, Ory MG, Coon DW, Belle SH, Nichols LO. Variation in cost of informal caregiving and formal-service use for people with Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2004 Sep-Oct;19(5):299-308.
- Hassink W, van den Berg B. Time-bound opportunity costs of informal care: consequences for access to professional care, caregiver support, and labour supply estimates. *Social Science & Medicine* 2011, 73(10):1508-1516
- Hay JW, Ernst RL. The economic costs of Alzheimer's disease. *Am J Public Health*. 1987 Sep;77(9):1169-75.
- Hill J, Fillit H, Shah SN, del Valle MC, Futterman R. Patterns of healthcare utilization and costs for vascular dementia in a community-dwelling population. *J Alzheimers Dis*. 2005 Sep;8(1):43-50.
- Hurd MD, Martoreil P, Delavande A, Mullen KJ, Langa KM. Monetary costs of dementia in the United States. *The New England Journal of Medicine* 2013, 368(14):1326-1334.
- Hogdson TA, Meiners MR. Cost of illness methodology: a guide to current practices and procedures. *Milbank Mem Fund Q Health Soc* 1982, 60(3):429-462.

- Huse DM, Schulman K, Orsini L, Castelli-Haley J, Kennedy S, Lenhart G. Burden of illness in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005 Nov;20(11):1449-54.
- Jennum P, Ibsen R, Pedersen SW, Kjellberg J. Mortality, health, social and economic consequences of amyotrophic lateral sclerosis: a controlled national study. *J Neurol.* 2013 Mar;260(3):785-93.
- Juster FT, Stafford FP. The allocation of time: empirical findings, behavioral models, and problems of measurement. *Journal of economic literature* 1991, 29(2): 471-522
- Keränen T, Kaakkola S, Sotaniemi K, Laulumaa V, Haapaniemi T, Jolma T, Kola H, Ylikoski A, Satomaa O, Kovanen J, Taimela E, Haapaniemi H, Turunen H, Takala A. Economic burden and quality of life impairment increase with severity of PD. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003 Jan;9(3):163-8.
- Klein LM, Forshew DA. The economic impact of ALS. *Neurology* 1996, 47:126-129
- Koopmanschap MA. Cost of illness studies: Useful for health policy? *Pharmacoeconomics* 1988, 14(2): 143-148
- Koopmanschap MA, van Ineveld BM. Towards a new approach for estimating costs of disease. *Soc Sci Med* 1992, 34(9):1005-1010
- Koopmanschap MA, Rutten FF. Indirect costs in economic studies: confronting the confusion. *Pharmacoeconomics* 1993, 4:446-454
- Koopmanschap MA, Rutten FFH, van Ineveld BM, van Roijen L. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *Journal of Health Economics* 1995, 14:171-189
- Kronborg Andersen C, Søgaard J, Hansen E, Kragh-Sørensen A, Hastrup L, Andersen J, Andersen K, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. The cost of dementia in Denmark: the Odense Study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1999 Jul-Aug;10(4):295-304.
- Langa KM, Chernew ME, Kabeto MU et al. National estimates of the quantity of costs of informal caregiving for the elderly with dementia. *Journal of General Internal Medicine* 2001, 16(11):770-778.
- Leon J, Cheng CK, Neumann PJ. Alzheimer's disease care: costs and potential savings. *Health Aff (Millwood).* 1998 Nov-Dec;17(6):206-16.
- LePen C, Wait S, Moutard-Martin F, Dujardin M, Zie'gler M. Cost of illness and disease severity in a cohort of French patients with Parkinson's disease. *Pharmacoeconomics* 1999;16:59-69
- Leon J, Neumann PJ. The cost of Alzheimer's disease in managed care: a cross-sectional study. *Am J Manag Care.* 1999 Jul;5(7):867-77.
- Lopez-Bastida J, Serrano-Aguilar P, Perestelo-Perez L, Oliva-Moreno J. Social-economic costs and quality of life of Alzheimer disease in the Canary Islands, Spain. *Neurology.* 2006 Dec 26;67(12):2186-91.
- López-Bastida J, Perestelo-Pérez L, Montón-Alvarez F, Serrano-Aguilar P, Alfonso-Sanchez JL. Social economic costs and health-related quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis in Spain. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009 Aug;10(4):237-43.
- McCann, J.J., L.E. Hebert, L.A. Beckett, M.C. Morris, P.A. Scherr, & D.A. Evans (2000). Comparison of Informal Caregiving by Black and White Older Adults in a Community Population. *Journal of the American Geriatrics Society* 48,1612-1617.
- McCrone P, Allcock LM, Burn DJ. Predicting the cost of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007 Apr 30;22(6):804-12.
- Mendez MF, Ghajariania M, Perryman KM. Posterior cortical atrophy: clinical characteristics and differences compared to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002;14(1):33-40.
- Mesterton J, Wimo A, By A, Langworth S, Winblad B, Jönsson L. Cross sectional observational study on the societal costs of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2010 Jun;7(4):358-67.
- Noyes K, Liu H, Li Y, Holloway R, Dick AW. Economic burden associated with Parkinson's disease on elderly Medicare beneficiaries. *Mov Disord.* 2006 Mar;21(3):362-72.
- OECD, Age of retirement: <http://www.oecd.org/els/emp/ageingandemploymentpolicies-statisticsonaverageeffectiveageofretirement.htm> (accessed on March 19 2013)
- OECD Consumer Price Index: <http://stats.oecd.org/Index.aspx?querytype=view&queryname=221> (Accessed on March 5<sup>th</sup> 2013)
- OECD Purchasing Power Parity definition: <http://www.oecd.org/std/pricesppp/purchasingpowerparities-frequentlyaskedquestionsfaqs.htm> (Accessed on March 5<sup>th</sup> 2013)
- Rapp, T., Andrieu, S., Molinier, L., Grand, A., Cantet, C., Mullins, C.D. & Vellas, B. (2012) Exploring the Relationship Between Alzheimer's Disease Severity and Longitudinal Costs, 15 (3) May 2012, *Value in Health*

- Rice DP, Fox PJ, Max W, Webber PA, Lindeman DA, Hauck WW, Segura E. The economic burden of Alzheimer's disease care. *Health Aff (Millwood)*. 1993 Summer;12(2):164-76.
- Rigaud AS, Fagnani F, Bayle C, Latour F, Traykov L, Forette F. Patients with Alzheimer's disease living at home in France: costs and consequences of the disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2003 Sep;16(3):140-5.
- Rojas G, Bartoloni L, Dillon C, Serrano CM, Iturry M, Allegri RF. Clinical and economic characteristics associated with direct costs of Alzheimer's, frontotemporal and vascular dementia in Argentina. *Int Psychogeriatr*. 2011 May;23(4):554-61.
- Schepelmann K, Winter Y, Spottke AE, Claus D, Grothe C, Schröder R, Heuss D, Vielhaber S, Mylius V, Kiefer R, Schrank B, Oertel WH, Dodel R. Socioeconomic burden of amyotrophic lateral sclerosis, myasthenia gravis and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Neurol*. 2010 Jan;257(1):15-23
- Spottke AE, Reuter M, Machat O, Bornschein B, von Campenhausen S, Berger K, Koehne-Volland R, Rieke J, Simonow A, Brandstaedter D, Siebert U, Oertel WH, Ulm G, Dodel R. Cost of illness and its predictors for Parkinson's disease in Germany. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(8):817-36.
- Stone R.I. and Kemper P., "Spouses and Children of Disabled Elders: How Large a Constituency for Long-Term Care Reform?" *The Milbank Quarterly* 67, no. 3-4 (1989):485-507.
- van den Berg B, Brouwer WB, Koopmanschap MA. Economic evaluation of informal care: an overview of methods and implications. *The European Journal of health economics* 2004, 5(1):36-45.
- van den Berg B, Spauwen P. Measurement of informal care: an empirical study into the valid measurement of time spent on informal caregiving. *Health economics* 2006, 15(5):447-460
- van den Berg B, Ferrer-I-Carbonell. Monetary valuation of informal care: the well-being valuation method. *Health economics* 2007, 26(4):1227-1244
- van den Berg B, Brouwer W, van Excel J, Koopmanschap MA. Economic valuation of informal care: the contingent valuation method applied to informal caregiving. *Health economics* 2005, 14(2):169-183
- van der Steen I, van den Berg JP, Buskens E, Lindeman E, van den Berg LH. The costs of amyotrophic lateral sclerosis, according to type of care. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009 Feb;10(1):27-34.
- Weiss, C.O., H.M. Gonzalez, M.U. Kabeto, and K.M. Langa (2005). Differences in Amount of Informal Care Received by Non-Hispanic Whites and Latinos in a Nationally Representative Sample of Older Americans. *Journal of the American Geriatric Society* 53,146-151.
- Whetten-Goldstein K, Sloan F, Kulas E, Cutson T, Schenkman M. The burden of Parkinson's disease on society, family, and the individual. *J Am Geriatr Soc*. 1997 Jul;45(7):844-9.
- Wimo A, Winblad B. Societal burden and economics of vascular dementia: preliminary results from a Swedish-population-based study. *Int Psychogeriatr*. 2003;15 Suppl 1:251-6.
- Winter Y, von Campenhausen S, Reese JP, Balzer-Geldsetzer M, Longo K, Spiga G, Boetzel K, Eggert K, Oertel WH, Dodel R, Barone P. Costs of Parkinson's disease and antiparkinsonian pharmacotherapy: an Italian cohort study. *Neurodegener Dis*. 2010;7(6):365-72.
- Winter Y, Balzer-Geldsetzer M, von Campenhausen S, Spottke A, Eggert K, Oertel WH, Dodel R. Trends in resource utilization for Parkinson's disease in Germany. *J Neurol Sci*. 2010 Jul 15;294(1-2):18-22.
- Winter Y, Balzer-Geldsetzer M, Spottke A, Reese JP, Baum E, Klotsche J, Rieke J, Simonow A, Eggert K, Oertel WH, Dodel R. Longitudinal study of the socioeconomic burden of Parkinson's disease in Germany. *Eur J Neurol*. 2010 Sep;17(9):1156-63.
- Winter Y, von Campenhausen S, Brozova H, Skoupa J, Reese JP, Bötzel K, Eggert K, Oertel WH, Dodel R, Ruzicka E. Costs of Parkinson's disease in eastern Europe: a Czech cohort study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Jan;16(1):51-6.
- Zhu CW, Scarmeas N, Stavitsky K, Albert M, Brandt J, Blacker D, Sano M, Stern Y. Comparison of costs of care between patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Dement*. 2008 Jul;4(4):280-4.

## References for Part II

- Berecki-Gisolf, J., J.Lucke, R. Hockey, A. Dobson (2008). Transitions into informal caregiving and out of paid employment of women in their 50s. *Social Science & Medicine*, 67(1): 122-127.
- Beeri MS, Werner P, Davidson M, et al. The cost of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in community dwelling



- Alzheimer's disease patients. *International journal of geriatric psychiatry* 2002;17:403-408
- Becker, G. S. (1974). A Theory of Social Interactions. *Journal of Political Economy* 82 (6): 1063-1093.
- Bernabei R, Landi F, Gambassi G, et al. Randomised trial of impact of model of integrated care and case management for older people living in the community. *BMJ (Clinical research ed)* 1998;316:1348-1351
- Bernheim, B.D., A. Shleifer, and L. H. Summers. (1985). "The Strategic Bequest Motive." *Journal of Political Economy* 93(6): 1045–1076.
- Bolin, K., Lindgren, B., & Lundborg, P. (2008a). Informal and formal care among single-living elderly in Europe. *Health Economics*, 17(3): 393-409.
- Bolin, K., Lindgren, B., Lundborg, P.(2008b). Your next of kin or your own career? Caring and working among the 50+ of Europe. *Journal of Health Economics* 27, 718–738.
- Bonsang, E. (2009). Does informal care from children to their elderly parents substitute for formal care in Europe ? *Journal of Health Economics*, 28, 143-154.
- Brown, J.R., & Finkelstein, A. (2007). Why is the market for long-term care insurance so small? *Journal of Public Economics*, 91: 1967–1991.
- Brouwer, Werner B.F., van Exel, N.J.A., van den Berg, B., van den Bos, G.A.M. & Koopmanschap, M.A. (2005). Process utility from providing informal care: the benefit of caring. *Health Policy*, Volume 74(1): 85-99.
- Byrne, D., Goeree, M. S., Hiedemann, B., & Stern, S. (2009). Formal Home Health Care, Informal Care, and Family Decision Making. *International Economic Review*, 50(4) : 1205-1242.
- Cannuscio CC, Jones C, Kawachi I, Colditz GA, Berkman L, Rimm E. (2002) Reverberations of family illness: a longitudinal assessment of informal caregiving and mental health status in the Nurses' Health Study. *Am J Public Health*. 92(8):1305-11.
- Cannuscio, C.C., G.A. Colditz, E.B. Rimm, L.F. Berkman, C.P. Jones, and I. Kawachi (2004). Employment status, social ties, and caregivers' mental health. *Social Science & Medicine*, 58: 1247-1256.
- Carmichael, F., Charles, S. (1998). The labour market costs of community care. *Journal of Health Economics*, 17, 747–765.
- Carmichael, F., Charles, S. (2003). The opportunity costs of informal care: does gender matter? *Journal of Health Economics*, 22, 781–803.
- Carmichael, F Charles, S Hulme C (2010). Who will care? Employment participation and willingness to supply informal care?. *Journal of Health Economics*, 29(1): 182-190.
- Checkovich, T, Stern, S. (2002). Shared caregiving responsibilities of adult siblings with elderly parents. *Journal of Human Resources* 37(3): 441–478.
- Coe, N. B. and Van Houtven, C. H. (2009). Caring for mom and neglecting yourself? The health effects of caring for an elderly parent. *Health Econ.*, 18: 991–1010.
- Cox, D. (1987). Motives for Private Income Transfers. *Journal of Political Economy* 95(3): 508–546.
- Dahlberg, L., S. Demack and C. Bambra (2007). Age and gender of informal carers: a population-based study in the UK. *Health and Social Care in the Community* (2007) 15(5), 439-445.
- Dixon S, Walker M, Salek S. Incorporating carer effects into economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 2006;24:43-53
- Dujardin, C, MI. Farfan-Portet, R. Mitchell, F. Popham, I. Thomas, V. Lorant (2011). Does country influence the health burden of informal care? An international comparison between Belgium and Great Britain. *Social Science & Medicine*. 73(8): 1123-1132.
- Engers, M, Stern, S. (2002). Long-term care and family bargaining. *International Economic Review* 43(1): 73–114.
- Ettner, S.L. (1994). The Effect of the Medicaid Home Care Benefit on Long-term Care Choices of the Elderly. *Economic Inquiry*, 32: 103-127.
- Eurostat (2012a). Labour market participation by sex and age. Available on Eurostat's website at : [http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics\\_explained/index.php/Labour\\_market\\_participation\\_by\\_sex\\_and\\_age](http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/Labour_market_participation_by_sex_and_age). Accessed 12 March 2013.
- Eurostat (2012b). Europe in figures. Eurostat yearbook 2012. ISSN 1681-4789. Available on Eurostat's website at: <http://ec.europa.eu/eurostat> [http://epp.eurostat.ec.europa.eu/cache/ITY\\_OFFPUB/KS-CD-12-001/EN/KS-CD-12-001-EN.PDF](http://epp.eurostat.ec.europa.eu/cache/ITY_OFFPUB/KS-CD-12-001/EN/KS-CD-12-001-EN.PDF) Statistical books. Accessed 12 March 2013.
- Fillit H, Cummings J, Neumann P, McLaughlin T, Salavatore P, Leibman C. Novel Approaches to Incorporating Pharmacoeconomic Studies into Phase II Clinical Trials for Alzheimer's Disease. *J Nutr Health Aging*. 2010;14(8):640-647
- Fox P, Newcomer R, Yordi C, et al. Lessons learned from the Medicare Alzheimer Disease

- Demonstration. Alzheimer disease and associated disorders 2000;14:87-93
- Heitmueller, A. (2007). The chicken or the egg? endogeneity in labour market participation of informal carers in England. *Journal of Health Economics*, 26, 536–559.
- Heitmueller, A., Inglis, K. (2007). The earnings of informal carers: wage differentials and opportunity costs. *Journal of Health Economics*, 26, 821–841.
- Hiedemann B, Stern S. (1999). Strategic play among members when making long-term care decisions. *Journal of Economic Behavior and Organization* 40(1): 29–57
- Hunt, C. K. (2003), Concepts in Caregiver Research. *Journal of Nursing Scholarship*, 35: 27-32.
- Johnson, R., LoSasso, A. (2000). The trade-off between hours of paid employment and time assistance to elderly parents at midlife. Urban Institute Working Paper.
- Michaud, P.-C., Heitmueller, A., Nazarov, Z. (2010). A dynamic analysis of informal care and employment in England. *Labour Economics*, 17, 455–465.
- Murray J, Schneider J, Banerjee S, Mann A. (1999). EURO CARE: a cross-national study of co-resident spouse carers for people with Alzheimer's disease: II--A qualitative analysis of the experience of caregiving. *Int J Geriatr Psychiatry*, 14(8):662-7.
- Newcomer R, Miller R, Clay T, et al. Effects of the Medicare Alzheimer's disease demonstration on Medicare expenditures. *Health care financing review* 1999;20:45-65
- Nordberg, G. , E. von Strauss, I. Kaarehølt, L. Johansson and A. Wimo. (2005). The amount of informal and formal care among non-demented and demented elderly persons—results from a Swedish population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry*; 20: 862-871.
- Norton E.C. & C.H. Van Houtven (2006). Intergenerational Transfers and Exchange. *Southern Economic Journal*, Southern Economic Association, 73(1): 157–172.
- Norton, E.C. (2000). Long-term care. In: Culyer, A.J., Newhouse, J.P. (Eds.), *Handbook of Health Economics*, vol. 1B. Elsevier, pp. 955–994 (Chapter 17).
- OECD (2005). Long-term care for older people. OECD Publications, Paris.
- OECD (2012). OECD Pensions Outlook 2012. OECD Publishing. ISBN: 9789264169395 , OECD Code: 212012011P. Permanent url [www.oecd.org/daf/pensions/outlook](http://www.oecd.org/daf/pensions/outlook)
- Oudijk, D., Woittiez, I., de Boer, A. (2011). More family responsibility, more informal care? The effect of motivation on the giving of informal care by people aged over 50 in the Netherlands compared to other European countries, *Health Policy*, 101(3): 228-235.
- Parker, G., 1993. *With this Body: Caring and Disability in Marriage*. Open Univ. Press, Buckingham
- Pezzin, L.E., Schone, B.S. (1999). Parental marital disruption and intergenerational transfers: an analysis of lone elderly parents and their children. *Demography* 36 (3): 287–297.
- Pezzin, L. E., Pollak, R. A., & Schone, B. S. (2009). Long-Term Care of the Disabled Elderly: Do Children Increase Caregiving by Spouses?. *Review Of Economics Of The Household*, 7(3) : 323-339.
- Pezzin, L. E., Pollak, R. A., & Schone, B. S. (2008). Family Bargaining and Long-Term Care of the Disabled Elderly. In A. Booth, A. C. Crouter, S. M. Bianchi, J. A. Seltzer (Eds.), *Intergenerational Caregiving* (pp. 257-275). Washington, D.C.: Urban Institute Press.
- Pollak, R.A. (2003). Gary Becker's Contributions to Family and Household Economics. *Review of Economics of the Household*, 1 : 111-141
- Philp I, K. J. McKee, P. Meldrum, B. R. Ballinger, M. L. M. Gilhooly, D. S. Gordon, W. J. Mutch and J. E. Whittick (1995). Community Care For Demented And Non-Demented Elderly People: A Comparison Study Of Financial Burden, Service Use, And Unmet Needs In Family Supporters. *British Medical Journal*. 310 (6993): 1503-1506.
- Pinquart and Sorensen (2006a). Helping caregivers of persons with dementia: which interventions work and how large are their effects? *International Psychogeriatrics*, 18(4) : 577-595.
- Pinquart, M. and Sørensen, S.(2006b). Gender Differences in Caregiver Stressors, Social Resources, and Health: An Updated Meta-Analysis. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 61 (1): 33-45.
- Rapp, T. (2010). Health Economics and Health Policy Issues in Alzheimer's Disease, *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 14, 630-632.
- Rapp, T. (2010). Case Management in Alzheimer's Disease: A Review, in *Case Management: An International Review*, Paris : Rapport de recherches pour la Fondation Plan Alzheimer, 137-149.
- Rapp, T., Grand, A., Cantet, C., Andrieu, S., Coley, N., Portet, F., & Vellas, B. (2011). Public Financial Support Receipt and Non-medical Resource Utilization in Alzheimer's Disease Results from the

- PLASA Study. *Social Science & Medicine*, 72: 1310-1316.
- Rapp, T., Andrieu, S., Molinier, L., Grand, A., Cantet, C., Mullins, C.D. & Vellas, B. (2012) Exploring the Relationship Between Alzheimer's Disease Severity and Longitudinal Costs, 15 (3) May 2012, *Value in Health*
- Reuben DB. Organizational interventions to improve health outcomes of older persons. *Medical care* 2002;40:416-428
- Schneider, J., Murray, J., Banerjee, S. and Mann, A. (1999), EURO CARE: a cross-national study of co-resident spouse carers for people with Alzheimer's disease: I—factors associated with carer burden. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 14: 651–661.
- Schölzel-Dorenbos CJ, Draskovic I, Vernooij-Dassen MJ, Olde Rikkert MG. (2009). Quality of life and burden of spouses of Alzheimer disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 23(2):171-7.
- Serrano-Aguilar PG, Lopez-Bastida J, Yanes-Lopez V. Impact on health-related quality of life and perceived burden of informal caregivers of individuals with Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 2006;27:136-142
- Sloan, F.A., Picone, G., Hoerger, T.J. (1997). The supply of children's time to disabled elderly parents. *Economic Inquiry* 35( 2): 295–308.
- Schulz, R., & Beach, S.R. (1999). Caregiving as a risk factor for mortality: The Caregiver Health Effects Study. *Journal of the American Medical Association*, 15, 2215–2219.
- Stabile, M., Laporte, A., & Coyte, P.C. (2006). Household responses to public home care programs. *Journal of Health Economics*, 25: 674-701.
- Twigg, J., Atkin, K., 1994. *Carers Perceived: Policy and Practice in Informal Care*. Open Univ. Press, Buckingham.
- Van den Berg, B., W B. F. Brouwer, M.A. Koopmanschap (2004). Economic valuation of informal care. An overview of methods and applications *The European Journal of Health Economics*, 5(1):36-45.
- Van Houtven, C.H., & Norton, E. C. (2004). Informal Care and Health Care Use of Older Adults. *Journal Of Health Economics*, 23(6) : 1159-1180.
- Wang, J. (2010). Motives for Intergenerational Transfers: New Test for Exchange. *American Journal Of Economics & Sociology*, 69(2): 802-822.
- Weinberger M, Gold DT, Divine GW, et al. Expenditures in caring for patients with dementia who live at home. *American journal of public health* 1993;83:338-341

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE INTERDISCIPLINAIRE SCIENCES-SANTE

VOLUME II

DIPLOME DE DOCTORAT

(Arrêté du 7 août 2006)

Soutenue publiquement le 11 décembre 2013

par

Mlle Costa Nadège

**Analyse médico-économique de différentes stratégies de prévention dans les maladies neurodégénératives : Application à la maladie d'Alzheimer et à la maladie de Parkinson**

Directeur de thèse : Pr Lamure Michel

Co-directeur de thèse : Pr Grand Alain

**JURY**

M. le Pr Auray Jean-Paul  
M. le Pr Bertrand Dominique  
M. le Pr Daures Jean-Pierre  
M. le Pr Grand Alain  
M. le Pr Lamure Michel  
M. le Pr Molinier Laurent  
M. le Pr Sambuc Roland  
M. le Pr Vellas Bruno

Membre  
Rapporteur  
Président  
Co-directeur  
Directeur  
Membre  
Rapporteur  
Membre

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1**

**Président de l'Université**

**M. François-Noël GILLY**

Vice-président du Conseil d'Administration

M. le Professeur Hamda BEN HADID

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. le Professeur Philippe LALLE
Vice-président du Conseil Scientifique	M. le Professeur Germain GILLET
Directeur Général des Services	M. Alain HELLEU

## ***COMPOSANTES SANTE***

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard	Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux	Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON
Faculté d'Odontologie	Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON
Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directeur : M. le Professeur P. FARGE

## ***COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE***

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. le Professeur F. DE MARCHI
Département Biologie	Directeur : M. le Professeur F. FLEURY
Département Chimie Biochimie	Directeur : Mme le Professeur H. PARROT
Département GEP	Directeur : M. N. SIAUVE
Département Informatique	Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE
Département Mathématiques	Directeur : M. le Professeur A. GOLDMAN
Département Mécanique	Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID
Département Physique	Directeur : Mme S. FLECK
Département Sciences de la Terre	Directeur : Mme la Professeure I. DANIEL
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. C. COLLIGNON
Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon	Directeur : M. B. GUIDERDONI
Polytech Lyon	Directeur : M. P. FOURNIER
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. C. VITON
Institut Universitaire de Formation des Maîtres	Directeur : M. A. MOUGNIOTTE
Institut de Science Financière et d'Assurances	Administrateur provisoire : M. N. LEBOISNE

# Table des matières

## VOLUME I

<i>Glossaire des abréviations</i> .....	18
---	----

### *Partie I. Introduction et objectifs*

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>21</b>
<b>II. OBJECTIFS ET STRUCTURE DE LA THESE</b> .....	<b>24</b>
II.1. Objectifs de la thèse .....	24
II.2. Structure de la thèse .....	25

### *Partie II. Etat des lieux*

<b>III. ÉVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DES PROGRAMMES DE SANTE ..</b>	<b>28</b>
III.1. ÉCONOMIE DE LA SANTE.....	29
III.1.1. Définition .....	29
III.1.2. Les mécanismes de marché .....	30
III.1.2.1. Notion d'économie sur le marché général .....	30
III.1.2.2. Les spécificités du marché de la santé .....	33
III.1.3. Les coûts.....	36
III.1.3.1. Les définitions du concept de coût en économie de la santé.....	36
III.1.3.2. Le concept de coût d'opportunité .....	37
III.1.3.3. Typologie des coûts.....	38
III.1.3.3.1. Les coûts directs .....	38
III.1.3.3.2. Les coûts indirects .....	39
III.1.3.3.3. Les coûts intangibles .....	40
III.1.3.4. Valorisation des coûts .....	41
III.1.3.4.1. Valorisation des coûts directs médicaux .....	41
III.1.3.4.1.1. Valorisation des actes médicaux et paramédicaux.....	42

III.1.3.4.1.2.	Valorisation des médicaments .....	42
III.1.3.4.1.3.	Valorisation des séjours hospitaliers .....	43
III.1.3.4.1.3.1.	Les coûts pris en compte dans le calcul des coûts des séjours hospitaliers .....	43
III.1.3.4.1.3.2.	Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information .....	44
III.1.3.4.1.4.	Les coûts de transports .....	46
III.1.3.4.2.	Valorisation des coûts liés à la sphère productive (coûts indirects).....	47
III.1.3.4.2.1.	La méthode du capital humain.....	47
III.1.3.4.2.2.	La méthode des coûts de friction ou approche par la production.....	50
III.1.3.4.3.	Les coûts informels.....	53
III.1.3.5.	Perspective et prise en compte des coûts .....	55
III.2.	RECUEIL DES DONNEES MEDICALES ET ECONOMIQUES .....	57
III.2.1.	Les bases de données médico-administratives .....	58
III.2.1.1.	Les bases de données du PMSI.....	58
III.2.1.2.	Les bases de données de l'Assurance Maladie .....	58
III.2.2.	Les registres.....	60
III.2.3.	Les questionnaires et interviews .....	61
III.2.4.	Les méthodes à dire d'experts .....	61
III.2.5.	Données de la littérature.....	62
III.3.	LES DIFFERENTS TYPES D'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE .....	62
III.3.1.	Analyse de minimisation des coûts .....	65
III.3.2.	Analyse coût-efficacité.....	66
III.3.2.1.	Définition de l'efficacité.....	67
III.3.2.2.	La mesure de l'efficacité .....	68
III.3.2.3.	Construction et interprétation des ratios coûts efficacité.....	69
III.3.2.4.	Intérêts et limites de l'analyse coût-efficacité .....	72
III.3.3.	Analyse coût-utilité .....	74
III.3.3.1.	La qualité de vie .....	74
III.3.3.2.	L'utilité.....	77
III.3.3.3.	La mesure des préférences.....	77
III.3.3.3.1.	Échelle graduée, échelle catégorielle, échelle visuelle analogique .....	79

III.3.3.3.2.	Pari standard (loterie ou standard gamble) .....	79
III.3.3.3.3.	Arbitrage temporel ou Time Trade Off (TTO) .....	81
III.3.3.3.4.	Les autres techniques de révélation des préférences .....	83
III.3.3.4.	Système de classification des états de santé multi-attributs ou index d'utilité.....	84
III.3.3.4.1.	Le Health Utility Index (HUI) .....	85
III.3.3.4.2.	Le Short Form 6 Dimension .....	86
III.3.3.4.3.	L'EQ-5D.....	86
III.3.3.4.4.	L'indice de Rosser et Kind .....	87
III.3.3.4.5.	L'indice du Quality of Well-Being (QWB) .....	87
III.3.3.5.	L'indicateur de survie pondéré par la qualité de vie : le QALY .....	87
III.3.3.6.	Les méthodes concurrentes des QALYs .....	90
III.3.3.7.	Interprétation du ratio coût-utilité.....	91
III.3.3.8.	Intérêts et limite de l'analyse coût-utilité. ....	92
III.3.4.	Analyse coût-bénéfice .....	93
III.3.4.1.	Le bénéfice .....	94
III.3.4.2.	Analyse coût-bénéfice et économie du bien être .....	95
III.3.4.3.	La mesure du bénéfice.....	97
III.3.4.3.1.	L'approche du capital humain .....	97
III.3.4.3.2.	L'approche par les préférences déclarées ou évaluation contingente.....	97
III.3.4.3.3.	L'approche par les préférences révélées .....	100
III.3.4.4.	Interprétation de l'analyse coût-bénéfice.....	101
III.3.4.5.	Intérêts et limites de l'analyse coût-bénéfice.....	102
III.3.5.	L'analyse d'impact budgétaire .....	104
III.3.5.1.	Méthodologie de l'Analyse d'Impact Budgétaire.....	106
III.3.5.2.	Complémentarité entre l'analyse coût-avantage et l'analyse d'impact budgétaire .....	106
III.4.	ACTUALISATION ET ANNUALISATION DES COUTS ET DES EFFETS DE SANTE ...	107
III.4.1.	Généralités sur l'actualisation .....	110
III.4.2.	Choix du taux d'actualisation.....	111
III.4.3.	La particularité de l'actualisation des effets de santé.....	112
III.5.	LA PRISE EN COMPTE DE L'INCERTITUDE .....	114
III.5.1.	Les méthodes déterministes .....	115



III.5.2.	Les méthodes probabilistes ou méthodes de Monte-Carlo.....	117
III.5.2.1.	Méthode de la « Boîte de confiance » .....	118
III.5.2.2.	La méthode Delta (ou séries d’expansion de Taylor) .....	119
III.5.2.3.	L’ellipse de confiance.....	121
III.5.2.4.	La méthode de Fieller.....	122
III.5.2.5.	La méthode du bootstrap non-paramétrique .....	123
III.5.2.6.	La courbe d’acceptabilité .....	125
<b>IV.</b>	<b>LES OUTILS DE LA MODELISATION DANS LE DOMAINE DE LA SANTE</b>	<b>128</b>
IV.1.	GENERALITES SUR LES MODELES DE DECISION ANALYTIQUE.....	128
IV.1.1.	Les concepts préliminaires .....	129
IV.1.1.1.	Les probabilités .....	129
IV.1.1.2.	Les valeurs attendues.....	130
IV.1.1.3.	Les gains ou « payoffs ».....	130
IV.1.2.	Les différentes étapes de construction d’un modèle analytique.....	131
IV.1.2.1.	Définir le problème .....	131
IV.1.2.2.	Définir les limites du modèle.....	132
IV.1.2.3.	Structurer le modèle de décision .....	132
IV.1.2.4.	Identifier et synthétiser les données pertinentes .....	133
IV.1.2.5.	Traiter l’incertitude et l’hétérogénéité.....	134
IV.1.2.6.	Évaluer la plus-value des recherches complémentaires .....	135
IV.2.	L’ARBRE DECISIONNEL .....	136
IV.3.	LES MODELES DE MARKOV.....	139
IV.3.1.	L’hypothèse de Markov .....	139
IV.3.2.	Les chaines de Markov.....	141
IV.3.2.1.	Elaboration d’une chaine de Markov.....	141
IV.3.2.1.1.	Les états de santé.....	141
IV.3.2.1.2.	Les cycles de Markov.....	143
IV.3.2.1.3.	Les probabilités de transition.....	144
IV.3.2.2.	Evaluation des résultats d’une chaine de Markov.....	147
IV.3.2.2.1.	Méthode de la matrice fondamentale.....	147

IV.3.2.2.2.	Simulation d'une cohorte de Markov .....	149
IV.3.2.2.3.	La simulation de Monte-Carlo.....	150
IV.4.	LES AUTRES MODELES .....	151
IV.4.1.	Les modèles d'extrapolation .....	151
IV.4.2.	Les modèles épidémiologiques .....	152
<b>V.</b>	<b>LES MALADIES NEURODEGENERATIVES ASSOCIEES A L'AGE.....</b>	<b>153</b>
V.1.	DU VIEILLISSEMENT NORMAL AU VIEILLISSEMENT PATHOLOGIQUE.....	153
V.2.	LES MALADIES NEURODEGENERATIVES ASSOCIEES A L'AGE.....	155
V.2.1.	La Maladie d'Alzheimer .....	155
V.2.1.1.	Les différents stades de la maladie d'Alzheimer .....	156
V.2.1.2.	Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer .....	158
V.2.1.2.1.	Les critères diagnostiques .....	158
V.2.1.2.2.	Les examens de diagnostics et de suivi de la maladie d'Alzheimer .....	161
V.2.1.2.2.1.	Tests d'évaluation des fonctions cognitives .....	161
V.2.1.2.2.2.	Les tests d'évaluation des capacités fonctionnelles .....	163
V.2.1.2.2.3.	Examen paraclinique .....	166
V.2.2.	La Maladie de Parkinson.....	168
V.2.2.1.	Les différents stades de la Maladie de Parkinson .....	168
V.2.2.2.	Le diagnostic de la maladie de Parkinson.....	169
V.2.2.2.1.	Les critères diagnostics .....	169
V.2.2.2.2.	Les examens cliniques de diagnostics et de suivi .....	172
V.2.2.2.2.1.	Examen multidimensionnel, l'échelle UPDRS.....	172
V.2.2.2.2.2.	Evaluation du retentissement de la maladie de Parkinson dans la vie quotidienne.....	173
V.2.2.2.2.3.	Les examens paracliniques .....	174
V.3.	ÉPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DES MALADIES NEURODEGENERATIVES ....	175
V.3.1.	Le vieillissement de la population.....	176
V.3.2.	Prévalence et Incidence des maladies neurodégénératives .....	176
V.3.3.	Mortalité.....	179
V.3.4.	Durée de la maladie.....	180

V.3.5.	Variations géographiques de la maladie.....	181
V.4.	LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES NEURODEGENERATIVES .....	182
V.4.1.	La prévention et la promotion de la santé .....	183
V.4.1.1.	La prévention orientée dans les maladies neurodégénératives.....	185
V.4.1.1.1.	Les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer.....	185
V.4.1.1.2.	Les facteurs de risques de la maladie de Parkinson.....	189
V.4.1.2.	La prévention ciblée dans les maladies neurodégénératives.....	192
V.4.1.2.1.	L'éducation thérapeutique.....	192
V.4.1.2.2.	L'éducation thérapeutique dans les maladies neurodégénératives.....	193
V.4.2.	Les traitements médicamenteux et non médicamenteux.....	194
V.4.2.1.	Traitements médicamenteux et non médicamenteux de la maladie d'Alzheimer .....	195
V.4.2.1.1.	Les traitements médicamenteux spécifiques .....	195
V.4.2.1.2.	Les traitements médicamenteux non-spécifiques .....	197
V.4.2.1.3.	Traitement non médicamenteux de la maladie d'Alzheimer .....	197
V.4.2.2.	Traitement médicamenteux et non-médicamenteux de la maladie de Parkinson.....	201
V.4.2.2.1.	Traitement spécifique de la maladie de Parkinson .....	201
V.4.2.2.2.	Traitement non spécifique de la maladie de Parkinson .....	202
V.4.2.2.3.	Traitement non médicamenteux de la maladie de Parkinson.....	204
V.4.2.2.3.1.	La stimulation cérébrale profonde.....	204
V.4.2.2.3.2.	La rééducation et la réadaptation.....	204
V.4.3.	Prise en charge médico-sociale des maladies neurodégénératives .....	206
V.4.3.1.	L'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA).....	207
V.4.3.2.	Gestion et orientations des usagers, le « case management » .....	209
V.4.3.2.1.	Le Centre Local d'Information et de Coordination gérontologiques (CLIC) .....	210
V.4.3.2.2.	La Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH).....	211
V.4.3.2.3.	Les Maisons pour l'Autonomie et l'Intégration des malades d'Alzheimer (MAIA).....	212
V.4.3.3.	La prise en charge à domicile .....	214
V.4.3.3.1.	La prise en charge par l'aide formel.....	214
V.4.3.3.2.	La prise en charge par la famille .....	218
V.4.3.4.	Les structures dites de répit .....	219
V.4.3.4.1.	L'accueil de jour (AJ) .....	220
V.4.3.4.2.	L'hébergement Temporaire (HT).....	220

V.4.3.5.	Prise en charge en institution.....	221
V.4.3.5.1.	Les Etablissements d’Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) .....	221
V.4.3.5.2.	Les foyers logements pour personnes âgées (FLPA).....	223
V.4.3.5.3.	Les unités de soins de longue durée (USLD) .....	224
V.5.	LE COUT DES MALADIES NEURODEGENERATIVES.....	225
V.5.1.	Résumé .....	225
V.5.2.	The economics of neurodegenerative disorders .....	227

## VOLUME II

### *Glossaire des abréviations*

### ***Partie III. Analyse méthodologique des études estimants les coûts des maladies neurodégénératives et analyse des conséquences médicales et économique de différentes stratégies de prévention dans les maladies neurodégénératives***

#### **VI. ANALYSE METHODOLOGIQUE DES ETUDES ESTIMANT LES COUTS DE LA MALADIE D’ALZHEIMER..... 248**

VI.1.	RÉSUMÉ .....	248
-------	--------------	-----

VI.2.	METHODOLOGICAL CONSIDERATIONS IN COST-OF-ILLNESS STUDIES ON ALZHEIMER DISEASE .....	249
-------	---	-----

#### **VII. ANALYSE DES COUTS INFORMELS DANS LES DEMENCES LIES**

#### **A L’AGE ..... 263**

VII.1.	RÉSUMÉ .....	263
--------	--------------	-----

VII.2.	COMPARISON OF INFORMAL CARE TIME AND COSTS IN DIFFERENT AGE-RELATED DEMENTIAS : A REVIEW .....	264
--------	--	-----

#### **VIII. ÉVALUATION DES CONSEQUENCES MEDICALES ET ECONOMIQUE DE DIFFERENTES STRATEGIES DE PREVENTION DU DECLIN COGNITIF DANS LA MALADIE D’ALZHEIMER..... 284**

VIII.1.	INTRODUCTION .....	285
---------	--------------------	-----

VIII.2.	OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	286
VIII.3.	MATERIEL ET METHODES .....	287
VIII.3.1.	Population, lieu et période.....	287
VIII.3.2.	Traitements à l'étude .....	289
VIII.3.2.1.	Les formations et exercices collectifs.....	289
VIII.3.2.2.	Les consultations de prévention .....	290
VIII.3.3.	Déroulement de l'étude .....	290
VIII.3.3.1.	Analyse coût-efficacité.....	290
VIII.3.3.1.1.	Étude des coûts .....	291
VIII.3.3.2.	Modélisation Markovienne .....	294
VIII.3.3.3.	Analyse de sensibilité.....	295
VIII.3.3.4.	Actualisation des données .....	295
VIII.4.	RESULTATS DE L'ANALYSE INTERMEDIAIRE.....	295
VIII.4.1.	Caractéristiques de l'échantillon .....	296
VIII.4.2.	L'efficacité .....	297
VIII.4.3.	Les coûts de prise en charge.....	299
VIII.4.3.1.	Comparaison à deux ans des coûts entre les deux groupes.....	299
VIII.4.3.2.	Description des coûts au cours du temps.....	301
VIII.4.3.2.1.	Coûts totaux.....	301
VIII.4.3.2.2.	Evolution de la répartition des postes de dépenses .....	301
VIII.4.4.	Ratio coût-efficacité .....	302
VIII.4.5.	Actualisation.....	303
VIII.4.6.	Analyse de sensibilité.....	304
VIII.5.	DISCUSSION .....	305
VIII.6.	CONCLUSION .....	308
<b>IX.</b>	<b>ANALYSE COUT-UTILITE DE DEUX STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE DANS LA MALADIE DE PARKINSON : EDUCATION THERAPEUTIQUE VS. PRISE EN CHARGE TRADITIONNELLE .....</b>	<b>309</b>
IX.1.	RÉSUMÉ .....	309

IX.2. THE QUALITY OF LIFE AND ECONOMICS ASSOCIATED WITH AN EDUCATION PROGRAM FOR PATIENTS WITH PARKINSON’S DISEASE.....	311
---	-----

***Partie IV. Discussion générale et conclusion***

<b>X.DISCUSSION GENERALE .....</b>	<b>326</b>
X.1. DEPENSES DE SANTE ET PRIORISATION DES ACTIONS EN SANTE PUBLIQUE.....	326
X.2. LA PREVENTION EN FRANCE .....	327
X.3. EPIDEMIOLOGIE ET PRISE EN CHARGE DES MALADIES NEURODEGENERATIVES .....	329
X.4. L’AIDANT INFORMEL : UN ACTEUR MAJEUR DANS LE MAINTIEN A DOMICILE DES PERSONNES AGEES.....	332
X.5. EVALUATION DES EFFETS DE SANTE ET DES COUTS A PARTIR D’ESSAIS CLINIQUE VS. ETUDES EN POPULATION GENERALE .....	333
X.6. L’ACCES A L’INFORMATION DE NATURE MEDICALE ET ECONOMIQUE.....	336
X.7. LA MESURE DU RESULTAT EN SANTE.....	338
<b>XI. CONCLUSION.....</b>	<b>341</b>
Bibliographie.....	342
Annexes.....	358

## LISTE DES FIGURES, TABLEAUX ET ANNEXES

### 1.1 Figures - Volume I

Figure 1 L'équilibre du marché .....	31
Figure 2 Comparaison des échanges entre le marché général et le marché de la santé .....	35
Figure 3 Schéma récapitulatif de la typologie des coûts .....	40
Figure 4 Les différentes sources de données .....	62
Figure 5 Analyse comparative des actions possibles .....	63
Figure 6 Les caractéristiques de l'évaluation en santé .....	64
Figure 7 Ratios coût-efficacité moyen et marginal .....	69
Figure 8 Plan coût-efficacité .....	71
Figure 9 Principe du pari standard .....	80
Figure 10 Méthode de l'arbitrage temporel (TTO) .....	83
Figure 11 Le principe des QALYs .....	88
Figure 12 Ratio coût-utilité différentiel .....	91
Figure 13 La "Boîte de confiance" sur le plan coût-efficacité .....	118
Figure 14 Les ellipses de confiance .....	121
Figure 15 Courbe d'acceptabilité .....	126
Figure 16 Calcul des coûts attendus (expected costs) .....	130
Figure 17 Étape de structuration d'un modèle .....	131
Figure 18 Exemple d'arbre de décision : cancer du sein .....	137
Figure 19 Illustration de la propriété de Markov .....	140
Figure 20 Les états tunnels et l'assouplissement de l'hypothèse de Markov .....	143
Figure 21 Probabilités de transition .....	146
Figure 22 Section Q de la matrice P .....	147
Figure 23 Matrice I .....	148

Figure 24 Stade de sévérité de la MA selon le MMSE .....	162
Figure 25 Prévalence de la MA selon l'âge et le sexe .....	177
Figure 26 Prévalence de la MP selon l'âge et le sexe.....	179
Figure 27 Parcours de prise en charge d'un patient âgé atteint d'une maladie chronique .....	206

## 1.2 Figures - Volume II

Figure 28 Evolution du score au test de Gröber et Buschke .....	298
Figure 29 Evolution des coûts totaux au cours du temps.....	301
Figure 30 Evolution de la répartition des postes de dépenses.....	302

## 2.1 Tableaux – Volume I

Tableau 1 Classification des études selon le niveau de preuves .....	66
Tableau 2 Actualisation des coûts .....	109
Tableau 3 Actualisation des effets de santé .....	113
Tableau 4 La matrice de transition.....	145
Tableau 5 Simulation d'une cohorte de Markov.....	149
Tableau 6 Stades de sévérité de la maladie d'Alzheimer .....	158
Tableau 7 Critères diagnostiques du NINCDS-ADRDA.....	160
Tableau 8 Stades de sévérité de la maladie de Parkinson .....	169
Tableau 9 Critères diagnostiques de la maladie de Parkinson .....	171
Tableau 10 Financement des EHPAD.....	223

## 2.2 Tableaux – Volume II

Tableau 11 Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude MAPT.....	288
Tableau 12 Sources des coûts unitaires.....	293
Tableau 13 Caractéristiques de la population .....	297
Tableau 14 Comparaison des scores au test de Gröber et Buschke à 2 ans .....	298
Tableau 15 Comparaison des coûts à deux ans (€, 2012) .....	300



Tableau 16 Coûts bruts et efficacités différentiels .....	303
Tableau 17 Coûts actualisés à 5% .....	303
Tableau 18 Coûts actualisés et efficacités différentiels .....	304
Tableau 19 Analyse de sensibilité .....	305

### **3. Annexes – Volume II**

Annexe 1 Définition des coûts en économie de la santé .....	359
Annexe 2 Axiomes de la théorie de l'utilité de Von Neumann-Morgenstern .....	360
Annexe 3 Questionnaire de qualité de vie SF-36 .....	361
Annexe 4 Questionnaire de qualité de vie EQ-5D 3L.....	367
Annexe 5 Le Mini Mental State Examination.....	370
Annexe 6 Test de Gröber & Buschke.....	374
Annexe 7 Echelle multidimensionnelle-Unified Parkinson's Disease Rating Scale .....	376
Annexe 8 Questionnaire de qualité de vie-PDQ-39 .....	377
Annexe 9 Présélection et sélection des participants-Etude MAPT .....	381
Annexe 10 Cahier de recueil des données de nature médicale et économique .....	382

# Glossaire des abréviations

---

ACB : Analyse Coût-Bénéfice

ACE : Analyse Coût-Efficacité

ACU : Analyse Coût-Utilité

ADL : Activity of Daily Living

AIB : Analyse d'Impact Budgétaire

AINS : Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens

AM : Assurance Maladie

AMC : Analyse de Minimisation des Coûts

APA : Allocation Personnalisée d'Autonomie

BNS : Bénéfice Net Social

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CDR : Clinical Dementia Rating

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CRF : Case Report Form

DAP : Disposition A Payer

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ETP : Education Thérapeutique du Patient

GHM : Groupe Homogène de Malades

GHS : Groupe Homogène de Séjours

HAS : Haute Autorité de Santé

IADL : Instrumental Activity of Daily Living

ICER : Incremental Cost-Effectiveness Ratio (Ratio coût-efficacité différentiel)

ICUR : Incremental Cost-Utility Ratio (Ratio coût-utilité différentiel)

MA : Maladie d'Alzheimer

MCF : Méthode des Coûts de Friction

MCH : Méthode du Capital Humain

MMSE : Mini Mental State Examination

MNDs : Maladies Neurodégénératives

MP : Maladie de Parkinson

NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

NINCDS-ADRDA : National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

NGAP : Nomenclature Générale des Actes Professionnels

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONDAM : Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie

PCE : Plan coût-efficacité

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PPA : Parités de Pouvoir d'Achats ou PPP : Purchasing Power Parities

QALY : Quality Adjusted Life Year

QdV : Qualité de Vie

SNIR-AM : Système National d'Informations Inter- Régimes de l'Assurance Maladie

T2A : Tarification A l'Activité

UPDRS : Unified Parkinson Disease Rating Scale

**PARTIE IV –**  
**ANALYSE METHODOLOGIQUE DES**  
**ETUDES ESTIMANTS LES COUTS DES**  
**MALADIES NEURODEGENERATIVES ET**  
**ANALYSE DES CONSEQUENCES**  
**MEDICALES ET ECONOMIQUE DE**  
**DIFFERENTES STRATEGIES DE**  
**PREVENTION DANS LES MALADIES**  
**NEURODEGENERATIVES**

---

## **VI. ANALYSE METHODOLOGIQUE DES ETUDES ESTIMANT LES COUTS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER**

### **VI.1. RESUME**

Les études du coût de la MA qui analysent le coût de la maladie permettent d'identifier et de mesurer les coûts d'une pathologie particulière. Elles ont pour rôle de fournir des informations sur l'impact économique d'une maladie coûteuse. Elles doivent inclure les coûts directs, indirects et intangibles. La MA est un exemple pertinent pour une revue de la littérature des études estimant les coûts des maladies en raison de son caractère onéreux. L'objectif de cette étude était d'effectuer une revue de la littérature des études estimant le coût de la MA dans le but d'analyser les méthodes utilisées et d'identifier les dimensions à améliorer d'un point de vue méthodologique. Dans un premier temps, nous avons décrit les points clefs de la méthodologie des études estimant le coût de la MA. Dans un second temps, les études analysant les coûts de la MA ont fait l'objet d'une revue méthodologique. Notre attention a portée sur l'analyse des différentes méthodes utilisées. Dix-sept articles ont été inclus dans l'étude. Selon les études, le coût total annuel de la MA par patient variait de 2 935\$ à \$ 52 954\$. Les méthodes, les sources de données et les catégories de coûts estimées variaient largement d'une étude à l'autre. Cette revue méthodologique a montré que les études de coûts adoptaient des approches différentes pour estimer les coûts de la MA, reflétant une absence de consensus entre les auteurs. La mise en œuvre de recommandations portant sur les principes méthodologiques devrait permettre d'améliorer la fiabilité des résultats.

## VI.2. METHODOLOGICAL CONSIDERATIONS IN COST-OF-ILLNESS STUDIES ON ALZHEIMER DISEASE

### Methodological considerations in Cost of Illness Studies on Alzheimer Disease

Nadege Costa<sup>12\*</sup>, Helene Derumeaux<sup>1</sup>, Thomas Rapp<sup>4</sup>, Valérie Garnault<sup>1</sup>, Laura Ferlicq<sup>1</sup>, Sophie Gillette<sup>234</sup>, Sandrine Andrieu<sup>236</sup>, Bruno Vellas<sup>235</sup>, Michel Lamure<sup>7</sup>, Alain Grand<sup>236</sup> and Laurent Molinier<sup>12</sup>

- \* Corresponding author: Nagede Costa [costa.n@chu-toulouse.fr](mailto:costa.n@chu-toulouse.fr)

<sup>1</sup> Department of Medical Information, University Hospital of Toulouse, Toulouse, F-31059, France

<sup>2</sup> UMR 1027, INSERM, Toulouse, F-31059, France

<sup>3</sup> UMR 1027, University of Toulouse III, Toulouse, F-31059, France

<sup>4</sup> University of Paris Descartes, Paris, 75016, France

<sup>5</sup> Department of geriatric medicine, University hospital of Toulouse, Toulouse, F-31073, France

<sup>6</sup> Department of Epidemiology and Public Health, University Hospital of Toulouse, Toulouse, F-31059, France

<sup>7</sup> EDISS, University of Lyon I, Villeurbanne, F-69100, France

*Health Economics Review* 2012, **2**:18 doi:10.1186/2191-1991-2-18

#### ABSTRACT

Cost-of-illness studies (COI) can identify and measure all the costs of a particular disease, including the direct, indirect and intangible dimensions. They are intended to provide estimates about the economic impact of costly disease. Alzheimer disease (AD) is a relevant example to review cost of illness studies because of its costliness. The aim of this study was to review relevant published cost studies of AD to analyze the method used and to identify which dimension had to be improved from a methodological perspective. First, we described the key points of cost study methodology. Secondly, cost studies relating to AD were systematically reviewed, focussing on an analysis of the different methods used. The methodological choices of the studies were analysed using an analytical grid which contains the main methodological items of COI studies. Seventeen articles were retained. Depending on the studies, annual total costs per patient vary from \$2,935 to \$52, 954. The methods, data sources, and estimated cost categories in each study varied widely. The review showed that cost studies adopted different approaches to estimate costs of AD, reflecting a lack of consensus on the methodology of cost studies. To increase its credibility, closer agreement among researchers on the methodological principles of cost studies would be desirable.

Keywords: Alzheimer disease, cost study, dementia, economic, evaluation, review

## REVIEW

### Introduction

Cost-of-Illness (COI) studies aim to identify and measure all the costs of a disease [1]. They describe and estimate the economic burden of a specific disease to a society, and therefore the savings that could be done if the disease were to be eradicated [2]. COI studies as decision making tool has been debated, but they may be useful by educating, informing and enlightening policy makers in planning and financing [3]. COI studies are particularly relevant in chronic diseases that weigh heavily on health expenditures. Dementia is characterized by a gradual and irreversible impairment of the intellect, memory, and personality. Alzheimer disease (AD) accounts for 60% to 80% of all dementia cases and its prevalence will increase with the life expectancy growth [4]. There are 35, 6 million demented people in 2011, increasing to 115,4 million by 2050 [5]. Disease worldwide costs were US\$ 604 billion in 2011, which 84% were attributable to informal and formal costs. COI studies are the initial step in an economic evaluation. Few cost-effectiveness analyses in AD drug treatment show divergent results in costs saving [6, 7], probably because of different methodologies. So, it is necessary to accurately assess AD costs to show the potential economic impact of new therapeutic or preventive strategies. Three articles were previously published on the methodology of AD costs [8-10], but they were either focus on European studies including other dementia (not on AD specifically), or focus on informal costs and not focus on COI studies. This study aims to review relevant published AD COI studies, to analyze the methods used and to identify

the points that should be improved in order to obtain convincing results from a methodological perspective. First, we provided a general description of the COI method. And then, we systematically reviewed AD costs studies, analyzing the different methods used.

### Methods

#### *Cost study*

To conduct a COI study, it is necessary to define disease, epidemiological approach, type of costs, and study perspective. Subsequently, resource consumption data and unit costs can be gathered, and the results presented and methodically discussed, in conjunction with sensitivity analysis to test their robustness. A checklist (Table 1), containing its items, was developed on the model described by Drummond et al.[11] and adapted to COI by Molinier et al. [12]. An equal weight was given to each item. The final score was the sum of the eleven individual items.

#### *Defining the disease and population*

Illness costs widely depend on how the disease is defined. AD diagnosis is based on Alzheimer's Association criteria (NINCDS-ADRDA) [13] and Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders criteria (DSM IV) [14]. As costs increase with disease severity [15-18], disease stage must be specified and measured using validated tools, as Clinical Dementia Rate [19] (CDR) or Mini Mental State Examination (MMSE) [20]. Cost components may vary depending on the living conditions (e.g. home, institution), and therefore must be specified [16, 21].

**Epidemiological approach**

Prevalence-based COI studies estimate the economic burden to society during a period of time as a result of the prevalence of the disease (e.g. in a given year). Incidence-based studies estimate lifetime costs, and measure the costs of an illness from diagnosis until recovery or another endpoint (e.g. death).

**Perspective of the analysis and costs assessed**

A COI study may be conducted from several perspectives that must be specified to check that relevant costs are included. From the healthcare payer perspective, only direct costs incurred by a payer (e.g. national health insurance) are considered. Indirect costs and the patient “out-of-pocket” must also be included in a study which uses societal perspective.

**Estimating resource consumption**

Resource consumption estimates vary depending on the data available, but validated tools exist to collect them [22]. In prospective COI studies, events have not occurred yet, so data collection is done by the patients’ follow-up, medical records, data from clinical trials and patients or caregiver questionnaires. Conversely, in retrospective COI study, events have already occurred, so data collection must refer to recorded data, either using “Top-down” method (aggregate figures from hospital admissions, mortality, etc.) or “bottom-up” method (by referring to the patients sample record).

**Valuation of unit costs**

The COI is estimated by identifying the cost-generating components and by attributing them a monetary value. This is the opportunity cost, the value of the forgone opportunity to use in a different way those resources that are lost due to illness [11]. Direct and indirect costs should be valued to assess the total economic COI. Direct costs measure the resources used to treat an illness and can be estimated by per

capita expenditures, national tariffs, market prices, and published studies. Patient charges and tariffs do not give an accurate estimate of the underlying costs. Market prices can be used to value some cost categories like drugs, rehabilitation items (e.g. eyeglasses, etc.). Direct costs can also be valued with care facilities estimates, through the analytical account system which specified distribution properties. Indirect costs measure the loss of productivity, the effect of the illness on the patient or caregiver abilities to work. Three methods are used to value indirect costs: the Human Capital Approach (HCA) [23], the Friction Cost Method [24] and the Willingness to pay approach [25]. Informal care is an unpaid care often provided by relatives and plays a substantial role in the AD patient’s total care. Two methods are mainly used to value the shadow price of informal care time. The opportunity cost approach values the opportunity forgone as a result of caregiving and the replacement cost approach values the caregiving time spent at a price of a close substitute [9, 26, 27].

**Discounting costs**

Discounting captures individual preferences for income today rather than income in the future and is frequently applied when COI studies are considered over several years. In the USA, they estimate the discount rate at 3% [28]. The following equation is applied to estimate costs:

$$C_a = C_t \sum_{n=1}^t (1 + r)^{-n}$$

Where:  $C_a$  = present value of cost strategy,  
 $C_t$  = value of cost strategy in year t, r  
 = discount rate, t = time period.

**Sensitivity analysis**

Sensitivity analysis is recommended because COI studies contain uncertainties. It allows testing the robustness of the results by varying in range key variables (e.g.,



prevalence, unit costs, etc.) [29]. It seems more credible to present a range of possible illness costs.

### **Presentation of results**

The presentation of COI results should be consistent with collected data and should disaggregate results into as many components as possible with full explanations given for clarity.

### **Literature review**

**Study selection** A bibliographic search was performed on an international medical literature database (Medline). All studies which assessed the economic burden of AD were selected. To be exhaustive, eight keywords combinations were employed: “Alzheimer disease” AND “Cost of illness”; “Alzheimer disease” AND “Economic evaluation”; “Alzheimer disease” AND “Cost study”; “Alzheimer disease AND “Cost analysis”; “Dementia” AND “Cost of illness”; “Dementia” AND “Economic evaluation”; “Dementia” AND “Cost study”; “Dementia” AND “Cost analysis”. This search provided us 2271 papers. We kept the 2033 papers written in English. Among them, we selected articles whose title contained “Dementia” *or* “Alzheimer disease” (801 papers were removed) AND “Costs” *or* “Expenses” *or* “Economic” *or* “Burden” (another 941 papers were removed). This study focused on the methodology used to estimate AD costs, 137 papers were removed because they were identified as global economic analyses. A hundred and fifty four abstracts were first selected and 46 of them underwent a subsequent full paper reading, thus providing 17 articles. Figure 1 illustrates the literature search, selection process, and presents reasons for excluded studies.

**Study review** A systematic review was performed. One author (N. Costa) selected abstracts. Six methodologists read the 46 papers retrieved by the search strategy and reviewed the 17 selected papers. With the key methodological points identified in the

first part of the paper, they asked questions based on existing checklists for full economic evaluations [30]. The objective was not to establish a criteria hierarchy by using different weights, but to use these criteria to analyze the methods used. Each study was assessed separately by the reviewers. Finally, a consensus was reached by discussion. Then, all authors, both clinicians and methodologists, discussed the results.

## **RESULTS**

Seventeen studies met our criteria (Table 2, 3). Seven studies were conducted in Europe [31-37], 5 in North America [38-42], 4 in Asia [43-46] and 1 in South America [47]. Fifteen studies selected a sample ranging in size from 42 to 21512 patients [31-38, 40-47].

### **Defining the disease and population**

AD was defined with NINCDS-ADRDA criteria for 4 studies [38, 41, 46, 47], with DSM criteria for 2 studies [43, 44], with both criteria for 4 studies [32-34, 42] and with ICD-10 for another study [37]. Six studies did not specify the criteria used [31, 35, 36, 39, 40, 45]. Disease severity was measured with MMSE in 9 studies [32, 33, 36, 40, 42-46], with CDR in 3 studies [31, 34, 41], and with both tests for 2 studies [38, 47]. Disease severity was not specified in three studies [35, 39, 41]. Four studies included community dwelling patients [31, 33, 35, 43] and 11 studies included both patients in community and in institution [32, 34, 36, 38-42, 45-47]. The place of living was not specified in 2 studies [37, 44].

Thirteen studies specified the mean age of the sample of patients ranging from 70,5 to 81,8 years [31-38, 40, 43, 44, 46, 47]. Two studies included patients aged from 50 to over 80 years [39, 42].

### **Perspective of the analysis and costs assessed**

The adopted perspective was the society in 13 studies [31-34, 36, 38-42, 45-47] and

respectively the family and the healthcare payer in two studies [35, 37]. Fourteen studies quantified direct medical and non-medical costs and informal costs [32, 33, 35, 36, 38-47]. Two studies did not include inpatient costs [43, 35]. Informal costs were defined as direct non-medical costs in seven studies [32, 33, 35, 37, 40, 41, 43] and as indirect costs in seven studies [36, 39, 42, 44-47]. One study quantified all the costs (i.e. direct, informal and indirect) [31], indirect costs were defined as patient early retirement and informal costs as direct non-medical costs. Danish study quantified only direct medical and non-medical costs [34]. German study quantified only direct medical costs [37].

### ***Estimating resource consumption***

Three studies estimated resource consumption retrospectively [33, 39, 47]. Two of them used bottom-up approach to gather activity data through questionnaires [33, 47]. The other used a top-down approach, using published national indicators, national surveys and published studies [39]. Eleven studies estimated resource consumption prospectively [31, 32, 34-36, 38, 40-42, 44, 46]. Two studies used mainly the Resource Utilisation in Dementia (RUD) [48] to gather activity data [32, 36], completed with report forms, medical records and questionnaires on 560 patients in the Spanish study [32]. Nine studies gathered activity data mainly with questionnaires [31, 34, 35, 38, 40, 41, 43, 44, 46]. In the Danish study, 164 AD couple (i.e. patients/caregivers) was interviewed at home about Activities of Daily Living (ADL), use of health care and community services [34]. Two US studies measured direct costs using caregiver's interviews and Medicare Current Beneficiary Survey (MCBS) [31, 41]. Rice et al. gathered activity data through monthly caregiver's telephone interviews, billing records and

with calendar given to caregiver at the baseline visit [41]. Israeli study used a baseline questionnaire to record time spent on caring and use of goods and services, and secondly recorded the same items with 5 monthly telephone interviews [46]. Two studies recorded data via mailed questionnaires filled out by caregivers [31, 35]. Turkish study used a questionnaire and daily time sheets for caregiving time [43]. Wang et al. interviewed 66 AD couples for filling out the resource use's questionnaire [44]. Two studies used decision

modelling [37, 45] and estimated resources with published sources and national surveys [45] or with data extractions of a German retrospective analysis [37]. One study did not precise the approach used to gather activity data [42]. Eight studies specified the number of caregiver included, several for 4 studies [31, 33, 35, 40] and only one for others [36, 41, 43, 46]. Eight studies recorded AD net costs [33, 34, 39, 40, 42, 44, 46, 47] either by subtracting healthy patient costs or by asking AD couple about resource's used exclusively for AD.

The follow-up period was the lifetime in the study which adopted the incidence-based approach [39] and was one year in six studies [31, 32, 34, 40, 44, 45], but was frequently reduced to six, three or one month [32, 36, 38, 43, 46, 47]. One study used a sixty months follow-up period [37].

### ***Valuation of unit costs***

Direct costs were estimated from published data, national estimates and Medicare-over charges in one American study [39], and from unit costs using the MCBS and national estimates for adult day care in another one [38]. Rice et al. used charges and bills provided by the caregivers [40]. Two Spanish studies used the Spanish database on medical costs (SOIKOS),

patient's reports and the Spanish Vademecum to estimate unit costs [31, 32]. Direct unit costs were based on reimbursement tariffs used by the French social health insurance and on the French Disease related group (DRG) for inpatient care [33]. The Danish study used the reimbursement tariffs of social insurance, hospital accounts, gross wage rates of professionals and amortization procedure to value direct costs [34]. Institutional costs were valued with the average cost per day without food and beverage. Zencir et al. valued unit costs with the average price of public and private physician visits and with the average price per day for medication [43]. In the Chinese study, unit costs were valued with drugs prices, transportation reimbursements and local fees for home help [44]. Tariffs of social health insurance and full drugstore prices were used to unit costs valuation in the Argentinian study [46]. Meserton et al. valued unit costs with ward-specific per diem costs from regional price, the lowest available price for medication and with per visit costs [39]. For residential care, the number of days in institution was multiplied by the corresponding unit costs. Two studies used national estimates to value unit costs [41, 45]. No information relating to direct costs valuation was reported in four studies [35, 37, 36, 42]. Twelve studies used the replacement cost approach to value informal care [31, 33, 35, 38-44, 46, 47]. Seven studies used national estimates of a close substitute [35, 38-41, 43, 47]. Among these, 5 studies used different national wages to value different caregiver's activities [35, 38, 40, 41, 46]. Israeli study obtained different hourly wage rates for each activity from the Central Bureau of Statistics [46] and Leon et al. used hourly wage of home health aids to value ADL time and homemaker's hourly wage to value IADL time [41]. Two studies used hospital nurse hourly wage [39, 43], another one, local wage rate without specifying the type of professional caregiver [44] and the Canadian study used published data [42]. Three studies did not specify the sources used to

value informal care time [31, 33, 47]. Nevertheless, one study used professional caregiver monthly salary [47], another the cost per hour of a domestic cleaner gross wage [31] and the last one the average between housekeeping and paid assistance wage [33]. One study chose opportunity cost approach to value informal care, using the mean informal caregiver own salary [32]. Both approaches were used in one study [45]. The time spent by working caregivers was valued with national estimates and the time spent by working caregivers was valued with the own caregivers salaries. Opportunity cost and revealed preference approaches were used to value informal costs in one study [36]. Caregiving time was valued either with the HCA (working caregivers) or with a monetary estimate value of one hour of leisure time (not working caregivers). One study valued indirect costs with national estimates on employment and wages [31].

### ***Discounting costs***

One study has discounted costs without specifying the discounting rate [39]. German study performed costs discounting in the sensitivity analysis [37]. All the other studies used a short follow-up period and had no need to discount costs.

### ***Sensitivity analysis***

Only three studies performed a sensitivity analysis [32, 47, 45]. One study analyzed the impact of informal costs variation [32], another one the variation of AD sufferers' proportion according to the need of full time care level [45], and the last one the discounting of the incurred costs [37].

### ***Presentation of results***

Most studies presented their results clearly. They were mainly well explained and consistently set out in relation to the methods adopted. Five studies did not sufficiently disaggregate costs, so the information strength was reduced (Table 3) [33, 38, 41, 42, 45]. All studies presented results in terms of cost per patient. Four

studies proposed also AD total costs for the country [31, 41, 42, 45]. According to the key methodological points, we have drafted a checklist of questions related to the eight items analyzed (Table 1). For 9 studies, the answers of at least seven to eleven questions

were “yes” [31, 32, 34, 36, 38, 39, 44, 45, 47].

## DISCUSSION

This study reviewed seventeen COI studies on AD with the main goal of analyzing the various methodologies. According to the key methodological points, nine studies scored “yes” on the majority of the questions [31, 32, 34, 36, 37, 39, 44, 45, 47].

In this review, annual cost per patient varies from \$2,935 to \$52,954, confirming the costly character of AD. Nevertheless, commenting on these quantitative results is a problem because different approaches have been adopted. Informal care time varies widely according to the tool used. Validated instruments such as RUD, Caregiver Activity Survey (CAS) or Caregiver Activity Time Survey (CATS) exist to estimate informal care time [48, 49, 50]. Most often, time spent in ADL and IADL was used but they measure dependence and not specifically AD caregiving time. Opportunity cost underestimates the time of women, elderly and minority that suffer from discrimination in labour market [51], and does not allow the valuation of different informal caregiving activities. These activities change can be considered with the replacement cost approach. Informal costs vary with the number of caregiver included. Informal costs can be 8 times higher if several caregivers are included rather than just one. AD informal costs have to be rigorously quantified because they represent 36% to 85 % of total costs [9].

Unlike clinical trial results, it is very difficult to generalize results of economic studies conducted in different countries. Economic results are difficult to compare because of monetary issues (i.e. fluctuating exchange rates, purchasing powers of

currencies). According to the World Bank classification [52], 3 studies in this review were conducted in upper middle income economies [43, 44, 47] and presented a mean annual cost for an AD patients which is 5 times lower than in studies conducted in high income economies. Purchasing Power Parity (PPP) use could help results comparison because it eliminates price levels differences between countries [53].

Domestic characteristics also affect resource consumption and unit costs, including differences in clinical practice and healthcare system framework. For example, medication costs can vary between studies because of the use of tariffs in solidarity systems which are not comparable to free prices in private systems.

Follow-up periods found in this review were often less than one year, which is a short period to assess chronic disease costs. However, data collection over a long period is difficult so the use of models could compensate this difficulty.

Some limitations are present in this review as only English papers were selected, which restricted our sample. Another limitation is based on the lack of items weighting (table 1). It is likely that results are more significantly affected by some items than others. Further works must be performed in this area.

Nevertheless, this study built an inventory on the methodology used to analyze AD costs and helped in better understanding the reasons of disparate results between studies.



**CONCLUSION**

COI results are the basis for economic evaluations and provide information for models that is a part of any efficiency evaluation [28]. Nevertheless, an insufficient description of methods may lead to misunderstandings. COI studies identified in this review highlight the poor consensus of methodological approaches. Medical journal should encourage researchers to give clear descriptions and discuss limitations, and a further effort should be made to validate

methodology. The definition of standards, with a large consensus in the methodology selected to conduct this studies, should be a major concern for the scientific community. A collective awareness about disease burden exists between economists, policies and caregivers that may lead to relevant decision making. COI studies can serve as a basis for projecting disease expenses, and thus allow adapting medical and social disease management in order to control AD costs.

**Abbreviations:**

AD: Alzheimer disease  
 ADL: Activity of Daily Living  
 CAS: Caregiver Activity Survey  
 CATS: Caregiver Activity Time survey  
 COI: Cost of illness study  
 CDR: Clinical Dementia Rate  
 DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders  
 DRG: Disease Related Group  
 HCA: Human Capital Approach  
 IADL: Instrumental Activity of Daily Living  
 MCBS: Medicare Current Beneficiary Survey

MMSE: Mini Mental State Examination  
 N: No  
 NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association  
 NA: Not Applicable  
 NS: Not Specified  
 NM: Not Measured  
 MNS: Measured but Not Specified  
 P: Partially  
 PPP: Purchasing Power Parity  
 RUD: Resource Utilization in Dementia  
 Y: Yes

**REFERENCES**

- 1 Byford S, Torgerson DJ, Raftery J: **Cost of illness studies.** *BMJ* 2000, **320**:1335.
- 2 Koopmanschap MA: **Cost of illness studies: Useful for health policy?** *Pharmacoeconomics* 1998, **14**[2]:143-148.
- 3 Hogdson TA: **Annual costs of illness versus Lifetime costs of illness and implications of structural change.** *Drug information Journal* 1988, **22**:323-341.
- 4 Alzheimer's Association Reports: **2011 Alzheimer's disease facts and figures.** *W V Med J* 2011, **107**[3]:82-3.
- 5 Wimo A, Prince M: **World Alzheimer Report 2011, The global Economic Impact of Dementia.** *Alzheimer Disease International* 2010, December 21th of 2010.
- 6 O'Brien BJ, Goeree R, Hux M, Iskedjian M, Blackhouse G, Gagnon M, Gauthier S: **Economic evaluation of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease in Canada.** *Journal Am Geriatr Soc* 1999, **47**[5]:570-8.
- 7 Hill JW, Futterman R, Mastey V, Fillit H: **The effect of donepezil therapy on health costs in a Medicare managed plan.** *Managed care Interface* 2002, **15**[3]:63-70.
- 8 Jönsson L, Wimo A: **The cost of dementia in Europe: a review of the evidence, and methodological considerations.** *Pharmacoeconomics* 2009, **27**[5]:391-403.
- 9 Mauskopf J, Mucha L: **A review of the methods used to estimate the cost of Alzheimer's disease in the United States.**

- Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2011, **26**[4]:298-309.
- 10 McDaid D: **Estimating the costs of informal care for people with Alzheimer's disease: methodological and practical challenges.** *Int J Geriatr Psychiatry* 2001, **16**[4]:400-5.
- 11 Drummond MF: *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* 3rd ed. Oxford, Oxford University Press; 2005.
- 12 Molinier. L, Bauvin. E, Combescure. C, Castelli. C, Rebillard. X, Soulié. M, Daurès. J.P, Grosclaude. P: **Methodological considerations in cost of prostate cancer studies: A systematic review.** *Value in health* 2008, **11**[5]:878-85.
- 13 McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: **"Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease".** *Neurology* 1984, **34**[7]:939-44.
- 14 American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders.* 4th ed. Washington DC, American Psychiatric Association; 2000.
- 15 Quentin W, Riedel-Heller S, Luppá M, Rudolph A, König HH: **Cost of illness studies of dementia: a systematic review focusing on stage dependency of costs.** *Acta Psyciatria Scandinavia* 2010, **121**:243-259.
- 16 Small GW, McDonnell DD, Brooks RL, Papadopoulos G: **The impact of symptom severity on the cost of Alzheimer disease.** *Journal American Geriatric society* 2002, **50**[2]:321-7
- 17 Mauskopf. J; Racketa .J; Sherrill.E: **Alzheimer's disease: the strength of association of costs with different measures of disease severity.** *The journal of nutrition, health & aging* 2010, **14**[8]:655-63.
- 18 Herman N, Tam DY, Balshaw R, Sambrook R, Lesnikova N, Lanctôt KL: **Canadian Outcomes Study in Dementia [COSID] Investigators, The relation between disease severity and cost of caring for patients with Alzheimer disease in Canada.** *Canadian Journal Psychiatry* 2010, **55**[12]:768-75.
- 19 Morris JC: **The Clinical Dementia Rating [CDR]: current version and scoring rules.** *Neurology* 1983, **43**:2412-4.
- 20 Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF: **Population-based norms for the mini-mental state examination by age and educational level.** *JAMA* 1993, **269**:2386-9.
- 21 Zhu CW, Scarmeas N, Torgan R, Albert M, Brandt J, Blacker D, Sano M, Stern Y: **Longitudinal study of effects on patient characteristics on direct costs in Alzheimer disease.** *Neurology* 2006, **67**[6]:998-1005.
- 22 Tarricone R: **Cost of illness analysis. What room in health economics?** *Health policy* 2006, **77**:51-63.
- 23 Koopmanschap MA, Rutten FF. **Indirect costs in economic studies: confronting the confusion.** *Pharmacoeconomics* 1993, **4**:446-54.
- 24 Koopmanschap MA, van Ineveld BM: **Towards a new approach for estimating costs of disease.** *Social Science and Medicine* 1992, **34**[9]:1005-10.
- 25 Hogdson TA, Meiners MR. **Cost of illness methodology a guide to current practices and procedures.** *Milbank Mem Fund Q Health Soc* 1982, **60**[3]:429-62.
- 26 Van der Berg B, Brouwer W, Van Exel J, Koopmanschap M, Van den Bos GAM, Rutten F: **Economic valuation of informal care: Lessons from the application of the**

**opportunity costs and proxy goods methods.** *Social science and medicine* 2006, **62**:835-845.

27 Koopmanschap MA, Van Exel JN, Van den Berg B and Brouwer WB: **An overview of methods and application to value informal care in economic evaluation of healthcare.** *Pharmacoeconomics* 2008, **26**[4]:269-280.

28 Gold MR, Russel LB, Siegel JE, Daniels N, Weinstein MC: **Cost effectiveness in Health and Medicine.** *JAMA* 1996, **276**[14]:1172-1177.

29 Agro KE, Bradley CA, Mittmann N, et al: **Sensitivity analysis in health economic and pharmacoeconomic studies. An appraisal of the literature.** *Pharmacoeconomics* 1997, **11**:75-88.

30 Wiseman V, Mooney G: **Burden of illness estimates for priority setting: a debate revisited.** *Health Policy.* 1998; **43**:243-51.

31 Lopez-Bastida J, Serrano-Aguilar P, Perestelo-Perez L, Oliva-Moreno J: **Social-economic costs and quality of life of Alzheimer disease in the Canary Islands, Spain.** *Neurology* 2006, **26**;67[12]:2186-91.

32 Coduras A, Rabasa I, Frank A, Bermejo-Pareja F, López-Pousa S, López-Arrieta JM, Del Llano J, León T, Rejas J: **Prospective one-year cost-of-illness study in a cohort of patients with dementia of Alzheimer's disease type in Spain: the ECO study.** *J Alzheimers Dis* 2010, **19**[2]:601-15.

33 Rigaud AS, Fagnani F, Bayle C, Latour F, Traykov L, Forette F: **Patients with Alzheimer's disease living at home in France: costs and consequences of the disease.** *J Geriatr Psychiatry Neuro* 2003, **16**[3]:140-5.

34 Kronborg Andersen C, Søgaaard J, Hansen E, Kragh-Sørensen A, Hastrup L, Andersen J, Andersen K, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P: **The cost of dementia in**

**Denmark: the Odense Study.** *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999, **10**[4]:295-304.

35 Cavallo MC, Fattore G: **The economic and social burden of Alzheimer disease on families in the Lombardy region of Italy.** *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997, **11**[4]:184-90.

36 Mesterton J, Wimo A, By A, Langworth S, Winblad B, Jönsson L: **Cross sectional observational study on the societal costs of Alzheimer's disease.** *Curr Alzheimer Res* 2010, **7**[4]:358-67.

37 Kiencke P, Dietmar D, Grimm C, Rychlik R: **Direct costs of Alzheimer disease in Germany.** *European Journal of Health Economics* 2011, **12**:533-539.

38 Leon J, Neumann PJ: **The cost of Alzheimer's disease in managed care: a cross-sectional study.** *Am J Manag Care* 1999, **5**[7]:867-77.

39 Hay JW, Ernst RL: **The economic costs of Alzheimer's disease.** *Am J Public Health* 1987, **77**[9]:1169-1175.

40 Rice DP, Fox PJ, Max W, Webber PA, Lindeman DA, Hauck WW, Segura E: **The economic burden of Alzheimer's disease care.** *Health Aff* 1993, **12**[2]:164-76.

41 Leon J, Cheng CK, Neumann PJ: **Alzheimer's disease care: costs and potential savings.** *Health Aff* 1998, **17**[6]:206-16.

42 Ostbye T, Crosse E: **Net economic costs of dementia in Canada.** *CMAJ* 1994, **151**[10]:1457-64.

43 Zencir M, Kuzu N, Beşer NG, Ergin A, Catak B, Sahiner T. **Cost of Alzheimer's disease in a developing country setting.** *Int J Geriatr Psychiatry* 2005, **20**[7]:616-22.

44 Wang G, Cheng Q, Zhang S, Bai L, Zeng J, Cui PJ, Zhang T, Sun ZK, Ren RJ, Deng YL, Xu W, Wang Y, Chen SD: **Economic impact of dementia in developing**

- countries: an evaluation of Alzheimer-type dementia in Shanghai, China.** *J Alzheimers Dis* 2008, **15**[1]:109-15.
- 45 Suh GH, Knapp M, Kang CJ: **The economic costs of dementia in Korea, 2002.** *Int J Geriatr Psychiatry* 2006, **21**[8]:722-8.
- 46 Beeri MS, Werner P, Adar Z, Davidson M, Noy S: **Economic cost of Alzheimer disease in Israel.** *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002, **16**[2]:73-80.
- 47 Allegri RF, Butman J, Arizaga RL, Machnicki G, Serrano C, Taragano FE, Sarasola D, Lon L: **Economic impact of dementia in developing countries: an evaluation of costs of Alzheimer-type dementia in Argentina.** *Int Psychogeriatr* 2007, **19**[4]:705-18.
- 48 Wimo A, Nordberg G, Jansson W, Grafström M: **Assessment of informal services to demented people with the RUD instrument.** *Int J Geriatr Psychiatry* 2000, **15**[10]:969-71.
- 49 Davis KL, Marin DB, Kane R, Patrick D, Peskind ER, Raskind MA, Puder KL: **The Caregiver Activity Survey [CAS]: development and validation of a new measure for caregivers of persons with Alzheimer's disease.** *Int J Geriatr Psychiatry* 1997, **12**[10]:978-88.
- 50 Clipp EC, Moore MJ: **Caregiver time use: an outcome measure in clinical trial research on Alzheimer's disease.** *Clin Pharmacol Ther* 1995, **58**[2]:228-36.
- 51 Segel JE: **Cost-of-Illness studies-A primer.** *RTI -UNC Center of Excellence in Health Promotion Economics*. 2006, 1-39.
- 52 Worldbank. **World Bank -list economies.Country and lending groups; 2011.** [[http://data.worldbank.org/about/country-classifications/country-and-lending-groups#Upper\\_middle\\_income](http://data.worldbank.org/about/country-classifications/country-and-lending-groups#Upper_middle_income) 1]. (Accessed October 26, 2011).
- 53 Schreyer P, Koechlin F. **Purchasing Power Parities: measurement and uses.** Statistics brief. *OECD Statistics brief* 2002, 3.



**Table 1** Answers to the methodological questions by study

	All studies		Lopez Barahona et al. [31]		Coburn et al. [32]		Rigaud et al. [33]		Kunzberg Andaman et al. [34]		Cavallio et al. [35]		Meyerson et al. [36]		Kloster et al. [37]		Loren et al. [38]		May et al. [39]		Rice et al. [40]		Loren et al. [41]		Choby et al. [42]		Zeno et al. [43]		Wang et al. [44]		Suh et al. [45]		Bauer et al. [46]		Allagui et al. [47]			
	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No		
1 Were a clear definition of the illness given?	10	5	2		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes	
2 Were epidemiological sources carefully described?	12	2	1	Yes	Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes	
3 Were cases sufficiently disaggregated?	12	0	5	Yes	Yes		No	Yes	Yes		Yes		Yes		Yes		No	Yes	Yes		Yes		No	Yes	Yes		No	Yes	Yes		No	Yes	Yes		No	Yes	Yes	
4 Were severity data sources carefully described?	15	1	1	Yes	Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes	
5 Were severity data appropriately assessed?	6	9	2	Yes																																		
6 Were the sources of all cost values analysed?	10	4	2	Yes	Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes	
7 Were unit costs appropriately valued?	7	5	5	Yes	Yes																																	
8 Were the methods adopted carefully explained?	11	6	0	Yes	Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes	
9 Were cases discounted?	0	2	15	No	No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No	
10 Were the major assumptions tested in a sensitivity analysis?	2	0	16	No	Yes		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No	
11 Was the presentation of study results consistent with the methodology of study?	12	4	0	Yes	Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes	
12 Total score by study	100	39	48	5	1	2	9	1	6	2	2	6	2	2	7	2	2	2	7	2	2	6	2	4	2	7	2	2	6	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Total score by study was the sum of answers; P, Partially

**Table 2** Cost of illness studie's characteristics in Alzheimer disease

Study	Country	Type of healthcare system (insurance)	Year of valuation	Currency	Perspective	Design of cost analysis	Sample size	Type of setting	Follow-up (months)	Total annual cost per patient (US\$)
Lopez Bastida et al. [31]	Spain	Public social	2001	€	Societal	Prosepective	237	At home	12	<b>37,881</b>
Coduras et al. [32]	Spain	Public social	2006	€	Societal	Prospective multicentre	560	At home and in institution	12	<b>22,558</b>
Rigaud et al. [33]	France	Public social	1996	€	Societal	Retrospective single centre	48	At home	6	<b>31,153</b>
Kronborg Andersen et al. [34]	Denmark	Public social	1997	DKK	Societal	Prospective single centre	164	At home and in institution	12	<b>17,078</b>
Cavallo et al. [35]	Italy	Public and private	1995	£	Family	Prospective single centre	423	At home	NS	<b>52,954</b>
Mesterton et al. [36]	Sweden	Public social	2007	SEK	Societal	Prospective multicentre	233	At home and in institution	1	<b>46,956</b>
Kiencke et al. [37]	Germany	Public health	2005	€	Healthcare payer	Decision model	21512	NS	60	<b>11,786</b>
Leon et al. [38]	USA	Private	1996	US\$	Societal	Prospective multicentre	150	At home and in institution	1	<b>18,804</b>
Hay et al. [39]	USA	Private	1983	US\$	Societal	Retrospective	NS	At home and in institution	Lifetime	<b>18,517*</b>
Rice et al. [40]	USA	Private	1990	US\$	Societal	Prospective multicentre	187	At home and in institution	12	<b>51,905*</b>
Leon et al. [41]	USA	Private	1996	US\$	Societal	Prospective multicentre	679	At home and in institution	NS	<b>27,672</b>
Ostbye et al. [42]	Canada	Public social	1991	CAN\$	Societal	Not specify	10263	At home and in institution	NS	<b>13,900*</b>
Zencir et al. [43]	Turkey	Public and private	2003	TRY	NS	Prosepective	42	At home	3	<b>3,492</b>
Wang et al. [44]	China	Public social insurance	2006	RMB	NS	Prospective single centre	66	NS	12	<b>2,935*</b>
Suh et al. [45]	Korea	Private	2002	₩	Societal	Decision model	NS	At home and in institution	12	<b>11,389</b>
Beeri et al. [46]	Israel	Public social	1999	NIS	Societal	Prospective multicentre	121	At home and in institution	6	<b>19,893*</b>
Allegri et al. [47]	Argentina	Public and private	2001	\$Ar	Societal	Retrospective	100	At home and in institution	3	<b>7,709</b>

NS: not specify ; NA: not available, \* Net Costs

All costs are in US\$ (1€ = 1,36491 US\$, 1 CAN\$ = 0,970458 US\$, 1 DKK = 0,183360 US\$, 1 RMB = 0,156987 US\$; October 11, 2011) SEK, Swedish Crown; RMB, Yuan Renminbi; ₩, Won; \$Ar, Argentine Peso; NIS, New Israeli Shekel; TRI, Turkish Lira; CAN\$, Canadian Dollar; DKK, Danish Crown; €, Euro)

**Table 3** Total annual costs disaggregation

Study	Total annual cost per patient (US\$)	Direct medical costs	Inpatient	Outpatient	Medication	Specialized institution	Other	Direct non medical costs	Home help	Nursing home	Transportation	Other	Informal costs	Indirect costs
Lopez Bastida et al. [31]	37,881	4,848	924	844	2,468	301	311	2,306	2,223	NA	83	NA	29,884	843
Coduras et al. [32]	22,558	4,744	144	503	2,137	1,97	NA	5,798	4,66	1,138	NA	NA	12,016	NA
Rigaud et al. [33]	31,153	6,663	NS	NS	NS	NS	NA	5,632	5,632	NS	NS	NA	18,858	NA
Kronborg Andersen et al. [34]	17,078	4,357	4,11	247	NA	NA	NA	12,721	12,663	NA	NA	58	NA	NA
Cavallo et al. [35]	52,954	2,722	NA	NA	NA	2,722	NA	5,496	5,496	NA	NA	NA	44,736	NA
Mesterton et al. [36]	46,956	3,155	1,067	1,118	970	NA	NA	39,373	6,487	32,886	NA	NA	4,428	NA
Kiencke et al. [37]	11,786	11,786	2,889	1,449	2,126	NS	677	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Leon et al. [38]	18,804	7,284	NS	NS	NS	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	11,52	NA
Hay et al. [39]	18,517*	2,292	756	1,292	244	NA	NA	7,285	1,774	5,326	167	18	9	NA
Rice et al. [40]	51,905*	22,176	1,072	545	301	19,521	737	9,699	9,585	NA	NA	114	20,03	NA
Leon et al. [41]	27,672	21,924	NS	NS	NS	NS	NS	NA	NA	NA	NA	NA	5,748	NA
Ostbye et al. [42]	13,900*	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NA	NS	NS	NA
Zencir et al. [43]	3,492	2,128	NA	37	2091	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1,364	NA
Wang et al. [44]	2,935*	863	29	32	802	NA	11	431	373	NA	NA	27	1,63	NA
Suh et al. [45]	11,389	4,394	NS	NS	NS	NA	NA	445	445	NA	NA	NA	6,55	NA
Beeri et al. [46]	19,893*	3,974	1,749	1,63	584	NA	11	9,326	1,822	7,504	NA	NA	6,593	NA
Allegri et al. [47]	7,709	3,389	525	280	2,389	NA	195	2,488	187	2,301	NA	NA	1,832	NA

NS: not specify ; NA: not available, \* Net Costs

All costs are in US\$ (1€ = 1,36491 US\$, 1 CAN\$ = 0,970458 US\$, 1 DKK = 0,183360 US\$, 1 RMB = 0,156987 US\$, October 11, 2011)

SEK, Swedish Crown; RMB, Yuan Renminbi; ₩, Won; \$Ar, Argentine Peso; NIS, New Israeli Shekel; TRL, Turkish Lira; CAN\$, Canadian Dollar; DKK, Danish Crown; €, Euro)

## **VII. ANALYSE DES COUTS INFORMELS DANS LES DEMENCES LIES A**

### **L'AGE**

L'entourage (i.e. famille, amis, voisins) est depuis toujours une ressource incontournable dans la prise en charge des personnes âgées. Les aidants informels seraient 3,7 millions en France. Il est nécessaire d'estimer le nombre d'heures d'aide informelle apportée par l'entourage ainsi que les coûts associés pour pouvoir quantifier le fardeau social et économique qu'elle fait peser sur les familles.

#### **VII.1. RESUME**

La démence liée à l'âge est définie comme étant un syndrome dégénératif et progressif du cerveau dont la prévalence augmente avec l'âge. Les démences sont un lourd fardeau pour la société et les familles qui procurent une aide informelle aux patients. L'objectif de cette étude est d'effectuer une revue des études estimant les coûts informels, dans le but de comparer le temps d'aide informel et les coûts associés dans les différentes démences liées à l'âge.

Une recherche bibliographique a été réalisée sur la base de données internationale de littérature scientifique (Medline). Les études qui évaluaient le fardeau socio-économique dans les différentes démences liées à l'âge ont été sélectionnées. Le temps d'aide informelle et les coûts associés ont été analysés par stade de sévérité et selon le lieu de prise en charge.

Vingt et une études ont été incluses dans l'analyse. Le temps moyen d'aide informelle était de 55,73 h par semaine pour la maladie d'Alzheimer (MA) et de 15,80 h pour la maladie de Parkinson (MP) ( $p=0.0076$ ) et les coûts associés étaient de \$ 17,492 vs. \$ 3,284 respectivement ( $p=0.0393$ ).

Il y a un manque d'information concernant le temps d'aide informelle et les coûts associés dans les autres démences liées à l'âge que la MA et la MP. Globalement, la MA est plus coûteuse en terme de coûts informels que la MP.

## VII.2. COMPARISON OF INFORMAL CARE TIME AND COSTS IN DIFFERENT AGE-RELATED DEMENTIAS : A REVIEW

### Comparison of informal care time and costs in different age-related dementias: A review

Nadège Costa<sup>1,2,3</sup>, Laura Ferlicq<sup>3</sup>, Hélène Derumeaux-Burel<sup>1,2,3</sup>, Thomas Rapp<sup>4</sup>, Valérie Garnault<sup>3</sup>, Sophie Gillette<sup>1,2,5</sup>, Sandrine Andrieu<sup>1,2,6</sup>, Bruno Vellas<sup>1,2,5</sup>, Michel Lamure<sup>7</sup>, Alain Grand<sup>1,2,6</sup>, Laurent Molinier<sup>1,2,3</sup>.

1 Inserm, UMR1027, Toulouse, F-31073, France

2 University of Toulouse III, UMR1027, Toulouse, F-31073, France

3 University Hospital of Toulouse, Medical Information Department, Toulouse, F-31059, France

4 LIRAES, University of Paris Descartes, Paris, F-75005, France

5 University Hospital of Toulouse, Gérontopôle of Toulouse, Department of Geriatric Medicine, Toulouse, F-31059, France

6 University Hospital of Toulouse, Department of Epidemiology and Public Health, Toulouse, F-31059, France

7 University of Lyon I, EDISS, Villeurbanne, F-69100, France

**Address correspondence to:** Nadège Costa, Département d'Information Médicale, Hôtel-Dieu Saint-Jacques, 2 rue Viguerie, TSA 80035, 31059 Toulouse Cedex 9, France ; Telephone: +33 5 61 77 84 27; Fax: +33 5 61 77 85 60; E-mail: [costa.n@chu-toulouse.fr](mailto:costa.n@chu-toulouse.fr)

*BioMed Research International*

Volume 2013 (2013), Article ID 852368, 15 pages

<http://dx.doi.org/10.1155/2013/852368>

#### ABSTRACT

**Objectives:** Age-related dementia is a progressive degenerative brain syndrome which prevalence increases with age. Dementias cause a substantial burden on society, and on families who provide informal care. This study aims to review relevant papers, to compare informal care time and costs in different dementias.

**Methods:** A bibliographic search was performed on an international medical literature database (Medline). All studies which assessed social economic burden of different dementias were selected. Informal care time and costs were analyzed in three care setting, by disease stage.

**Results:** 21 studies met our criteria. Mean informal care time was 55.73h per week for Alzheimer Disease and 15.8h per week for Parkinson Disease ( $p=0.0076$ ) and associated mean annual informal costs were \$17,492 vs. \$3,284 respectively ( $p=0.0393$ ).

**Conclusion:** There is a lack of data about informal care time and costs among other dementias than AD or PD. Globally, AD is most costly in term of informal care costs than PD, \$17,492 vs \$3,284 respectively.

**Keywords:** dementia, informal care, time, costs

## Introduction

Dementia is a collective name for progressive degenerative brain syndromes which affect memory, thinking, behavior and emotion. Symptoms may include: loss of memory, difficulty in finding the right word or understanding what people are saying, difficulty in performing previously routine tasks, personality and mood changes [1]. Age-related dementia refers to a group of dementias which prevalence increases with age. Alzheimer disease (AD), Parkinson disease (PD), vascular dementia (VD), Lewy body dementia (DLB) and fronto-temporal dementia (FTD) are the most common age-related dementias.

Dementia is one of the major causes of disability and dependence among older people worldwide. It is overwhelming not only for the people who suffer from, but also for their caregivers and families. These diseases cause a substantial burden on society and especially on families who are often required to endorse the informal caregiver's role. Informal care can be defined as unpaid care provided to parents or friends who present functional or/and cognitive disability [2]. However, this definition can be discussed and particularly the notion of "unpaid". According to Van Den Berg et al. informal caregivers may receive some form of payment. They consider being informal care "when the caregiver would not want to care for someone outside of his social environment for a similar wage" [3]. Thus, informal

care can be defined as "nearly" unpaid care provided to someone inside of social environment of informal caregiver. The burden of informal care can be the point to an early placement in institution which leads to an increase of total costs [4, 5].

With the gross of the worldwide life expectancy, dementia will have a more important impact on society and family burden. Currently, the number of people living with dementia worldwide in 2011 is nearly to 35.6 million, increasing to 115.4 million by 2050 [6]. The worldwide economic burden associated with these diseases is estimated at US\$ 604 billion. Informal care costs take an important part in the economic burden of dementia. Indeed, Mausekopf et al. estimated at 36 to 85% the part of informal care in total costs of dementia [7]. Nevertheless, no studies have compared the economic burden of informal costs between different age-related dementias as AD, PD, VD, FTD or DLB.

The aim of this study is to review relevant papers in order to compare informal care time and informal costs in AD, PD, DLB, FTD and VD. Informal care time and costs will be analyzed according to severity stages. We focused on data collected at a given point.

## Methods

### *Cost study*

*Age-related dementias.* Age-related dementias concern patients aged over 60 years and can refer to AD, PD, VD DLB and FTD.



AD is a degenerative brain syndrome characterized by a progressive decline in memory, thinking, comprehension, calculation, language, learning capacity and judgment sufficient to impair personal activities of daily living. It is the 1st cause of general and degenerative dementia (60-70%). Diagnosis is made using NINCDS-ADRDA criteria [8].

PD is a progressive neuro-degenerative disorder, which affects movement or the control of movement, including speech and 'body language'. Diagnosis is made using UKPDRS criteria [9].

VD is a general term describing problems with reasoning, planning, judgment, memory and other thought processes resulting from an impaired blood flow in brain. It is the 2nd cause of general dementia after AD: 10 to 20%. Diagnosis is made using NINCDS-AIREN criteria [10].

DLB is a progressive degenerative disease or syndrome of the brain. It shares—and sometimes overlaps— symptoms with several diseases, especially AD and PD. It is the 2nd cause of degenerative dementia after AD (15-25%). Diagnosis is made using McKeith et al. criteria [11].

FTD is marked by dramatic changes in personality, behavior (loss of inhibition, apathy, social withdrawal, hyperorality ritualistic compulsive behaviors) and some thought processes. FTD leads to immobility and loss of speech and expression. It represents 10% of general dementia cases [12].

*Disease severity.* As informal care time and costs increase with disease severity, this information must be provided [13-15]. Disease severity is usually measured with the Mini Mental State Examination (MMSE) [16] for AD and VD and with the

Hoehn & Yarh criteria (HY) for PD [17]. Severity of AD and VD are often classified into mild, moderate and severe stages. However in PD, HY criteria are often classified with numbers ranging from 1 to 5. To be as homogeneous as possible in this review, level 1 and 2 of HY criteria were assimilated as mild, level 3 as moderate, level 4 as moderate to severe and level 5 as severe.

*Place of living.* The place of living must be taken into consideration because different cost components may vary depending on whether the patient lives at home or in institution [18, 19]. Indeed, when patients live in institution, a large share of costs is attributable to direct medical costs while for patients living at home, a large share of costs is attributable to informal costs (classified as direct non-medical costs or indirect costs) [20, 21].

*Informal care time measurement.* Methods for estimating resource consumption vary depending on the available data.

Some methods are well described in the international literature. The diary method which is perceived as the gold standard for the measurement of time used entails respondents are asked to write down all their activities during a specific period [22-24] because it collects time allocation data in structured way and involves a relatively short recall period. The recall method entails respondents being asked how much time they spent on a list of activities during, for example, the previous day or week.

Various instruments exist to measure informal caregiving time, such as the Caregiver Activity Time Survey (CATS) [25], the Caregiver Activity Survey (CAS)

[26] the Resource Utilization in Dementia (RUD) [27].

Finally, informal care time can be measured for different activities as Activity of Daily Living (ADL), Instrumental Activity of Daily Living (IADL) and supervision [27].

In this review, if informal care time was not available, we divided annual informal cost by unit cost of one hour of informal care. It gave us hours spent on informal care per year. We assume that informal caregivers provided care seven days a week and 48 weeks by year, because respite structures and other informal or formal caregivers can take care for the patients during four weeks by year. If only annual results were available, it then divided by 48 to obtain weekly hours of informal care.

*Informal care costing.* Informal care play a substantial role in the total care for people with chronic disease. Several methods are used to value the shadow price of informal care time.

Opportunity cost approach consists to ask the caregiver to identify the opportunities forgone as a result of caregiving [7]. It attempts to place a monetary value on the alternative use of carer time. In assessing the financial opportunity cost, different values are assigned to caring depending on whether the alternative use of time spent caring is paid as employment or leisure time forgone. Valuation will depend on the age, education and previous work experience of the carer. If caregiver is non-working, informal care time is valued with leisure time, as a percentage of work time usually between 25% and 33% [28].

Replacement cost approach values the time spent on caregiving at the labor market price of a close substitute. Informal care

time is valued at the wage rate or market price of a professional caregiver [29]. This approach allows the division of informal care into several tasks and thus to value informal care time with different average wages which can be based on the hourly rates for nurse's aides, cleaners, book-keepers and social workers [30].

These two methods are the mainly used [31, 32], but others methods as the well-being valuation (WBV) [33], the Contingent Valuation Method (CVM) [34] or the conjoint measurement (CM) [35] are available to value informal care time.

Van den Berg et al. present an alternative valuation method in which the costs of providing informal care is valued in terms of loss of well-being suffered by the informal caregiver. This approach consists in a first step, to estimate the effect of providing informal care and of income on individual's subjective well-being, and in a second time, to estimate the necessary income (compensating variation) to maintain the same level of informal caregiver's well-being after providing an additional hour of informal care. This compensating variation is taken as the monetary value of informal care [33].

The CVM is capable of deriving the net value per hour of informal caregiving from the perspective of the informal caregiver [34]. CVM is based on the work of Hicks, who developed measures of losses and keeping utility constant [36]. This method is sensitive to the real individual's preferences [34].

The CM method (or conjoint analysis), is a method for the analysis of respondent's preferences over a set of multi-attribute alternatives [35]. The situation differs according to some dimensions called attributes. If the price or cost is included as an attribute, it is possible to derive implicit



prices or costs for each of the other dimensions. So a monetary value of the good in question can be derived. Conjoint measurement includes both the informal caregiver's opportunity costs of time and the derived (direct) utility and (direct) disutility of providing care [35].

Moreover, informal care costs can be assessed using its percentage in the total cost (TC) of the disease. Total costs included direct medical costs (e.g. .institution costs, medications, inpatients, visits...), direct non-medical costs (e.g. rehabilitation, home help, transportation) and indirect costs (i.e. productivity losses). Usually, informal care costs are classified as direct non-medical costs if informal caregiver is considered as a proxy of home help or they can be classified as indirect costs if opportunity costs approach is used.

*Statistical analysis.* A comparison between dementia's informal care time and costs was realized. Box plots were performed to measure informal care time and cost's dispersions between dementias. Bivariate analyses were performed to compare informal care time and informal costs between dementias. Student's tests were used to compare samples when the sample distribution was normal and variances were equal. Otherwise, non-parametric tests as Wilcoxon test were used. These tests were performed with STATA 12 software.

### **Literature review**

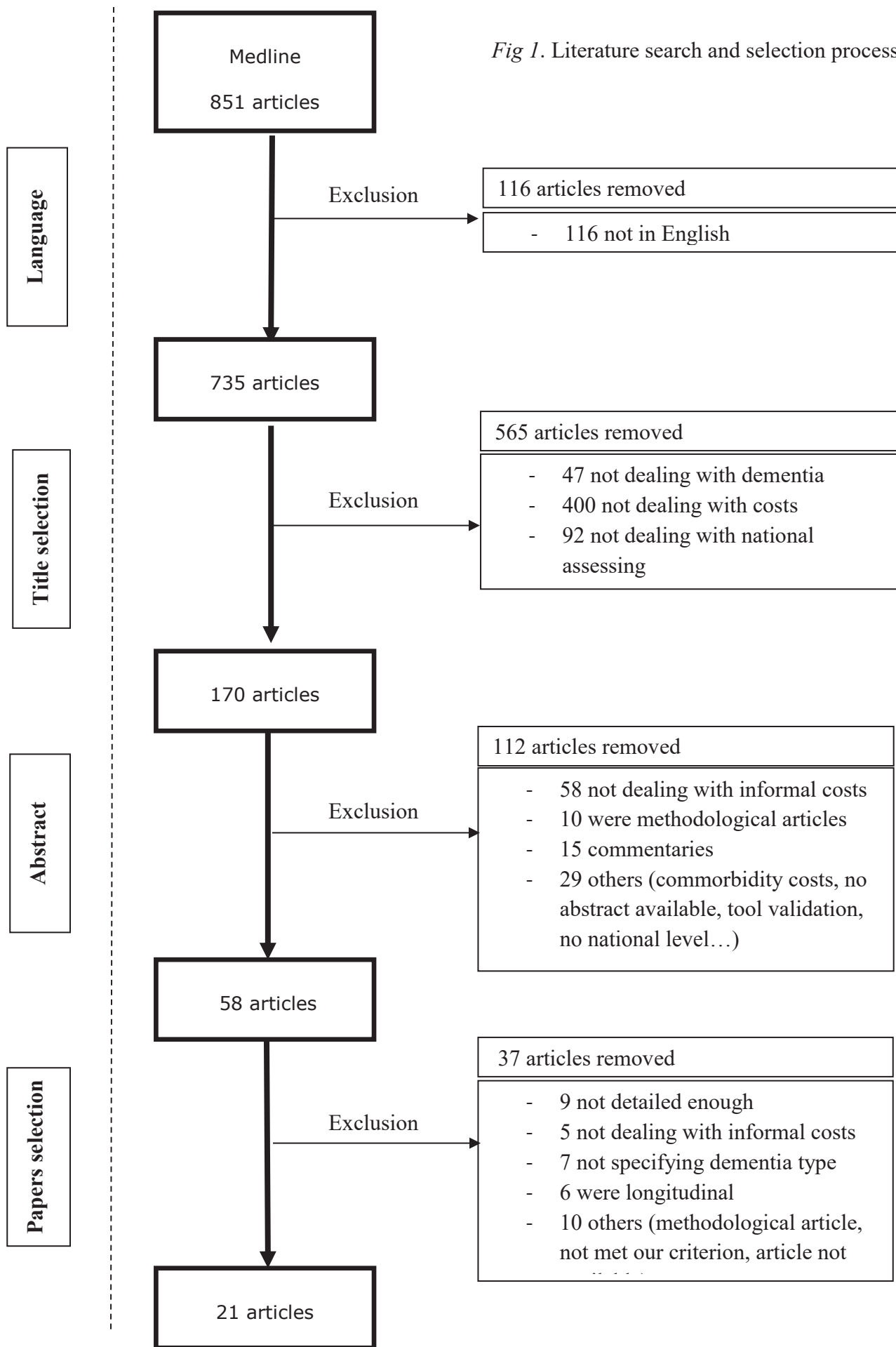
*Study selection.* A bibliographic search was performed on an international medical literature database (Medline). All studies which assessed social economic burden of AD, PD, VD, FTD or DLB were selected. In order to be as exhaustive as possible, five combinations using keywords were employed: ((“Societal costs“ OR “Informal costs” OR “Cost of illness”) AND

“Alzheimer disease”); ((“Societal costs“ OR “Informal costs” OR “Cost of illness”) AND “Parkinson disease”); ((“Societal costs“ OR “Informal costs” OR “Cost of illness”) AND “Vascular dementia”); ((“Societal costs“ OR “Informal costs” OR “Cost of illness”) AND “Fronto-temporal dementia”); ((“Societal costs“ OR “Informal costs” OR “Cost of illness”) AND “Dementia with Lewy Body”). This search provided us 851 papers. We kept the 735 papers written in English language. Among them, we selected articles whose title contained “Alzheimer disease” *or* “Parkinson disease” *or* “Vascular dementia” *or* “Fronto-temporal dementia” *or* “Dementia with Lewy Body” *or* “Dementia” AND “Societal Costs” *or* “Cost of illness” *or* “Costs” (447 papers were removed).

All studies assessing informal time and costs on different dementias at a national level were selected. Ninety-two papers were excluded because they did not assess results at a national level. One hundred and seventy abstracts were first selected and 58 of them underwent a subsequent full paper reading. Among these, 6 papers were removed because they were longitudinal studies and thus analyzed costs and severity evolution and not cost and severity at a given time, so they do not correspond to our objective that was to estimate costs and severity at a given time [37]. Paper selection provided 21 articles. Figure 1 illustrates the literature search, selection process, and presents reasons for excluding studies.

*Study review.* A systematic review was performed. One author (N. Costa) selected abstracts. Six methodologists read the 58 papers retrieved by the search strategy and reviewed the 21 selected papers.

Fig 1. Literature search and selection process



## Results

Twenty one studies met our criteria and their characteristics are summarized in Table 1. Fifteen studies focused on AD, among them, 8 were carried out in Europe [38-45], 4 in North America [46-49], 2 in Asia [50; 51] and 1 in South America [52]. Five studies focused on PD, among them, 3 were carried out in Europe [53-55], 1 in North America [56], 1 in Asia [57]. One study carried out in Europe focused on VD [58]. No studies were retrieved about informal costs and time of FTD and DLB. In 19 studies, sample size varied from 42 to 948 [38-45, 47-57] and two studies did not specify the number of patient included [46, 58]. Studies focused on PD, included patients between 63.60 and 71.77 years [53-57] and studies focused on AD selected patients between 65.95 and 81.50 years [38-46, 49-52]. Study on VD did not specify the average of patients' age [58].

### *Measurement and costing of informal care.*

Three studies used the diary method to gather time spent on informal care [46, 47, 51]. Among them, two studies recorded data through a calendar and caregiver were asked to report time spent by themselves and others caregivers on caregiving tasks and only regarding to Alzheimer disease [46,47]. This data were collected through 12 monthly interviews. Zencir et al. used daily time sheet and asked caregivers to report the time spent on caregiving task on a 15 days period [51].

Sixteen studies used the recall method to gather activity data [38-45, 48-50, 52, 54-57]. Among them, 11 studies used ad hoc questionnaires or adapted questionnaires from another studies [38, 39, 43, 45, 48, 50, 52, 54-57], 3 studies used the RUD [41, 42, 44] and two studies used face to face or telephone interviews [40, 49].

Two studies have not defined the method used to gather time spent on caregiving tasks [53, 58].

The recall period was one week for one study [43], one month for 6 studies [38, 42,

47-50], 3 months for 5 studies [39, 40, 52, 55, 57], 6 months for 2 studies [41, 44] and 12 months for 4 studies [45, 53, 54, 56].

Two studies asked the caregiver about hours spent on caregiving in a typical day [43, 49], 4 studies asked the caregiver about hours spent on caregiving in the last week before the interview [41, 42, 44, 56].

Nine studies used the opportunity cost approach to value informal care time [39, 40, 44, 48, 53-55, 57, 58]. Among them 4 studies valued informal care time as leisure time with the disposable income of the caregiver [54, 55, 57, 58]. Four studies valued informal care time as productivity loss with the GDP per capita, the median salary declared by the caregiver and the hourly wage rate [40, 44, 48, 53]. One study valued informal care time according to the caregiver type [39]. The GDP per capita was used to value time spent by retired caregiver and the global average daily salary in Great Britain to value time spent by working caregiver.

Eight studies used the replacement cost approach to valued informal care time [38, 43, 45, 49-51, 52]. Two studies used the hourly wage rate for housekeeping [38] and for a nurse working at a public hospital [51]. Two studies used the gross wage for a domestic cleaner [45] and the monthly salary [52]. Three studies valued informal care time according to the different tasks performed by the caregiver [43, 49, 50]. One study used the mean hourly wage rate of 4 at home workers as nurse, housekeeping, bookkeeping and outdoor maintenance, to value informal care time [50]. One study used the hourly wage of home health aides to value time spent for ADL and the hourly wage of a homemaker to value the time spent for IADL [49]. Another one valued the time spent on care by the hourly wage of a home health and in home labour services and the time spent on supervision with the live-in employees working 55 hours a week [43].

Three studies used the replacement cost and the opportunity cost approaches to value informal care time [46, 47, 56]. Two

studies used the replacement cost approach as the mean hourly wage rate of 4 at home workers as nurse, housekeeping, bookkeeping and outdoor maintenance, to value informal care time to value time spent by caregiver considered as family and friends and the opportunity cost approach as the mean hourly salary of other visitors than family and friends (e.g. clergy, teachers) [46, 47]. One study used the mean hourly wage rate for formal care declared by the caregiver to value the time spent on caregiving for a patient that use

formal and informal care, and used the mean hourly wage rate of the caregiver to value time spent for a patient that use only informal care [56].

Two studies used the opportunity cost approach as the average hourly salary of the caregiver to value time spent on caregiving by working caregivers, and the contingent valuation or revealed preference analysis to value leisure time lost because of informal care by the retired caregivers [41, 42].

Table 1. Studies characteristics

Studies	Countries	Year	Dementia criteria	Severity criteria	Care setting	Age (mean year)	Sample size	Number of caregiver	Informal care measurement instrument	Activity type	Number of patients using informal care	Follow-up (months)
Rigaud et al. [38]	France	2003	NINCDS-ADRDA	MMSE	Home	80.50	48	> 1	Questionnaire	ADL, IADL, Supervision	NS	6
Souétre et al. [39]	UK	1999	NINCDS-ADRDA	MMSE	Home	79.13	128	1	Questionnaire	NS	NS	NS
Souétre et al. [40]	France	1995	NINCDS-ADRDA	MMSE	Home	65.95	51	1	Questionnaire	NS	NS	3
Jönsson et al. [41]	Europe	2006	NS	MMSE	Home and institution	75.90	204	NS	RUD	ADL, IADL, Supervision	NS	NS
Mesterton et al. [42]	Sweden	2010	NS	MMSE	Home and institution	79.50	233	NS	RUD	ADL, IADL, Supervision	NS	12
Cavallo et al. [43]	Italy	1997	NS	APA	Home	73.60	423	NS	Questionnaire	ADL, IADL, Supervision	NS	NS
Coduras et al. [44]	Spain	2009	NINCDS-ADRDA	CDR	Home and institution	76.70	560	NS	RUD	ADL, IADL, Supervision	NS	NS
<b>AD</b> Batisda et al. [45]	Spain	2006	NS	CDR	Home	75.50	237	>1	Questionnaire	ADL	NS	12
Max et al. [46]	USA	1995	NS	MMSE	Home and institution	78.00	NS	>1	Calendar	ADL, IADL, Supervision	NS	12
Rice et al. [47]	USA	1993	NS	MMSE	Home and institution	NS	187	>1	Calendar	ADL, IADL, Supervision	NS	12
Hux et al. [48]	Canada	1998	NS	MMSE	Home and institution	NS	948	NS	Questionnaire	ADL, IADL, Supervision	NS	6
Leon et al. [49]	USA	1999	NS	MMSE	Home	79.4	150	NS	Questionnaire	ADL, IADL	NS	12
Schneider et al. [50]	Israel	2002	NS	MMSE	Home and institution	[76.40;81.50]	121	>1	Questionnaire	ADL, IADL, Supervision	NS	6
Zencir et al. [51]	Turkey	2005	NS	MMSE	Home	70.50	42	1	Daily Time sheet	ADL	NS	0,5
Allegri et al. [52]	Argentina	2006	NINCDS-ADRDA	MMSE	Home and institution	74.50	100	1	Questionnaire	NS	NS	3
Findley et al. [53]	UK	2010	NS	Hoehn&Yarh	Home and institution	71.70	302	NS	Questionnaire	NS	NS	5
Keränen et al [54]	Finland	2003	NS	Hoehn&Yarh	Home	66.50	258	NS	Questionnaire	NS	36%	12
<b>PD</b> Winter et al. [55]	Czech Republic	2003	NS	NS	Home	63.60	100	NS	Questionnaire	NS	NS	6
Whetten-Goldstein et al. [56]	USA	1997	NS	NS	Home	71.77	168	1	Questionnaire		34%	12
Winter et al. [57]	Russie	2009	UKPDS	Hoehn&Yarh	Home	68.90	100	NS	Questionnaire	NS	42%	6
<b>VD</b> Wimo et al. [58]	Sweden	2003	NS	NS	Home + institution	NS	NS	NS	RUD	ADL, IADL, Supervision	NS	12

&gt;1: several caregiver

AD: Alzheimer disease; PD: Parkinson disease

**Alzheimer disease.**

Among studies focused on AD, 12 [38-40, 43, 45-52] gave informal care time and costs for patients at home (Table 2). Among studies that included only one caregiver, informal care time ranged from 11.59h to 47.60h per week, and annually informal costs ranged from US\$1,364 to US\$10,752 [39, 40, 51, 52]. Informal care time ranged from 39.20h to 80.00h per week among studies that included several caregivers (i.e. >1) [38, 45-47, 50], and the annual informal costs associated ranged from US\$10,700 to US\$34,517. Among studies that did not precise the number of caregiver included, informal care time varied from 35.72h to 139.30h per week, and annual informal costs ranged from US\$7,188 to US\$34,163 [43, 48, 49]. Globally at home, the number of informal care hours was multiplied by 2.5 between mild (mean=23.26h/week) and severe stage (mean= 58.45h/week) and the associated annual informal costs were multiplied by 4, from US\$5,664 to US\$20,029 between mild and severe stage. Informal costs accounted for 2.80% to 84.50% of total costs.

Five studies estimated informal care time and costs for institutionalized patients [46-48, 50, 52] (Table 3). Among the studies that included several caregivers, informal care time ranged from 8.90h to 17.25h per week and annually informal costs ranged from US\$2,485 to US\$5,542 [46, 47, 50]. In the study that included only one caregiver the amount of informal care time was 3.02h per week and the associated informal costs were US\$416 annually [52]. In the study of Hux et al., where the number of caregiver was not defined, the amount of informal care time was 6.30h per week and the associated informal costs were US\$1,985 [48]. Globally in institution, the number of informal care hours was multiplied by 2.20 between mild (mean=4.33h/week) and severe stage (mean=9.49h/week) and the associated annual informal costs were multiplied by 2.10, from US\$2,334 to US\$4,911

annually. Informal costs accounted for 2.80% to 14.60% of total costs.

Five studies estimated informal care time and costs for patients without distinction between home and institution living [41, 42, 44, 48, 52] (Table 4). In the study that included only one caregiver, the amount of informal care time was 13.29h per week and the associated informal costs were US\$1,831 annually [52]. Informal care time ranged from 21.90h per week to 66.50h per week and associated informal costs varied from US\$4,428 to US\$11,251 annually in the four studies that did not specify the number of caregivers [41, 42, 44, 48]. Globally, the number of informal care hours was multiplied by 0.70 between mild (mean=18.53h/week) and severe stage (mean=27.19h/week) and the associated annual informal costs were multiplied by 0.6, from US\$4,483 to US\$7,321 annually. Informal care costs accounted for 9.43% to 52.28% of total costs.

**Parkinson disease.**

Among studies focused on PD, 4 estimated informal care time and costs for patients at home [54-57] (Table 2). Among these, one study included only one caregiver, informal care time was 22.00h per week and associated informal costs were US\$5,386 annually [56]. The other three studies did not specify the number of caregivers involved, and informal care time varied from 10.00h to 21.20h per week, with associated costs ranging from US\$1,563 to US\$3,832 annually [54, 55, 57]. According to studies that estimated precisely informal burden by severity level, the number of informal care hours and costs were 3 times higher in mild stage (hours=10.00/week; costs=US\$1.132) than in severe stage (hours=30.80/week; costs=US\$3,484) [54]. Globally, for patients at home, informal care costs account for 16.00% to 79.50%.

One study estimated informal care time and costs without define the place of living [53] (Table 4). Number of informal time was 33.90h per week, and informal costs

accounted for US\$19,413 annually. Informal care costs accounted for 43.40% of total costs.

***Vascular dementia.***

Informal care time, without distinction of place of living, varied from 32.82h per week for mild stage to 25.27h per week for severe stage [58] (Table 4). Associated for 20.80% of total costs.

informal costs varied from US\$5,782 to US\$7,508 respectively. Globally for all confounded severity level, informal care time was 39.20h per week and informal costs were to US\$8,969 annually. Informal care costs accounted for 20.80% of total cost.



Table 2. Informal time and costs in at home patients

Disease	Study	Unit cost	Mild		Moderate		Moderate to severe		Severe		Total			
			Informal care time	Informal costs	% of TC	Informal care time	Informal costs	% of TC	Informal care time	Informal costs	% of TC	Informal care time	Informal costs	% of TC
AD	Rigaud et al. [38]	7.84	7.08	2,666	33.50	28.42	10,696	53.00	120.00	45,225	67.00	39.20	14,743	51.00
	Souèire et al. [39]	4.71	34.05	7,698	74.20	44.54	10,070	62.70	64.11	14,493	68.00	47.60	10,752	67.50
	Souèire et al. [40]	1.75				26.60	2,108	41.00	31.50	2,768	33.00	29.05	2,438	38.80
	Cavallo et al. [43]	6.70										139.30	44,736	84.50
	Batista et al. [45]	7.24	56.00	13,676	71.40	77.00	24,973	76.20	84.00	42,817	98.60	80.00	27,751	76.80
	Max et al. [46]	10.05				66.15	31,937	NS	75.43	36,389	NS	71.50	34,517	NS
	Rice et al. [47]	9.99				66.60	31,937	80.70	75.88	36,389	69.10	71.25	34,163	73.30
	Hux et al. [48]	4.20	22.05	7,248	NS	43.23	14,220	NS	46.75	15,372	NS	37.34	12,280	NS
	Leon et al. [49]	6.25	31.33	9,384	62.90	40.80	12,228	63.40	49.60	14,868	57.50	38.42	11,520	NS
	Schneider et al. [50]	3.30										67.50	10,700	60.30
PD	Zencir et al. [51]	2.60	1.22	145	8.20	12.47	1,468	38.20	21.07	2,480	50.30	11.59	1,364	39.00
	Allegri et al. [52]	2.87	24.40	3,361	NS	39.50	5,441	NS	43.80	6,033	NS	35.90	4,940	2.80
	Keränen et al. [54]	2.36	10.00	1,132	NS				30.80	3,484	NS	21.20	2,395	16.00
	Winter et al. [55]	3.25										10.00	1,563	23.70
	Whetten-Goldstein et al. [56]	5.10										22.00	5,386	79.50
	Winter et al. [57]	7.99										10.00	3,832	27.90

NS: Not specified; % of TC: percentage of total costs; unit costs: valuation of one hour of informal caregiving

All costs are in 2012 USD; Informal care time: per week; Informal costs: per year; unit cost: unit cost of one hour of informal care

AD: Alzheimer disease; PD: Parkinson disease



Table 3. Informal time and costs in institutionalized patients

Disease	Study	Unit cost	Mild			Moderate			Moderate to severe			Severe			Total		
			Informal care time	Informal costs	% of TC	Informal care time	Informal costs	% of TC	Informal care time	Informal costs	% of TC	Informal care time	Informal costs	% of TC	Informal care time	Informal costs	% of TC
	Max et al. [46]	12.82			NS	4.70	2,901	NS	9.30	5,728	NS	9.00	5,542	NS			
	Rice et al. [47]	12.97			6.00	4.66	2,901		9.20	5,728	11.00	8.90	5,542	11.60			
AD	Hux et al. [48]	6.50			NS	3.62	1,200	NS	4.52	1,488	NS	6.30	1,985	NS			
	Schneider et al. [50]	3.00										17.25	2,485	14.60			
	Allegri et al. [52]	2.87										3.02	416	2.80			

NS: Not specified; % of TC: percentage of total costs; unit costs: valuation of one hour of informal caregiving

All costs are in 2012 USD; Informal care time: per week; Informal costs: per year; unit cost: unit cost of one hour of informal care

AD: Alzheimer disease; PD: Parkinson disease

Table 4. Informal time and costs without setting distinction

Disease	Study	Unit cost	Mild			Moderate			Moderate to severe			Severe			Total		
			Informal care time	Informal costs	% of TC	Informal care time	Informal costs	% of TC	Informal care time	Informal costs	% of TC	Informal care time	Informal costs	% of TC	Informal care time	Informal costs	% of TC
	Jönsson et al. [41]	4.57	13.92	2,694	30.80	26.57	5,954	44.90	44.98	9,611	29.40	49.80	11,085	20.50	30.24	6,635	26.70
	Mesterton et al. [42]	6.60	10.30	3,104	13.20	14.20	5,871	10.30				20.20	4,218	5.90	13.97	4,428	9.40
AD	Coduras et al. [44]	3.94													66.55	11,251	52.30
	Hux et al. [48]	6.83	22.10	7,248	76.70	26.40	8,652	53.90	24.08	7,896	30.70	15.12	4,956	13.50	21.90	7,182	32.60
	Allegri et al. [52]	2.87	13.50	1,860	35.20	14.88	2,050	30.90				11.50	1,584	14.10	13.29	1,831	23.70
PD	Findley et al. [53]	18.53													33.90	19,413	43.40
VD	Wimo et al. [58]	4.77	32.82	7,508	17.60	47.57	10,882	26.30				25.27	5,782	12.30	39.20	8,969	20.80

NS: Not specified; % of TC: percentage of total costs; unit costs: valuation of one hour of informal caregiving

All costs are in 2012 USD; Informal care time: per week; Informal costs: per year; unit cost: unit cost of one hour of informal care

AD: Alzheimer disease; PD: Parkinson disease; VD: Vascular dementia

### Comparison of informal care time and Costs between dementia

For patients at home.

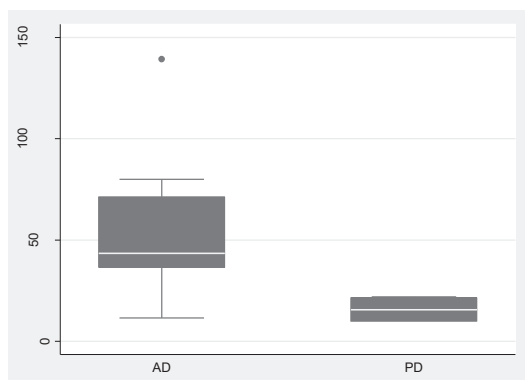


Figure 2. Time spent by caregiver (hours/ per week) in AD and PD

For patients at home, informal care time varied from 11.59h per week to 80.00h per week for AD and varied from 10.00h per week to 22.00h per week for PD (Figure 2). Mean informal care time were 55.73 $\pm$ 33.34h per/week for AD and 15.80 $\pm$ 6.70h per week for PD ( $p=0.0076$ ).

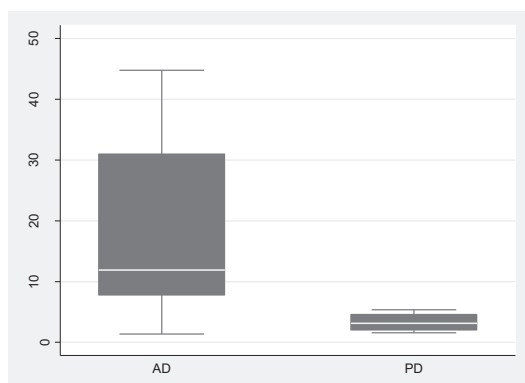


Figure 3. Informal costs (US\$) in AD and PD

For patients at home, informal costs varied from US\$1,364 to US\$44,736 in AD patients and varied from US\$1,563 to US\$5,386 annually in PD patients (Figure 3). Annual mean informal costs were US\$17,492 $\pm$ 14,211 for AD and US\$3,284 $\pm$ 1,680 for PD patients ( $p=0.0393$ ).

Without distinction of place of living. As only one study for PD and one for VD were available, no comparison between informal care time and costs was allowed [51, 56]. However, mean informal care time was 29.19h/per week in AD, 33.90h per week in PD and 39.20h per week in VD. The associated costs were US\$6,265, US\$19,413 and US\$8,969 respectively

### Discussion

We observed results about informal care time and costs only for AD and PD. Globally, informal care time and costs represent a greater burden in AD than in PD (55.73h/week vs. 15.80h/week respectively and US\$17,492 vs. US\$3,284 respectively). In this review, we were unable to compare informal care time and costs between all different major dementias because of the lack of data in VD, FTD and DLB.

Informal care time and costs varied widely. Commenting on these quantitative results is problematic because significantly different approaches have been adopted to estimate informal costs. Informal caregiving time can be different depending on the number of caregiver involved, and according to activities type included in the studies. In this review, ten studies included several activities type as ADL, IADL and supervision while three included only time spent on ADL/IADL and underestimate informal care hours. The difficulty lies also on the measurement of “joint production” which is a concept introduced by Juster and Stafford, and which consists on combine informal care with non-market activities at the same time (household activities e.g. take advantage of shopping for the patient and for itself at same time) [22]. On the other hand, it seems to be harder to combine informal care with paid job because employee must be in his/her workplace [59]. To facilitate this measure, when filling in the questionnaire, respondents have to take into account joint

production ie the possibility to record simultaneous activities [24].

Another problem that is specific to the measurement of informal care is the separation between “normal housework that somebody does anyway and “additional housework” that is due to the care demands of the care recipients [24].

In addition, all studies considered only the number of hours of informal care, they omitted an important dimension which is the timing of care throughout the day and the fluctuations associated. Indeed, the fluctuations increase at specific moments like mealtimes and bedtime. This consideration introduce the notion of “Time-bound” which is interested in distinguishing the tasks shiftable over the time – like household and organisation - and the tasks non-shiftable by nature –like personal care, eating, taking medications. The non-shiftable activities might involve an additional source of opportunity costs because it must be provided at specific moments or times of the day. This account shows the importance of confronting the number of care hours with the type of informal care provided [59].

To value informal care time, if the opportunity cost approach is used, modifications of informal caregiving activities natures will not be taken into account. These changes can be considered if the replacement cost approach is used. A different hourly wage rate can be used according to activities performed by the caregiver. For example, time spent by caregiver on ADL tasks can be valued with the wage of home health aides, and time spent on IADL tasks can be valued with the wage of a homemaker [60]. Moreover, opportunity cost approach underestimates women, elderly and minorities times who suffer from discrimination in the labour market, in these cases informal care time will be valued with leisure time which is a percentage of work time (usually between 25 to 33%) [61]. In fact, both methods present limitations. The cost opportunity means giving different values for similar

activities depending on who does the work and the cost replacement means the existence of a perfect replacement specialist on the market. Even if the opportunity cost and the replacement cost approaches are rather insensitive to the heterogeneity and dynamics of informal care, they are the more commonly used because of its simplicity of implementation. In others methods as WB, CM or CVM, the well-being of the informal caregiver have to be assessed and this information is complicated, long and expensive to collect in studies [34].

Even if the same approach was used, the hourly wage rate used to value informal time varies widely according to studies. In this review, the hourly wage of informal caregiver varied from \$4.10 to \$19.18 [39, 40, 44, 48, 53-55, 57, 58] if the opportunity cost approach was used and \$2.6 to \$12.12[38, 43, 45, 47, 49-52] if the replacement costs was used.

The different dementias described here have different causes. They affect different parts of the brain, which causes a different proportion of functional and cognitive impairment. This explains the different need for informal care in different dementias and thus different informal costs between AD and PD.

No papers were available about informal care time and costs for PD or VD patients in institution. Nevertheless, time spent on informal caregiving for AD patients were higher at home than in institution. If the place of living is not specified, time spent on informal caregiving and associated costs will be overestimated if only at home patients are included and underestimated if only institutionalized patients are taken into account.

We hypothesized that informal caregiver spent 48 weeks per year and 7 days per week on informal caregiving. We need this information to compare different unit costs and time spent per week on informal caregiving to show results on informal care costs and time in different age-related dementia. This is a strong assumption, but

no article was available on the time spent per year on informal caregiving tasks. We took 48 weeks per year because, we assume that caregiver could work and have only one month of holidays, so they would work 11 month per year [62]. During these “holidays” informal caregivers can rely on respite structures, other informal or formal caregivers. We took seven days a week because even if employees work 5 or 6 days a week, we considered that informal caregiver can't let his related alone during the week-end. We are aware that informal care time is different between severity stage, so for the mild stage maybe we overestimate informal care time and for the moderate and severe stages we underestimate informal caregiving time [63].

In the study of Van den Berg et al., with the diary method, informal caregivers report that on 9.11h per day of informal care they spent 3.42h per day for ADL tasks [24]. Based on these results, we can estimate that more than 1/3 of caregiver's time is devoted to tasks like ADL. Being by nature non-shiftable, these activities are more stringent for caregivers with employment. If the formal care covers these kind of activities, which represent third of the hours of informal care, this would reduce the burden on informal caregivers and could allow the decrease of early institutionalization [4, 5]. This issue could lead on the one hand to an increase on employment opportunity in personal assistance area and on the other hand to an increase on labour market participation of informal caregivers [59].

Most of the studies reviewed here took a follow-up period that did not exceed one year. The one year follow-up period is short to assess chronic diseases costs that have an impact more heavily on society as far as the physical or psychological disabilities progress. However, data collection over a long period is difficult so the use of models may compensate this difficulty.

There is a lack of specific criteria to diagnose each dementia described here. Indeed, specific diagnosis criteria are well defined for AD and PD [8, 9, 16, 17], this is not necessarily the case for the others dementias [64]. This would explain the difficulty to build studies on specific dementia that are difficult to diagnosis with diagnostic criteria that we currently have.

In this paper, we focused on objective burden (in relation with the time spent on informal caregiving). It is interesting to note that there is a distinction between objective and subjective burden [65]. The last one refers to different impacts: physical, psychological, emotional (etc...). Mental illnesses, like dementia, are particularly impacted by subjective burden. The study of Hastrup et al. has been shown, using Caregiver Strain Index which mental illnesses are associated with a higher burden compared with somatic diseases. The subjective burden is impacted by the objective burden. Indeed, the number of hours per week spent on informal caregiving had a statistically significant impact on the subjective burden of caregiver. More the number of informal care hours increase, more the subjective burden is important. Beyond 50 hours per week, subjective burden is greatly increasing [65]. In this review of literature, we didn't focus to this type of information. However, informal care provides to caregivers positives aspects [66].

For all these reasons, the results seem difficult to generalize and then limit the scope for international comparison. Economic results are difficult to compare on account of monetary issues, such as fluctuating exchange rates and different purchasing powers of currencies. Domestic characteristics also affect resources consumption and unit costs, including differences in clinical practice and health care system framework.

In our review, only transversal studies were included. This analysis of informal care time and costs could be completed by

widely analysis including all kind of studies (i.e. longitudinal, cost-effectiveness, cost-utility).

Despite its limitations, this article has the merit of showing that informal care time and costs are insufficiently considered although they play an important role in economic burden to society and families.

### Conclusion

Although PD informal care time and costs are lower than AD informal care time and costs, both dementias represent a

significant economic burden to society. The preoccupation of economists on the burden of the disease joined the policies and caregivers preoccupations. This collective awareness can be a basis for decision making. An effort should be made by the scientific community to estimate the economic burden of informal care in different dementias. This would provide information to allow a better decision-making about public health priorities in dementias.

### Bibliography

1. **Alzheimer's Association Report.** *Alzheimer's disease facts and figures.* 2010.
2. **Langa KM, Chernew ME, Kabeto MU, Herzog AR, Ofstedal MB, Willis RJ, Wallace RB, Mucha LM, Straus WL, Fendrick AM.** National Estimates of the Quantity and Cost of Informal Caregiving for the Elderly with Dementia. *J Gen Intern Med*; 2001, 16(11):770-778.
3. **Van den Berg B, Brouwer WBF, Koopmanschap MA.** The economic value of informal care: an overview of methods and applications. *European Journal of Health Economics*; 2004, 5:36-45.
4. **Verbeek H, Meyer G, Leino-Kilpi H, Zabalegui A, Hallberg IR, Saks K, Soto ME, Challis D, Sauerland D, Hamers JP.** RightTimePlaceCare Consortium. A European study investigating patterns of transition from home care towards institutional dementia care: the protocol of a RightTimePlaceCare study. *BMC Public Health*; 2012, 23:12-68.
5. **Hébert R, Dubois MF, Wolfson C, Chambers L, Cohen C.** Factors associated with long-term institutionalization of older people with dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*; 2001, 56(11):693-9.
6. **Alzheimer's Disease International.** *World Alzheimer Report 2010: The Global Economic Impact of Dementia.* 2011.
7. **Mauskopf J, Mucha L.** A review of the methods used to estimate the cost of Alzheimer's disease in the United States. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*; 2011, 26(4):298-309.
8. **McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM.** Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*; 1984, 34(7):939-44.
9. **Gibb and Lees.** *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnosis Criteria.* 1988.
10. **Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al.** Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*; 1993, 43(2):250-60.
11. **McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK et al.** Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*; 1996, 47(5):1113-24.



12. **The lund and manchester groups.** Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994, 57(4):416–418.
13. **Quentin W, Riedel-Heller S, Lupp M, Rudolph A, König HH:** Cost of illness studies of dementia: a systematic review focusing on stage dependency of costs. *Acta Psyciatra Scandinavia;*2010, 121:243-259.
14. **Mauskopf J, Racketa J, Sherrill E.** Alzheimer's disease: the strength of association of costs with different measures of disease severity. *The journal of nutrition, health & aging;*2010, 14(8):655-63.
15. **Herman N, Tam DY, Balshaw R, Sambrook R, Lesnikova N, Lanctôt KL.** Canadian Outcomes Study in Dementia [COSID] Investigators, The relation between disease severity and cost of caring for patients with Alzheimer disease in Canada. *Canadian Journal Psychiatr;* 2010, 55(12):768-75.
16. **Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF.** Population-based norms for the mini-mental state examination by age and educational level. *JAM;* 1993, 269:2386-91.
17. **Hoehn MM, Yarh MD.** Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology;* 1967, 17:427.
18. **Small GW, McDonnell DD, Brooks RL, Papadopoulos G.** The impact of symptom severity on the cost of Alzheimer disease. *Journal American Geriatric society;* 2002, 50(2):321-7.
19. **Zhu CW, Scarmeas N, Torgan R, Albert M, Brandt J, Blacker D, Sano M, Stern Y.** Longitudinal study of effects on patient characteristics on direct costs in Alzheimer disease. *Neurology;* 2006, 67(6):998-1005.
20. **Érsek K, Kovács T, Wimo A, Kárpati K, Brodszky V, Péntek M, Jönsson L, Gustavsson A, McDaid D, Kenigsberg PA, Valtonen H, Gulácsi L.** Costs of dementia in Hungary. *J Nutr Health Aging;* 2010, 14(8):633-9.
21. **O'Shea E, O'Reilly S.** The economic and social cost of dementia in Ireland. *Int J Geriatr Psychiatry;* 2000, 15(3):208-18.
22. **Juster FT, Stafford FP.** The allocation of time: empirical findings, behavioral models, and problems of measurement. *J econ Lit;* 1991; XXIX:457-522.
23. **Robinson JP.** The validity and reliability of diaries versus alternative time use measures. In *Time, Goods, and Well-being.* Juster FT, Stafford FP(eds). Institute for social research The university of Michigan: Ann Arbor, 1985.
24. **Van den Berg B, Spauwen P.** Measurement of informal care: An empirical study into the reliable measurement of time spent on informal caregiving. *Health economics;* 2006, 15:447-460.
25. **Clipp EC, Moore MJ.** Caregiver time use: an outcome measure in clinical trial research on Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Ther;* 1995, 58(2):228-236.
26. **Davis KL, Marin DB, Kane R et al.** The caregiver Activity Survey (CAS): development and validation of a new measure for caregivers of persons with Alzheimer's disease. *Int Geriatr Psychiatry;* 1997, 12(10):978-988.
27. **Wimo A, Jonsson L, Zbrozek A.** The Resource Utilization in Dementia (RUD) instrument is valid for assessing informal care time in community-living patients with dementia. *J Nutr Health Aging;* 2010, 14(8):685-90.
28. **O'shea E.** *The costs of caring for people with dementia and related cognitive impairment.* s.l. : National Council on ageing and older People, 2000. Report 60.
29. **Van der Berg B, Brouwer W, Van Exel J, Koopmanschap M, Van den Bos GAM, Rutten F.** Economic valuation of informal care: Lessons from the application of the opportunity costs and proxy goods methods. *Social science and medicine;* 2006, 62:835-845.
30. **Harrow BS, Tennstedt SL, McKinlay JB.** How costly is it to care for disabled elders in a community setting? *Gerontologist;* 1995, 35(6):803-13.
31. **Posnett J, Jan S.** Indirect cost in economic evaluation: the opportunity cost of unpaid inputs. *Health Economics;* 1996, 5:13-23.

32. **Koopmanschap MA, Van Exel JN, Van den Berg B and Brouwer WB.** An overview of methods and application to value informal care in economic evaluation of healthcare. *2008, 26(4):269-280.*
33. **Van den Berg B, Ferrer i Carbonell A.** Monetary valuation of informal care: the Well Being Valuation method. *Health economics;* 2007, 16:1227-1244.
34. **Van den Berg B, Brouwer W, van Exel J, Koopmanschap M.** Economic valuation of informal care: the contingent valuation method applied to informal caregiving. *Health Econ;* 2005, 14(2):169-83.
35. **Van den Berg B, Al M, Brouwer W, van Exel J, Koopmanschap M.** Economic valuation of informal care: the conjoint measurement method applied to informal caregiving. *Social Science & Medicine;* 2005, 61(6):1342-1355.
36. **Hicks JR.** The foundations of welfare economics. *The Econ J;* 1939, 49(196):696–712.
37. **Zay N.** Dictionnaire-manuel de gérontologie sociale, Quebec, presse de l'université Laval, 1981, 769 p, ISBN: 276376925X.
38. **Rigaud AS, Fagnani F, Bayle C, Latour F, Traykov L, Forette F.** Patient with Alzheimer's disease living at home in France: costs and consequences of the disease. *Journal of geriatric psycjiatry and neurology;* 2003, 16:X.
39. **Souêtre E, Thwaites RAM, Yeardley HL.** Economic impact of Alzheimer's disease in the United Kingdom: costs of care and disease severity for non institutionalised patients with Alzheimer's disease. *British journal of psychiatry;* 1999, 174:51-55.
40. **Souêtre EJ, Qing W, Vigoureux I, Dartigues JF, Lozet H, Lacomblez L, Derouesn  C.** Economic analysis of Alzheimer disease outpatient: impact of symptom severity. *International psychogeriatrics.* 1995, 7, 1.
41. **Jönsson L, Jönhagen ME, Kilander L, Soininen H, Hallikainen M, Waldemar G, Nygaard A, Andreasen N, Winblad B, Wimo A.** Determinants of costs of care for patients with Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry;* 2006, 21:449-459.
42. **Mesterton J, Wimo A, By A, Langworth S, Winblad B, Jönsson L.** Cross sectional observational study on the societal costs of Alzheimer's disease. *Current Alzheimer research;* 2010, 7:358-367.
43. **Cavallo MC, Fattore G.** The Economic and social burden of Alzheimer Disease on families in the Lombardy Region of Italy. *Alzheimer disease and associated disorders;* 1997, 11(4):184-190.
44. **Coduras A, Rabasa I, Frank A, Bermejo-pareja F, Lopez-Pousa S, Lopez-Arrieta JM, Del-llano J, Leon T, Rejes J.** Prospective one year cost of illness study in a cohort of patients with dementia of Alzheimer's disease type in spain: the ECO study. *Journal of Alzheimer's disease;* 2010, 19:601-615.
45. **Batisda JL, Serrano-Aguilar PS, Perestelo-Perez L, Olivia-Moreno J.** Social Economics costs and quality of life of Alzheimer disease in the canary Islands, Spain. *Neurology;* 2006, 67:2186-2191.
46. **Max W, Webber P, Fox P.** Alzheimer's disease: the unpaid burden of caring. *Journal of aging and health.* 1995, 7(2), 179-199.
47. **Rice D, Fox P, Max W, Webber P, Lindeman D, Hauck W, Segura E.** The Economic burden of Alzheimer's disease care. *Health affairs;* 1993, 12(2):164-176.
48. **Hux M, O'Brien B, Iskedjian M, Pharm B, Goeree R, Gagnon M, Gauthier S.** Relation between severity of Alzheimer's disease and costs of caring. *Canadian medical association;* 1998, 159(5):457-465.
49. **Leon J, Neumann P.** The cost of Alzheimer's disease in managed care: a cross-sectional study. *The american journal of managed care;* 1999, 5(7):867-877.
50. **Schnaider Beeri M, Werner P, Adar Z, Davidson M, Noy S.** Economic cost of Alzheimer Disease in Israel. *Alzheimer disease and associated disorders;* 2002, 16(2):73-80.

51. **Zencir M, Kuzu N, Beser G, Ergin A, Catak B, Sahiner T.** Cost of Alzheimer's disease in a developing country setting. *International journal of geriatric psychiatry*; 2005, 20:616-622.
52. **Allegrì R, Butman J, Arizaga R, Machincki G, Serrano C, Taragano F, Sarasola D, Lon L.** Economic impact of dementia in developing countries: an evaluation of Alzheimer-type dementia in Argentina. *International psychogeriatrics*; 2007, 19(4):705-718.
53. **Findley L, Wood E, Lowin J, Roeder C, Bergman A, Schifflers M.** The economic burden of advanced Parkinson's disease: an analysis of a UK patient dataset. *Journal of Medical Economics*; 2011, 14(1):130-139.
54. **Keränen T, Kaakkola S, Sotaniemi K, Lauluumaa V, Haapaniemi T, Jolma T, Kola H, Ylikoski A, Satomaa O, Kovanen J, Taimela E, Haapaniemi H, Turunen H, Takala A .** Economic burden and quality of life impairment increase with severity of PD. *Parkinsonism & Related Disorders*; 2003, 9:163-168.
55. **Winter Y, Campenhausen S, Brozova H, Skoupa J, Reese J, Bötzel K, Eggert K, Oertel W, Dodel R, Ruzicka E.** Costs of Parkinson's disease in Eastern Europe: A Czech cohort study. *Parkinsonism & Related Disorders*; 2009, 16(1):51-56.
56. **Whetten-Goldstein K, Sloan F, Kulas E, Cutson T, Schenkman M.** The Burden of Parkinson's Disease on society, Family, and the Individual. *Journal of the American Geriatrics Society*; 1997, 45:844-849.
57. **Winter Y, Campenhausen S, Popov G, Reese J, Klotsche J, Bötzel K, Gusev E, Oertel W, Dodel R, Guekht A.** Costs of Illness in a Russian Cohort of Patients with Parkinson's Disease. *Pharmacoeconomics*; 2009, 27:571-584.
58. **Wimo A, Winblad B.** Societal burden and economics of Vascular Dementia: Preliminary results from a Swedish-population-based study. *International psychogeriatrics*; 2003, 15(1):251-256.
59. **Hassink W., Van den Berg B.** Time-bound opportunity costs of informal care: Consequences for access to professional care, caregiver support, and labour supply estimates. *Social Science & Medicine*; 2011, 73(10):1508-1516.
60. **Leon J, Cheng CK, Neumann PJ.** Alzheimer's disease care: costs and potential savings. *Health Aff.*; 1998, 17(6):206-16.
61. **Segel JE.** Cost-of-Illness studies-A primer. *RTI -UNC Center of Excellence in Health Promotion Economics*; 2006, 1-39.
62. **Rebecca Ray and John Schmitt.** No-vacation Nation: a comparison of leave and holiday in OECD countries. *European Economic and Employment Policy Brief*; 2007, 3:24.
63. **Bakker C, de Vugt ME, Van Vliet D, Verhey FR, Pijnenburg YA, Vernooij-Dassen MJ, Koopmans RT.** The Use of Formal and Informal Care in Early Onset Dementia: Results From the NeedYD Study. *Am J Geriatr Psychiatry* ; 2012, Apr 4.
64. **Hachinski V.** Shifts in Thinking About Dementia . *JAMA*; 2008, 300(18):2172-3.
65. **Hastrup H., Van den Berg B., Gyrd-Hansen D.** Do informal caregivers in mental illness feel more burdened? A comparative study of mental versus somatic illnesses. *Scandinavian Journal of Public Health*; 2011, 39:598-607.
66. **Szmukler G.** From family 'burden' to caregiving; *Psychiatric Bull*; 1996, 20:449-451.



## **VIII. ÉVALUATION DES CONSEQUENCES MEDICALES ET ECONOMIQUE DE DIFFERENTES STRATEGIES DE PREVENTION DU DECLIN COGNITIF DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER**

Ce travail s'inscrit dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) qui se nomme Eco-MAPT. Il constitue une étude ancillaire d'un projet plus global appelé, Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT). L'étude MAPT, promue par le CHU de Toulouse et coordonnée par Bruno Vellas, a pour objectif de déterminer si la mise en place de plusieurs mesures préventives peut protéger contre le déclin de la mémoire chez des personnes de 70 ans et plus. Les mesures préventives testées sont :

- la prise quotidienne d'un traitement à base d'acides gras oméga-3,
- la pratique d'exercices de stimulation de la mémoire, d'activités physiques associées à des recommandations nutritionnelles (« intervention multidomaine »),
- ou l'association des deux mesures précédentes.

Mille six cent quatre-vingt patients ont été inclus dans l'étude en février 2012. La période de suivi était de 3 ans. Les résultats présentés dans cette thèse sont des résultats intermédiaires. Seuls 390 patients avaient terminés le suivi à 3 ans. Huit cent quatre-vingt-neuf patients avaient terminés le suivi à deux ans et la saisie de toutes les visites de suivi (i.e. de 0 à 24 mois) avait été réalisée sur 445 patients. Le contrôle qualité n'avait pas été effectué sur les données concernant les traitements médicamenteux. Les coûts relatifs à ces traitements n'ont pas pu être intégrés à l'analyse intermédiaire. Seules les données concernant le groupe ayant bénéficié de l'intervention multidomaine (i.e. groupe IM) et le groupe n'ayant pas bénéficié de cette intervention (i.e. groupe contrôle) ont pu être analysées. La levée de l'aveugle concernant les données relatives à la supplémentation en oméga-3 n'a été autorisée qu'à l'issue des 3 ans de suivi par le laboratoire qui a fourni les capsules. Que ce soit dans le

groupe IM ou dans le groupe contrôle, les patients sont donc susceptibles de bénéficier ou non de la supplémentation en oméga-3.

## VIII.1. INTRODUCTION

La MA est une maladie neurodégénérative et évolutive qui suit plusieurs stades : léger, modéré, sévère. En 2008, le concept de fragilité qui pourrait constituer la première étape du vieillissement pathologique et favoriser l'apparition de démence a été reconnu comme étant « un état de vulnérabilité consécutif à une diminution des réserves fonctionnelles des multiples systèmes composant l'organisme » (161) (162).

Du fait de ces caractéristiques épidémiologiques et de sa prise en charge sanitaire et médico-sociale lourde et coûteuse, la MA représente un fardeau socio-économique pour nos sociétés. Vingt-cinq millions de personnes dans le monde sont atteints de MA et les dépenses engagées pour la prise en charge de cette pathologie étaient de 604 milliards de \$ en 2010 (351).

Des traitements médicamenteux sont disponibles pour ralentir l'évolution de la maladie, comme les anticholinestérasiques préconisés aux stades légers et modérés et les anti-glutamates préconisés pour le stade sévère (207). Malheureusement, aucun traitement curatif n'est disponible à ce jour.

Parallèlement à la recherche médicamenteuse, plusieurs facteurs protecteurs ont été identifiés comme étant potentiellement protecteur de la MA : les oméga-3, la nutrition, l'activité physique et la stimulation cognitive (235) (236) (245) (259) (261) (262). Ces facteurs pourraient constituer une base de prévention orientée vers les personnes âgées fragiles qui sont plus à risque de développer une MA que la population générale (163) (164). Le terme actuellement employé dans la littérature scientifique pour qualifier l'ensemble des activités stimulantes, aussi bien cognitives que sociales ou physiques, est celui de lifestyle (style de vie). Il existe des arguments épidémiologiques en faveur d'un rôle protecteur de chacun de ces

facteurs pris isolément. On peut faire l'hypothèse que l'exposition cumulée à l'ensemble de ces facteurs potentialisera le rôle protecteur de ceux-ci.

L'intérêt de la mise en place d'une intervention multidomaine a d'ores et déjà été testé dans la prise en charge des pathologies cardiovasculaires. Fortmann et al. ont démontré qu'un programme d'éducation multidomaine avait un impact sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire dans le cadre du Stanford Five-City project (352).

Jusqu'alors, la plupart des recherches menées sur la MA se sont focalisées sur les traitements secondaires et tertiaires. Grâce à la découverte de facteurs de risques potentiellement modifiables, l'intérêt pour la prévention orientée vers les personnes âgées fragiles s'est renforcé. Toutefois, l'efficacité de tels facteurs ne peut être démontrée qu'au moyen d'études interventionnelles randomisées de grande envergure.

Notre hypothèse est que la supplémentation en oméga-3 et/ ou l'intervention multidomaine isolée et/ou l'association de ces deux stratégies permettra de ralentir l'apparition de la MA, à un niveau de coûts acceptables, en comparaison à la prise en charge traditionnelle (suivi médical classique).

## **VIII.2. OBJECTIFS DE L'ETUDE**

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer et d'analyser le ratio coût-efficacité de quatre stratégies interventionnelles sur le déclin des fonctions cognitives :

- la supplémentation isolée en acides gras omega-3 (V0137 CA)
- l'intervention «multidomaine» isolée (nutrition, exercice physique, stimulation cognitive, activités sociales),
- l'association d'une supplémentation en acides gras oméga-3 (V0137 CA) et de l'intervention «multidomaine».
- la prise d'un placebo

Le coût différentiel des stratégies sera comparé à l'efficacité différentielle telle qu'elle est définie dans le critère principal de l'étude MAPT : comparaison entre les 4 groupes du score du rappel libre différé au test de Gröber & Buschke à la visite de fin d'étude à 3 ans.

A terme, une approche de type Markovienne sera réalisée afin de modéliser les conséquences médicales et économiques des quatre approches préventives. Cette modélisation nous permettra de pallier à l'insuffisance des données d'observation et de se projeter sur des périodes de temps plus importantes, fait particulièrement important dans la maladie d'Alzheimer. La modélisation est prévue sur une durée de 5 ans.

Cette étude a également pour objectif d'analyser la répartition des coûts directs médicaux et non médicaux afin de se comparer aux données de la littérature.

### **VIII.3. MATERIEL ET METHODES**

#### **VIII.3.1. Population, lieu et période**

Il s'agit d'une étude multicentrique, contrôlée, randomisée menée dans 13 centres: Toulouse, Montpellier, Bordeaux, Lyon, Nice, Dijon, Tarbes, Castres, Foix, Lavar, Limoges, Montauban, Monaco.

La sélection des patients a été assurée par les Centres Mémoire de Ressources et de Recherches (CM2R) en collaboration avec les médecins traitants participants aux réseaux. Les centres ont été choisis pour leurs capacités de recrutement et de mise en œuvre des interventions testées.

Les patients recrutés devaient répondre aux critères d'inclusion et ne pas satisfaire aux critères d'exclusion afin d'être inclus dans l'étude. Ces critères sont présentés dans le tableau 11.

Les inclusions ont été effectuées de Janvier 2008 à Février 2011. La période de suivi était de 3 ans.

**Tableau 11 Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude MAPT**

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sujets des deux sexes, âgés de 70 ans ou plus,</li> <li>• Sujets présentant au moins un des critères de fragilité suivants :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- une plainte mnésique subjective spontanément exprimée au médecin traitant ou</li> <li>- une incapacité à réaliser une des activités instrumentales de la vie quotidienne ou</li> <li>- une lenteur à la marche définie par une vitesse inférieure ou égale à 0,77 m/s soit 5 secondes pour parcourir 4 mètres,</li> </ul> </li> <li>• Sujets présentant un score au MMSE supérieur ou égal à 24,</li> <li>• Sujets capables de comprendre le protocole, de respecter ses impératifs et de se présenter aux visites de l'étude,</li> <li>• Sujets ayant une disponibilité suffisante pour participer au programme d'intervention multidomaine,</li> <li>• Sujets qui, selon l'avis de l'investigateur, sont susceptibles d'adhérer au traitement pendant l'étude ;</li> <li>• Sujets capables de donner leur consentement éclairé par écrit et acceptant les contraintes de l'étude,</li> <li>• Sujets affiliés à un régime de sécurité sociale.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Critères liés aux pathologies               <ul style="list-style-type: none"> <li>- présence d'une démence ou d'une maladie d'Alzheimer connue (critères DSMIV),</li> <li>- détérioration des fonctions cognitives (MMSE &lt; 24),</li> <li>- dépendance pour au moins une activité de base de la vie quotidienne (ADL&lt;6),</li> <li>- présence de pathologies graves mettant en jeux le pronostic vital à brève échéance, antécédents ou présence de toute pathologie pouvant compromettre la participation du sujet aux séances d'intervention multidomaine : troubles visuels sévères, maladie neurodégénérative évolutive (Parkinson, SLA, SEP), maladie rhumatismale ou orthopédique en attente d'une chirurgie articulaire, maladie respiratoire sévère relevant d'une oxygénothérapie à domicile, cardiopathie sévère incluant les insuffisances cardiaques NYHA classe III et IV, angine de poitrine non contrôlée, insuffisance rénale sévère dialysée.</li> </ul> </li> <li>• Critères liés aux traitements               <ul style="list-style-type: none"> <li>- prise de compléments à base d'omega-3 (en dehors de l'alimentation) au cours des 6 derniers mois et / ou sous omega-3 à l'inclusion.</li> </ul> </li> <li>• Critères liés aux sujets               <ul style="list-style-type: none"> <li>- troubles visuels ou auditifs incompatibles avec la réalisation et / ou l'interprétation des tests neuropsychologiques,</li> <li>- antécédents ou présence de toute pathologie qui, selon l'investigateur, est susceptible d'interférer avec les résultats de l'étude ou d'exposer le sujet à un risque supplémentaire,</li> <li>- sujets sous sauvegarde de justice,</li> <li>- sujets sous tutelle ou curatelle,</li> <li>- sujets admis dans un établissement sanitaire ou social,</li> <li>- participation à une autre étude clinique pendant la durée de celle-ci.</li> </ul> </li> </ul>

Le critère principal d'évaluation a été choisi à partir de l'analyse des données de l'étude 3C : rappel libre au test de Gröber et Buschke (353). Le calcul du nombre de sujets nécessaire était fondé sur une différence entre les groupes de 0,3 écart-type du score de rappel libre au test de Gröber et Buschke au bout de 3 années de traitement. Pour un risque de première espèce corrigé à 0,0125 et une puissance à 80%, il était nécessaire d'inclure 201 sujets par groupe soit 804 sujets pour détecter une différence de 0,3 écart-type. En considérant une perte de 30% de sujets, 1150 patients ont été inclus.

La randomisation était effectuée après vérification des critères d'inclusion et signature du consentement éclairé. Les patients étaient répartis en 4 bras équilibrés par blocs dont la taille a

été définie et conservée par le statisticien. La randomisation a également été stratifiée selon le centre. Le processus de sélection des patients est présenté en annexe 9.

### **VIII.3.2. Traitements à l'étude**

Les traitements à l'étude comprennent un traitement médicamenteux et consiste en l'administration d'oméga-3 sous forme de capsule et la mise en œuvre d'une intervention multidomaine. Ce programme comprend des formations et exercices collectifs et des consultations de prévention.

#### **VIII.3.2.1. Les formations et exercices collectifs**

Les formations et exercices collectifs correspondaient à des séances d'information et de formation (cours théoriques, instructions pratiques) de deux heures et quart en groupe de 10 ou 20 patients.

Le premier mois, 8 cours (Cr1- Cr8) ont été organisés. Ils avaient pour but de dispenser des informations générales sur l'étude et de proposer des cours théoriques, des instructions pratiques et des exercices. Deux cours ont été organisés par semaine. Le deuxième mois, 4 cours (Cr9-Cr12) ont été organisés à raison d'un cours par semaine. Ceux-ci avaient pour but de poursuivre les instructions et exercices collectifs, et de former les participants à l'utilisation d'un calendrier conçu pour la surveillance de l'observance des participants à l'intervention multidomaine. Les cours proposées à partir du troisième mois (Cr13 – Cr35) ont permis d'évaluer l'observance des participants et de favoriser l'adhésion au programme.

### **VIII.3.2.2. Les consultations de prévention**

Les consultations de préventions étaient réalisées par des médecins lors de la visite d'inclusion, de la visite à 12 mois et de la visite à 24 mois. Ces consultations avaient pour objectif de dépister d'éventuels troubles de l'audition, de la vue, des troubles de l'humeur et une anxiété, une malnutrition (MNA-SF), les troubles de la marche et de l'équilibre, la peur de tomber, un mauvais état bucco-dentaire, et de proposer une prise en charge adaptée. Elles ont permis par ailleurs de sensibiliser les sujets au programme d'intervention multidomaine et de s'assurer de leur adhésion.

### **VIII.3.3. Déroulement de l'étude**

Les données de nature médicale et économique, recueillies à chaque visite étaient intégrées au cahier de protocole de l'étude MAPT. Le cahier de recueil des données de nature médicale et économique est présenté en annexe 10.

Les données recueillies lors de la visite d'inclusion nous ont permis de connaître la situation du patient avant l'intervention (i.e. lieu de vie, aide à domicile, transports) et ses antécédents médicaux qui sont regroupés, pour l'analyse des caractéristiques, par chapitre dans la Classification Internationale des Maladies 10<sup>ème</sup> révision (354).

Par la suite, lors des visites de suivi, cinq grandes rubriques ont été reprises à chaque visite qui sont : le lieu de vie, les aides à domiciles, les moyens de transport, le recours aux soins (actes médicaux et paramédicaux, hospitalisations) et les traitements associés.

#### **VIII.3.3.1. Analyse coût-efficacité**

Une analyse de type coût-efficacité a été réalisée. Elle permet d'établir un lien entre les coûts et les conséquences médicales exprimées en termes d'efficacité (score du test de Gröber et

Buschke) de chaque stratégie interventionnelle. La structure du test de Gröber & Buschke est présentée en annexe 6. L'analyse coût-efficacité repose sur l'utilisation de l'ICER. L'évaluation des coûts a pris en compte les dépenses occasionnées par la prise en charge des patients dans chaque groupe ont été comptabilisées sur une durée de 3 ans correspondant à la période de suivi de l'étude Eco-MAPT.

L'efficacité clinique a été déterminée selon le critère de jugement principal de l'étude clinique MAPT comme étant la différence entre les groupes à l'issue de la période de suivi de 3 ans pour le score de rappel libre au test de Gröber et Buschke.

#### VIII.3.3.1.1. Étude des coûts

L'évaluation des coûts a été menée du point de vue du payeur, l'AM. Les coûts ont été recueillis de façon prospective selon l'approche du microcosting. Cette approche consiste à détailler l'ensemble des facteurs de production mis en jeu pour fournir une prestation médicale et d'identifier avec précision les ressources mobilisées en unités physique. Les coûts directs médicaux (hospitalisations, soins ambulatoires) et les coûts directs non-médicaux (transport) ont été inclus dans l'analyse. La valorisation des différents types de coûts est décrite ci-dessous.

- **Coûts des séjours hospitaliers**

Les coûts des séjours hospitaliers ont été valorisés à partir du cadre défini par l'Etude Nationale de Coûts (ENCC). Ils ont été établis sur la base des informations issues du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), les Groupes Homogènes de Malades (GHM) correspondant aux prises en charge hospitalières identifiées en hospitalisation de court séjour et les Groupes Homogènes de Journées (GHJ) en soins de suite



et de réadaptation (SSR). Nous avons fait l'hypothèse qu'aucun patient hospitalisé en soins de longue durée ou en hospitalisation à domicile ne serait inclus dans l'étude.

- **Coûts des soins ambulatoires**

Le tableau 12 présente les différentes sources, tarifs, taux de remboursement et franchise utilisés pour valoriser les quantités de ressources consommées pour les soins ambulatoires. Le coût de chaque item a été calculé en multipliant la quantité consommée par le tarif de base. Le produit sera ensuite multiplié par le taux de remboursement pratiqué par l'AM et la franchise spécifique à chaque item sera ôtée à ce produit. Nous sommes en présence de sujets âgés fragiles. Nous avons donc fait l'hypothèse qu'aucun sujet dans chaque bras n'avait de pathologie inscrite sur la liste des Affections de Longue Durée (ALD). Ainsi, les patients ne bénéficient pas de prise en charge remboursée à 100% par l'AM. Nous avons également fait l'hypothèse que tous les patients avaient déclaré un médecin généraliste comme médecin référent, donc que son parcours de soins s'intégrait dans le parcours de soins coordonné.

Concernant les actes de kinésithérapie, nous avons fait l'hypothèse que les séances de kinésithérapie étaient effectuées dans le but d'une rééducation analytique et globale musculo-articulaire des deux membres inférieurs, de la posture, de l'équilibre et de la coordination et étaient valorisée avec la lettre clef AMK et la cotation 8 (355).

- **Les traitements médicamenteux**

Les traitements médicamenteux ont été valorisés à l'aide des tarifs inscrits sur le dictionnaire VIDAL®, des taux de remboursement pratiqués par l'AM selon la classe de médicaments et de la franchise.

**Tableau 12 Sources des coûts unitaires**

Postes de dépenses	Sources	Lettres clefs	Tarif de base (€)	Taux de remboursement	Franchise (€)
<b>Consultations</b>					
Consultations généraliste	NGAP	C	21	70%	1
Consultations spécialiste	NGAP	CS	23	70%	1
Consultations cardiologue	NGAP	CSC	45,73	70%	1
Consultations neuropsychiatre	NGAP	CNPSY	37	70%	1
<b>Actes médicaux</b>					
Actes d'imagerie	CCAM	ADE/ADI ATM/ADC/	Dépend de l'acte	70%	1
Autres actes médicaux	CCAM	ADA	Dépend de l'acte	70%	1
Actes de biologie	NABM	B	0,27	60%	1
<b>Actes paramédicaux</b>					
Actes infirmiers	NGAP	AMI/AMS	2,40-2,90	60%	0,5
Actes de kinésithérapie	NGAP	AMK/AMC	2,15	60%	0,5
Actes d'orthophonie	NGAP	AMO	2,37	60%	0,5
Actes d'orthoptie	NGAP	AMY	2,38	60%	0,5
<b>Transports</b>					
Ambulance	Ameli	ABA	2,19	65%	2
Véhicule Sanitaire Léger	Ameli	VSL	0,85	65%	2
Taxi	Ameli	TXI	0,85	65%	2
Train	SNCF	-	Dépend du tarif du billet	65%	2
Avion	Air France INSEE/	-	Dépend du tarif du billet	65%	2
<b>Aide à domicile</b>	AMELI VIDAL/	-	9,43 Dépend du médicament	-	-
<b>Traitement médicaux</b>	AMELI	PH		15-100%	0,5

- **Coûts des transports médicaux**

Les coûts des transports ont été valorisés à partir de la distance existant entre le lieu de résidence du patient et son lieu de prise en charge, et le mode de transport utilisé. Le tableau 12, présente les différentes sources, tarifs, taux de remboursement et franchises utilisés pour valoriser les ressources consommées. Le tarif de base indiqué dans le tableau 12 représente le tarif kilométrique. Ce tarif a été additionné aux différents forfaits (forfait de prise en charge et forfait de valorisation des trajets courts).

Nous avons émis l'hypothèse que les trajets effectués en taxi étaient réalisés dans le cadre de taxis conventionnés par l'AM. Comme nous n'avons pas d'information relative au tarif

appliqué par ces taxis, nous avons valorisé les trajets en taxi sur le même tarif de base que les trajets effectués en VSL. Les trajets effectués en train ont été valorisés sur la base du prix du billet de train vendu par la SNCF, pour les trajets supérieurs à 50 km. Nous avons émis l'hypothèse que les trajets inférieurs à 50 km étaient effectués en TER et que le trajet était pris en compte dans l'abonnement de transport en commun de la personne.

Les trajets effectués en avion ont été valorisés sur la base du prix du billet d'avion vendu par Air France.

- **Coût de l'aide à domicile**

L'aide à domicile peut être fournie par une aide-ménagère, une auxiliaire de vie ou une aide-soignante. Cette aide peut être financée par l'AM ou par le Conseil Général. Nous avons émis l'hypothèse que cette aide à domicile était financée par l'AM.

Le tableau 12 présente les différentes sources et tarifs utilisés pour valoriser l'aide à domicile.

- **Coût de l'intervention multidomaine**

L'intervention multidomaine comprenant des formations et des exercices collectifs réalisés en soins externes, a été valorisée à partir du temps consacré à cette activité par les différents personnels animant l'intervention et de leur salaire, calculés en intégrant les charges totales et sur la base d'une ancienneté moyenne. Le coût des consultations de prévention sera valorisé sur la base de la tarification de l'AM.

### **VIII.3.3.2. Modélisation Markovienne**

Une modélisation par chaîne de Markov sera réalisée sur une période de 5 ans. Elle intégrera les données d'observations de l'étude, les données de la littérature et le cas échéant, l'avis

d'expert. Les données finales à 3 ans seront utilisées pour bâtir le modèle. C'est pourquoi la modélisation ne sera pas présentée dans cette étude intermédiaire.

#### **VIII.3.3.3. Analyse de sensibilité**

Une analyse de sensibilité a été réalisée à l'aide du logiciel TreeAge (146). Elle permet d'étudier la robustesse des résultats en mesurant l'impact sur l'ICER de la variation d'un ou plusieurs paramètres. L'analyse de sensibilité univariée a été réalisée en utilisant un pourcentage de variation de +/- 5 % et de +/- 10 %. Les variables que nous avons fait varier dans cet intervalle étaient :

- Les niveaux d'efficacité dans les deux groupes,
- Les différents coûts (coûts hospitaliers, coût soins de ville etc...) dans les deux groupes.

#### **VIII.3.3.4. Actualisation des données**

Une actualisation des coûts et de l'efficacité a été réalisée. L'actualisation qui consiste à prendre en compte la préférence des individus pour le présent se justifie en raison de la période de suivi 3 ans (21) et de la modélisation qui sera réalisée à terme sur une période de 5 ans. Nous avons fait l'hypothèse que les coûts étaient imputés en fin d'année et nous avons choisi un taux d'actualisation à 5 %, car la plupart des études médico-économiques retrouvées dans la littérature utilisent ce taux (21).

### **VIII.4. RESULTATS DE L'ANALYSE INTERMEDIAIRE**

Cette analyse intermédiaire a porté donc sur 445 suivis pendant deux ans et se répartissent de la manière suivante :

- 212 patients bénéficiant de l'intervention multidomaine (groupe IM) et bénéficiant ou non d'une supplémentation en oméga-3,
- 233 patients ne bénéficiant pas de l'intervention multidomaine (groupe contrôle) et bénéficiant ou non d'une supplémentation en oméga-3.

#### **VIII.4.1. Caractéristiques de l'échantillon**

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 14. La répartition en termes d'âge et de sexe est comparable entre le groupe contrôle et le groupe IM ( $p=0,59$  vs.  $0,38$ , respectivement). Les comorbidités ont été classées selon les catégories de la CIM-10. Nous avons catégorisé les comorbidités les plus fréquentes dans notre population à savoir: les maladies cardio-vasculaires, les maladies de l'appareil locomoteur, les maladies endocrino-métaboliques et les maladies psychiatriques. La catégorie autres maladies regroupe des pathologies moins fréquentes dans notre population comme, les cancers, les maladies digestives, les maladies rénales. Nous ne constatons pas de différence significative entre les deux groupes en termes de nombre moyen de comorbidités, et ce, quelle que soit la catégorie considérée.

Les scores du MMSE, du CDR et du GDS à l'inclusion ont également été analysés. Ils ne présentent pas de différences significatives entre les deux groupes (tableau 13).

**Tableau 13 Caractéristiques de la population**

	Groupe contrôle (N=233)				Groupe IM (N=212)				p
	Moyenne	Ecart type	Min	Max	Moyenne	Ecart type	Min	Max	
<b>Age</b>	74,73	3,94	70,00	88,00	74,65	4,17	69,00	8,00	0,59
<b>Sexe</b>									0,38
Femmes	149	63,95%			127	59,91%			
Hommes	84	36,05%			85	40,09%			
<b>Comorbidités</b>	3,57	2,30	-	12,00	3,51	2,28	-	13,00	0,93
Maladies cardio-vasculaires	1,07	1,26	-	10,00	1,05	1,09	-	15,00	0,76
Maladies de l'appareil locomoteur	0,98	1,00	-	6,00	0,94	1,00	-	5,00	0,62
Maladies endocrino-métabol.	0,53	0,66	-	3,00	0,55	0,81	-	4,00	0,57
Maladies psychiatriques	0,31	0,59	-	3,00	0,34	0,56	-	2,00	0,29
Autres maladies	0,67	0,79	-	4,00	0,62	0,97	-	7,00	0,11
<b>Score au MMSE</b>	28,34	1,48	24,00	30,00	28,24	1,52	24,00	30,00	0,55
<b>Score au CDR</b>	0,19	0,24	-	0,50	0,20	0,25	-	0,50	0,75
<b>Score au GDS</b>	2,91	2,46	-	15,00	3,05	2,32	-	12,00	0,46

#### VIII.4.2. L'efficacité

Le critère de jugement principal de l'étude clinique était le score au rappel libre différé au test de Gröber et Buschke (179). Le tableau 14 décrit les moyennes, les écarts-types et les valeurs extrêmes du score au rappel libre différé dans les deux groupes.

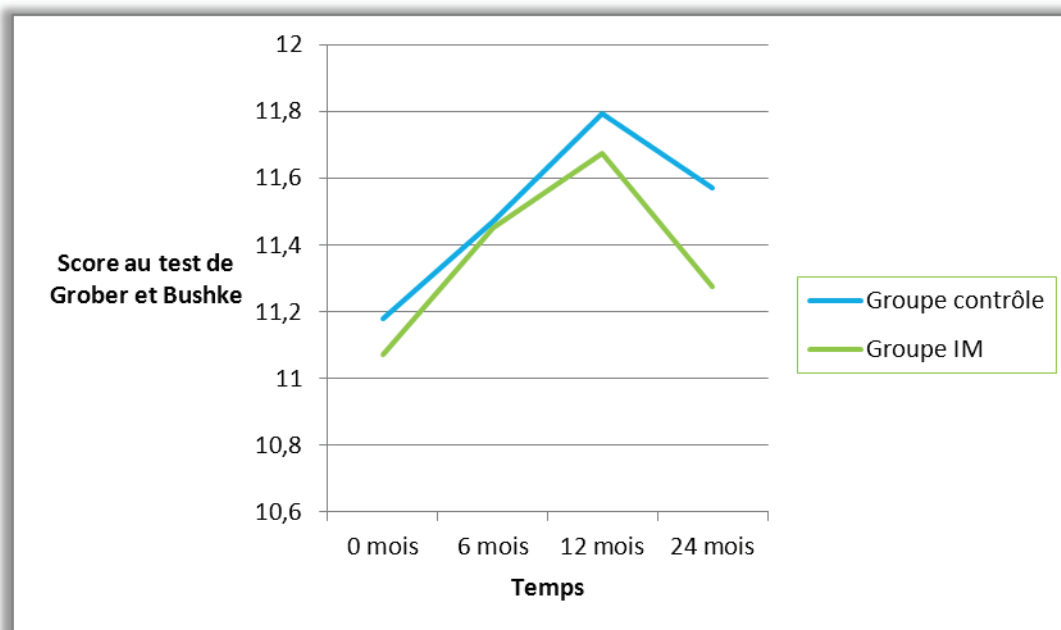
A l'inclusion (0 mois) et à 6 mois, le score au rappel libre différé est comparable entre les deux groupes ; 11,18 dans le groupe contrôle vs. 11,07 dans le groupe IM ( $p=0,67$ ) à l'inclusion et 11,47 vs. 11,45 respectivement à 6 mois, ( $p=0,66$ ) (tableau 14).

**Tableau 14 Comparaison des scores au test de Gröber et Buschke à 2 ans**

	Groupe contrôle				Groupe IM				P
	Moyenne	Ecart type	Min	Max	Moyenne	Ecart type	Min	Max	
0 mois	11,18	2,73	2,00	16,00	11,07	2,71	0,00	16,00	0,67
6 mois	11,47	2,88	0,00	16,00	11,45	2,55	3,00	16,00	0,66
12 mois	11,79	2,88	0,00	16,00	11,67	2,74	3,00	16,00	0,53
24 mois	11,57	3,04	1,00	16,00	11,27	3,09	0,00	16,00	0,26

La figure 28 présente son évolution à 6 mois, 12 mois et 24 mois dans les deux groupes.

Entre le 6<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> mois de suivi, on note une augmentation du score pour les deux groupes. Toutefois, cette augmentation semble plus marquée pour le groupe contrôle sans pour autant être significative ( $p=0,53$ ).

**Figure 28 Evolution du score au test de Gröber et Buschke**

Entre le 12<sup>ème</sup> et le 24<sup>ème</sup> mois, on note une diminution du score au rappel libre différé quel que soit le groupe considéré. Cette diminution semble plus importante dans le groupe IM, sans être toutefois significative ( $p=0,26$ ).

### **VIII.4.3. Les coûts de prise en charge**

#### **VIII.4.3.1. Comparaison à deux ans des coûts entre les deux groupes**

Le tableau 15 présente la moyenne, l'écart type et l'étendu des coûts dans chacun des groupes sur les deux premières années de suivi.

Le coût total à 2 ans est significativement différent entre les deux groupes: 2 325 € pour le groupe contrôle vs. 2 530 € pour le groupe IM ( $p < 0,05$ ), soit une différence de 205€. Les principaux postes de coûts dans chacun des groupes étaient les coûts d'hospitalisation, représentant 59 % des coûts totaux dans le groupe contrôle vs. 52 % dans le groupe IM ( $p = 0,51$ ), les soins de ville comptaient pour environ 29% et pour 24 % respectivement ( $p = 0,29$ ) et enfin, l'aide à domicile qui représentait 12% et 11 % du coût total respectivement ( $p = 0,87$ ).

Le coût des actes de soignants sont significativement différents entre les deux groupes et représentent 154 € pour le groupe contrôle et 131 € pour le groupe IM ( $p = 0,04$ ).

La différence de coût total entre les deux groupes est de 205 €.



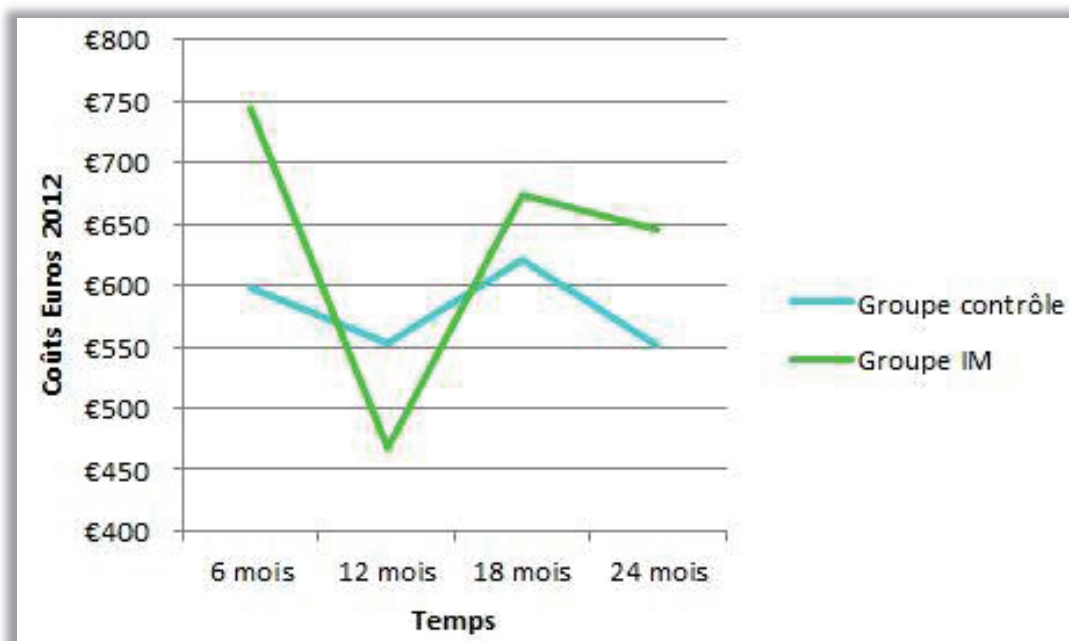
**Tableau 15 Comparaison des coûts à deux ans (€, 2012)**

	Groupe control (N= 233)					Groupe IM (N=212)					p
	Moyenne	Ecart-Type	Min	Max	%	Moyenne	Ecart-Type	Min	Max	%	
<b>Hospitalisations</b>	<b>1372,10</b>	<b>2489,39</b>	<b>0,00</b>	<b>12854,85</b>	<b>59,01%</b>	<b>1319,38</b>	<b>3102,68</b>	<b>0,00</b>	<b>28269,50</b>	<b>52,15%</b>	<b>0,51</b>
<i>Hospitalisations conventionnelle</i>	1098,56	2336,83	0,00	12854,85	47,24%	1022,79	2907,72	0,00	27568,22	40,43%	0,53
<i>Hospitalisation de jour</i>	273,53	668,41	0,00	4062,49	11,76%	296,60	858,17	0,00	4967,89	11,72%	0,44
<b>Total soins de ville</b>	<b>665,26</b>	<b>435,10</b>	<b>110,20</b>	<b>2602,28</b>	<b>28,61%</b>	<b>620,72</b>	<b>418,84</b>	<b>98,88</b>	<b>3059,96</b>	<b>24,54%</b>	<b>0,29</b>
<i>Total actes soignants</i>	154,08	294,81	0,00	2168,19	6,63%	130,80	273,38	0,00	2425,23	5,17%	0,04
Actes infirmiers	9,54	76,31	0,00	1151,14	0,41%	5,15	22,10	0,00	214,70	0,20%	0,43
Actes kinésithérapeutes	144,19	283,34	0,00	2168,19	6,20%	121,99	249,00	0,00	1855,47	4,82%	0,10
Actes autres soignants	0,35	5,33	0,00	81,32	0,02%	3,66	41,20	0,00	569,76	0,14%	0,27
<i>Total consultations</i>	337,23	180,16	90,60	1440,50	14,50%	324,19	188,66	71,30	1604,10	12,81%	0,29
Médecin généraliste	169,50	99,76	0,00	573,80	7,29%	167,82	114,48	15,10	830,50	6,63%	0,47
Cardiologue	40,45	54,41	0,00	299,70	1,74%	36,76	54,43	0,00	432,90	1,45%	0,36
Neuropsychiatre	9,52	64,63	0,00	887,70	0,41%	10,75	52,61	0,00	621,39	0,42%	0,26
Autres médecins	117,79	113,43	0,00	924,70	5,07%	109,04	94,93	0,00	673,70	4,31%	0,60
<i>Total actes médicaux</i>	173,95	155,42	0,00	920,42	7,48%	165,73	159,79	0,00	1256,09	6,55%	0,61
Actes de biologie	64,29	85,85	0,00	562,50	2,76%	57,96	71,22	0,00	524,97	2,29%	0,84
Actes médicaux	109,66	113,01	0,00	827,26	4,72%	107,78	120,12	0,00	904,78	4,26%	0,66
Actes d'imagerie	88,14	98,86	0,00	809,33	3,79%	83,72	102,44	0,00	736,89	3,31%	0,34
Autres actes médicaux	21,52	40,95	0,00	270,98	0,93%	24,05	45,82	0,00	290,37	0,95%	0,28
<b>Transports</b>	<b>8,48</b>	<b>29,58</b>	<b>0,00</b>	<b>197,29</b>	<b>0,36%</b>	<b>9,45</b>	<b>55,27</b>	<b>0,00</b>	<b>725,62</b>	<b>0,37%</b>	<b>0,76</b>
<b>Aide à domicile</b>	<b>279,53</b>	<b>907,34</b>	<b>0,00</b>	<b>8336,12</b>	<b>12,02%</b>	<b>281,50</b>	<b>874,95</b>	<b>0</b>	<b>5393,96</b>	<b>11,13%</b>	<b>0,87</b>
<b>Intervention multidisciplinaire</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00%</b>	<b>298,74</b>	<b>0,00</b>	<b>298,74</b>	<b>298,74</b>	<b>11,81%</b>	<b>-</b>
<b>Coût total</b>	<b>2325,36</b>	<b>2833,13</b>	<b>117,70</b>	<b>14269,52</b>	<b>100,00%</b>	<b>2529,79</b>	<b>3321,99</b>	<b>397,60</b>	<b>29592,66</b>	<b>100,00%</b>	<b>0,04</b>

### VIII.4.3.2. Description des coûts au cours du temps

#### VIII.4.3.2.1. Coûts totaux

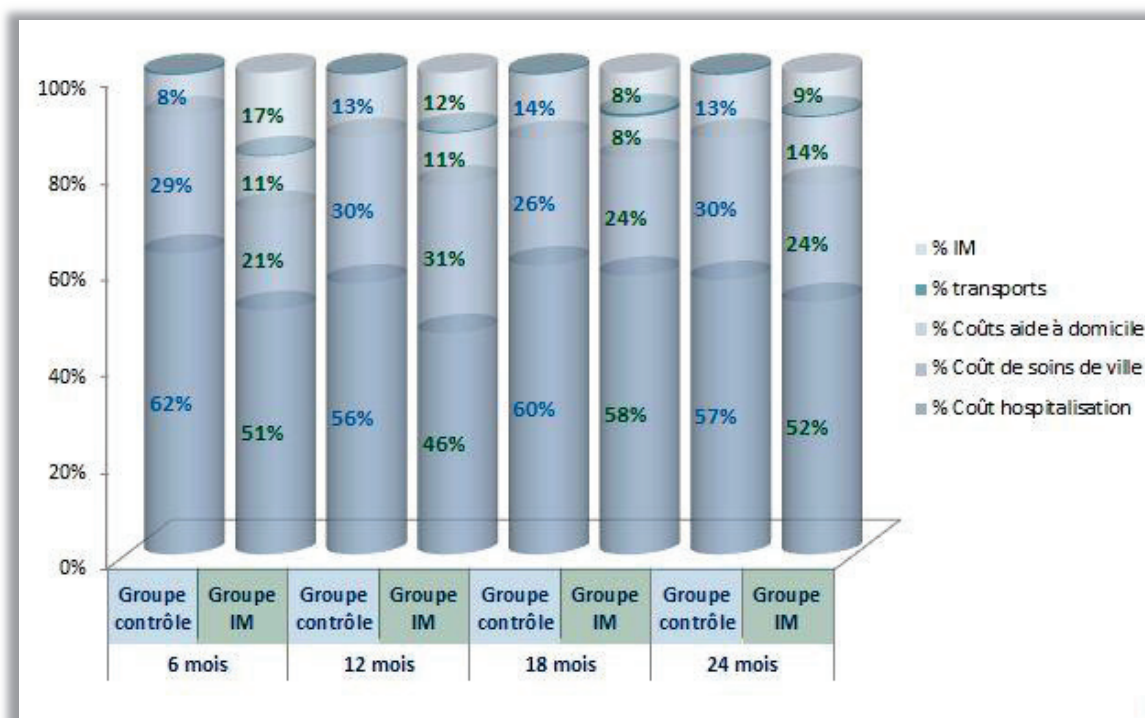
**Figure 29 Evolution des coûts totaux au cours du temps**



L'évolution des coûts, présentée en figure 29, sur la période de deux ans met en évidence une diminution des coûts moyens totaux entre le 6<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> mois, puis une augmentation entre le 6<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> mois et enfin, une légère diminution entre le 18<sup>ème</sup> et le 24<sup>ème</sup> mois. Cette variation s'observe dans les deux groupes même si elle est plus marquée pour le groupe IM.

#### VIII.4.3.2.2. Evolution de la répartition des postes de dépenses

Quel que soit le groupe et le mois considéré, le principal poste de dépense est l'hospitalisation (Figure 30). Le part du coût d'hospitalisation varie selon la période considérée de 56 % à 62 % pour le groupe contrôle et de 46 % à 58 % pour le groupe IM. La part des coûts d'hospitalisation semble plus élevée quel que soit le mois considéré pour le groupe contrôle.

**Figure 30 Evolution de la répartition des postes de dépenses**

Le coût des soins de ville est le deuxième poste de dépenses quel que soient le groupe et la période considérés. La part représentée par les soins de ville varie selon la période considérée de 26 % à 30 % pour le groupe contrôle et de 21 % à 31 % pour le groupe IM. Le poids du coût des soins de ville est plus élevé dans le groupe contrôle au 6<sup>ème</sup>, 18<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> mois et légèrement plus élevé dans le groupe IM au 12<sup>ème</sup> mois.

Le troisième poste de dépense dans le groupe contrôle est le coût de l'aide à domicile, qui varie selon la période de 8 % à 14 % du coût total. Concernant le groupe IM, le troisième poste de dépense est le coût de l'IM. Entre le 6<sup>ème</sup> et le 18<sup>ème</sup> mois, elle varie de 8 % à 17 %. Au 24<sup>ème</sup> mois, le troisième poste de dépense est le coût de l'aide à domicile qui représente 9 % du coût total.

#### VIII.4.4. Ratio coût-efficacité

Le tableau 16 présente l'efficacité et la synthèse des coûts différentiels entre les deux groupes. Ce tableau met en évidence une différence de coûts de 205,00 € et d'efficacité de -0,30 entre les deux

groupes à deux ans. Les résultats de cette analyse suggèrent que la stratégie IM coûte plus chère et est moins efficace que la stratégie placebo. La stratégie IM est dominée par la stratégie de référence.

**Tableau 16 Coûts bruts et efficacités différentiels**

Groupe	Coûts	Efficacité	Coûts différentiels	Efficacité différentiel	Ratio coût-efficacité moyen	ICER	Dominance
Groupe contrôle	2325,00	11,57	0,00	0,00	200,95	0,00	
Groupe IM	2530,00	11,27	205	-0,30	224,49	683,33	<b>Dominée</b>

#### VIII.4.5. Actualisation

Les effets de santé, en termes de score au rappel libre différé n'ont pas pu être actualisés car le critère de jugement principal est le score au rappel libre différé à 2 ans. Nous ne disposons pas des effets de santé par année. Le tableau 17 montre les coûts actualisés.

**Tableau 17 Coûts actualisés à 5%**

Coûts (Euros, 2012)	Groupe contrôle	Groupe IM
Coûts totaux moyen : Année 1	1153,00	1211,00
Coûts totaux moyen : Année 2	1173,00	1319,00
Coûts totaux bruts	2325,00	2530,00
Coûts totaux actualisés	2161,00	2313,00

La différence de coûts entre les deux groupes passe de 205 € en utilisant les coûts bruts à 152 € en utilisant les coûts actualisés à 5 %. Si l'on tient compte des coûts actualisés dans le calcul de l'ICER, cela nous donne les résultats décrits dans le tableau 18.

**Tableau 18 Coûts actualisés et efficacités différentiels**

Groupe	Coûts	Efficacité	Coûts différentiels	Efficacité différentiel	Ratio coût- efficacité moyen	ICER	Dominance
Groupe contrôle	2161,00	11,57	0,00	0,00	186,78	0,00	
Groupe IM	2313,00	11,27	152,00	-0,30	205,24	506,66	<b>Dominée</b>

L'actualisation des coûts ne modifie pas la robustesse des résultats. La stratégie IM reste dominée.

L'actualisation des coûts a un effet limité sur le ratio coût-efficacité moyen qui passe de 201 € à 187 € par unité d'efficacité pour le groupe contrôle et de 224 € à 205 € pour le groupe IM.

#### VIII.4.6. Analyse de sensibilité

Les résultats de l'analyse de sensibilité sont présentés dans le tableau 19.

Seules les variations de l'efficacité et des coûts totaux avaient un impact sur le résultat final et sont présentés ci-dessus.

Une variation de 5 % de l'efficacité, quel que soit le groupe considéré, suffit à modifier le résultat final. La stratégie IM n'est plus dominée. Un ICER peut alors être calculé, la stratégie IM étant plus efficace et plus chère que la stratégie de référence.

Concernant les coûts moyens totaux, une variation de 10 % quel que soit le groupe considéré a un impact sur le résultat final. De la même façon, la stratégie IM n'est plus dominée et un ICER peut alors être calculé.

**Tableau 19 Analyse de sensibilité**

	Variation	Groupe	Coûts	Efficacité	Coûts différentiels	Efficacité différentiel	Ratio coût-efficacité moyen	ICER	Dominance
Efficacité groupe contrôle	-10%	Groupe contrôle	2325,00	10,41	0,00	0,00	223,28	0,00	
		Groupe IM	2530,00	11,27	205,00	0,86	224,40	238,04	
	-5%	Groupe contrôle	2325,00	10,99	0,00	0,00	211,53	0,00	
		Groupe IM	2530,00	11,27	205,00	0,28	224,40	732,50	
	Base	Groupe contrôle	2325,00	11,57	0,00	0,00	200,95	0,00	
		Groupe IM	2530,00	11,27	205,00	-0,30	224,40	-680,00	Dominée
	+5%	Groupe contrôle	2325,00	12,15	0,00	0,00	191,38	0,00	
		Groupe IM	2530,00	11,27	205,00	-0,88	224,40	-232,21	Dominée
+10%	Groupe contrôle	2325,00	12,73	0,00	0,00	182,68	0,00		
	Groupe IM	2530,00	11,27	205,00	-1,46	224,40	-140,01	Dominée	
Efficacité groupe IM	-10%	Groupe contrôle	2325,00	11,57	0,00	0,00	200,95	0,00	
		Groupe IM	2530,00	10,14	205,00	-1,43	249,33	-142,95	Dominée
	-5%	Groupe contrôle	2325,00	11,57	0,00	0,00	200,95	0,00	
		Groupe IM	2530,00	10,71	205,00	-0,86	236,21	-236,25	Dominée
	Base	Groupe contrôle	2325,00	11,57	0,00	0,00	200,95	0,00	
		Groupe IM	2530,00	11,27	205,00	-0,30	224,40	-680,00	Dominée
	+5%	Groupe contrôle	2325,00	11,57	0,00	0,00	200,95	0,00	
		Groupe IM	2530,00	11,83	205,00	0,26	213,72	774,19	
+10%	Groupe contrôle	2325,00	11,57	0,00	0,00	200,95	0,00		
	Groupe IM	2530,00	12,40	205,00	0,83	204,00	246,67		
Coûts totaux groupe contrôle	-10%	Groupe contrôle	2092,50	11,27	0,00	0,00	180,86	0,00	Dominée
		Groupe IM	2530,00	11,57	437,50	-0,30	224,49	-1458,33	
	-5%	Groupe contrôle	2208,75	11,27	0,00	0,00	190,90	0,00	Dominée
		Groupe IM	2530,00	11,57	321,25	-0,30	224,49	-1070,83	
	Base	Groupe contrôle	2325,00	11,27	0,00	0,00	200,95	0,00	Dominée
		Groupe IM	2530,00	11,57	205,00	-0,30	224,49	-683,33	
	+5%	Groupe contrôle	2441,25	11,27	0,00	0,00	210,10	0,00	Dominée
		Groupe IM	2530,00	11,57	88,75	-0,30	224,49	-295,83	
+10%	Groupe contrôle	2530,00	11,27	0,00	0,00	224,49	0,00		
	Groupe IM	2557,50	11,57	27,50	-0,30	221,05	91,67		
Coûts totaux groupe IM	-10%	Groupe contrôle	2325,00	11,27	0,00	0,00	200,95	0,00	
		Groupe IM	2277,00	11,57	48,00	-0,30	202,04	160,00	
	-5%	Groupe contrôle	2325,00	11,27	0,00	0,00	200,95	0,00	
		Groupe IM	2403,50	11,57	78,50	-0,30	213,27	-261,67	Dominée
	Base	Groupe contrôle	2325,00	11,27	0,00	0,00	200,95	0,00	
		Groupe IM	2530,00	11,57	205,00	-0,30	224,49	-683,33	Dominée
	+5%	Groupe contrôle	2325,00	11,27	0,00	0,00	200,95	0,00	
		Groupe IM	2656,50	11,57	331,50	-0,30	235,71	-1105,00	Dominée
+10%	Groupe contrôle	2325,00	11,27	0,00	0,00	200,95	0,00		
	Groupe IM	2783,00	11,57	458,00	-0,30	246,94	-1526,67	Dominée	

## VIII.5. DISCUSSION

Cette analyse intermédiaire a permis de caractériser le coût de la prise en charge médicale des personnes âgées fragiles pendant les deux premières années de leur prise en charge. Durant la première année, les coûts étaient de 1 153 € dans le groupe contrôle et de 1 211 € dans le groupe IM. Au cours de la seconde année, ces coûts étaient de 1 173€ et 1 319€ respectivement. Il n'existe pas de données disponibles sur le coût de la prise en charge médicale des personnes âgées fragiles dans la

littérature. Nous avons noté que la différence des coûts moyens sur deux ans entre les deux groupes était de 205€, en faveur du groupe contrôle. Cette différence est probablement attribuable au coût de l'intervention multidomaine qui est de 299 € dans le groupe IM. On peut également noter qu'avec l'actualisation des coûts, la différence des coûts moyens entre les deux groupes diminue passant de 205 € sur deux ans à 152 €. Cela est principalement expliqué par le fait que 52 % des coûts du groupe IM surviennent au cours de la deuxième année contre 49 % pour le groupe contrôle.

Ces résultats intermédiaires soulignent que l'intervention multidomaine n'a pas permis d'améliorer les fonctions cognitives évaluées au moyen du test de Gröber et Buschke. A deux ans, il n'y a pas de différence significative du score de Gröber et Buschke entre les deux groupes.

La mise en place d'un programme de prévention nécessite la mobilisation immédiate de ressources importantes alors que les effets de santé ne pourront être observés que bien plus tard. Dans ces conditions, il peut être judicieux de compléter ce travail avec une modélisation des effets de santé et des coûts, portant sur une période de temps plus longue. Ces éléments sont d'autant importants dans le cadre de la prévention orientée. La maladie ne se déclare pas obligatoirement, lorsqu'elle survient, on en ignore le moment.

Peu d'études évaluant les conséquences médicales et économiques de stratégies de prévention dans la MA ont été retrouvés dans la littérature. En 2009, Weimer et al. ont évalué le coût-bénéfice d'un programme de dépistage de la MA au moyen d'un modèle (356). Leurs résultats montrent que le BNS d'un programme de dépistage est de 2 000\$ suggérant que ce programme dégage un bénéfice pour la société. Si ce programme de dépistage est associé à un programme de support pour les aidants informels, le BNS s'élève à 10 000\$. Les coûts évités grâce au programme de support sont pour la majorité des coûts liés à l'institutionnalisation. Une étude Française fondée sur un modèle de Markov suggère qu'une diminution de 0.5 du risque relatif de développer une MA entraînerait une économie annuelle de 559 millions d'€ et une réduction de 0.8 du risque relatif entraînerait une

économie annuelle de 1 465 milliards d'€. Cette analyse montre le potentiel médico-économique que pourrait avoir des interventions de prévention au stade préclinique de la MA (357).

Ces études suggèrent que les interventions préventives dans la MA doivent être développées. Des études à long terme ainsi que des modèles doivent être utilisés afin de montrer le potentiel médico-économique des stratégies de prévention (356) (357).

Cette étude intermédiaire présente des limites.

Le recueil de donnée a été effectué sur la base d'un Case Report Form (CRF) papier. Nous sommes en présence d'une population âgée à risque de développer un déclin cognitif. Ce déclin cognitif se définit, entre autres, par des troubles de la mémoire qui peuvent affecter, notamment, le bon remplissage du CRF. Nous avons fait appel à la mémoire des patients pour identifier les ressources de santé consommées.

Cette étude n'intègre pas les coûts liés aux traitements médicamenteux. En population générale, le coût des traitements médicamenteux représente 21 % de la Consommation de Bien et de Soins Médicaux (CSBM) chez les personnes âgées de plus de 65 ans et représentent en moyenne 850 € par personne de dépenses chaque année (358). Chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer à un stade léger, le coût des traitements médicamenteux représente 14 % du coût total annuel de la maladie, soit 2 444 € (359). Nous pouvons alors émettre l'hypothèse que le coût des traitements médicamenteux dans notre population, selon l'état de santé du patient (personne âgée fragile, MCI, Alzheimer léger) se situerait entre 850€ et 2 444 €. Le coût des traitements médicamenteux dépend également du nombre et de l'intensité des comorbidités dont le patient peut souffrir. Il est possible que ces éléments ne soit pas comparable entre la population générale et la population de personnes âgées fragiles.

L'évaluation des coûts et menée du point de vue du payeur, justifiant l'absence de prise en compte des coûts informels n'ont pas été inclus dans l'analyse. Toutefois, ce poste de dépense est très important dans la MA puisqu'il représente 52 % des coûts annuels totaux pour les patients au stade



léger, 50 % au stade modéré et 49 % au stade sévère (5). La variation des coûts informels dans notre étude aurait pu être un bon indicateur de la perte d'autonomie qui peut être corrélé au déclin cognitif (360) (361).

Il s'agit d'une analyse intermédiaire qui porte sur des données incomplètes et qui ne prend pas en compte toutes les stratégies à l'étude. L'analyse de fin d'étude apportera des éléments de réponse.

#### **VIII.6. CONCLUSION**

Cette analyse intermédiaire n'a pas permis de mettre en évidence l'impact que pourrait avoir la stratégie de prévention à l'étude (i.e. intervention multidomaine) sur le déclin des fonctions cognitives chez les personnes âgées fragiles. Les objectifs de l'étude tant sur le plan de la durée de suivi que sur la puissance a été établit en tenant compte du délai d'action à 3 ans de ce type de prise en charge multidisciplinaire. Ce premier travail ne permet pas de conclure en faveur de l'IM. La prise en compte de l'intégralité du suivi dans l'analyse de l'efficacité et des coûts sera nécessaire pour dégager des éléments de réponse fiables.

## **IX. ANALYSE COUT-UTILITE DE DEUX STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE DANS LA MALADIE DE PARKINSON : EDUCATION THERAPEUTIQUE VS. PRISE EN CHARGE TRADITIONNELLE**

### **IX.1. RESUME**

La MP est une pathologie complexe caractérisée par des troubles moteurs et des symptômes non-moteurs qui ont un impact important sur la qualité de vie liée à la santé. Elle représente également un fardeau économique significatif pour la société. L'éducation thérapeutique du patient (ETP), lui d'être acteur de sa maladie et représente une prise en charge complémentaire au traitement purement médicamenteux. Des études ont montré l'impact positif de programme d'ETP sur la qualité de vie. L'objectif de cette étude est de démontrer l'impact d'un programme d'éducation thérapeutique sur la qualité de vie des patients ainsi que sur les coûts associés.

Nous avons évalué un programme d'éducation thérapeutique composé de séances individuelles et collectives au cours d'une étude monocentrique, randomisée et prospective. L'impact du programme sur la qualité de vie a été évalué sur 60 patients bénéficiant du programme et sur 60 patients bénéficiant d'une prise en charge conventionnelle. La qualité de vie a été mesurée avec un questionnaire spécifique à la MP, le PDQ-39 et un questionnaire générique, le SF-36. Le statut moteur a été évalué à l'aide de l'échelle UPDRS et le statut psychologique à l'aide de l'échelle HAD. Une évaluation économique a été réalisée ainsi que le calcul de ratios coût-utilité et coût-efficacité.

Après 12 mois de suivi, nous avons observé une amélioration significative de la qualité de vie. Plusieurs dimensions du PDQ-39 ont été améliorées pour les patients bénéficiant du programme d'éducation thérapeutique par rapport au groupe contrôle. Les mêmes résultats ont été observés avec le SF-36. Des différences significatives ont également été retrouvées entre les deux groupes concernant les statuts moteurs et psychologiques. Par ailleurs, le programme d'éducation thérapeutique n'induit pas de coûts supplémentaires, 7 386 € ± 8 720 pour le groupe bénéficiant de

l'éducation thérapeutique vs. 6 098 € ± 3 373 pour le groupe contrôle ( $p=0.66$ ). Le ratio coût-utilité était de 70 054€/QALY.

Cette étude présente l'impact sur la MP du premier programme d'éducation thérapeutique en France. Elle a permis de montrer qu'un tel programme, associé à un traitement médicamenteux peut améliorer la qualité de vie du patient atteint de MP sans augmenter les coûts de prise en charge.

## IX.2. THE QUALITY OF LIFE AND ECONOMICS ASSOCIATED WITH AN EDUCATION PROGRAM FOR PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

### The quality of life and economics associated with an education program for patients with Parkinson's disease

Canivet C.<sup>1</sup>, Costa N.<sup>2-3</sup>, Ory-Magne F.<sup>1</sup>, Arcari C.<sup>1</sup>, Mohara C.<sup>1</sup>, Pourcel L.<sup>4</sup>, Derumeaux H.<sup>2</sup>, Berard E.<sup>7</sup>, Bourrel R.<sup>8</sup>, Molinier L.<sup>2-3</sup>, Brefel-Courbon C.<sup>1-5-6</sup>

1 Department of neurology, University Hospital, Toulouse, France

2 Department of Medical Information, University Hospital, Toulouse, France

3 INSERM UMR1027, Toulouse, France

4 Department of pharmacoepidemiology, Medicine University, Toulouse, France

5 Department of clinical pharmacology, University Hospital, Toulouse, France

6 Inserm, Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques, UMR 825, F-31059 Toulouse, France

7 Département d'Epidémiologie, Economie de la Santé et Santé Publique, UMR 1027 INSERM, Université de Toulouse III, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

8 Direction Régionale du Service du Contrôle Médical, Assurance Maladie, Toulouse, France

Correspondance author : Dr Christine Brefel-Courbon, Service de Pharmacologie Clinique, Faculté de médecine

37, Allées Jules Guesdes, 31000 Toulouse, France

E-mail : [christine.brefel-courbon@univ-tlse3.fr](mailto:christine.brefel-courbon@univ-tlse3.fr) ; Telephone: +33(0)5 61 77 75 16, Fax : +33(0)5 61 77 75 09

#### ABSTRACT

**Background** Parkinson's disease (PD) is a complex disorder characterized by motor manifestations but also by non-motor symptoms with a huge impact on Health Related Quality of life which represents a substantial economic burden on society. Education program allows patient to be an actor of his illness and complementing the medical treatment. Some studies have shown the positive impact of such a program on quality of life. We evaluate the impact of a therapeutic education program on quality of life of PD patients and its costs. **Methods** We assess an education program composed of individual and group sessions during a monocentric prospective, randomized study. We evaluate before and 12 months later the impact of the program in 60 educated patients and 60 patients with delayed education program (control group). We measure quality of life with PDQ39 and SF36, the motor status with UPDRS, the psychological status with HAD. An economic evaluation was performed including the calculation of ICUR and ICER. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01717144. **Findings** After 12 months follow-up, we observed a significant improvement in several dimensions of PDQ39 in patients benefiting of the educational program compared to the control group. The same results are observed with the SF36 scale. We also determined a significant difference between the two groups for motor and psychological states. Furthermore, our educational program didn't induce a supplementary medical cost (€7386 ± 8720 in patients receiving educational programme vs. €6098 ± 3373 in patients who did not (p= 0.66)) with an ICUR of €70054/QALY. **Interpretation** This is the first educational program for PD patients in France. This study showed that this program associated to the traditional medical care improves the quality of life of PD patients without increasing the medical costs. **Funding** French Ministry of Health with the PREQHOS program.

**Key Words:** education program, Parkinson's disease, cost-utility, quality of life

## Introduction

In Europe, the prevalence of Parkinson's disease (PD) is approximately 160/100 000 among those aged 65 and older and this number will considerably increase in the coming years [1]. This complex disorder is characterized by motor manifestations but also by an impressive diversity of non-motor symptoms (fatigue, sleep disorder, pain, depression, anxiety...) often simultaneously present in the same patient. Several studies using quality of life instruments have shown that PD affects health related quality of life and that patients have higher levels of distress than healthy elderly people [2; 3; 4; 5]. Nearly half of PD patients use at least one alternative therapy [6]. Education program which allows the patient to acquire knowledge and skills on his disease and to be an actor of his illness, complementing the medical treatment may be a beneficial adjunct in PD.

Some education programs have been implemented in several countries in Europe and United States and have provided several arguments supporting the rationale for patient education in PD [7; 8; 9; 10; 11; 12; 13].

However, studies addressing the effectiveness of PD patient education using a strong methodology have been few [9; 10; 12; 14; 15]. They reported an improvement of quality of life, of psychological well-being and in medication adherence.

PD represents a substantial economic burden on society because of the patient's decreased ability to work, increased need for care and need for costly treatment [16]. Several economic studies have calculated the annual direct costs in PD [17]. But none have assessed the ratio of costs and quality of life of an education program in PD.

The goal of this randomized prospective controlled pilot study was to assess the impact of education program on quality of life, motor

and psychological functions and to assess the cost-utility of the therapeutic education program vs. traditional care in PD patients.

## Methods

### Patients

This pragmatic study was based on a sample of PD patients selected from the movement disorders outpatient clinic of the Neurological University Hospital of Toulouse (France). Consecutive patients with idiopathic PD according to United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnosis Criteria [18], were invited to participate in the study. All the PD patients had to fulfill the following criteria: (1) treated by antiparkinsonian drug and/or deep brain stimulation of subthalamic nucleus (if operated since at least 6 months), (2) with a score inferior or equal of 4 on Hoehn and Yahr scale, (3) Mini-Mental State Examination score > 25/30, (4) able to fulfill self-report questionnaire. For each patients, chronically conditions were assessed and classified as large disease groups (e.g. cardiovascular diseases, tumors, respiratory diseases, metabolic diseases...) according to the International Disease Classification 10<sup>th</sup> revision (ICD-10). Ethics committee approval and written informed consent were obtained.

### Intervention: education program

The education program was based on that recommended by the French National Authority for Health. It consists of quarterly individual sessions of 90 minutes duration with the education PD nurse and 3 group sessions of 4 hours duration (with a maximum of 10 patients). Each group session was delivered by at least two healthcare professionals (physician, nurse, physiotherapist, speech therapist,

psychologist). For each patient, the topic of the individual sessions was based on an educational assessment of the patient's needs and environment (educational diagnosis) and on the learning priorities identified by the patient and healthcare providers (for example, self-monitoring techniques like a diary, improvement of medication adherence, identification of non-motor symptoms, how to maintain mobility, improvement of wellbeing...). The group sessions consisted of thematic workshop such as physical activity, stress management, social support, language and communication...). The education team provided information to the patient, worked with him about strategy to set up at home, using tools and communication's techniques. This education program ran for 12 months. At the end, an assessment highlighted the skills gained by the patient and could induce a re-actualization of the education goals. During this visit, patients fulfilled a satisfaction questionnaire (on a scale from 0 to 10) about the education program and decide if they wanted to continue or not.

#### Study Design and Assessment criteria

This is a monocentric, prospective, randomized study. PD patients were allocated by a computer-generated randomization sequence to either the intervention group (educated group or immediate education program) in addition to the usual neurological care or the non-educated group (control group or delayed education program) (only usual neurological care for 12 months and after they were offered the education program). Randomization was balanced by blocks of 6 patients.

Clinical outcomes and characteristics of patients were assessed just before the randomization and 12 months after.

The primary evaluation criterion was quality of life assessed using a specific scale:

Parkinson's Disease Quality of Life PDQ-39 [19]. The PDQ-39 contains 39 items that covered eight dimensions (mobility, activities in daily life, emotional wellbeing, stigma, social support, cognitions, communication, and bodily discomfort).

The secondary evaluation criteria were:

- Quality of life using the generic quality of life questionnaire SF36: the Medical Outcomes Study 36-item Short Form SF-36 [20] with eight scales: physical functioning, role limitations due to physical health, bodily pain, general health perceptions, vitality, social functioning, role limitations due to emotional problems, and mental health. Because SF-36 scale has a preference based utility function, it allows the transformation to Quality-Adjusted Life-Years (QALY). QALYs are a measure of health as a combination of the duration of life and health-related quality of life on a preference scale anchored from 1 (perfect or best imaginable health) to 0 (a quality of life as bad as being dead). We assessed the QALYs evolution over the one year follow-up period, between baseline and 12 months.

- Motor status was assessed using Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, Part I-mental, behavior and psychological state, Part II-Activities of Daily Living (ADL), Part III-Motor Exam and Part IV-Sides effects of PD treatment) [21].

- Psychological status of patients was evaluated using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [22].

- Economic evaluation (from the healthcare payer's perspective (i.e. Social Health Insurance)) taking into account direct medical and non-medical costs was performed. Direct medical costs included medication, hospitalizations, outpatients care (i.e. medical visits, complementary exams) and direct non-medical costs were limited to transportation costs. Time horizon of the study was one year.



Resources used were gathered retrospectively through the Social Health Insurance databases. So, only PD patients covered by the general social health insurance were included in this economic analysis. Micro-costing, where a unit cost is derived for each resource, was used to estimate costs. The cost of hospitalizations was assessed using the French DRGs and the national unit cost scale. Ambulatory care as medical visits with a general practitioner or a specialist, medical acts (e.g. diagnostic and therapeutic acts), laboratory tests, paramedical acts (i.e. nurse, physiotherapist, orthoptist and speech therapist), others (i.e. dental acts and spa therapy), medications (i.e. antiparkinsonian drugs, psychotropic drugs and other medication), medical equipment (respiratory assistance, apomorphine pump, orthosis...), and non-medical costs were valued according to the appropriate reimbursement tariffs used by Social Health Insurance. Costs were expressed in euros € 2012. The education program was valued on the basis of €250 per patient per year according to the flat rate provided in France for the valuation of education program in public and private hospital. Cost-utility analysis compared the costs and outcomes (QALY) for the 2 groups of patients. We calculated an incremental cost-utility ratio (ICUR) as following: difference of mean annual total cost between educated and control group/difference of QALY evolution between educated and control group. We did not performed cost and quality of life discounting (because of the short follow-up period) and sensitivity analysis [23]. In addition to improvements in health related quality of life (utilities), changes in UPDRS II and III scores were reported and we estimated the additional costs per UPDRS point gained. We calculated an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) as following: difference of mean annual total cost between

educated and control group/difference of UPDRS changes between educated and control group.

#### Statistical analysis

The sample size calculation was based on PDQ-39 values in PD patients [24]. To detect a ten point difference at the 5% significance level, with 80% power, a standard deviation of 19, we needed 57 patients in each group. Assuming some dropouts, we aimed for about 60 patients per group.

T-test and  $\chi^2$  or exact Fisher test were used to compare characteristics between the 2 groups of patients. Bivariate analyses were performed to compare costs and utility differences between groups. At 12 months, quality of life (PDQ-39 and SF-36), UPDRS and HADS values, costs and utility differences were compared between the 2 groups with t-test or Chi squared test. Specific tests as chi-squared homogeneity tests were performed for variables with several classes. To compare quality of life and clinical parameters, we used a linear mixed model with the disease duration as co-variable for adjusted analysis.

In order to evaluate the effect of education program on quality of life (PDQ 39), we considered the changes of each dimensions of PDQ 39 (improvement or worsening) between baseline and 12 months follow up in the two groups using a Binomial exact test.

Multivariate analyses on total costs and on QALY differences were performed using a linear regression adjusted for patient's characteristics. The independent variables initially introduced in the linear model were those associated with group in univariate analysis (P-value < 0.20) plus other variables of interest (i.e. age, gender, chronically condition, disease duration). Collinearity was tested using a Spearman rank test. A backward procedure was then applied to assess variables

that were significantly and independently associated with costs and QALY differences (P-value  $\leq 0.05$ ). Normality and homoscedasticity of the residuals of the models were tested and were not rejected.

All values are expressed as means  $\pm$  standard deviation. A p-value  $\leq 0.05$  was considered statistically significant. Data analyses were conducted using SAS 9.2 statistical software® and STATA 12 statistical software®.

## **Results**

### *Clinical outcomes*

One hundred twenty PD patients were randomized in the educated group (n=60) and in the control group (n = 60). All the patients completed the study, except for 2 patients (in the control group) who stopped their participation after 6 months follow-up (for withdrawal of consent).

Demographic and clinical characteristics of patients at baseline were reported in table 1. There was no significant difference between the two groups in age, sex, disease severity, marital status and educational background. Nevertheless, the educated group had a shorter disease duration than the control group (4.9 $\pm$ 4.3 vs. 6.8 $\pm$ 5.2 p=0.03 respectively).

At baseline, quality of life, motor and psychological states were not significantly different between the 2 groups except for one dimension of the SF36 scale (higher score in the educated group of role physical) and for the depression subscale of the HADS (lower in the educated group). (Table 1).

At 12 months, six dimensions of PDQ-39 were significantly improved in the educated group compared to the control group (mobility: 22.9 $\pm$ 19.0 vs. 31.2 $\pm$ 21.9; p=0.03, activity daily living: 22.2 $\pm$ 15.3 vs. 29.1 $\pm$ 19.3; p=0.04, emotional well-being: 26.4 $\pm$ 19.5 vs. 34.3 $\pm$ 21.6; p=0.04, cognitions: 25.5 $\pm$ 13.7 vs.

36.1 $\pm$ 17.4; p=0.0003, communication: 16.8 $\pm$ 19.2 vs.23.9 $\pm$ 17.9; p=0.04, Physical Discomfort: 35.7 $\pm$ 18.6 vs.44.9 $\pm$ 22; p=0.02, respectively). After adjustment, Cognitions and Physical Discomfort were significantly improved in the educated group compared to the control group with p=0.001 and p=0.04 respectively (Fig. 1A).

There were significantly more improvements of PDQ39 dimensions (7 improvements vs. 1 worsening) in the educated group compared to the control group (Binomial exact test, p=0.008) (Fig. 1B).

At 12 months, two dimensions of SF36 were significantly improved in the educated group compared to the control group (social functioning: 85.8 $\pm$ 18.5 vs.76.7 $\pm$ 19.8; p=0.01 and Role Emotional: 67.2 $\pm$ 39.7 vs.47.6 $\pm$ 44.0; p=0.01, respectively). The same result was observed after adjustment (Social Functioning p=0.01 and Role Emotional p=0.04) (Table 2). UPDRS scores were significantly lower in the educated group than those in the control group even after adjustment, except for the part IV (Table 2).

The depression score and the total score of HADS were significantly lower in the educated group than in control group (5.2 $\pm$ 3.1 vs.6.7 $\pm$ 3.6; p=0.02 and 13.0 $\pm$ 6.0 vs.15.5 $\pm$ 6.8; p=0.03 respectively). After adjustment, these scores did not reach the significant level but there was a trend towards significance (p=0.06 and p=0.07, respectively) (Table 2).

Regarding the patients 'assessment of the education program, the mean score of satisfaction was 8.8 $\pm$ 1.1. After one year, 53/60 patients wanted to continue the education program.

### *Economic evaluation (Table 3)*

Among the 120 patients sample, only 75 were found in the Social Health Insurance database. The patients' characteristics are summarized in table 3.



Mean annual costs were not significantly different between the two groups, €7,386 in the educated group vs. €6,098 in the control group ( $p=0.66$ ). Driver costs were treatments in both groups, 49% of total cost in educated group vs. 46% in control group ( $p=0.97$ ). Antiparkinsonian drugs accounted for 78% and 77% of medication costs, respectively.

The cost of medical equipment was 11 times higher in the educated group than in the control group. This difference is related to only one patient in the educated group, which consumed €23,052 per year of medical equipment especially for apomorphine pump, while in the control group, the maximum spent per year for one patient in medical equipment was equal to €924.

The costs of the hospitalizations and ambulatory care did not significantly differ between the 2 groups. Nevertheless, the costs of laboratory tests were significantly lower in the educated group than in control group ( $p=0.04$ ) and there was a trend to a lower consumption of medical acts in the educated group ( $p=0.08$ ). Concerning direct non-medical costs, transportation costs decreased in the educated group in comparison to the control group without reaching the significance level (€133 vs. €199, respectively;  $p=0.12$ ).

A summary of the cost utility and the cost effectiveness results is shown in Table 4. The mean annual QALYs evolution was negative in the control group ( $-0.0085 \pm 0.0975$  QALY) and positive in the educated group ( $0.0099 \pm 0.1092$  QALY). However, the difference was not statistically different ( $p=0.45$ ). Multivariate analysis of the mean annual total cost and the mean annual QALYs evolution was performed with 5 covariates: the number of chronically conditions, disease duration, UPDRS total scores, gender and HADS scores. As chronically conditions and age covariates were collinear, age was not

entered in the model. Only the number of chronically conditions was significant for the mean annual total costs ( $p=0.03$ ). No significant covariates were found for the mean annual QALYs evolution.

The ICUR was €70,054/QALY. In addition, the ICERs needed to obtain additional improvement of one point in UPDRS II and III were €640 and €600 respectively.

## **Discussion**

This is the first French study evaluating the effectiveness and the cost of an education program in PD. We showed that it significantly improved quality of life, motor and psychological states without increasing annual total medical costs per patient. In neurological disorder such as multiple sclerosis, studies have already reported that education program could improve the behavior of patients with regard to their health status [25]. In PD, few studies evaluated education programs using variable methodologies. Two studies compared the quality of life before and after a standardized education program in seven European countries but they did not find any significant change in quality of life especially in PDQ39 [11; 7]. By contrast, two randomized controlled trials assessing two different education programs reported a significant improvement in global score of PDQ39 in the educated group compared to control [15; 14].

In our study, we observed a significant difference of quality of life between the educated group and the control group on the specific scale PDQ39. There was an improvement of 6/8 dimensions (mobility, Activity of daily life, emotional well-being, cognitions, communication and physical discomfort), only stigma and social support were not improved.

Regarding SF36 questionnaire, we only observed some significant improvement in few

dimensions. One explanation for the relative responsiveness of the SF 36 (compared to the PDQ39) could be that this instrument is too general and not sensitive enough to take into account the specific issues in PD patients. According to our results, Lindskov et al [13] did not report any improvement of quality of life on the short version of SF36 (SF12 scale). The improvement of the UPDRS subscales Part I-mental, behavior and psychological state and Part II-Activities of Daily Living (ADL) and part III (motor scale) confirmed the results obtained with the PDQ39. Beside quality of life, UPDRS, classically used for the assessment of the symptomatic effect of drugs in PD, can be considered as a good indicator of the impact of an education program. Similarly to our results, Guo et al, [14] have also reported an improvement of UPDRS II and III after education program in PD patients. Our education program seemed to have an effect on depression rather than on anxiety. Regarding mood status, most studies failed to show any changes on measure of depression using Self rating Depression Scale (SDS) [11; 7; 12; 15]. This is the first time that HADS was used in the assessment of education program in PD. It could be more sensitive to subtle changes of mood than SDS questionnaire. All these results indicated that our education program has positive effect on behavioral, symptoms outcomes and perceived health of PD patients. It was also supported by the positive evaluations of the participants. From both the satisfaction's score and the number of patients who wanted to continue this program, we can assume that the majority of patients enjoyed it. Patients consistently reported that they were helped both by individual sessions allowing to develop and to adjust the necessary skills in their daily life and by the exchange of experiences with other patients during group sessions.

The annual direct costs per patient amounted to €6,098 for control group and €7,386 for educated group and were relevant according to the mean annual direct costs reported in the international literature for OECD countries, ranging from €3,360 to €8,160 [17].

Our results showed that education program did not increase the annual direct cost in PD patients even including the cost of education program itself and did not induce extra costs related to paramedical acts, transportations... Moreover, laboratory and medical act costs seemed to be lower in the educated group. We might suppose that as therapeutic education allows a better understanding of the patient's disease, this can lead to increase well-being and decrease the need of additional exams consumption. In addition, this can also explain the trend towards a reduced cost of transportation.

We evaluated the cost utility of education program in PD. It presents the advantage to shed light on the medical and economic consequences of this new non-pharmacologic approach to take care of PD patients. In diabetes education or patient self-management of anticoagulant therapy, education programs at 12 months have shown to improve utility scores from 0.009 to 0.04 and the mean incremental cost per QALY varied from £5387 to £32 716 (from €6240 to €37 716) [26; 27]. In PD, none study has specifically addressed the cost utility of education program but the cost utility or the cost effectiveness of other kind of treatment such as deep brain stimulation of the sub thalamic nucleus (STN-DBS) or pharmacological therapy have been reported. Over a 12 month period, STN-DBS induced QALY gain from 0.06 to 0.12 and an ICUR ranged from €393 071 to €34 389/QALY [28; 29]. Drug treatment in early stage PD during the first year improved utility scores of 0.039 with an ICUR of €45 259/QALY [30]. In our study, the

education program generated an increase in QALYs (0.018) but the ICUR was high (€70 054/QALY). We performed an additional analysis showing that if we excluded the educated group patient who increased the cost of medical equipment (apomorphine pump), we obtained an ICUR of €16 663/QALY which was inferior to the thresholds established by the NICE (National Institute of Clinical Excellence), at around 35 000€/QALY [31]. The ICUR also depends on the time horizon. The longer the time horizon, the higher the probability that education program would be cost effective. For example, patient self-management of oral anticoagulation therapy allowed an improvement of 0.006 QALY with an ICUR of 236 667 Canadian dollars at 1 year and of 0.2 QALY with an ICUR of 2995 Canadian dollars at 10 years [32]. In PD, after STN-DBS, the ICUR ranged from €393 100/QALY for the first year up to €28 000/QALY at 5 years and to €18 300/QALY at 10 years [28]. Furthermore, in our study, to obtain a motor improvement of 1 point on UPDRS III score for the first year based on education program, one needs to be willing to pay € 600/patient. This incremental cost effectiveness ratio is low in comparison with STN-DBS studies which reported ICER varied from €979 to €6729 [28; 33].

The present study has some limitations. Because only 75 patients were included in the economic analysis, gender repartition was found to be significantly different between the 2 groups and our findings are subject to attrition bias. Moreover, this loss of data certainly reduced overall statistical power to detect difference in costs outcomes. Another limitation of this analysis is that it only considers direct costs. The study doesn't include indirect and informal costs such as lost productivity and therefore is likely to

underestimate costs from a societal perspective.

To assess the cost per QALY, we used a utility function based on the generic questionnaire SF36. Indeed no utility function exists for the specific questionnaire PDQ39. The SF36 is not very sensitive in PD as it is shown in our results. The use of a utility function with PDQ39 would have certainly increase the QALY and decrease the ICUR. Studies on sensibility of these different tools have been performed without showing any differences between specific and generic scales [34].

Finally, our study had a 1 year follow up, a period time that can be considered to be too short. A longer duration could change more quality of life, psychological status and could save medical costs.

### Conclusion

Therapeutic education is part of tertiary prevention and as all prevention strategies; money spent today will allow a medical benefit some years later. This study on cost-utility of a therapeutic program in PD must be completed with further studies which will include more patients and caregiver couples and whose follow-up period will be longer than one year.

### Conclusion

#### Acknowledgements:

This project was funded by the French ministry of health with a PREQHOS funding (Programme de Recherche en Qualité Hospitalière) in 2008.

**REFERENCES**

1. **Von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R.** Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *EurNeuropsychopharmacol.* 2005;15:473-90
2. **Karlsen KH, Larsen JP, Tandberg E, Maeland JG.** Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1999; 66 : 431-435.
3. **Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N.** How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *MovDisord.* 2000 ;15 :1112-8.
4. **Riazi A, Hobart JC, Lamping DL, Fitzpatrick R, Freeman JA, Jenkinson C, Peto V, Thompson AJ.** Using the SF-36 measure to compare the health impact of multiple sclerosis and Parkinson's disease with normal population health profiles. *J NeurolNeurosurg Psychiatry.*2003 ;74 :710-14.
5. **Terriff DL, Williams JV, Patten SB, Lavorato DH, Bulloch AG.** Patterns of disability, care needs, and quality of life of people with Parkinson's disease in a general population sample. *Parkinsonism RelatDisord.*2012 ;18 :828-32.
6. **Rajendran PR, Thompson RE, Reich SG.** The use of alternative therapies by patients with Parkinson's disease. *Neurology.* 2001 Sep 11;57(5):790-4.
7. **Simons G, Thompson SB, Smith Pasqualini MC; Members of the EduPark consortium.**An innovative education programme for people with Parkinson's disease and their carers. *Parkinsonism RelatDisord.* 2006 ;12 :478-85.
8. **Shimbo T, Goto M, Morimoto T, Hira K, Takemura M, Matsui K, Yoshida A, Fukui T.** Association between patient education and health-related quality of life in patients with Parkinson's disease. *Qual Life Res.* 2004 ;13 :81-9.
9. **Montgomery EB Jr, Lieberman A, Singh G, Fries JF.** Patient education and health promotion can be effective in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. PROPATH Advisory Board. *Am J Med.*1994 ;97 :429-35.
10. **Mercer BS.** A randomized study of the efficacy of the PROPATH Program for patients with Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1996 ;53 :881-4.
11. **Macht M, Gerlich C, Ellgring H, Schradi M, Rusiñol AB, Crespo M, Prats A, Viemerö V, Lankinen A, Bitti PE, Candini L, Spliethoff-Kamminga N, de Vreugd J, Simons G, Pasqualini MS, Thompson SB, Taba P, Krikmann U, Kanarik E.** Patient education in Parkinson's disease: Formative evaluation of a standardized programme in seven European countries. *Patient EducCouns.* 2007 ;65 :245-52.
12. **Grosset KA, Grosset DG.** Effect of educational intervention on medication timing in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2007 16;7:20.
13. **Lindskov S, Westergren A, Hagell P.** A controlled trial of an educational programme for people with Parkinson's disease. *J ClinNurs.* 2007 ;16:368-76.
14. **Guo L, Jiang Y, Yatsuya H, Yoshida Y, Sakamoto J.** Group education with personal rehabilitation for idiopathic Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci.* 2009 ;36:51-9.
15. **A'Campo LEI, Spliethoff-Kamminga NGA, Macht M.** The EduPark Consortium, Roos RAC. Caregiver education in Parkinson's disease: formative evaluation of a standardized program in seven European countries. *Qual Life Res* (2010), 19:55-64.
16. **Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, Olesen J.** Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol.* 2005 Jun;12Suppl 1:1-27.
17. **Lindgren P, von Campenhausen S, Spottke E, Siebert U, Dodel R.** Cost of Parkinson's disease in Europe. *Eur J Neurol.* 2005 Jun;12 Suppl 1:68-73.
18. **Gibb WK, Lees AJ.**The relevance of the lewy body to the pathogenesis of the idiopathic Parkinson's disease. *J NeurolNeuroSurg Psychiatry* 1988; 51: 745-752.
19. **De Boer AGEM, Wijker W, Speelman JD, de Haes JCJM.**Quality of life in patients with Parkinson's disease: the development of a questionnaire. *J Neurol\_Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 70-74.
20. **Ware J, Sherbourne C.** The MOS 36-item Short Health Survey 1 : conceptual frame work and item selection. *Med Care* 1992; 30 : 473-483.
21. **Fahn S, Elton RL, and members of the UPDRS Development Committee:** Unified Parkinson's disease rating scale. In: Recent developments in Parkinson's disease. (Eds Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M). Florham Park MacHillan Healthcare Information, 1987; 153-163.
22. **Lépine JP, Godchau M, Brun P.** Anxiety and depression in patients. *Lancet*, 1985, ii, 1425-1426.
23. **Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW et al.** Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. Oxford, Oxford University Press; 2005
24. **Brefel-Courbon C, Desboeuf K, Thalamas C, Galitzky M, Senard JM, Rascol O, Montastruc JL.** Clinical and economic analysis of SPA therapy in Parkinson disease. *Mov Disord*, 2003; 18(5):578-584.
25. **Demaille-Wlodyka S, Donze C, Givron P, Gallien P; ETP Sofmer Group.** Self care programs and multiple sclerosis: physical therapeutics treatment - literature review. *Ann Phys Rehabil Med.* 2011;54(2):109-28.
26. **Gillett M, Dallosso HM, Dixon S, Brennan A, Carey ME, Campbell MJ, Heller S, Khunti K, Skinner TC, Davies MJ.** Delivering the diabetes education and self-management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cost effectiveness analysis. *BMJ.* 2010; 341:c4093.
27. **Jowett S, Bryan S, Murray E, McCahon D, Raftery J, Hobbs FD, et al.** Patient selfmanagement of anticoagulation therapy: a trial-based cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol* 2006;134(6):632-9.
28. **Dams J, Siebert U, Bornschein B, Volkmann J, Deuschl G, Oertel WH, Dodel R, Reese JP.** Cost-effectiveness of deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28(6):763-71.
29. **Valdeorola F, Morsi O, Tolosa E, Rumià J, Martí MJ, Martínez-Martín P.** Prospective comparative study on cost-effectiveness of subthalamic stimulation and best medical treatment in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007 ;22:2183-91.

30. **Vossius C, Nilsen OB, Larsen JP.** Health state values during the first year of drug treatment in early-stage Parkinson's disease : A prospective, population-based, cohort study. *Drugs & Aging.* 2009; 26 : 973-980
31. **Devlin N and Parkin D.** Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ.* 2004;13: 437–452
32. **Regier DA, Sunderji R, Lynd LD, Gin K, Marra CA.** Cost-effectiveness of self-managed versus physician-managed oral anticoagulation therapy. *CMAJ.* 2006;174(13):1847-52.
33. **Meissner W, Schreiter D, Volkmann J, Trottenberg T, Schneider GH, Sturm V, Deuschl G, Kupsch A.** Deep brain stimulation in late stage Parkinson's disease: a retrospective cost analysis in Germany. *J Neurol.* 2005 Feb;252(2):218-23.
34. **Marra CA, Woolcott JC, Kopec JA, Shojania K, Offer R, Brazier JE, Esdaile JM, Anis AH.** A comparison of generic, indirect utility measures (the HUI2, HUI3, SF-6D, and the EQ-5D) and disease-specific instruments (the RAQoL and the HAQ) in rheumatoid arthritis. *Soc Sci Med.* 2005 ;60:1571-82.



**Table 1:** Demographics and clinical characteristics of educated and non-educated group (control group)

	Educated group (n=60)	Control group (n=60)
Men/Women	40/20	31/29
Age (Years)	62.1±7.1	65.1±9.2
Diagnosis since (Years)	4.9±4.3	6.8±5.2*
Chronically conditions number	1.9±1.2	2.0±1.4
Education Level:		
Before the age of 18	23	31
Until the age of 18	9	8
Higher	28	20
Employed/not	13/47	9/51
Partner/single	49/11	44/16
Hoehn & Yahr stage		
Stage 1/stage 2/stage 3	12/36/13	11/35/12
UPDRS Score		
Score I (mental, behavioral, comportemental and mood state)	1.1±1.4	1.2±1.6
Score II (daily activity)	6.8±4.2	7.9±4.8
Score III (Motor evaluation)	12.2±7.2	14.3±1.9
Score IV (treatments complications)	1.3±2.0	1.7±2.4
Total Score	21.4±11.3	25.2±13.9
PDQ39		
Mobility	22.0±19.6	27.4±21.4
Activity in daily life	23.8±17.4	27.9±15.4
Emotional Well-Being	31.8±21.1	34.4±18.5
Stigma	25.9±19.3	29.7±19.7
Social support	10.0±18.9	10.9±15.4
Cognition	28.3±18.4	34.0±17.7
Communication	18.8±18.5	23.9±18.7
Bodily Pain	38.5±20.2	43.9±23.2
SF36		
Physical functioning	75.0±25.9	73.1±19.3
Role Physical	43.1±38.3	28.0±32.1*
Bodily Discomfort	68.4±30.8	64.4±31.7
General Health	50.5±22.3	49.3±17.3
Vitality	51.3±18.7	51.2±19.8
Social functioning	78.8±21.5	76.9±19.9
Role emotional	62.1±41.3	57.5±41.6
Mental Health	63.7±21.8	63.8±18.7
Anxiety and Depression		
Anxiety	8.8±4.6	8.8±3.6
Depression	5.6±3.3	6.9±3.6*
Total score	14.4±7.1	15.7±6.2

Values are means±SD

\*: p&lt;0.05

**Table 2:** Comparison of the means of quality of life (SF36), motor and psychological scale scores at 12 months.

	Educated group (n=60)	Control group (n=60)	P (no adjusted)	P (adjusted)
<b>SF36</b>				
Physical functioning	74.1±24.5	69.8±22.5	0.33	0.60
Role Physical	38.4±37.2	27.2± 32.1	0.09	0.23
Bodily Discomfort	66.8±30.6	60.0± 31.8	0.23	0.48
General Health	48.2±21.3	49.4±19.3	0.73	0.54
Vitality	54.3±21.2	49.9±23.4	0.29	0.40
Social functioning	85.8±18.5	76.7±19.8	0.01	0.01
Role emotional	67.2±39.7	47.6±44.0	0.01	0.04
Mental Health	68.3±18.1	62.3±20.9	0.10	0.16
<b>UPDRS</b>				
UPDRS I	0.7±1.0	1.7±2.0	0.001	0.005
UPDRS II	5.8±3.5	9.2±5.2	<0.0001	0.001
UPDRS III	11.7±7.5	15.3±7.8	0.01	0.03
UPDRS IV	1.5±2.1	2.4±2.5	0.04	0.26
Total Score	19.7±11.0	28.2±13.2	0.0002	0.002
<b>Anxiety and Depression</b>				
Anxiety	7.8±3.8	8.8±4.0	0.14	0.18
Depression	5.2±3.1	6.7±3.6	0.02	0.06
Total score	13.0±6.0	15.5±6.8	0.03	0.07

Values are means±SD

**Table 3:** Economic analysis: Patients' characteristics and costs

	Educated group (n=41)	Control group (n=34)	<i>p</i>
<b>Patients characteristics</b>			
Age (Years)	62.57 ±6.53	64.74±9.72	0.08
Men/Women	26/15	12/22	0.01
Disease duration (Years)	6.91±4.37	7.43±4.82	0.71
Chronically conditions number	1.51± 7.16	2.20±6.65	0.06
<b>Mean annual costs per patient (euros)</b>			
<b>Hospitalizations</b>	<b>1,799±5,777</b>	<b>1,629±2,456</b>	0.39
<b>Ambulatory care</b>	<b>1,573±1,867</b>	<b>1,531±1,426</b>	0.76
Medical visits	358±174	382±195	0.78
Medical acts	145±150	194±147	0.08
Laboratory tests	61±56	112±118	0.04
Paramedical acts	803±1,774	682±1,252	0.93
Others <sup>a</sup>	205±428	160±208	0.21
<b>Treatments</b>	<b>3,631±5,214</b>	<b>2,785±1,297</b>	0.97
Medications	2,996±2,041	2,728±1,287	0.96
<i>Antiparkinsonian drugs</i>	2,351±1,917	2,095±1,356	0.71
<i>Psychotropic drugs<sup>b</sup></i>	69±129	133±237	0.24
<i>Other drugs</i>	577±549	500±543	0.45
Medical equipment	635±3,596	57±161	0.29
<b>Transportations</b>	<b>133±459</b>	<b>199±327</b>	0.12
<b>Education program</b>	<b>250</b>	-	-
<b>Total costs</b>	<b>7,386±8,720</b>	<b>6,098±3,373</b>	0.66

Values are means±SD

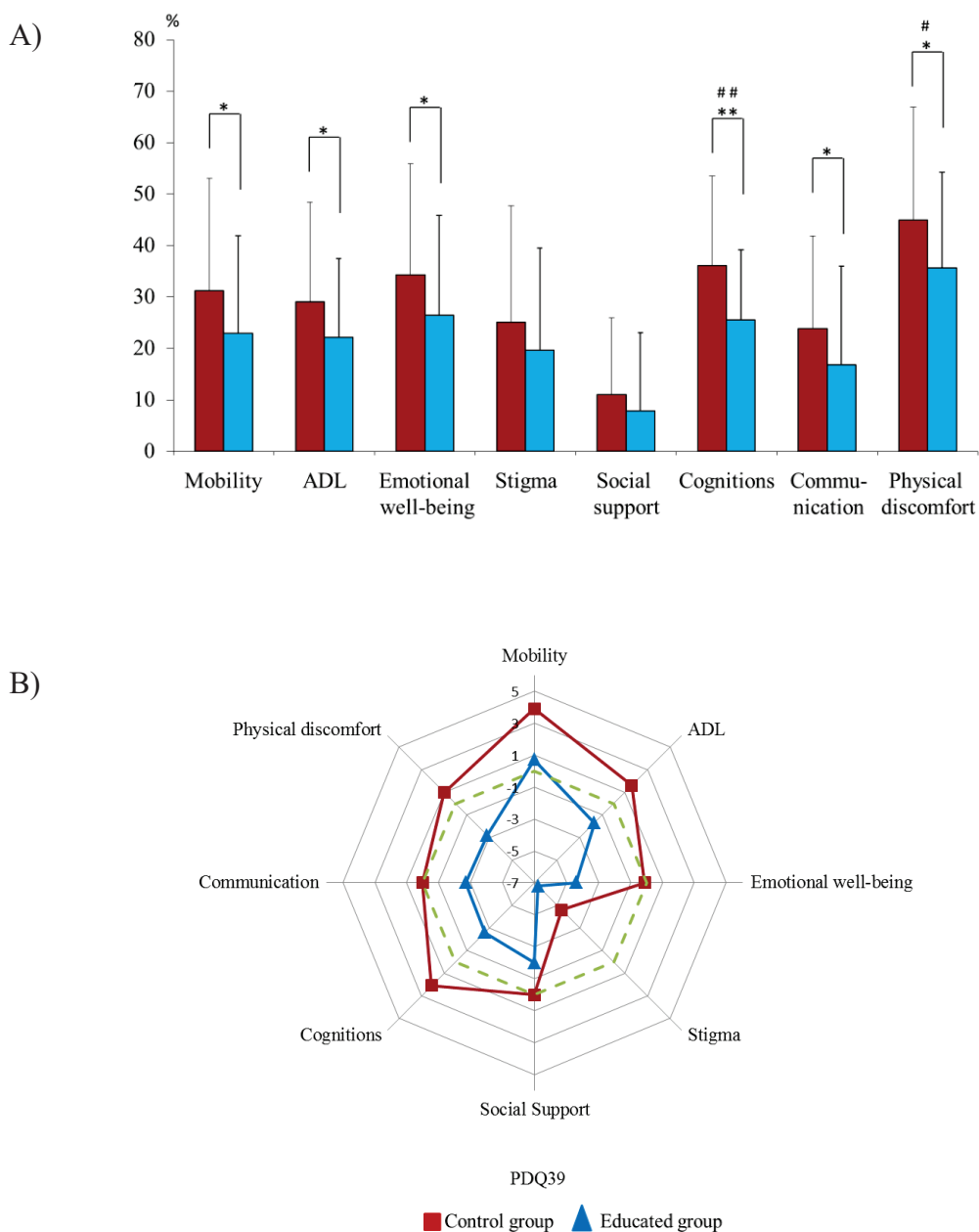
<sup>a</sup> : dental acts, spa therapy; <sup>b</sup> : antipsychotic drugs, antidepressants, benzodiazepines, non benzodiazepine-hypnotic drugs

**Table 4:** Cost utility and cost effectiveness calculations for each group of PD patients

	Educated group (n=41)	Control group (n=34)	<i>Absolute difference</i>
Costs (€)	7,386	6,098	1,289
QALYs	0.0099	-0.0085	0.0184
ICUR (€ per QALY)			70,054
Change UPDRS II	-1.29	0.72	2.01
Change UPDRS III	-0.85	1.3	2.15
ICER (€ per unit of improvement UPDRS II)			640
ICER (€ per unit of improvement UPDRS III)			600



**Figure 1:** Primary Outcomes: A) PDQ-39 dimensions at 12 months and B) Evaluation of the PDQ-39 variation between baseline and 12 months scale in the two groups of PD patients.



**Figure legend :**

Fig. 1A: On the diagram, the columns represent the mean for each dimension of quality of life at 12 months. Lower scores indicate better perceived health status. ADL: Activity Daily Living; \* $<0.05$ , \*\* $<0.01$ ; p adjusted #  $<0.05$ , ## $<0.01$

Fig.1B: The spider Chart shows the difference of each PDQ-39 dimension between baseline and 12 months. The dotted line represents the absence of PDQ-39 changes during 12 months. Under this dotted line, quality of life is improved and over this dotted line, it is worsened.

# **PARTIE V – DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION**

---

## **X. DISCUSSION GENERALE**

### **X.1. DEPENSES DE SANTE ET PRIORISATION DES ACTIONS EN SANTE PUBLIQUE**

La dépense courante de santé (DCS) de la France s'élevait à 240 milliards d'Euros en 2011 et représentait 12 % du PIB. Les dépenses de santé augmentent plus rapidement que la croissance économique avec une progression de +2,6 % contre +1,7 % entre 2010 et 2011 (362) (363). Une composante importante des dépenses de santé est le dispositif des Affections de Longues Durée (ALD). Les ALD représentent 65 % des dépenses d'AM. Leur part pourrait atteindre 70 % en 2015 (364) (365). La CNAMTS estime que la hausse tendancielle des dépenses de santé peut être expliquée à 80% par les remboursements pour ALD. La MA et la MP sont toutes les deux inscrites sur la liste des ALD (ALD 15 et 16, respectivement). L'augmentation des dépenses de santé en lien avec les personnes en ALD est d'abord expliquée par une augmentation des effectifs et de façon moindre par une progression des coûts (366). Les facteurs explicatifs de cette augmentation sont multiples. On peut citer notamment, l'impact du vieillissement de la population et de l'allongement de la durée de vie des personnes (366).

Face à l'augmentation inévitable des dépenses de santé les enjeux de notre système de soins sont notamment de promouvoir des programmes de prévention afin de retarder la survenue de la maladie ou de son processus naturel d'aggravation et ainsi d'éviter l'alourdissement consécutif des coûts de prise en charge (complications, hospitalisation, pathologies associées). L'évaluation de tels programmes doit être menée afin que l'AM puisse continuer à financer des soins de qualité dans le cadre d'enveloppe de plus en plus restreintes. L'évaluation médico-économique peut aider à prioriser les actions en santé publique dans la mesure où elle intègre à la fois les coûts et les conséquences d'un programme de santé.

## X.2. LA PREVENTION EN FRANCE

Depuis la mise en place en 1945 du système d'assurance maladie en France, les politiques de santé n'ont pas donné véritablement la priorité aux programmes de prévention. Le système était alors tourné de manière quasi-exclusive vers la médecine curative, au détriment des actions de prévention (367). Les progrès de la médecine ont permis une forte augmentation de l'espérance de vie laissant penser que les actions préventives n'étaient pas indispensables. A partir des années 1970, les difficultés financières récurrentes, l'apparition de nouvelles maladies (e.g. SIDA), et les grandes crises sanitaires ont conduit les pouvoirs publics à engager une réflexion sur la réorganisation du système de soins (367).

Aujourd'hui, grâce notamment à la loi du 4 mars 2002<sup>40</sup> relative aux droits des patients et à la loi relative à la santé publique du 9 août 2004<sup>41</sup>, on assiste à un rééquilibrage en faveur de la prévention. Notre système de soins à présent s'appuie à la fois sur la mise en œuvre de politiques de santé préventives et curatives. Autour d'un acteur majeur, l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES), les politiques de prévention visent à améliorer l'état de santé des Français et à détecter et prévenir certaines pathologies, sans toutefois toujours bénéficier de moyens suffisants. Les dépenses de prévention étaient de 5,8 milliards d'euros en 2011 et représentaient seulement 2,4 % des dépenses de santé (362).

La prévention permet d'améliorer la santé des individus et peut permettre de sauver des vies. Des gisements importants d'amélioration de l'état de santé résident dans la modification des comportements à risque, de l'hygiène de vie et du dépistage de maladies curables. Selon l'OMS, l'espérance de vie en bonne santé pourrait augmenter de 5 à 10 ans si la priorité était donnée à la lutte contre les principaux facteurs de risques (368). Toutefois, la prévention a également un coût car elle concerne davantage d'individus que les soins (369). Son

---

<sup>40</sup> Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé

<sup>41</sup> LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique

développement n'entraîne pas systématiquement des économies au plan financier. Selon une revue de la littérature menée en 2008, seule 20 % des actions de prévention permettent de faire des économies (370). Ces résultats sont à nuancer car des actes de prévention en santé peuvent être réalisés dans le cadre d'intervention non sanitaire (e.g. sécurité routière).

La mise en œuvre d'une évaluation médico-économique dans le cadre d'intervention de prévention est conditionnée par des choix méthodologiques tels que :

- L'horizon temporel choisi : le plus souvent, les actions préventives ne montrent leurs bénéfices qu'au bout d'une très longue période. Il n'est pas facile d'identifier l'échéance de cette période. Cela nécessitera notamment d'actualiser les coûts et les effets de santé,
- Le point de vue choisi : la plupart des études évaluant l'impact de mesures de prévention tendent à choisir le point de vue du payeur. Retenir le point de vue de la société aurait comme avantage de prendre en compte des dimensions comme l'aide informelle ou la perte de bien-être et de prendre en considération des résultats plus qualitatifs ou subjectifs,
- Le type de coûts pris en compte : la mesure des coûts indirects, liés aux arrêts de travail est difficile à mettre en œuvre. Or la prise en compte de ces coûts constitue un élément majeur dans l'évaluation des conséquences économiques d'un programme de prévention. La prévention vise à éviter des arrêts maladie et à plus long terme, à encourager un vieillissement actif et en bonne santé.

En dehors des aspects médico-économiques, il existe des obstacles à l'adoption de mesures adaptées de prévention. On note une adhésion insuffisante de la population aux programmes de prévention. L'urgence de la prévention n'est jamais totalement intégrée. Puis, chaque individu est attaché au libre arbitre de jouir de l'instant présent (371). Avant la mise en place d'un programme de santé public et particulièrement d'un programme de prévention, il faut s'assurer de l'acceptabilité sociale de la mise en œuvre de ce programme. Il est nécessaire que

les conditions minimales soient respectées pour que le programme de santé s'insère harmonieusement, à un moment donné, dans son milieu naturel et humain. Ces difficultés requièrent d'investir aussi le champ des neurosciences cognitives et des déterminants sociaux de la santé afin de permettre une diffusion de la prévention auprès des populations les moins sensibles aux messages délivrés (369).

L'évaluation médico-économique des programmes de prévention s'inscrit dans une temporalité longue bien souvent en rupture avec celle de la décision publique. Par conséquent, le choix en termes de priorité de santé publique se fait fréquemment en faveur de la médecine curative et donc au détriment des programmes de prévention.

### **X.3.EPIDEMIOLOGIE ET PRISE EN CHARGE DES MALADIES NEURODEGENERATIVES**

Les MNDs représentent une question de santé publique en raison du handicap du patient, du coût de leur prise en charge et de l'impact de la maladie sur l'entourage. Les MNDs telles que la MA et la MP sont des maladies fortement liées à l'âge. Compte tenu de l'allongement de la durée de vie, la prévalence de ces maladies est destinée à augmenter dans les prochaines années. Des projections ont estimé que le nombre de personnes atteintes de MA passerait de 860 000 en 2003 à 1,29-1.40 millions en 2030, et de 120 000 en 2005 à 190 000 en 2030 pour la MP (3) (209) (210) (205) (4). L'augmentation de l'effectif des personnes atteintes de MNDs serait par conséquent associée à une croissance des dépenses de santé. Les pouvoirs publics doivent pouvoir disposer d'éléments quantitatifs portant sur les coûts liés à ces pathologies. En effet, la connaissance de l'impact économique global des différents postes dépenses permettrait de contribuer à améliorer la réponse aux besoins dans ces différents secteurs comme, l'hospitalisation la prévention. Il est donc devenu nécessaire d'identifier et de quantifier les ressources consommées par la prise en charge de ces patients. Cela nous

permettrait de savoir dans quels domaines et dans quelles proportions, la recherche de nouveaux modes de prise en charge permettrait de limiter dans une certaine mesure l'augmentation des coûts de ces pathologies.

Plusieurs programmes Européens et Français ont été développés durant ces dernières années.

Sur la scène Européenne, la Programmation Conjointe Européenne sur les MNDs (JPND) a été initiée en 2008 et avait pour objectif d'améliorer la compréhension de l'étiologie de ces maladies pour développer de nouveaux outils diagnostiques précoces, une meilleure prévention, ainsi que de nouveaux traitements ciblés (372). Ce consortium regroupe 27 pays qui ont préparé un agenda stratégique de recherche partagée, couvrant tous les aspects de la recherche (i.e. fondamentale, clinique, sciences humaines et sociales). Deux appels à projets ont été lancés en 2012 pour un montant total de plus de 25 M€ pour, d'une part, améliorer la compréhension des déterminants des MNDs, et d'autre part, évaluer les stratégies de prise en charge des personnes atteintes par ces maladies (372). Aucun bilan de cette programmation n'a encore été réalisé.

En France, le plan national Parkinson 2011-2014 a été lancé en Avril 2012 par le Ministère des Affaires Sociales et de Santé. Les objectifs de ce plan étaient élaborés sur la base des objectifs du livre blanc remis au Ministère de la Santé en avril 2010 par les différentes associations de patients atteints de la MP (373). Les principaux objectifs de ce plan étaient d'une part d'améliorer les connaissances sur la MP par des actions de recherche, et d'autre part, de structurer l'offre de soins en direction des malades atteints de MP et d'encourager la coordination entre les médecins hospitaliers, les médecins libéraux (e.g. neurologues, médecins généralistes) et les acteurs du secteur social. En 2013, 7 centres interrégionaux de coordination et 24 centres régionaux de mobilisation ont été créés en vue d'atteindre les objectifs fixés par ce plan. Il y a peu de données publiées et disponibles relatives aux résultats des actions menées dans le cadre de ce plan national.

Des réflexions sur la réorganisation de la prise en charge des patients atteints de MA ont été menées dans le cadre du plan Alzheimer 2008-2012 lancé le 1 février 2008 et reconduit en 2013 (374).

L'effort centré sur la recherche de nouveaux traitements s'appuie sur la création de la Fondation Plan Alzheimer. Elle a financé à hauteur de 84 millions d'euros, 143 projets de recherches depuis 2008. Les résultats de ce financement montre une augmentation de la participation française passant de 2,5 % à 3,5 % des études cliniques sur la MA référencées internationalement (374).

Concernant l'accessibilité au diagnostic, le plan a permis de créer 65 consultations mémoire et d'en renforcer 202. L'offre diagnostic se structure en réseaux régionaux autour de 28 CM2R. Le diagnostic pour la MA est maintenant accessible partout et dans des délais raisonnables.

Cinquante-cinq MAIA ont été créées depuis 2011, et 500 MAIA devraient être opérationnelles en 2014. Cent quarante-deux gestionnaires de cas intervenaient en 2011 dans les 55 structures (374). Les premiers résultats font apparaître un impact important sur le parcours des personnes. Le nombre moyen d'organismes contactés par une personne avant d'arriver à l'un des partenaires MAIA a baissé de 3.2 en 2009 à 1,3 en 2010. Ces structures permettent également de faciliter la prise en charge médico-sociale des personnes dépendantes en les orientant vers des SSIAD et des SSAD (374).

Malgré les efforts fournis pour améliorer l'aide à domicile de la personne par des professionnels, l'aidant informel reste un acteur majeur dans la prise en charge des personnes âgées à domicile.



#### **X.4. L'AIDANT INFORMEL : UN ACTEUR MAJEUR DANS LE MAINTIEN A DOMICILE DES PERSONNES AGEES**

La dépendance est devenue source de réflexion en France dès les années 1990, lorsque certains conseils généraux ont constaté l'explosion des demandes d'allocations compensatrices pour tierces personnes, devenues depuis les Allocations Personnalisées à l'Autonomie (APA) (375). Dès lors, les politiques publiques s'accordent sur la nécessité de maintenir la personne âgée au domicile. Ce maintien à domicile est possible grâce à l'intervention de plusieurs acteurs comme les professionnels de santé, les aides à domicile et l'entourage de la personne âgée.

Malgré le système mis en place pour financer l'aide à domicile, l'aide professionnelle dont bénéficient les personnes âgées à domicile est insuffisante pour prendre en charge correctement cette population. L'aide aux personnes âgées à domicile s'inscrit dans la complémentarité de l'aide apportée par la famille. En France, il y aurait 3,7 millions d'aidants informels, dont 2/3 seraient des femmes et dont la plupart serait âgées de 45 à 64 ans (342). Cette tranche d'âge constitue la génération pivot dans le sens où elle apporte aide et soutien à ses parents mais également à ses enfants (375).

L'aide informelle a bien évidemment un impact positif sur la personne aidée (376). Toutefois, elle peut également avoir des répercussions négatives sur l'aidant, tant sur le plan de la santé mentale que physique (377) (378) (379). Dans le cadre de l'amélioration du suivi sanitaire des aidants naturels, la mesure 3 du plan Alzheimer 2008-2012 a permis la diffusion de 40 000 exemplaires des recommandations HAS sur le suivi médical des aidants naturels aux médecins généralistes (380). L'aide informelle constitue alors un fardeau physique, psychique, socioprofessionnel et financier pour l'aidant. Des structures de répit d'aide ont été créées dans le but de diminuer ce fardeau. A ce titre la mesure 1 du plan Alzheimer 2008-2012 a permis la création de 3000 places d'AJ (381).

Il est important de souligner la nécessité d'envisager de nouvelles formes de prise en charge y compris au domicile pour venir en aide aux aidants. Les études à venir devront étudier l'impact de l'aide sur la vie de l'aidant ainsi que les effets des programmes d'intervention.

En outre, il est important de quantifier l'aide informelle car on peut se poser la question de la disponibilité à terme de cette ressource d'aide du fait de facteurs socio-culturels (l'éloignement géographique, de la séparation des couples et de la participation accrue des femmes sur le marché du travail) et démographiques (382) (383). Il semble également qu'avec le temps, l'aide intergénérationnelle diminue progressivement (384). Dans les travaux portant sur le temps d'aide informelle et ses coûts que nous avons réalisé, nous avons observé que les aidants passe 55,73h et 15,80h par semaine à prendre en charge un patient atteint de MA et de MP respectivement. Les coûts associés représentent 17 492\$ et 3 284\$.

Si les coûts liés à l'aide informelle étaient transférés vers le secteur médico-social du fait de la raréfaction d'aidants informels, on devrait se poser la question de la répercussion que cela aurait sur les dépenses de santé et les dépenses médico-sociales. Dans un contexte de ressources de plus en plus contraintes, on peut également s'interroger sur les conséquences de la raréfaction de cette ressource en termes d'accroissement des inégalités sociales de santé.

Afin d'évaluer cette aide, mais aussi les ressources consommées par la prise en charge des patients atteints MNDs, il est essentiel de pouvoir disposer de données de bonne qualité.

## **X.5. EVALUATION DES EFFETS DE SANTE ET DES COUTS A PARTIR D'ESSAIS CLINIQUE VS. ETUDES EN POPULATION GENERALE**

Les essais cliniques, contrôlés et randomisés constituent actuellement le « gold standard » en matière de recherche clinique. La HAS considère l'essai contrôlé randomisé comme garantissant un niveau de preuve maximal de l'efficacité d'une stratégie thérapeutique (55).

Les essais cliniques utilisent de multiples schémas d'étude et de variables pour mesurer

l'efficacité et les coûts. Le cas échéant, la comparaison des résultats de différents essais cliniques reste difficile. Ces essais ne sont pas exempts de biais de sélection et la généralisation de leur résultats est souvent discutable (385).

Les médecins qui participent aux essais randomisés sont souvent différents de la population générale des praticiens, car ils peuvent manifester un intérêt marqué pour la recherche, exercer dans des conditions spécifiques (hôpitaux universitaires, centres spécialisés), et parfois même consacrer la majeure partie de leur temps à l'activité de recherche.

Les critères d'inclusion des patients dans les essais contrôlés randomisés sont en général très stricts afin de diminuer la variabilité interindividuelle. Cela peut entraîner l'exclusion de patients qui peuvent présenter des caractéristiques largement représentées dans la population générale. La prise en compte de ces patients obligerait à constituer de nombreux sous-groupes et aussi à augmenter de manière considérable la taille des échantillons. De la même façon, les patients présentant des formes sévères de maladie et n'étant pas aptes à donner leur consentement se trouvent exclus des essais contrôlés randomisés. Cette sélection spécifique des patients est le plus important facteur altérant la possibilité de généralisation des résultats des essais cliniques, et par conséquent, de faibles effectifs sont inclus en moyenne dans une majorité d'essais (385). On peut également s'interroger sur la pertinence de résultats extrapolés d'un pays à l'autre, souvent même d'une région du monde à l'autre, alors que la psychopathologie, l'évolution, la représentation sociale ou encore la prise en charge de la maladie (notamment pour des raisons d'organisation du système de santé) peuvent être très différentes. D'un point de vue plus spécifiquement économique, l'extrapolation des résultats est très difficile, notamment en raison de l'organisation des différents systèmes de santé et des pratiques professionnelles.

L'approche purement observationnelle peut être intéressante dans la mesure où elle peut fournir des estimations correspondantes à des résultats fondés sur la pratique réelle. Les études observationnelles peuvent être, sur le plan méthodologique, réalisées sous forme

d'essais non randomisés, d'études cas-témoin ou de cohortes. L'intérêt de ces études est qu'elles permettent, d'une part, d'assurer la représentativité de la population par des techniques de tirage au sort et de stratification, et d'autre part, elles peuvent permettre le suivi de cohortes importantes sur une période de temps dépassant le plus souvent l'année en raison de leur caractère relativement peu coûteux (385).

Dans le cadre de MNDs, des cohortes ont été constituées. Au niveau national, la Cohorte populationnelle PAQUID, constituée en 1998, représente la plus vieille cohorte de personnes âgées de plus de 65 ans saines. L'objectif principal de cette cohorte était de décrire l'évolution des fonctions cognitives afin d'identifier les facteurs de risque de la démence (386). La cohorte REAL.FR incluait 694 patients atteints de MA suivis pendant 4 ans. Elle avait pour objectif d'étudier l'histoire naturelle de la MA, et les facteurs prédictifs d'institutionnalisation (387). La cohorte populationnelle 3C a été constituée en 1998 et assure le suivi de 9 294 personnes âgées saines de plus de 65 ans sur une période de 10 ans. L'objectif principal de cette cohorte était d'estimer la part attribuable aux facteurs de risque vasculaires dans le développement d'une MA (388). La mesure 29 du plan Alzheimer prévoyait la reconduction de la cohorte 3C avec l'inclusion des 6000 personnes âgées de 75 ans et plus survivantes après 7 années de suivi dans la cohorte 3C (389). La cohorte de malades atteints de MA, MEMENTO, a également été lancée dans le cadre du plan Alzheimer en janvier 2012 (389). L'objectif de cette cohorte était de suivre de manière prospective 2300 patients recrutés dans les CM2R. Des données cliniques biologiques, psychologiques, sociologiques et d'imagerie médicale sont recueillies tous les 6 mois (389).

La cohorte Parkmip a été créée en 2006 et incluait des patients atteints de MP et des témoins vivants dans la région Midi-Pyrénées (390). Elle avait pour objectif d'évaluer les signes moteurs et non-moteurs de la MP sur une population de 600 malades et de 200 témoins. La cohorte Copark représente une extension de la cohorte Parkmip et a permis d'inclure 320

malades et 160 témoins supplémentaires dans un cadre multicentrique sur une période de 5 ans (390).

Ces cohortes permettent d'obtenir des informations en population générale et sur des malades portant sur les facteurs de risques, sur l'évolution de la maladie et sur des données épidémiologiques. L'intérêt de ces évaluations médicales de pratiques menées en population générale serait renforcé par une évaluation médico-économique de ces pratiques.

Au niveau Européen, l'enquête SHARE initiée en 2004, devrait permettre à terme de collecter des données sur 20 000 individus, dans 20 pays Européens (391). Cette enquête a pour objectif d'interroger un échantillon de ménage Européen dont au moins un membre est âgé de 50 ans et plus afin d'améliorer les connaissances scientifiques sur le vieillissement en Europe. Ces ménages seront interrogés tous les deux ans. Les premières vagues de collecte ont permis de collecter des données sur l'état de santé, les consommations médicales, le statut socio-économique et les conditions de vie des 50 ans et plus (391). Cette enquête permet d'identifier la consommation médicale des personnes âgées de 50 ans et plus. La difficulté sera alors de valoriser de manière pertinente les ressources consommées. Une méthode alternative serait de pouvoir disposer des données économiques identifiées par patient de l'AM. Nous allons voir dans la partie suivante, que l'accès à de telles bases de données n'est pas chose aisée.

## **X.6. L'ACCES A L'INFORMATION DE NATURE MEDICALE ET ECONOMIQUE**

Une difficulté majeure rencontrée dans les travaux de recherches portant sur l'évaluation médico-économique est représentée par l'accès à des données exhaustives et de qualité. Elles conditionnent la qualité des résultats obtenus. La France dispose actuellement d'un nombre conséquent de bases qui permettent d'apporter des éléments de réponses à des problématiques médico-économique. Parmi celles-ci, on peut citer celle du SNIIR-AM et des bases de

données PMSI. L'accès et l'exploitation de ces bases de données se heurte néanmoins à plusieurs difficultés dont les principales sont d'ordre juridique, organisationnelle et technique (392).

Le cadre juridique autorisant l'accès à des bases nationales incluant des données à caractère personnel est complexe et dépend de la nature des données concernées et du service de recherche, demandeur de ces informations (organismes de recherche et agences de santé, service statistique public, organismes privés à but lucratif). Les textes de loi sur lesquels reposent l'utilisation de ces données rendent complexes les circuits de transmission de données. Une difficulté majeure concerne la possibilité d'utiliser le Numéro d'Inscription au Répertoire (NIR) pour accéder aux données à caractère personnel des bases nationales. La possibilité d'utiliser le NIR dans le cadre de projets de recherche présentant un volet médico-économique est conditionnée par la nécessité un décret en conseil d'État, ce qui constitue un obstacle important à la réalisation de ces travaux (392). En outre, l'accessibilité effective aux données constitue aujourd'hui un problème majeur, particulièrement pour identifier les patients. L'extraction proprement dite des données des bases nécessite la participation active des organismes gestionnaires de ces bases de données, ce qui peut être un frein à l'utilisation de ces données (392).

Pour faire face à ces difficultés, la plupart des études menées en France reposent sur des données collectées au moyen de cahier de recueil ou « Case Report Form » (CRF) papier ou électronique. Ce type de recueil est confronté à plusieurs biais. Il y a le biais de mémorisation qui peut être très pénalisant si l'on interroge des patients atteints de MNDs. Le fait d'être hospitalisé représente souvent un traumatisme, les personnes se souviennent généralement du nombre d'hospitalisation effectuée durant les 6 derniers mois. Il n'en est pas de même pour les actes médicaux, paramédicaux ainsi que pour la nature et le nombre des traitements pris. Il peut exister un biais de déclaration, le patient peut souhaiter pour différents motifs, ne pas divulguer certaines informations relatives à son état de santé actuel ou passé.

Pour collecter des données de bonne qualité au moyen de CRF, il est nécessaire de former des techniciens de recherche clinique (TRC) et des Attachés de recherche clinique (ARC) au recueil de données de nature économique. Dans bien des cas, le recueil, l'exploitation et l'analyse des données économiques ne sont pas réalisés avec le même niveau d'exigence que pour les données cliniques (359). Les données économiques présentent des caractéristiques particulières qui nécessitent de prendre des précautions adaptées.

Le recueil de données de nature économique conditionne les résultats de l'analyse. Un consensus entre les responsables médicaux de l'AM et les chercheurs portant sur le partage des informations détenues par les caisses dans le cadre formalisé de projets de recherches devrait être trouvé afin de permettre la réalisation d'évaluations médico-économiques pertinentes et robustes.

## **X.7. LA MESURE DU RESULTAT EN SANTE**

Dans le cadre de la réalisation d'évaluations médico-économique, il n'est pas toujours aisé de trouver un indicateur de résultat qui soit pertinent pour le clinicien et qui puisse être utilisable pour l'économiste. Ces indicateurs dépendent de la pathologie, de la stratégie médicale et de l'objectif de l'étude. Dans cette perspective trois types de mesures de résultats sont utilisées, l'efficacité, l'utilité et le bénéfice.

Les indicateurs d'efficacité rassemblent cliniciens et économiste de la santé. Ils sont largement utilisés dans le domaine de la recherche clinique et bénéficient d'outils d'analyse et d'évaluation bien validés.

Les résultats établis sous forme d'utilité tendent à se développer car ils permettent d'associer à l'efficacité une estimation de la qualité de vie. Le QALY est considéré comme étant le meilleur indicateur de résultat par le NICE ou le NIH (393). La prise en compte du QALY dans les MNDs présente plusieurs difficultés. Les patients souffrent de déclin cognitif et ne

sont pas toujours en capacité de répondre dans de bonnes conditions aux questionnaires de qualité de vie. C'est souvent l'aidant informel qui répond sur la qualité de vie du patient. Or il est admis qu'il existe une différence entre la santé du patient perçue par l'aidant informel et celle perçue par le patient (394) (395). De plus, la plupart des outils d'évaluation de la qualité de vie sont développés pour être auto-administrés. L'expression des résultats peut également être envisagée du point de vue du clinicien. On peut alors se poser la question du sens clinique à accorder à ces résultats et de la plus petite variation d'unité présentant un sens pour les professionnels de santé. A partir de quel niveau de variation le professionnel de santé va modifier son attitude thérapeutique (21) ?

Le bénéfice constitue la mesure du résultat la plus aboutie pour les économistes car elle permet de dégager le bénéfice net du programme pour la société et répond parfaitement aux questions d'efficacités dans un contexte de ressources rares. Toutefois, la mesure d'un bénéfice est difficile à mettre en œuvre et pose des problèmes méthodologiques et éthiques quant au prix de la vie humaine. Ces éléments constituent un frein important à la mise en œuvre de telles études.

Les critères de résultats évoqués ci-dessus sont des critères admis par la communauté médico-scientifique pour aider les décideurs à la priorisation d'actions en santé publique. Ces critères ne sont pas toujours représentatifs de ce qui peut être cher au patient. Il est nécessaire d'inclure dans les études, des indicateurs qui expriment l'état de santé réel du patient et selon son point de vue, sans interprétation de la réponse par un médecin ou un autre professionnel de santé. Ils peuvent être retrouvés sous la forme d'indices de santé, d'échelles ou de questionnaires qui ont pour objectif, de mesurer un ou plusieurs aspects de l'état de santé rapporté par le patient (396). Ces indicateurs sont nommés les « résultats centrés sur le patient » ou « Patient Centered Outcomes » (PCO) en opposition aux « résultats personnels rapportés » ou « Personal Reported Outcomes » (PRO) qui peuvent être assimilés à de la qualité de vie (397). Les PCO constituent des informations produites par le patient et qui



peuvent être utiles à l'évaluation de leur perception des effets des interventions médicales et de leur qualité. Les données ainsi produites par les patients constituent une information importante à prendre en compte dans l'évaluation de l'efficacité d'une intervention.

## **XI. CONCLUSION**

Nous avons analysés les caractéristiques méthodologiques des études estimant le coût de la prise en charge de la MA. Nous avons approfondi notre réflexion dans le cadre d'une analyse portant sur les coûts informels dans les MNDs. Les résultats de ces travaux soulignent la difficulté d'accéder à des données fiables sur les coûts de la prise en charge des MNDs. La comparaison des résultats entre études reste difficile. Une description insuffisante de la méthode utilisée peut conduire à des incompréhensions. Le corps médico-scientifique doit s'attacher à trouver un consensus minimum dans le domaine de la validation méthodologique des évaluations médico-économiques.

Ce travail de thèse a également permis de développer une approche analytique fondée sur la réalisation d'analyses coût-avantages (i.e. ACE, ACU). Nos travaux ont porté sur l'évaluation des conséquences médicales et économiques de différentes stratégies de prévention en direction des personnes âgées fragiles mais aussi des personnes atteintes de MP.

Ces travaux constituent une base de réflexion pour le futur et offre différentes perspectives. L'analyse coût-efficacité des stratégies de prévention du déclin cognitif dans la MA sera poursuivie et finalisée lorsque toutes les données auront été collectées. Nous envisageons d'enrichir ce travail d'une analyse du temps d'aide informel consommé par les patients ainsi que du coût associé sur les 6 derniers mois de suivi des patients du centre Toulousain. Une modélisation Markovienne sera réalisée sur une période de 5 ans. Elle intégrera les données d'observations de l'étude, les données de la littérature et le cas échéant, l'avis d'expert. L'analyse coût-utilité dans la MP est la première étude évaluant le ratio coût-utilité d'un programme d'ETP vs. prise en charge traditionnelle de la MP. Ces résultats peuvent alors servir de base à la réalisation d'un essai de plus grande envergure incluant plus de patient sur une période de temps plus longue.

# BIBLIOGRAPHIE

1. **HAS.** Nouvelle organisation des commissions de l'HAS. *HAS*. [En ligne] Juillet 2008. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_676358/fr/nouvelle-organisation-des-commissions-de-la-has](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_676358/fr/nouvelle-organisation-des-commissions-de-la-has).
2. **Bertin N, Chantelou ML, Vallier N, Weill A, Fender P, Allemand H et le groupe Médipath.** Prévalence de la maladie de Parkinson et coût pour l'Assurance maladie en 2000 en France métropolitaine. *Rev Med Ass Maladie*. 2005, Vol. 36, 2, pp. 113-122.
3. **Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF.** Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort. *Rev Neurol*. 2003, Vol. 159, 4, pp. 405-11.
4. **Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM.** Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007, Vol. 68, 5, pp. 384-386.
5. **Costa N, Ferlicq L, Derumeaux-Burel H, Rapp T, Garnault V, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Vellas B, Lamure M, Grand A, Molinier L.** Comparison of informal care time and costs in different age-related dementias: a review. *Biomed Res Int*. 2013, Vol. 2013, p. 15.
6. **Contandriopoulos, AP.** L'évaluation dans le domaine de la santé: concepts et méthodes. [auteur du livre] Saily JC, Amouretti M Lebrun Th. *L'évaluation en matière de santé. Des concepts à la pratique*. s.l. : Sofestec/Cresge éditeur, 1991, pp. 15-32.
7. **De Pourville G.** Soigner, Classer, Payer. *Mensuel de l'école des psychanalyse des forums du champs lacanien France*. 2006, Vol. 12, pp. 15-21.
8. **Arrow, Kenneth J.** Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care. *American Economic Review*. 1963, Vol. 53, 5, pp. 941-973.
9. **Aghion P, Cagé J, Denis F, Orgiazzi E, Simula L.** *Microéconomie*. Paris : pearson, 2010. 978-2-7440-7457-8.
10. **OMS.** Préambule à la Constitution de l'Organisation mondiale de la Santé. New York : s.n., 1946.
11. **Chamot E, Bovier P, Perneger T, Chastonay P, Herrmann F, Garnerin P, Chopard P.** Analyse économique appliquée à la santé: un tour d'horizon. *EMH*. 2001, Vol. 82, 39, pp. 2060-64.
12. **Moatti, Jean Pierre.** Ethical issues in the economic assessment of health care technologies. *Health Care Analysis*. 1999, Vol. 7, pp. 153-165.
13. **Kniesner, T.J.** Evaluating risk reduction programs. Risk in perspective. *Risk in perspective*. 1997, Vol. 5, 12.
14. **Diemer, Arnaud.** Marché et échange : quelle représentation. [auteur du livre] Guillemain H. *Echange, Marché et Marchandisation*. s.l. : L'Harmattan, 2008.
15. **Walras, Leon.** *Eléments d'économie politique pure*. 1874.
16. **Batifoulier P, Domin JP, Gadreau M.** Mutation du patient et construction d'un marché de la santé. *Revue française de science économique*. 2008, Vol. 1, pp. 27-46.
17. **Patient ou personne malade? Le Pen C.** s.l. : Cercle des économistes, 2005. La santé: un ressort de la croissance économique.
18. **Riveline, C.** *Evaluation des coûts. Elements d'une théorie de gestion*. Ecole Nationale Supérieure des mines de Paris : s.n., 1980.
19. **Williams, A.** *Cost benefit analysis, the managed economy*. [éd.] Cairncross A. s.l. : Oxford Blackwell, 1970.
20. **Posnett J, Jan S.** Indirect cost in economic evaluation: the opportunity cost of unpaid inputs. *Health Econ*. 1996, Vol. 5, 1, pp. 13-23.
21. **Drummond M, O' brien B, Stodart G et al.** *Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé*. Paris : Economica, 1998.
22. **Krugman P, Wells R.** *Macroéconomie*. s.l. : De Boeck, 2009.
23. **Lassègue, Pierre.** *Gestion de l'entreprise et comptabilité*. Paris : Dalloz, 1965.
24. **Green, DI.** Pain cost and opportunity cost. *The Quarterly journal of economics*. s.l. : Oxford University Press, 1894, pp. 218-229.
25. **Davenport, Herbert J.** *Value and distribution: a critical and constructive study*. Chicago : Cornell University Library, 1908.
26. **Marshall, Alfred.** *Principe d'économie politique*. Paris : Giard et Brière, 1909. Vol. 2.
27. **Midy F, Grignon M.** La notion de coût en évaluation médico-économique. *Journal d'économie médicale*. 2002, Vol. 20, 2, pp. 105-117.
28. **Launois, Robert.** Un coût, des coûts, quels coûts? *Journal d'économie médicale*. 1999, Vol. 17, 1, pp. 77-82.
29. **Bloom BS, Bruno DJ, Maman DY, Jayadevappa R.** Usefulness of US cost-of-illness studies in healthcare decision making. *Pharmacoeconomics*. 2001, Vol. 19, 2, pp. 207-213.

30. *Comparaison des coûts des thérapeutiques sans le dossier de transparence.* **Launois, Robert.** 1995. Atelier de la transparence.
31. **Fetter RB, Thompson JD, Mills RE.** A system for cost and reimbursement control in hospitals. *Yale J Biol Med.* 1976, Vol. 49, 2, pp. 123-36.
32. **ATIH.** Le programme de médicalisation des systèmes d'information en médecine, chirurgie, obstétrique. *ATIH.* [En ligne] 2013. [Citation : 12 Juin 2013.] <http://www.atih.sante.fr/index.php?id=0002300005FF>.
33. **Leigh JP, Miller TR.** Ranking Industries Based upon the Costs of Job-Related Injuries and Diseases. *Research in Human Capital and Development.* Stamford, Conn. And London : JAI Press, 1998, pp. 47-72.
34. **Hodgson TA, Meiners M.** Cost-of-illness methodology: a guide to current practices and procedures. *Milbank Memorial Fund Quarterly Journal.* 1982, Vol. 60, 3, pp. 429-62.
35. **Koopmanschap MA, Rutte F, Van Inelveld BM, Van Roijen L.** The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *Journal of health economics.* 1995, Vol. 14, 2, pp. 171-189.
36. **Oliva J, Lobo F, López-Bastida J, Zozaya N, Romay R.** Indirect costs of cervical and breast cancers in Spain. *Eur J Health Econ.* 2005, Vol. 6, 4, pp. 309-13.
37. **Johannesson M, Karlsson G.** The friction cost method: A Comment. *Journal of Health Economics.* 1997, Vol. 16, pp. 249-255.
38. **Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC.** *Cost-effectiveness in health and medicine.* New-York : Oxford University Press, 1996.
39. **Brouwer W, Koopmanschap M, Rutten F.** Productivity costs in cost-effectiveness analysis: numerator or denominator: a further discussion. *Health economics.* 1997, Vol. 6, pp. 511-514.
40. **Ladouceur, L.** Dynamique de l'aide informelle auprès des personnes âgées. *Revue d'intervention sociale et communautaire.* 1996, Vol. 2, 2, pp. 100-108.
41. **Godbout J, Charbonneau J.** Le réseau familiale et l'appareil d'état. *Recherches sociographiques.* Vol. 35, 1, pp. 9-38.
42. **Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW.** Studies of Illness in the Aged. The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA.* 1963, Vol. 185, pp. 914-9.
43. **Lawton MP, Brody EM.** Assessment of older people : self maintaining and instrumental activities of daily living. *Neurology.* 1969, Vol. 9, pp. 179-186.
44. **Clipp EC, Moore MJ.** Caregiver time use: an outcome measure in clinical trial research on Alzheimer's disease. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* Vol. 58, 2, pp. 228-236.
45. **Davis KL, Marin DB, Kane R.** The Caregiver Activity Survey (CAS): development and validation of a new measure for caregivers of persons with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* Vol. 12, 10, pp. 978-988.
46. **Wimo A, Jonsson L, Zbrozek A.** The Resource Utilization in Dementia (RUD) instrument is valid for assessing informal care time in community-living patients with dementia. *The Journal of Nutrition, Health & Aging.* Vol. 14, 8, pp. 685-690.
47. **Mauskopf J, Mucha L.** A review of the methods used to estimate the cost of Alzheimer's disease in the United States. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2011, Vol. 26, 4, pp. 298-309.
48. **O'shea, E.** *The costs of caring for people with dementia and related cognitive impairment.* s.l. : National Council on ageing and older People, 2000. Report 60.
49. **Van der Berg B, Brouwer W, Van Exel J, Koopmanschap M, Van den Bos GAM, Rutten F.** Economic valuation of informal care: Lessons from the application of the opportunity costs and proxy goods methods. *Social science and medicine.* 2006, Vol. 62, pp. 835-845.
50. **Harrow BS, Tennstedt SL, McKinlay JB.** How costly is it to care for disabled elders in a community setting? *Gerontologist.* 1995, Vol. 35, 6, pp. 803-13.
51. **Koopmanschap MA, Van Exel JN, Van den Berg B and Brouwer WB.** An overview of methods and application to value informal care in economic evaluation of healthcare. 2008, Vol. 26, 4, pp. 269-280.
52. **CNAMTS.** Le SNIRAM et les bases de données de l'assurance maladie. *Ministère de la santé.* [En ligne] 2011. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/CNAMTS\\_\\_Le\\_SNIIRAM\\_et\\_les\\_bases\\_de\\_donnees\\_de\\_l\\_assurance\\_maladie\\_en\\_2011.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/CNAMTS__Le_SNIIRAM_et_les_bases_de_donnees_de_l_assurance_maladie_en_2011.pdf).
53. **INSERM.** Les registres. *INSERM.* [En ligne] <http://www.inserm.fr/qu-est-ce-que-l-inserm/forces-de-la-recherche/registres>.
54. **Murray Turoff, Harold A Linstone.** *The Delphi method. Techniques and applications.* Michigan : Addison-Wesley Pub.Co, 1975. p. 620pp. 0201042940.
55. **ANAES.** Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. *HAS.* [En ligne] Janvier 2000. [Citation : 20 Août 2013.] <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>.
56. —. Conférence de consensus: La Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques. *HAS.* [En ligne] Mars 2000. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/park.pdf>.
57. **Goodwin PJ, Sheperd FA.** Economic issue in lung cancer: a review. *Journal of clinical oncology.* 1998, Vol. 16, 12, pp. 3900-12.

58. **Collège des économistes de la santé.** *Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé.* Paris : s.n., 2003.
59. **Edelson JT, Weinstein MC, Tosteson ANA et al.** Long-term cost-effectiveness of various initial monotherapies for mild to moderate hypertension. *JAMA.* 1990, Vol. 263, pp. 407-13.
60. **Black, WC.** The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Med Decis Making.* 1990, Vol. 10, 3, pp. 212-4.
61. **Briggs AH, Wonderling DE, Mooney CZ.** Pulling cost-effectiveness analysis up by its bootstraps: A non-parametric approach to confidence interval estimation. *Health Economics.* 1997, Vol. 6, pp. 327-340.
62. **Briggs AH, Fenn P.** Confidence intervals or surfaces? Uncertainty on the cost-effectiveness plane. *Health Economics.* 1998, Vol. 7, pp. 723-740.
63. **World Health Organization.** Study protocol for the World Health Organization project to develop a quality of life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res.* 1993, Vol. 2, pp. 153-9.
64. **Wilson IB, Cleary PD.** Linking clinical variables with health-related quality of life. *JAMA.* 1995, Vol. 1995, pp. 59-65.
65. **Weinstein MC, Fineberg HV.** Clinical decision analysis. 1980.
66. **Von Neumann J, Morgenstern O.** *Theory of games and economic behaviour.* Princeton : Princeton University Press, 1944.
67. **Le Galès, C.** Méthodes de mesure de la qualité de vie dans les travaux d'évaluation économique des actions de santé. *Médecine/Sciences.* 1997, Vol. 13, pp. 673-80.
68. **Torrance, GW.** Social preferences for health states: An empirical evaluation of three measurement techniques. *Socio-Economic Planning Sciences.* 1976, Vol. 10, 3, pp. 129-36.
69. **Torrance GW, Thomas W, Sackett D.** A utility maximization model for evaluation of health care programs. *Health services research.* 1972, Vol. 7, 2, pp. 118-33.
70. **Mehrez A, Gafni A.** Evaluating health-related quality of life: An indifference curve interpretation for the time trade-off technique. *Social science an medicine.* 1990, Vol. 31, 11, pp. 1281-3.
71. **Rosser R, Kind P.** A scale of valuations of states of illness: is there a social consensus? *International Journal Epidemiology.* 1978, Vol. 7, 4, pp. 347-58.
72. **Kaplan RM, Bush JW, Berry CC.** Health status: types of validity and the index of quality of well-being. *Health services research.* 1976, 11, pp. 478-507.
73. **Patrick D, Bush J, Chen M.** Methods for measuring levels of well-being for a health status index. *Health services research.* 1973, Vol. 8, 3, pp. 228-245.
74. **Nord, E.** Health status index models for use in resource allocation decisions: a critical review in the light of observed preferences for social choices. *Int J Technology assessment in health care.* 1996, Vol. 9, 4, pp. 31-44.
75. **Torrance GW, Boyle MH, et al.** Application of multi-attribute theory to measure social preferences for health states. *Operat Res.* 1982, Vol. 30, 6, pp. 1043-1069.
76. **Feeny D, Furlong W, et al.** Multi-attribute health status classification systems – Health Utility Index. *Pharmacoeconomics.* 1995, Vol. 7, 6, pp. 490-502.
77. **Torrance GW, Furlong W, et al.** Multi-attribute preference functions. Health Utility Index. *Pharmacoeconomics.* 1995, Vol. 7, 6, pp. 503-520.
78. **Costet N, Le Galès C, et al.** French cross-cultural adaptation of the Health Utilities Indexes Mark 2 (HUI2) and 3 (HUI3) classification systems. *Quality of Life Research.* 1998, Vol. 7, pp. 245-256.
79. **Le Galès C, Buron C, et al.** Développement d'un index d'états de santé pondéré par les utilités en population française : le Health Utilities Index." *Economie et Prévision.* 2001, Vol. 150, pp. 71-87.
80. **Ware JE, Sherbourne CD.** The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care.* 1992, Vol. 30, 6, pp. 473-483.
81. **Leplège A, Ecosse E, et al.** The French SF-36 Health Survey : Translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol.* 1998, Vol. 51, 11, pp. 1013-1024.
82. **Brazier J, Usherwood T, et al.** Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol.* 1998, Vol. 51, 11, pp. 1115-1128.
83. **Kharroubi SA, Brazier J, et al.** Modelling SF-6D health state preference data using a nonparametric Bayesian method. *Journal of Health Economics.* 2007, Vol. 26, pp. 597-612.
84. **Essink-Bot M, Stouthard M, et al.** Generalizability of valuations on health states collected with the EuroQol questionnaire. *Health Economics.* 1993, Vol. 2, pp. 237-246.
85. **Chevalier J, de Pourville G.** Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *Eur J Health Econ.* 2013, Vol. 14, 1, pp. 57-66.
86. **Buron C, Le Galès C, Fericelli AM.** L'indicateur QALYs à la lumière de la théorie de l'utilité espérée multi-attribut explicitement décomposé. *Economie et prévision.* 1997, 129-130, pp. 55-71.
87. **Klarman HE, Francis JO and Rosenthal G.** Cost-effectiveness analysis applied to the treatment of chronic renal disease. *Medical Care.* 1968, Vol. 6, pp. 48-54.
88. **Zeckhauser R, Shepard DS.** Where now for saving lives? *Land and contemporary problems.* 1976, Vol. 40, pp. 5-45.



89. **Mehrez A, Gafni A.** The healthy-years equivalents: how to measure them using the standard gamble approach. *Medical Decision Making*. 1991, Vol. 11, pp. 140-6.
90. **Nord, E.** Toward quality insurance in QALY calculations. *Int J Technology Assessment in Health Care*. 1993, Vol. 9, 1, pp. 37-45.
91. **Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione M, Price K, Isley M, Coates AS.** Time without symptoms and toxicity (TWIST) : A quality-of-life oriented endpoint to evaluate adjuvant therapy. [auteur du livre] Salmon SE. *Adjuvant Therapy of Cancer*. Philadelphia : Grune, 1986, Vol. 5.
92. **Gelber RD, Gelman RS, Goldhirsh A.** A quality-of-life-oriented endpoint for comparing therapies. *Biometrics*. 1989, Vol. 45, 3, pp. 781-95.
93. **Jourdain, A.** La qualité de vie peut elle guider les choix de planification sanitaire? Les QALYs ou l'essai non transformé de l'Angleterre. *Sciences sociales et santé*. 1993, Vol. 11, 1, pp. 75-106.
94. **Eisenberg, JM.** Clinical economics: a guide to the economic analysis of clinical practices. *JAMA*. 1989, Vol. 262, pp. 2879-86.
95. **Mooney, G.** *Economics, Medicine and Health Care*. 2 nd. London : Harvester and Wheatsheaf, 1992.
96. **Sugden R, Williams A.** *The Principles of Practical Cost-Benefit Analysis*. Oxford : Oxford University Press, 1978.
97. **Sir Petty William.** *The economic writings of Sir William Petty, together with the observations upon bills of mortality, more probably by captain John Graunt*. [éd.] Charles Henry Hull. s.l. : Cambridge university press, 1899. Vol. 2.
98. **Dublin LI, Lotka AJ, Spiegelman M.** *The monetary value of a man*. s.l. : The Ronald press compan, 1946. p. 214.
99. **Abraham C, Thédié J.** Le prix d'une vie humaine dans les décisions économiques. *Revue française de Recherche opérationnelle*. 1960, pp. 157-168.
100. **Schelling, TC.** The Life You Save May Be Your Own. [auteur du livre] S.B. Chase Jr. *Problems in Public Expenditure Analysis*. Washington : The Brookings Institution, 1968.
101. **Mishan, EJ.** Evaluation of Life and Limb: a Theoretical Approach. *Journal of Political Economy*. 1971, Vol. 79, pp. 687-705.
102. **Drèze, JH.** *Essays on economic decisions under uncertainty*. Cambridge : Cambridge University Press, 1987.
103. **Kaldor, Nicholas.** Welfare Propositions in Economics and Interpersonal Comparisons of Utility. *The Economic Journal*. 1939, Vol. 49, 195, pp. 549-552.
104. **Hicks, John.** The Foundations of Welfare Economics. *The Economic Journal*. 1939, Vol. 49, 196, pp. 696-712.
105. **Scitovsky, Tibor.** A Note on Welfare Propositions in Economics. *Review of Economic Studies*. 1941, Vol. 9, 1, pp. 77-88.
106. **Laffont, JJ.** Cours de théorie microéconomique. *Fondements de l'Economie Publique*. 2 ème. s.l. : Economica, 1988.
107. **Johansson, PO.** *Evaluating health risks*. Cambridge : Cambridge University Press, 1995.
108. **Desieux G, Colin C, Launois R.** La mesure de la disposition à payer dans l'analyse coût-bénéfice: l'évaluation contingente. *Journal d'économie médicale*. 2005, Vol. 23, 5, pp. 293-306.
109. **Diemer A, O'Brien B, Gatni A.** Healthcare contingent valuation studies: a review and classificatio of the literature. *Health Econ*. 1998, Vol. 7, pp. 313-26.
110. **Olsen JA, Smith RD.** Theory vs pratctice: a review of "Willingness to pay" in health and healthcare. *Health Economics*. 2001, Vol. 10, pp. 39-52.
111. **Clarke, P.** Testing the convergent validity of the contingent valuation and travel cost methods in valuing the benefits of health care. *Health econ*. 2002, Vol. 11, pp. 117-127.
112. **Viscosi, W.** The value of risks to life and health. *J Econ Lit*. 1993, Vol. 31, pp. 1912-46.
113. **Marin A, Psacharopoulos G.** The reward for risk in the labour market: Evidence for the United Kingdom and a reconcialiation withn other studies. *J of political economy*. 1982, Vol. 90, 4, pp. 827-53.
114. **Birch S, Donaldson C.** Applications of cost-benefit analysis to health care departures from welfare economic theory. *J Health Economics*. 1987, Vol. 6, pp. 211-225.
115. **Olsen JA, Donaldson C.** Helicopters, hearts and hips: using willingness to pay to set principles for public sector health care programmes. *Social Science and Medicine*. 1998, Vol. 46, pp. 1-12.
116. **Labelle R, Hurley J.** Implications of basing health care resources allocations on ost-utility analysis in the presence of exetnalities. *J health Econ*. 1992, Vol. 11, pp. 259-77.
117. **Johannesson, M.** *Theory and methods of economic evaluation of health care*. Dordrecht : Kluwer, 1996.
118. **Collège des Economistes de la Santé.** *Guide méthodologique pour la mise en place d'une analyse d'impact budgétaire*. paris : s.n., 2008.
119. **Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, Orlewska E, Watkins J, Trueman P.** Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health*. 2007, Vol. 10, 5, pp. 336-47.

120. **Levy, Pierre.** L'analyse d'impact budgétaire et l'évaluation économique: des approches substituables ou complémentaires? *Lettre du Collège des Economistes de la Santé.* 2008, 4, pp. 4-6.
121. **Cohen J, Stolk E, Niezen M.** The increasingly complex fourth hurdle for pharmaceuticals . *Pharmacoeconomics.* 2007, Vol. 25, pp. 727-734.
122. **Krahn M, Gafni A.** Discounting in the economic of health care interventions. *Medical care.* 1993, Vol. 31, pp. 403-18.
123. **Parsonage M, Neuberger H.** Discounting and health benefits. *Health econ.* 1992, Vol. 1, pp. 71-76.
124. **Lipscomb J, Weinstein MC, Torrance GW.** Time preference. [auteur du livre] Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC Gold MR. *Cost-effectiveness in health and medicine.* Oxford : Oxford University Press, 1996, pp. 214-246.
125. *Quelles méthodes de calcul des régions de confiance du ratio coût-efficacité incrémental choisir?* **Sianni C, Moatti JP.** [éd.] GREQAM. 2002. Document de travail n°02A12.
126. **Arrow KJ, Lind RC.** Uncertainty and the evaluation of public investment decisions. *American economic review.* 1970, Vol. 60, pp. 364-378.
127. **Doubilet P, Begg CB, Weinstein MC, Braun P, McNeil BJ.** Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation: a practical approach. *Medical decision making.* 1985, Vol. 5, 2, pp. 157-77.
128. **Metropolis N, Ulam S.** The Monte-Carlo Method. *Journal of the american statistical association.* 1949, Vol. 44, 247, pp. 335-341.
129. **Briggs A, Claxton K, Sculpher M.** *Decision Modelling for health economic evaluation.* s.l. : Oxford university Press, 2006.
130. **O'Brien BJ, Drummond MF, Labelle RJ, Willian A.** In search of powwer and significance: issues in the design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies in health care. *Medical care.* 1994, Vol. 32, 2, pp. 150-163.
131. **Armitage P, Berry G.** *Statistical methods in medical research.* 3 rd. Oxford : Blackwell scientific publication, 1994.
132. **Van Hout BA, Al MJ, Gordon GS, Rutten FF.** Costs, Effects and C/E ratios alongside a clinical trial. *Health Economics.* 1994, Vol. 3, 5, pp. 309-319.
133. **Manning WG, Fryback DG, Weinstein MC.** Reflecting uncertainty in cost-effectiveness analysis. [auteur du livre] Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC Gold MR. *Cost effectiveness in health and medicine.* New York : Oxford University Press, 1996, 8, pp. 247-275.
134. **Chaudhary MA, Stearns S.** Estimating confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an example from a randomized trial. *Statistics in Medicine.* 1996, Vol. 15, pp. 1447-1458.
135. **Willan AR, O'Brien BJ.** Confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an application of Fieller's theorem. *Health Economics.* 1996, Vol. 5, pp. 297-305.
136. **Efron, B.** Bootstrap methods: another look at the jackknife. *Annals of statistics.* 1979, Vol. 7, pp. 1-26.
137. **Mullahy J, Manning W.** Statistical issues of cost-effectiveness analysis. [auteur du livre] Sloan F. *Valluing health care.* Cambridge : Cambridge University Press, 1994, pp. 149-184.
138. **Efron B, Tibshirani R.** *An introduction to the bootstrap.* New York : Chapman and Hall, 1993.
139. **Mooney CZ, Duval RD.** Bootstrapping: a non-parametric approach to statistical inference. *Sage University Paper series on Quantitative Application in the Social Sciences.* 1993, 7, p. 95.
140. **Hall, P.** *The bootstrap and the Edgeworth Expanion.* New York : Springer, 1992.
141. **Siani C, de Peretti C, Moatti JP.** Revisiting methods for calculating confidence region for ICERs ? Are Fieller's and bootstrap methods really equivalent ? *GREQAM.* [En ligne] 2003. [Citation : 22 Août 2013.] [http://www.greqam.fr/IMG/working\\_papers/2003/03a06.pdf](http://www.greqam.fr/IMG/working_papers/2003/03a06.pdf).
142. **Raiffa, H.** *Decision Analysis : introductory lectures on choices under uncertainty.* s.l. : Reading, MA, Addison-Wesley, 1968.
143. **Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.** « Mini Mental State » A practical method for gradin the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975, Vol. 2, pp. 189-198.
144. **Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS.** Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996, Vol. 312, 7023, pp. 71-2.
145. **Sutton AJ, Abrams KR.** Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. *Stat Methods Med Res.* 2001, Vol. 10, 4, pp. 277-303.
146. **TreeAge Pro Healthcare.** *Decisions Analysis Software.* Williamstown : s.n., 2005.
147. **O'Brien, BY.** Economic evaluation of pharmaceuticals: Frankenstein's monster or vampire of trial? *Medical care.* 1996, Vol. 34, pp. DS99-DS108.
148. **Beck JR, Pauker SG.** The Markov process in medical prognosis. *Med Decison Making.* 1983, Vol. 3, 4, pp. 419-434.
149. **Sonnenberg FA, Beck J.** Markov model in medical decision making: a practical guide. *Medical Decision Making.* 1993, Vol. 13, pp. 322-339.
150. **Billingham LJ, Abrams KR, Jones DR.** Methods for the analysis of quality of life and survival data in health technology assessment. *Health technology assessment.* 1999, Vol. 3, p. (revue entière).

151. **Beresniak A, Duru G, Auray JP, Lamure M, Pomey MP, Sambuc R.** *Abrégé d'économie de la santé.* 4<sup>ème</sup>. Abrégé d'économie de la santé : Masson, 1997. 22225855536.
152. **Mark DB, Hlatky MA, Califf RM et al.** Cost-effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1995, Vol. 332, pp. 1418-24.
153. **Oster G, Epstein AM.** Cost-effectiveness of anti-hyperlipemic therapy in the prevention of coronary heart disease. the case of cholestyramine. *JAMA.* 1987, Vol. 258, p. 2381.
154. **Belmin J, Chassagne P, Gonthier R.** *Gerontologie.* s.l. : Elsevier-Masson, 2003. 2225857784.
155. **Raz, N.** Aging of the brain and its impact on cognitive performance: integration of structural and functional findings. [auteur du livre] Salthouse TA Craik FIM. *Handbook of aging and cognition.* Erlbaum : Psychology Press, 2000.
156. **Ska B, Joannette Y.** Vieillesse normale et cognition. *Médecine/Science.* 2006, Vol. 22, pp. 284-287.
157. **Van der Linden M, Huppert M.** *Le vieillissement cognitif.* s.l. : Presse Universitaire de France, 1994.
158. **Schacter DL, Cooper LA, Valdiserri M.** Implicit and explicit memory for novel visual objects in older and younger adults. *Psychol Aging.* 1992, Vol. 7, 2, pp. 299-308.
159. **Andrés P, Van der Linden M.** Age-related differences in Supervisory Attentional System function. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences.* 2000, Vol. 55B, pp. 373-380.
160. **Salthouse, TA.** The Processing-Speed Theory of Adult Age Differences in Cognition. *Psychological Review.* 1996, Vol. 103, pp. 403-428.
161. **Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al.** Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006, Vol. 54, 6, pp. 991-1001.
162. **Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, Vellas B.** The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging.* 2008, Vol. 12, 1, pp. 29-37.
163. **Ahmed N, Mandel R, Fain MJ.** Frailty: an emerging geriatric syndrome. *Am J Med.* 2007, Vol. 120, 9, pp. 784-53.
164. **Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G.** Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004, Vol. 59, 3, pp. 255-63.
165. **Boyd CM, Xue QL, Simpson CF, Guralnik JM, Fried LP.** Frailty, hospitalization, and progression of disability in a cohort of disabled older women. *Am J Med.* 2005, Vol. 118, 11, pp. 1225-31.
166. **Dubois B, Agid Y.** Plainte mnésique, trouble cognitif léger et maladie d'Alzheimer au stade pré-démence. *Edition scientifique et médicale Elsevier SAS.* 2002, pp. 108-114.
167. **Levy, R.** Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr.* 1994, Vol. 6, 1, pp. 63-68.
168. **Cantegreil-Kallen I, Turbelin C, Olaya E, Blanchon T, et al.** Disclosure of diagnosis of Alzheimer's disease in French general practice. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias.* 2005, Vol. 20, 4, pp. 228-32.
169. **Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E.** Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999, Vol. 56, 3, pp. 303-8.
170. **Reisberg, B.** Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacol Bull.* 1988, Vol. 24, pp. 653-659.
171. **Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B.** Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2001, Vol. 58, pp. 1985-92.
172. **Sherwin BB.** Mild cognitive impairment : potential pharmacological treatment options. *J Am Geriatr Soc.* 2000, Vol. 48, pp. 431-441.
173. **McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM.** Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984, Vol. 34, 7, pp. 939-44.
174. **Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P.** Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007, Vol. 6, 8, pp. 734-46.
175. **HAS.** Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées: diagnostic et prise en charge. HAS. [En ligne] Décembre 2011. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/reco2clics\\_maladie\\_d\\_alzheimer\\_et\\_maladies\\_apparentees\\_diagnostic\\_et\\_prise\\_en\\_charge\\_2012-01-16\\_14-17-37\\_906.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/reco2clics_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge_2012-01-16_14-17-37_906.pdf).
176. **Crum RM, Anthony JC, Basset SS, Folstein MF.** Population based norms for the Mini Mental State Evaluation by age and educational level. *JAMA.* 1993, Vol. 269, pp. 2386-91.
177. **Derouesné, C.** Le « mini-mental state » (MMSE). [auteur du livre] Hauw JJ Signoret JL. *Maladie d'Alzheimer et autres démences.* paris : Flammarion, 1991, pp. 447-56.



178. **Van der Linden M.** *L'évaluation des troubles de la Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)*. Marseille : Solal, 2004.
179. **Gröber E, Buschke H.** Genuine memory deficits in dementia. *Dev. Neuropsychol.* 1987, Vol. 3, pp. 13-36.
180. **Eustach F, Piolino P, Desgranges B, Guillery B, Gaillard MJ, Hannequin D.** The assessment of long-term memory and semantic knowledge. *Rev Neurol.* 2000, Vol. 156, pp. 739-757.
181. **Morris JC, McKeel DW Jr, Fulling K, Torack RM, Berg L.** Validation of clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1988, Vol. 24, pp. 17-22.
182. **Morris, JC.** The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology.* 1993, Vol. 43, pp. 2412-2414.
183. **Morris JC, Ernesto C, Schafer K, et. al.** Clinical Dementia Rating training and reliability in multicenter studies: The Alzheimer's Disease Cooperative Study experience. *Neurology.* 1997, Vol. 48, pp. 1508-1510.
184. **Rockwood K, Strang D, MacKnight C, et al.** Interrater reliability of the Clinical Dementia Rating in a multicenter trial. *JAGS.* 2000, Vol. 48, pp. 558-559.
185. **Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M.** Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. *J Clin Psychiatry.* 1999, Vol. 60, 2, pp. 107-115.
186. **Collège national des enseignants de gériatrie avec collaboration du COFER.** *Vieillesse.* 2<sup>ème</sup>. Paris : Elsevier, Masson, 2010.
187. **Mahoney FI, Barthel D.** Functional evaluation : The Barthel Index. *Maryland State Medical Journal.* 1965, Vol. 14, pp. 56-61.
188. **Parkinson, J.** *An Essay on the Shaking Palsy* Sherwood. London : Neely and Jones, 1817.
189. **HAS.** Guide du parcours de soins-Maladie de Parkinson. HAS. [En ligne] Février 2012. [Citation : 01 Juillet 2013.] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide\\_parours\\_de\\_soins\\_parkinson.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_parkinson.pdf).
190. **Hoehn MM, Yahr MD.** Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967, Vol. 17, pp. 427-442.
191. **Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al.** Movement disorder society task force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord.* 2004, Vol. 19, pp. 1020-8.
192. **Hughes AJ, Kilford L, Lee AJ.** Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinicopathological study of 100 cases. *JNNP.* 1992, Vol. 55, pp. 181-184.
193. **Gelb DJ, Oliver E, Gilman S.** Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1999, Vol. 56, 1, pp. 33-39.
194. **Fahn S, Elton RL, UPDRS program members.** Unified Parkinsons Disease Rating Scale. [auteur du livre] Marsden CD, Goldstein M, Calne DB Fahn S. *Recent developments in Parkinsons disease.* Florham Park : Macmillan Healthcare Information, 1987, pp. 153-163.
195. **Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM et al.** Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord.* 2002, Vol. 17, pp. 867-876.
196. **Schwab JF, England AC.** Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. [auteur du livre] Donaldson MC Billingham FH. *Third symposium on Parkinson's disease.* Edimburgh : Livingston, 1968, pp. 152-157.
197. **Movement disorder society task force on rating scales for Parkinson's disease.** The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). *Mov disorders.* 2003, Vol. 18, 7, pp. 738-750.
198. **Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N.** The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing.* 1997, Vol. 26, pp. 353-357.
199. —. The PDQ-8: Development and validation of a short-form Parkinson's disease questionnaire. *Psychology and Health.* 1997, Vol. 12, pp. 805-814.
200. **De Boer AGEM, Wijker W, Speelman JD, de Haes JCJM.** Quality of life in patients with Parkinson's disease: the development of a questionnaire. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996, Vol. 61, pp. 70-74.
201. **Carrère, MO.** La qualité de vie liées à la santé et l'évaluation économique. *Journal d'économie médicale.* 1997, Vol. 15, pp. 5-8.
202. **Robert-Bobée I.** Projection de la population pour la France métropolitaine à l'horizon 2050. *INSEE première.* 2006, 1089.
203. **Jacobzone S, Cambois E, Robine JM.** La santé des personnes âgées dans les pays de l'OCDE s'améliore t'elle assez vite pour compenser le vieillissement de la population ? *Revue économique de l'OCDE.* 2000, 30, pp. 159-203.
204. **Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Michael Arrighi H.** Forecasting the global burden of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement.* 2007, Vol. 3, 3, pp. 186-91.
205. **De Lau LM, Breteler MM.** Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006, Vol. 5, 6, pp. 525-35.

206. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000, Vol. 54, 11(S5), pp. S4-9.
207. INSERM. *Maladie d'Alzheimer-Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux*. Paris : INSERM, 2007.
208. De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A, Rocca WA. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997, Vol. 62, 1, pp. 10-15.
209. Mura T, Dartigues JF, Berr C. How many dementia cases in France and Europe? Alternative projections and scenarios 2010-2050. *Eur J Neurol*. 2010, Vol. 17, pp. 252-259.
210. Joly P, Touraine C, Georget A, Dartigues JF, Commenges D, Jacqmin-Gadda H. Prevalence projections of chronic diseases and impact of public health interventions. *Biometrics*. 2013, Vol. 69, pp. 109-117.
211. Bond J, Stave C, Sganga A, O'Connell B, Stanley RL. Inequalities in dementia care across Europe: key findings of the Facing Dementia Survey. *Int J Clin Pract Suppl*. 2005, Vol. 146, pp. 8-14.
212. Miniño A, Murphy SL, Xu J, Kochanek K. *Deaths: Final Data for 2008. National Vital Statistics Report*. Hyattsville : National Center for Health Statistics, 2011.
213. Association, Alzheimer's. 2012 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2012, Vol. 8, 2.
214. Aouba A, Eb M, Rey G, Pavillon G, Jouglu E. Données sur la mortalité en France: Principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2008. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*. 2011, 22.
215. Burns A, Jacoby R, Luthert P, Levy R. Cause of death in Alzheimer's disease. *Age and Ageing*. 1990, Vol. 19, 5, pp. 341-4.
216. Brunnstrom HR, Englund EM. Cause of death in patients with dementia disorders. *European Journal of Neurology*. 2009, Vol. 16, 4, pp. 488-92.
217. Ganguli M, Rodriguez EG. Reporting of dementia on death certificates: A community study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1999, Vol. 47, 7, pp. 842-9.
218. Arrighi HM, Neumann PJ, Lieberburg IM, Townsend RJ. Lethality of Alzheimer disease and its impact on nursing home placement. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2010, Vol. 24, 1, pp. 90-5.
219. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, Pandav RS, DeKosky ST. Alzheimer disease and mortality: a 15 years epidemiological study. *Arch Neurol*. 2005, Vol. 62, pp. 779-784.
220. Brookmeyer R, Corrada MM, Curriero FC, Kawas C. Survival following a diagnosis of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*. 2002, Vol. 59, 11, pp. 1764-7.
221. Larson EB, Shadlen MF, Wang L, McCormick WC, Bowen JD, Teri L, et al. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Annals of Internal Medicine*. 2004, Vol. 140, 7, pp. 501-9.
222. Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, Tang MX, Schupf N, Stern Y. Survival in Alzheimer disease: A multiethnic, population-based study of incident cases. *Neurology*. 2008, Vol. 71, 19, pp. 1489-95.
223. Vanderheyden JE, Bouilliez DJ. *Traiter le Parkinson : Prise en charge globale et multidisciplinaire du patient parkinsonien*. Bruxelles : De Boeck, 2003. 2804145484.
224. INSERM. *Maladie de Parkinson*. INSERM. [En ligne] Septembre 2012. <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/maladie-de-parkinson>.
225. Zhang ZX, Roman GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. *Neuroepidemiology*. 1993, Vol. 12, pp. 195-208.
226. McInerney-Leo A, Gwinn-Hardy K, Nussbaum RL. Prevalence of Parkinson's disease in populations of African ancestry: a review. *J Natl Med Assoc*. 2004, Vol. 96, pp. 974-9.
227. Flajolet A. *Les disparités territoriales des politiques de prévention sanitaire*. Ministère des affaires Sociales et de la Santé. Paris : s.n., 2008.
228. Gordon, RS. An operational classification of disease prevention. *Public health report*. 1983, Vol. 98, pp. 107-109.
229. San Marco, JL. Définition de la prévention. [auteur du livre] F Bourdillon. *Traité de prévention*. s.l. : Flammarion, 2009.
230. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: A causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci*. 2006, Vol. 103, 15, pp. 5644-51.
231. Bowirrat A, Friedland RP, Farrer L, Baldwin C, Korczyn A. Genetic and environmental risk factors for Alzheimer's disease in Israeli Arabs. *J Mol Neurosci*. 2002, Vol. 19, pp. 239-245.
232. Zhou DF, Wu CS, Qi H, Fan JH, Sun XD, et al. Prevalence of dementia in rural China: impact of age, gender and education. *Acta Neurol Scand*. 2006, Vol. 114, pp. 273-280.
233. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Mayeux R. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1992, Vol. 32, pp. 371-375.

234. **Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R.** Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *Jama*. 1994, Vol. 271, pp. 1004-1010.
235. **Holtzman RE, Rebok GW, Saczynski JS, Kouzis AC, Wilcox Doyle K, Eaton WW.** Social network characteristics and cognition in middle-aged and older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2004, Vol. 59, pp. 278-284.
236. **Barnes LL, Mendes De Leon CF, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA.** Social resources and cognitive decline in a population of older African Americans and whites. *Neurology*. 2004, Vol. 63, pp. 2322-2326.
237. **Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, et al.** Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000, Vol. 54, pp. S10-S15.
238. **Fabrigoule C, Letenneur L, Dartigues JF, Zarrouck M, Commenges D, Barberger-Gateau P.** Social and leisure activities and risk of dementia : a prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc*. 1995, Vol. 43, pp. 485-490.
239. **Friedland RP, Fritsch T, Smyth KA et al.** Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control group members. *Proc Natl Acad Sci*. 2001, Vol. 98, pp. 3440-3445.
240. **Scarmeas N, Levy G, Tang MX, Manly J, Stern Y.** Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001, Vol. 57, 12, pp. 2236-2242.
241. **Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY.** Rate of memory decline in AD is related to education and occupation : cognitive reserve. *Neurology*. 1999, Vol. 53, 9, pp. 1942-1947.
242. **Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA et al.** Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology*. 2003, Vol. 60, pp. 1909-1915.
243. **Scarmeas N, Albert SM, Manly JJ, Stern Y.** Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2006, Vol. 77, pp. 308-316.
244. **Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B.** An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *The Lancet Neurology*. 2004, Vol. 3, pp. 343-353.
245. **Etnier JL, Salazar W, Landers DM, Petruzzello SJ, Han M, Nowell P.** The influence of physical fitness and exercise upon cognitive functioning : a meta-analysis. *J Sport Exerc Psych*. 1997, Vol. 19, pp. 249-276.
246. **Lautenschlager NT, Almeida OP.** Physical activity and cognition in old age. *Curr Opin Psychiatry*. 2006, Vol. 19, 2, pp. 190-193.
247. **Van Gelder BM, Tijhuis MA, Kalmijn S et al.** Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men: the FINE study. *Neurology*. 2004, Vol. 63, 12, pp. 2316-2321.
248. **Weuve J, Kang JH, Manson JE et al.** Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA*. 2004, Vol. 292, 12, pp. 1454-1461.
249. **Yaffe K, Barnes D, Nevitt M et al.** A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women : women who walk. *Arch Intern Med*. 2001, Vol. 161, 14, pp. 1703-1708.
250. **Abbott RD, White LR, Ross GW et al.** Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*. 2004, Vol. 292, 12, pp. 1447-1453.
251. **Laurin D, Verreault R, Lindsay J et al.** Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol*. 2001, Vol. 58, 3, pp. 498-504.
252. **Cervilla JA, Prince M, Mann A.** Smoking, drinking, and incident cognitive impairment: a cohort community based study included in the Gospel Oak project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000, Vol. 68, pp. 622-626.
253. **Letenneur L, Larrieu S, Barberger-Gateau P.** Alcohol and tobacco consumption as risk factors of dementia: a review of epidemiological studies. *Biomed Pharmacother*. 2004, Vol. 58, pp. 95-99.
254. **Barrett-Connor E, Edelstein SL, Corey-Bloom J, Wiederholt WC.** Weight loss precedes dementia in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 1996, Vol. 44, pp. 1147-1152.
255. **Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I.** An 18-year followup of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med*. 2003, Vol. 163, pp. 1524-1528.
256. **Calon F, Lim GP, Yang F, Morihara T, Teter B, Ubeda O, Rostaing P, Triller A, Salem N Jr, Ashe KH, Frautschy SA, Cole GM.** Docosahexaenoic Acid protects from dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model. *Neuron*. 2004, Vol. 43, 5, pp. 633-45.
257. **Corrigan FM, Horrobin DF, Skinner ER, Besson JA, Cooper MB.** Abnormal content of omega-6 and omega-3 longchain unsaturated fatty acids in the phosphoglycerides and cholesterol esters of parahippocampal cortex from Alzheimer's disease patients and its relationship to acetyl coa content. *Int j Biochen Cell Bioll*. 1998, Vol. 30, 2, pp. 197-207.
258. **Hendrie HC, Hall KS, Pillay N, et al.** Alzheimer's disease is rare in Cree. *Int Psychogeriatr*. 1993, Vol. 5, pp. 5-14.
259. **Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JCM, Hofman A, Breteler MMB.** Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam study. *Ann Neurol*. 1997, Vol. 42, 5, pp. 776-782.



260. **Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, Aggarwal N, Schneider J.** Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2003, Vol. 60, 7, pp. 940-6.
261. **Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, et al.** Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ.* 2002, Vol. 325, pp. 932-933.
262. **Otsuka, M.** Analysis of dietary factors in Alzheimer's disease: clinical use of nutritional intervention for prevention and treatment of dementia. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* 2000, Vol. 37, 12, pp. 970-3.
263. **Boston PF, Bennett A, Horrobin DF, Bennett.** CNEthyl-EPA in Alzheimer's disease—a pilot study. *Leuk Essl F A.* 2004, Vol. 71, pp. 341-46.
264. **Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T et al.** W3- fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer's disease: OmegaAD study. *Arch Neurol.* 2006, Vol. 63, pp. 1402-1408.
265. **Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A.** Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging Neurology.* 1999, Vol. 53, pp. 1948-1952.
266. **Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, Hoerger TJ, Geiss LS, et al.** Projection of diabetes burden through 2050: Impact of changing demography and disease prevalence in the US. *Diabetes Care.* 2001, Vol. 24, pp. 1936-1940.
267. **Shobab LA, Hsiung GY, Feldman HH.** Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2005, Vol. 4, pp. 841-852.
268. **Dal forno G, Palermo MT, Donohue JE, Karagiozis H, Zonderman AB, Kawas CH.** Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2005, Vol. 57, pp. 381-387.
269. **Gatz JL, Tyas SL, St John P, Montgomery P.** Do depressive symptoms predict Alzheimer's disease and dementia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005, Vol. 60, pp. 744-747.
270. **Andersen K, Lolk A, Kragh-Sorensen P, Petersen NE, Green A.** Depression and the risk of Alzheimer disease. *Epidemiology.* 2005, Vol. 16, pp. 233-238.
271. **Sabatini T, Frisoni GB, Barbisoni P, Bellelli G, Rozzini R, Trabucchi M.** Atrial fibrillation and cognitive disorders in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2000, Vol. 48, pp. 387-390.
272. **Tsolaki M, Fountoulakis K, Chantzi E, Kazis A.** Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study of a Greek population. *Int Psychogeriatr.* 1997, Vol. 9, pp. 327-341.
273. **Guo Z, Cupples LA, Kurz A, Auerbach SH, Volicer L, et al.** Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology.* 2000, Vol. 54, pp. 1316-1323.
274. **Stuss DT, Peterkin I, Guzman DA, Guzman C, Troyer AK.** Chronic obstructive pulmonary disease: effects of hypoxia on neurological and neuropsychological measures. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1997, Vol. 19, pp. 515-524.
275. **Ring RH, Lyons JM.** Failure to detect Chlamydia pneumoniae in the late-onset Alzheimer's brain. *J Clin Microbiol.* 2000, Vol. 38, pp. 2591-2594.
276. **Dyken ME, Yamada T, Glenn CL, Berger HA.** Obstructive sleep apnea associated with cerebral hypoxemia and death. *Neurology.* 2004, Vol. 62, pp. 491-493.
277. **Gerard HC, Wildt KL, Whittum-Hudson JA, Lai Z, Ager J, Hudson AP.** The load of Chlamydia pneumoniae in the Alzheimer's brain varies with APOE genotype. *Microb Pathog.* 2005, Vol. 39, pp. 19-26.
278. **Rondeau V, Commenges D, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF.** Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2000, Vol. 152, pp. 59-66.
279. **Rondeau, V.** A review of epidemiologic studies on aluminum and silica in relation to Alzheimer's disease and associated disorders. *Rev Environ Health.* 2002, Vol. 17, pp. 107-121.
280. **Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, et al.** Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol.* 156, 2002, pp. 445-453.
281. **Zandi PP, Anthony JC, Hayden KM, Mehta K, Mayer L, Breitner JC.** Reduced incidence of AD with NSAID but not H2 receptor antagonists: the Cache County Study. *Neurology.* 2002, Vol. 59, pp. 880-886.
282. **Ancelin ML, Berr C.** Hormonal replacement therapy and Alzheimer's disease. All quiet on the western front? *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2003, Vol. 1, pp. 251-257.
283. **Samii A, Nutt JG, Ransom BR.** Parkinson's disease. *Lancet.* 2004, Vol. 363, 9423, pp. 1783-93.
284. **International Parkinson Disease Genomics Consortium, Nalls MA, Plagnol V, Hernandez DG et al.** Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *The Lancet.* 2011, Vol. 377, 9766, pp. 641-649.
285. **Chade AR, Kasten M, Tanner CM.** Nongenetic causes of Parkinson's disease. *Journal of neural transmission.* 2006, Vol. 70, pp. S147-S151.
286. **Costa J, Lunet N, Santos C, Santos J, Vaz-Carneiro A.** Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimers .Dis.* 2010, Vol. 20, Suppl 1, p. S221 S238.

287. **Bousquet M, Saint-Pierre M, Julien C, Salem N, Cicchetti F, Calon F** . Beneficial effects of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid on toxin-induced neuronal degeneration in an animal model of Parkinson's disease. *FASEB J*. 2008, Vol. 22.
288. **Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Priyadarshi SS**. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environ Res*. 2001, Vol. 86, 2, pp. 122-7.
289. **Ascherio A, Chen H, Weisskopf M, O'Reilly E, McCullough M, Calle E, Schwarzschild M, Thun M**. Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Annals of Neurology*. 2006, Vol. 60, pp. 197-203.
290. **Wang A, Costello S, Cockburn M, Zhang X, Bronstein J, Ritz B**. Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. *Eur J Epidemiol*. 2011, Vol. 26, 7, pp. 547-55.
291. **Uversky, VN**. Neurotoxicant-induced animal models of Parkinson's disease : understanding the role of rotenone, maneb and paraquat in neurodegeneration. *Cell and tissue research*. 2004, Vol. 318, pp. 225-241.
292. **OMS-Europe**. *Therapeutic Patient Education – Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease*. 1996.
293. **HAS**. Éducation thérapeutique du patient-Définition, finalités et organisation. HAS. [En ligne] Juin 2007. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp\\_-\\_definition\\_finalites\\_-\\_recommandations\\_juin\\_2007.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf).
294. **Montgomery EB, Lieberman A, Singh G, Fries JF**. Patient education and health promotion can be effective in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. PROPATH advisory board. *Am J Med*. 1994, Vol. 97, pp. 429-35.
295. **Mercer, BS**. A randomized study of the efficacy of the PROPATH Program for patient with Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1996, Vol. 53, pp. 881-4.
296. **Grosset KA, Grosset DG**. Effect of educational intervention on medication timing in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *BMC Neurol*. 2007, Vol. 16, pp. 7-20.
297. **Kurz A, Wagenpfeil S, Hallauer J, Schneider-Schelte H, Jansen S**. Evaluation of a brief educational program for dementia carers: the AENEAS study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010, Vol. 86, pp. 1-9.
298. **Mittelman MS, Haley WE, Clay OJ, Roth DL**. Improving caregiver well-being delays nursing home placement of patients with Alzheimer disease. *Neurology*. 2006, Vol. 67, 9, pp. 1592-99.
299. **Andrieu S, Balardy L, Gillette-Guyonnet S, Bocquet H, Cantet C, Albarède JL, Vellas B, Grand A**. Burden experienced by informal caregivers assisting Alzheimer's patients in the REAL.FR study. *Rev Med Interne*. 2003, Vol. 24, S3, pp. 351S-359S.
300. **Andrieu S, Bocquet H, Joel A, Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Salva A, Grand A; REAL.FR Group**. Changes in informal care over one year for elderly persons with Alzheimer disease. *J Nutr Health Aging*. 2005, Vol. 9, 2, pp. 121-126.
301. **Perry EK, Gibson PH, Blessed G, Perry RH, Tomlinson BE**. Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia. Choline acetyltransferase and glutamic acid decarboxylase in necropsy brain tissue. *J Neurol Sci*. 1997, Vol. 34, pp. 247-65. .
302. **Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR**. Alzheimer's disease and senile dementia : loss of neurons in the basal forebrain. *Science*. 1982, Vol. 215, pp. 1237-9.
303. **Sellal F, Nieoullon A, Michel G, Michel BF, Lacomblez L, Geerts H, et al**. Pharmacology of Alzheimer's disease : appraisal and prospects. *Dement Geriatr Cog Disord*. 2005, Vol. 19, pp. 229-45.
304. **Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K**. A controlled-trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1997, Vol. 337, pp. 1216-1222.
305. **Mazza M, Capuano A, Bria P, Mazza S**. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *Eur Neurol*. 2006, Vol. 13, pp. 981-985.
306. **Vellas B, Coley N, Ousset PJ, Berrut G et al**. Long-term use of standardised gongko Biloba for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *The lancet neurology*. 2012, Vol. 11, 10, pp. 851-859.
307. **Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ**. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology*. 1997, Vol. 48, pp. 626-632.
308. **Gauthier S, Feldman H, Hecker J, Vellas B, Ames D, Subbiah P, et al**. Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*. 2002, Vol. 14, 4, pp. 389-404.
309. **Wynn ZJ, Cummings JL**. Cholinesterase inhibitor therapies and neuropsychiatric manifestations of Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2004, Vol. 17, 1-2, pp. 100-108.
310. **Taragano FE, Lyketsos CG, Mangone CA, Allegri RF, Comesana-Diaz E**. A double-blind, randomized, fixed-dose trial of fluoxetine vs.amitriptyline in the treatment of major depression complicating Alzheimer's disease. *Psychosomatics*. 1997, Vol. 38, 3, pp. 246-252.

311. **Katona CL, Hunter BN, Bray J.** A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1998, Vol. 13, 2, pp. 100-108.
312. **Pollock BG, Mulsant BH, Sweet R, Burgio LD, Kirshner MA, Shuster K, et al.** An open pilot study of citalopram for behavioral disturbances of dementia. Plasma levels and real-time observations. *American Journal of Geriatric Psychiatry.* 1997, Vol. 5, 1, pp. 70-78.
313. **Lebert F, Pasquier F, Petit H.** Behavioral effects of trazodone in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Psychiatry.* 1994, Vol. 55, pp. 536-538.
314. **De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, et al.** A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology.* 1999, Vol. 53, 5, pp. 946-955.
315. **Ballard C, Cream J.** Drugs used to relieve behavioral symptoms in people with dementia, or an unacceptable chemical cosh? . *International Psychogeriatrics.* 2005, Vol. 17, 1, pp. 4-12.
316. **Woods B, Spector A, Jones C, Orrell M, Davies S.** Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005, Vol. 2, CD001120.
317. **Feil, N.** *The validation breakthrough: simple techniques for communicating with people with "Alzheimer's type dementia"*. Baltimore : Health promotion press, 1993.
318. **HAS.** Actes d'ergothérapie et de psychomotricité susceptibles d'être réalisés pour la réadaptation à domicile des personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée. HAS. [En ligne] Janvier 2010. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/alzheimer\\_-\\_actes\\_ergotherapie\\_et\\_de\\_psychomotricite\\_-\\_document\\_dinformation\\_2010-03-25\\_12-06-15\\_255.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/alzheimer_-_actes_ergotherapie_et_de_psychomotricite_-_document_dinformation_2010-03-25_12-06-15_255.pdf).
319. **Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R.** Modification of parkinsonism-chronic treatment with L-Dopa. *N Engl J Med.* 1969, Vol. 280, 7, pp. 337-345.
320. **Stacy, M.** Medical treatment of Parkinson disease. *Neurol Clin.* 2009, Vol. 27, 3, pp. 605-631.
321. **Fahn S, Oakes D, Shoulson I et al. for the Parkinson Study Group.** Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004, Vol. 351, 24, pp. 2498-2508.
322. **Fahn, S.** The spectrum of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol.* 2000, Vol. 47, Suppl 1, pp. 2498-2508.
323. **Jellinger, KA.** Post mortem studies in Parkinson's disease-is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J neural Transm Suppl.* 1999, Vol. 56, pp. 1-29.
324. **Stacy M, Galbreath A.** Optimizing long-term therapy for Parkinson disease: levodopa, dopamine agonists, and treatment associated dyskinesia. *Clin Neuropharmacol.* 2008, Vol. 31, 1, pp. 51-56.
325. **Nutt, JG.** Effect of COMT inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology.* 2000, Vol. 55, 11 Suppl 4, pp. 33-37.
326. **Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A.** Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003.
327. **Crosby N, Deane KH, Clarke CE.** Amantadine in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003, Vol. 1.
328. **Soudan D, Ziegler M.** Troubles du transit et de la défécation au cours de la maladie de Parkinson. *Pelvipérinéologie.* 2006, Vol. 1, pp. 49-51.
329. **Aranda B, Perrigot M, Mazières L, Pierrot-Deseilligny E.** Les troubles vésicosphinctériens de la maladie de Parkinson. *Revue Neurologique.* 1983, Vol. 13, 4, pp. 283-88.
330. **Benazzouz A, Gross C, Féger J, Boraud T, Bioulac B.** Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci.* 1993, Vol. 5, 4, pp. 382-389.
331. **Weaver FM, Follet K, Stern M et al. for the CSP 468 study group.** Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patient with advanced parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009, Vol. 301, 1, pp. 63-73.
332. **Laumonnier, A.** Rééducation des sujets âgés présentant un syndrome parkinsonien. *Psychol Neuro Psychiatr Vieil.* 2006, Vol. 4, S1, pp. S61-S70.
333. **Goetz, CG.** Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1996, Vol. 1, pp. 45-9.
334. **Chevrie-Muller, C.** Intervention rééducative sur la voix et la parole dans la maladie de Parkinson. [auteur du livre] Rascol A. *La maladie de Parkinson.* Paris : Acanthe-Masson, 1998, pp. 223-37.
335. **Plan Alzheimer 2008-2012.** Mesure n°5: Mise en place de coordonateurs sur l'ensemble du territoire. *Plan Alzheimer 2008-2012.* [En ligne] Mars 2011. <http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/mesure-no5.html>.
336. **Ministère des Affaires Sociales et de la Santé.** Les modalités d'attribution de l'Allocation Personnalisée d'Autonomie. *Ministère des Affaires Sociales et de la Santé.* [En ligne] Mai 2013. [http://www.social-sante.gouv.fr/informations-pratiques,89/fiches-pratiques,91/l-allocation-personnalisee-d,1900/les-modalites-d-attribution-de-l,12402.html#sommaire\\_3](http://www.social-sante.gouv.fr/informations-pratiques,89/fiches-pratiques,91/l-allocation-personnalisee-d,1900/les-modalites-d-attribution-de-l,12402.html#sommaire_3).
337. **Eynard C, Piou O, bascou JL, Villez A.** *Synthèse des évaluations des 25 CLIC expérimentaux.* DGAS. Paris : s.n., 2004.



338. **CNSA**. Les chiffres clefs d'aide à l'autonomie - 2012. *CNSA*. [En ligne] 2012. [http://www.cnsa.fr/IMG/pdf/CNSA\\_ChiffresCles\\_2012.pdf](http://www.cnsa.fr/IMG/pdf/CNSA_ChiffresCles_2012.pdf).
339. **Chevreur, Karine**. *Les patients en service de soins infirmiers à domicile (SSIAD): Le coût de leur prise en charge et ses déterminants*. Unité de recherche en économie de la santé d'Île-de-France. Paris : Direction Générale de l'action Sociale, 2007.
340. **Plan-Alzheimer**. Mesure n°6: Renforcement du soutien à domicile en favorisant l'intervention de personnels spécialisés. *Plan Alzheimer 2008-2012*. [En ligne] Septembre 2012. <http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/mesure-no6.html>.
341. **UNA**. Le financement du secteur des soins et de l'aide à domicile. *Union Nationale de l'Aide, des soins et des services à domicile*. [En ligne] Février 2009. <http://www.una.fr/adherents/downloadfichier?id=7924>.
342. **Bocquet H, Grand A, Clément S**. L'aide aux personnes âgées vivant à domicile. *Actu et dossier en santé publique*. 1997, Vol. 20, pp. 27-32.
343. *Les aidants des personnes âgées*. **Dutheil, N**. Nantes : s.n., 2001. Journée des économistes français de la santé: économie de la santé, vieillissement, dépendance.
344. **Attias-Donfut, C**. Les solidarités entre générations. *Données Sociales Insee*. 1996, pp. 317-323.
345. **Girard JF, Canestri A**. *La maladie d'Alzheimer*. Ministère de la santé et de la solidarité. Paris : s.n., 2000.
346. **Bas, Philippe**. Plan solidarité grand âge. *CNSA*. [En ligne] 26 Juin 2006. [Citation : 16 Août 2013.] [http://www.cnsa.fr/IMG/pdf/plan\\_solidarite\\_grand\\_age-2.pdf](http://www.cnsa.fr/IMG/pdf/plan_solidarite_grand_age-2.pdf).
347. **CNSA-DREES**. *Bilan de l'activité d'accueil de jour et d'hébergement temporaire en direction des personnes âgées dépendantes en 2010*. s.l. : CNSA-DREES, 2011.
348. **CNSA-DRESS**. Activités des accueils de jour et des hébergements temporaires en 2008. Résultats de l'enquête dite "enquête mauve". *CNSA*. [En ligne] Décembre 2009. [http://www.cnsa.fr/IMG/pdf/MAUVE\\_Bilan\\_synthese\\_AJ-HTavril2010.pdf](http://www.cnsa.fr/IMG/pdf/MAUVE_Bilan_synthese_AJ-HTavril2010.pdf).
349. **Prévoit, J**. L'offre en établissement d'hébergement pour personnes âgées en 2007. *Études et résultats, DREES*. 2009, 689.
350. **Chazal, Joëlle**. L'hébergement offert en établissement pour personnes âgées. *DRESS-Dossier solidarité et santé*. 2012, 29, pp. 17-23.
351. **Rapp, T., Chauvin, P., Costa, N. & Molinier, L**. Economical Impact of Neurodegenerative Disorders. [auteur du livre] Lucas Saba. *Imaging in Neurodegenerative Disorders*. Oxford : Oxford University Press, 2014.
352. **Alzheimer Disease International**. *Rapport mondial Alzheimer 2010. L'impact global de la démence*. s.l. : ADI, 2010.
353. **Fortmann SP, Varady AN**. Effects of community-wide health education program on cardiovascular disease morbidity and mortality. *Am J Epidemiol*. 2000, Vol. 152, pp. 316-323.
354. **Amieva H, Carcaillon L, Rouze L, Alzit-Schuermans P, Millet X, Dartigues JF, Fabrigoule C**. Test de rappel libre/rappel indicé à 16 items : normes en population générale chez des sujets âgés issues de l'étude des 3 Cités. *Revue Neurologique*. 2007, Vol. 163, 22, pp. 205-21.
355. **Organisation Mondiale de la Santé**. *Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes*. s.l. : Organisation Mondiale de la Santé, 2009. Vol. 1.
356. **HAS**. Masso-Kinésithérapie dans la conservation des capacités motrices de la personne âgée fragile à domicile. *HAS*. [En ligne] Avril 2005. [Citation : 06 Mai 2013.] <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/argumentaire.pdf>.
357. **Weimer DL, Sager MA**. Early identification and treatment of Alzheimer's disease: social and fiscal outcomes. *Alzheimers Dement*. 2009, Vol. 5, 3, pp. 215-226.
358. **Roze S, Vainchtock A, Marty R, Galvain T, Krolck-Salmon P**. Preventing Alzheimer disease: Is there a place for cost-effective interventions? Dynamic modeling applied to a Pan European analysis. *Value in health*. 2012, Vol. 15, 7, p. A343.
359. **Cour des comptes**. Rapport annuel au parlement sur la sécurité sociale septembre. *Cour des comptes*. [En ligne] 2003. <http://www.ccomptes.fr/Cour-des-comptes/publications/rapports/securite2003/introduction.htm>.
360. **Costa N, Derumeaux H, Rapp T, Garnault V, Ferlicoq L, Gillette S, Andrieu S, Vellas B, Lamure M, Grand A, Molinier L**. Methodological considerations in cost of illness studies on Alzheimer disease. *Health economic Review*. 2012, Vol. 2, 1, p. 18.
361. **Tariot PN, Solomon PR, et al**. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology*. 2000, Vol. 54, 12, pp. 2269-76.
362. **Green CR, Mohs RC, et al**. Functional decline in Alzheimer's disease: a longitudinal study. *J Am Geriatr Soc*. 1993, Vol. 41, 6, pp. 654-61.
363. **Le Garrec MA, Bouvet M, Koubim M**. Comptes nationaux de la santé 2011. *DREES-Document de travail, Série statistiques*. 2012, Vol. 172.
364. **Bessone AJ, Passeron V, Poissonnier A**. Les compte de la nation en 2011. *INSEE première*. 2012, Vol. 1401.
365. **Assurance maladie**. Point d'information: « Les dépenses de santé à l'horizon 2015 ». *AMELI*. [En ligne] Juillet 2007. [http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Depenses\\_horizon\\_2015\\_01.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Depenses_horizon_2015_01.pdf).

366. **AMELI**. Etude sur Les personnes en affection de longue durée : Quelles évolutions en 2007? *AMELI*. [En ligne] Décembre 2008. [http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/DP\\_ALD\\_2007\\_vdef.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_ALD_2007_vdef.pdf) .
367. **Vallier N, Salavane B, Weill A**. Les aspects économiques des affections de longue durée. *Actualité et dossier en santé publique*. 2007, 59, pp. 30-37.
368. **IGAS**. Rapport annuel 2003.Santé : pour une politique de prévention efficace. *La documentation Française*. [En ligne] 2003. <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/034000331/0000.pdf> .
369. **OMS**. *Rapport sur la santé dans le monde: réduire les risques et promouvoir la vie saine*. 2002.
370. **Le Pen C**. La prévention: une solution pour réaliser des économies? *Concours médical*. 2005, Vol. 127, 18.
371. **Cohen JT, Neumann PJ, Weinstein MC**. Does preventive care save money? Health economics and the presidential candidates. *New England Journal of medicine*. 2008, Vol. 358, 7, pp. 661-663.
372. **Barnay, T**. Prévention et vieillissement en bonne santé: un regard économique. *Gérontologie et société*. 2012, HS n°1, pp. 185-203.
373. **JPND**. *EU Joint Programme-Neurodegenerative Disease Research (JPND)*. [En ligne] Septembre 2013. [http://www.neurodegenerationresearch.eu/home/?no\\_cache=1](http://www.neurodegenerationresearch.eu/home/?no_cache=1).
374. **Association France Parkinson**. Les priorités en Avril 2010 du livre blanc Parkinson. *Association France Parkinson*. [En ligne] 2010. [http://www.franceparkinson.fr/telechargement/347-20\\_mesures.pdf](http://www.franceparkinson.fr/telechargement/347-20_mesures.pdf).
375. **Plan Alzheimer**. Bilan du plan au 1 février 2012. *Plan Alzheimer*. [En ligne] Février 2012. [http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/IMG/pdf/Dossier\\_de\\_presse\\_Alzheimer\\_1er\\_fevrier\\_2012.pdf](http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/IMG/pdf/Dossier_de_presse_Alzheimer_1er_fevrier_2012.pdf).
376. **Weber, F**. Les rapports familiaux reconfigurés par la dépendance. *regard croisé sur l'économie*. 2010, Vol. 7, pp. 139-151.
377. **Zunzunegui MV, Béland F, Otero A**. Support from children, living arrangements, self-rated health and depressive symptoms of older people in Spain. *Int J Epidemiol*. 200, Vol. 30, pp. 1090-1099.
378. **Rodriguez G, De Leo C, Girtler N, Vitali P, Grossi E, Nobili F**. Psychological and social aspects in management of Alzheimer's patients: an inquiry among caregivers. *Neurol Sci*. 2003, Vol. 24, pp. 329-35.
379. **Schulz R, Beach SR**. Caregiving as a risk factor for mortality: the Caregiver Health Effects Study. *Jama*. 1999, Vol. 282, pp. 2215-2219.
380. **Von Kanel R, Dimsdale JE, Ziegler MG, Mills PJ, Patterson TL, Lee SK, Grant I**. Effect of acute psychological stress on the hypercoagulable state in subjects (spousal caregivers of patients with Alzheimer's disease) with coronary or cerebrovascular disease and/or systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2001, Vol. 87, pp. 1405-1408.
381. **Plan Alzheimer 2008-2012**. Amélioration du suivi sanitaire des aidants naturels. *Plan Alzheimer 2008-2012*. [En ligne] Mars 2011. <http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/mesure-no3.html>.
382. Mesure n°1: Développement et diversification des structures de répit. *Plan Alzheimer 2008-2012*. [En ligne] Septembre 2011. <http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/mesure-no1.html>.
383. **Gaymu, J**. Comment les personnes dépendantes seront entourés en 2030? Projections Européennes. *Bulletin mensuel d'information de l'institut national d'études démographiques*. 2008, 444.
384. **Bontout O, Colin C, Kerjose R**. Personnes âgées dépendantes et aidants potentiels: projection à l'horizon 2040. *DRESS-Etudes et résultats*. 2002, 160, pp. 1-12.
385. **Pickard, L**. The decline of intensive intergenerational care of older people in Great Britain, 1985-1995. *Population trends*. 2002, 110, pp. 31-41.
386. **Astruc B, Ilorca PM**. Une bonne cohorte vaut mieux qu'un mauvais essai randomisé. *Nervure Journal de Psychiatrie*. 2010, pp. 1-2.
387. **Nejjari C, Dartigues JF**. Cohorte PAQUID : approche épidémiologique du vieillissement cérébral et fonctionnel. [auteur du livre] INSERM. *Vieillesse-Santé-Société*. s.l. : INSERM, 1996, pp. 79-99.
388. **Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Nourhashemi F, Balardy L, Micas M, Ousset PJ et al**. The REAL.FR Research Program on Alzheimer's disease and its management: methods and preliminary results. *J. Nutr. Health Aging*. 2003, Vol. 7, 2, pp. 111-116.
389. **The 3C Study Group**. Vascular factors and risk of dementia. Design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*. 2003, Vol. 22, pp. 316-325.
390. **Plan Alzheimer**. Mesure n°29: Etudes et suivi dans le temps d'importantes populations de malades (cohorte). *Plan Alzheimer*. [En ligne] Mars 2011. <http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/mesure-no29.html>.
391. **Nègre-Pagès L, Perez Lloret S, Damier P, Destée A, Tison F, Rascol O**. Mortalité dans la maladie de Parkinson: données préliminaires issues de la cohorte Parkmp/Copark. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*. 2009, Vol. 57, S1, p. 43.
392. **IRDES**. IRDES. *Enquête SHARE : Enquête sur la santé, le vieillissement et la retraite en Europe (panel biennal)*. [En ligne] Septembre 2013. <http://www.irdes.fr/EspaceRecherche/Enquetes/SHARE/index.html>.
393. **HCSF**. Pour une meilleure utilisation des bases nationales pour la santé publique et la recherche. *Haut conseil de santé publique*. [En ligne] Mars 2012. [http://www.hcsp.fr/docs/pdf/avisrapports/hcspr20120309\\_bddadministration.pdf](http://www.hcsp.fr/docs/pdf/avisrapports/hcspr20120309_bddadministration.pdf).
394. **NICE**. Guide to the methods of technology appraisal. *National Institute for Clinical Excellence*. [En ligne] Avril 2004. [www.nice.org.uk/page.aspx?o=201974](http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=201974).



395. **Novella JL, Jochum C, Jolly D, Morrone I, Ankri J, Bureau F, Blanchard F.** Agreement between patients' and proxies' reports of quality of life in Alzheimer's disease. *Quality of Life Research*. 2001, Vol. 10, 5, pp. 443-452.
396. **Shin IS, Carter M, Masterman D, Fairbanks L, Cummings JL.** Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2005, Vol. 13, 6, pp. 469-474.
397. **PCORI.** working definition of "patient-centered outcomes reserach". *PCORI*. [En ligne] Mars 2012. <http://pcori.org/assets/March-5-Definition-of-PCOR11.pdf>.
398. **Reeve BB, Wyrwich KW, Wu AW, Velikova G, Terwee CB, Snyder CF, Schwartz C, Revicki DA, Moinpour CM, McLeod LD, Lyons JC, Lenderking WR, Hinds PS, Hays RD, Greenhalgh J, Gershon R, Feeny D, Fayers PM, Cella D, Brundage M, Ahmed S, Aaronson NK, Butt Z.** ISOQOL recommends minimum standards for patient-reported outcome measures used in patient-centered outcomes and comparative effectiveness research. *Qual Life Res*. 2013 .
399. **Schoenbaum SC, Hyde JN, Barthoskesky L, Crampton K.** Benefit cost analysis of rubella vaccination policy. *The New England Journal of Medicine*. 1967, Vol. 294, 6, pp. 306-10.
400. **Harris, WS.** Fish oil supplementation: Evidence for health benefits. *Cleavel Clin J Med*. 2004, Vol. 71, 3, pp. 208- 221.
401. **Horrocks LA, Farooqui AA.** Docosahexaenoic acid in the diet: Its importance in maintenance and restoration of neural membrane function. *Prostaglandins Leukotrienes Essent Fatty Acids*. 2004, Vol. 70, 4, pp. 361-372.
402. **Tully AM, Roche HM, Doyle R, Fallon C, Bruce I, Lawlor B, Coakley D, Gibney MJ.** Low serum Cholesteryl ester-docosahexaenoic acid levels in Alzheimer's disease: a case-control study. *Br J Nutr*. 2003, Vol. 89, 4, pp. 483-89.
403. **Rabins Peter V, Kasper Judith D, Kleinman I et al.** Concepts and methods in the development of the ADRQL : an instrument for assessing health-related quality of life in persons with Alzheimer's disease. *Journal of Mental Health and Aging*. 1999, Vol. 5, 1, pp. 33-48.
404. **Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L.** Quality of Life in Alzheimer's disease: Patient and Caregiver Reports. *Journal of Mental Health and Aging*. 1999, Vol. 5, 1, pp. 21-32.
405. **Weiner MF, Martin-Cook K, Svetlik DA, Saine K, Foster B, Fontaine CS.** The quality of life in late-stage dementia (QUALID) scale. *J Am Med Dir Assoc*. 2000, Vol. 1, 3, pp. 114-6.
406. **Brod M, Stewart AL, Sands L, Walton P.** Conceptualization and measurement of quality of life in dementia: the dementia quality of life instrument (DQoL). *Gerontologist*. 1999, Vol. 39, pp. 25-35.
407. **Smith SC, Lamping DL, Banerjee S, Harwood R, Foley B, Smith P, Cook JC, Murray J, Prince M, Levin E, Mann A, Knapp M.** Measurement of health-related quality of life for people with dementia: development of a new instrument (DEMQOL) and an evaluation of current methodology. *Health technol assess*. 2005, Vol. 9, 10.
408. **Riepe MW, Mittendorf T, Förstl H, Frölich L, Haupt M, Leidl R, Vauth C, von der Schulenburg MG.** Quality of life as an outcome in Alzheimer's disease and other dementias--obstacles and goals. *BMC Neurol*. 2009, Vol. 25, 9, p. 47.
409. **Barrios H, Narciso S, Guerreiro M, Maroco J, Logsdon R , de Mendonça A.** Quality of life in patients with mild cognitive impairment. *Aging Ment Health*. 2012.
410. **Loef M, Walach H.** Copper and iron in Alzheimer's disease: a systematic review and its dietary implications. *Br J Nutr*. 2012, Vol. 107, 1, pp. 7-19.
411. **Penninx BW, Messier SP, Rejeski WJ et al.** Physical exercise and the prevention of disability in activities of daily living in older persons with osteoarthritis. *Arch Int Med*. 2001, Vol. 161, pp. 2309-2316 .
412. **Ball K, Berch DB, Hemers KF et al.** Effects of cognitive training interventions with older adults. A randomised controlled trial. *JAMA*. 2002, Vol. 288, pp. 2271-2281.
413. **Wilson RS, Barnes JL, Krueger KR, Hoganson G, Bienias JL, Bennett DA.** Early and late life cognitive activity and cognitive systems in old age. *J Int Neuropsychol Soc*. 2005, Vol. 11, 4, pp. 400-407.
414. **Engelhart M.J., Geerlings MI et al.** Diet and risk of dementia: Does fat matter ? The Rotterdam Study. *Neurology*. 2002, Vol. 59, 12, pp. 1915-1921.
415. —. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2002, Vol. 287, 24, pp. 3223-3229.
416. **Morris M C., Evans DA et al.** Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA*. 2002, Vol. 287, 24, pp. 3230-3237.
417. **Helmer, C., E. Peuchant, et al.** Association between antioxidant nutritional indicators and the incidence of dementia: results from the PAQUID prospective cohort study. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2003, Vol. 57, 12, pp. 1555-1561.
418. **Puisieux, F.** Intérêt de l'activité physique chez les personnes âgées. *La Revue de Gériatrie*. 2006, Vol. 31, 6, pp. 451-454.
419. **Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Andrieu S et al.** IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. *J Nutr Health Aging*. 2007, Vol. 11, 2, pp. 132-52.

420. **Troen A, Rosenberg I.** Homocysteine and cognitive function. *Seminars in vascular medicine.* 2005, Vol. 5, 2, pp. 209-214.
421. **Morris MC, Schneider JA, Tangney CC et al.** Thoughts on B-vitamins and dementia. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2006, Vol. 9, pp. 429-433.
422. **Morris MC, Evans DA, Schneider JA, Tangney CC, Bienias JL, Aggarwal NT.** Dietary folate and vitamins B-12 and B-6 not associated with incident Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease.* 2006, Vol. 9, pp. 435-443.
423. **Schneider JA, Tangney CC, Morris MC.** Folic acid and cognition in older persons. *Expert Opin Drug Sag.* 2006, Vol. 5, 4, pp. 511-522.
424. **Berr C, Balansard B, et al.** Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. Etude du Vieillissement Arteriel. *J Am Geriatr Soc.* 2000, Vol. 48, 10, pp. 1285-91.
425. **Berr C, Richard MJ et al.** Enzymatic antioxidant balance and cognitive decline in aging--the EVA study. *Eur. J. Epidemiol.* 2004, Vol. 19, 2, pp. 133-138.
426. **Commenges D, Scotet V, et al.** Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur. J. Epidemiol.* 2000, Vol. 16, 4, pp. 357-363.
427. **Kasper JD, Black BS, Shore AD, Rabins PV.** Evaluation of the validity and reliability of the Alzheimer Disease-related Quality of Life Assessment Instrument. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009, Vol. 23, 3, pp. 275-84.
428. **Petersen RC, Thomas RG et al.** Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2005, Vol. 352, 23, pp. 2379-88.
429. **Salthouse, TA.** Mental exercise and mental aging. *Perspectives on Psychological Sciences.* 2006, Vol. 1, 1, pp. 68-87.
430. **McCann S, Evans DS.** Informal care: the views of people receiving care. *Health Soc Care Community.* 2002, Vol. 10, pp. 221-228.
431. **Hogan VM, Lisy ED, Savannah RL, Henry L, Kuo F, Fisher GS.** Role Change Experienced by Family Caregivers of Adults with Alzheimer's Disease: Implications for Occupational Therapy. *Phys Occup Ther Geriatr.* 2004, Vol. 22, pp. 21-43.
432. **Pena-Rey I, Perez-Farinos N, Sarria-Santamera A .** Factors associated with influenza vaccination among elderly Spanish women. *Public Health.* 2004, Vol. 118, pp. 582-587.

# ANNEXES

---

## Annexe 1 Définition des coûts en économie de la santé

## Notion de coût en Économie de la Santé

	Coûts directs	Coûts indirects
Collège des économistes de la santé, 1997	« Les coûts directs correspondent à la valeur de l'ensemble des ressources consommées, liées à la prise en charge de la pathologie »	« Les coûts indirects recouvrent principalement les pertes de productivité à un niveau macro-économique. Ces pertes de productivité concernent le patient, d'une part, et son entourage d'autre part. Outre ces pertes de productivité qui sont liées aux arrêts de travail, il y aurait lieu de valoriser le temps de loisir perdu par le patient et son entourage »
Flori, 1995	« Les coûts directs concernent l'ensemble des ressources affectées au traitement, à la prise en charge du malade »	« Les coûts indirects, ou coûts induits, recouvrent les pertes de bien-être, les diminutions de production, ainsi que les coûts <i>ex ante</i> (dépenses liées à la prévention) »
Launois, 1999	« Sous l'appellation coûts direct, on regroupe la réalité des dépenses qui sont effectuées pour le traitement et la prise en charge d'une pathologie. »	« On désigne par coûts indirects les potentialités perdues, c'est-à-dire l'activité économique qui n'a pas été réalisée parce que les individus sont malades ou décédés »
Luce, 1990	« Ressources consommées attribuables à l'intervention médicale »	Valeur économique des conséquences qui ne peuvent pas être comptabilisées en tant que coût direct. Sont inclus dans cette catégorie les salaires perdus et le temps passé par les patients ou leur famille. Il ajoute dans les coûts indirects la valeur économique des coûts intangibles.
Posnett, 1996		« Parmi les coûts indirects, les activités qui ne s'échangent pas sur un marché, ou activités non compensées ( <i>unpaid input</i> ) constituent la plus grosse partie »
Peeples, 1997		« Les coûts indirects sont définis comme les coûts résultant d'une perte d'output en raison d'une cessation ou d'une réduction de productivité suite à un épisode morbide ou à un décès »
Gold, 1996	« ... valeur de tous les biens, services et autres ressources qui sont consommées lors d'une intervention, ou par la prise en charge des effets secondaires ou de tout autre conséquence actuelle ou future en rapport direct avec elle »	« ...coûts associés à une incapacité totale ou partielle de travailler ou d'exercer une activité de loisir due à l'état morbide et aux pertes de productivité économique liées en décès »
Drummond, 2005	« ... ressources utilisées (coûts) ou épargnées (avantages) par un programme comparé à un autre ... »	« ...le temps des patients (ou de leurs familles) que le programme consomme ou au contraire épargne »
Johannesson, 1994	« Les coûts directs sont définis comme les ressources qui sont directement utilisées dans l'activité »	« Les coûts indirects sont définis comme les ressources qui ne sont pas produites à cause de cette même activité »

Source : **Midi F, grignon M.** La notion de coût en évaluation économique. Journal d'économie médicale. 2002. Vol 20(2) : 105-117.

## Annexe 2 Axiomes de la théorie de l'utilité de Von Neumann-Morgenstern

### Axiomes de la théorie de l'utilité de Von Neumann - Morgenstern

Les axiomes originaux de Von Neumann et Morgenstern ont été reformulés par différents auteurs. Bell et Farquhar les présentent de la façon suivante (24) :

*Les préférences existent et sont transitives.* Pour toute paire de loteries  $y$  et  $y'$ , ou  $y$  est préféré à  $y'$ , ou  $y'$  est préféré à  $y$ , ou l'individu est indifférent entre  $y$  et  $y'$ . De plus pour tout triplet de loteries,  $y, y', y''$ , si  $y$  est préféré à  $y'$  et si  $y'$  est préféré à  $y''$ , alors  $y$  est préféré à  $y''$ ; de même, si  $y$  est indifférent à  $y'$  et si  $y'$  est indifférent à  $y''$ , alors  $y$  est indifférent à  $y''$ .

*Indépendance.* Un individu devrait être indifférent entre une loterie à deux niveaux et la loterie simple équivalente en probabilité qui s'en déduit selon les lois de probabilités usuelles. Par exemple, considérons deux loteries  $y$  et  $y'$ .  $y$  correspond au résultat  $x_1$  avec la probabilité  $p_1$  et au résultat  $x_2$  avec la probabilité  $(1-p_1)$ , ce qu'on note formellement par  $y=(p_1, x_1, x_2)$ . De même,  $y'=(p_2, x_1, x_2)$ . Selon l'axiome d'indépendance, un individu est indifférent entre la loterie à deux niveaux  $(p, y, y')$  et la loterie simple équivalente en probabilité  $(pp_1 + (1-p)p_2, x_1, x_2)$ .

*Continuité des préférences.* Si on a trois résultats  $x_1, x_2$  et  $x_3$ , tels que  $x_1$  est préféré à  $x_2$  qui est préféré à  $x_3$ , il existe une probabilité  $p$  pour laquelle l'individu est indifférent entre le résultat  $x_2$  obtenu avec certitude et la loterie qui correspond au résultat  $x_1$  avec la probabilité  $p$  et au résultat  $x_3$  avec la probabilité  $1-p$ .

Sources : **Von Neumann J, Morgenstern O.** Theory of games and economic behaviour. Princeton: Princeton University Press, 1944; **Drummond M, O'brien B, Stodart G et al.** 1998. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. Paris: Economica, 1998.

**Annexe 3 Questionnaire de qualité de vie SF-36**

**QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36 (QUALITE DE VIE)**

**1 - En général, diriez-vous que votre santé est :** (cocher ce que vous ressentez)

Excellente

Très bonne

Bonne

Satisfaisante

Mauvaise

**2.- Par comparaison avec *il y a un an*, que diriez-vous sur votre santé *aujourd'hui* ?**

Bien meilleure qu'il y a un an

Un peu meilleure qu'il y a un an

A peu près comme il y a un an

Un peu moins bonne qu'il y a un an

**3.- Vous pourriez vous livrer aux activités suivantes le même jour. Est-ce que votre état de santé vous impose des limites dans ces activités ? Si oui, dans quelle mesure ?**

**a. Activités intenses : courir, soulever des objets lourds, faire du sport.**

Oui, très limité

Oui, plutôt limité

Pas limité du tout

**b. Activités modérées : déplacer une table, passer l'aspirateur.**

Oui, très limité

Oui, plutôt limité

Pas limité du tout

**c. Soulever et transporter les achats d'alimentation.**

Oui, très limité

Oui, plutôt limité

Pas limité du tout



**d. Monter plusieurs étages à la suite.**

Oui, très limité

Oui, plutôt limité

Pas limité du tout

**e. Monter un seul étage.**

Oui, très limité

Oui, plutôt limité

Pas limité du tout

**f. Vous agenouiller, vous accroupir ou vous pencher très bas.**

Oui, très limité

Oui, plutôt limité

Pas limité du tout

**g. Marcher plus d'un kilomètre et demi.**

Oui, très limité

Oui, plutôt limité

Pas limité du tout

**h. Marcher plus de 500 mètres**

Oui, très limité

Oui, plutôt limité

Pas limité du tout

**i. Marcher seulement 100 mètres**

Oui, très limité

Oui, plutôt limité

Pas limité du tout

**j. Prendre un bain, une douche ou vous habiller.**

Oui, très limité

Oui, plutôt limité

Pas limité du tout

**4.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu l'une des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes, du fait de votre santé ?**

(réponse : oui ou non à chaque ligne)

	oui	non
Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Faire moins de choses que vous ne l'espérez ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trouver des limites au type de travail ou d'activités possibles ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arriver à tout faire, mais au prix d'un effort	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**5.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu l'une des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes parce que vous étiez déprimé ou anxieux ?**

(réponse : oui ou non à chaque ligne)

	oui	non
Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Faire moins de choses que vous n'espérez ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ces activités n'ont pas été accomplies aussi soigneusement que d'habitude ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**6.- Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état physique ou mental ont perturbé vos relations avec la famille, les amis, les voisins ou d'autres groupes ?**

Pas du tout	<input type="checkbox"/>
Très peu	<input type="checkbox"/>
Assez fortement	<input type="checkbox"/>
Enormément	<input type="checkbox"/>

**7.- Avez-vous enduré des souffrances physiques au cours des 4 dernières semaines?**

Pas du tout	<input type="checkbox"/>
Très peu	<input type="checkbox"/>
Assez fortement	<input type="checkbox"/>
Enormément	<input type="checkbox"/>

**8.- Au cours des 4 dernières semaines la douleur a-t-elle gêné votre travail ou vos activités usuelles ?**

Pas du tout	<input type="checkbox"/>
Très peu	<input type="checkbox"/>
Assez fortement	<input type="checkbox"/>
Enormément	<input type="checkbox"/>



**9.- Ces 9 questions concernent ce qui s'est passé au cours de ces dernières 4 semaines. Pour chaque question, donnez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous avez ressenti. Comment vous sentiez-vous au cours de ces 4 semaines :**

**a. vous sentiez-vous très enthousiaste ?**

- Tout le temps
- Très souvent
- Parfois
- Peu souvent
- Jamais

**b. étiez-vous très nerveux ?**

- Tout le temps
- Très souvent
- Parfois
- Peu souvent
- Jamais

**c. étiez-vous si triste que rien ne pouvait vous égayer ?**

- Tout le temps
- Très souvent
- Parfois
- Peu souvent
- Jamais

**d. vous sentiez-vous au calme, en paix ?**

- Tout le temps
- Très souvent
- Parfois
- Peu souvent
- Jamais

**e. aviez-vous beaucoup d'énergie ?**

- Tout le temps
- Très souvent
- Parfois
- Peu souvent
- Jamais

**f. étiez-vous triste et maussade ?**

- Tout le temps
- Très souvent
- Parfois
- Peu souvent
- Jamais

**g. aviez-vous l'impression d'être épuisé(e) ?**

- Tout le temps
- Très souvent
- Parfois
- Peu souvent
- Jamais

**h. étiez-vous quelqu'un d'heureux ?**

- Tout le temps
- Très souvent
- Parfois
- Peu souvent
- Jamais

**i. vous êtes-vous senti fatigué(e) ?**

- Tout le temps
- Très souvent
- Parfois
- Peu souvent
- Jamais

**10.- Au cours des 4 dernières semaines, votre état physique ou mental a-t-il gêné vos activités sociales comme des visites aux amis, à la famille, etc. ?**

- Tout le temps
- Très souvent
- Parfois
- Peu souvent
- Jamais

**11.- Ces affirmations sont-elles vraies ou fausses dans votre cas ?**

**a. il me semble que je tombe malade plus facilement que d'autres.**

- Tout à fait vrai
- Assez vrai
- Ne sais pas
- Plutôt faux
- Faux

**b. ma santé est aussi bonne que celle des gens que je connais.**

- Tout à fait vrai
- Assez vrai
- Ne sais pas
- Plutôt faux
- Faux

**c. je m'attends à ce que mon état de santé s'aggrave.**

- Tout à fait vrai
- Assez vrai
- Ne sais pas
- Plutôt faux
- Faux

**d. mon état de santé est excellent.**

- Tout à fait vrai
- Assez vrai
- Ne sais pas
- Plutôt faux
- Faux

Sources: **QualityMetric** :<http://www.qualitymetric.com/WhatWeDo/GenericHealthSurveys/tabid/184/Default.aspx?gclid=COPz0sKR4bkCFfHKtAod-hgA2Q> (Accédé le 10 Septembre 2013) ; **Lepège A, Ecosse E, et al. 1998.** The French SF-36 Health Survey : Translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol.* 1998, Vol. 51, 11, pp. 1013-1024.

**Annexe 4 Questionnaire de qualité de vie EQ-5D 3L**

---



**Questionnaire sur la santé**

**Version française pour la France**

***(French version for France)***

Veillez indiquer, pour chacune des rubriques suivantes, l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui, en cochant la case appropriée.

### Mobilité

Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied

J'ai des problèmes pour me déplacer à pied

Je suis obligé(e) de rester alité(e)

### Autonomie de la personne

Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi

J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)

Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

### Activités courantes (exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)

Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes

J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes

Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

### Douleurs/gêne

Je n'ai ni douleur ni gêne

J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)

J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

### Anxiété/Dépression

Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)

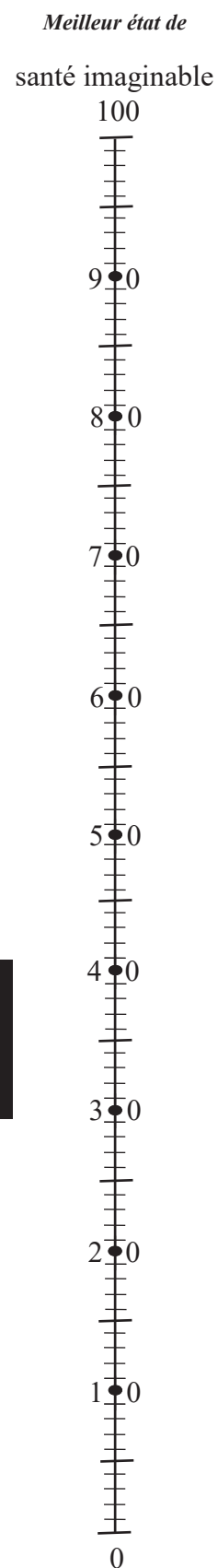
Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)

Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

Pour vous aider à indiquer dans quelle mesure tel ou tel état de santé est bon ou mauvais, nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d'un thermomètre) sur laquelle 100 correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 au pire état de santé que vous puissiez imaginer.

Nous aimerions que vous indiquiez sur cette échelle où vous situez votre état de santé aujourd'hui. Pour cela, veuillez tracer une ligne allant de l'encadré ci-dessous à l'endroit qui, sur l'échelle, correspond à votre état de santé aujourd'hui.

**Votre état de santé aujourd'hui**



Sources : Euroqol : <http://www.euroqol.org/> (accédé le 10 Septembre 2013) ; Essink-Bot M, Stouthard M, et al. 1993. Generalizability of valuations on health states collected with the EuroQol questionnaire. Health Economics. 1993, Vol. 2, pp. 237-246.



## Annexe 5 Le Mini Mental State Examination

### Mini Mental State Examination (MMSE)

☞ Cocher la case appropriée, correcte ou incorrecte, pour chacun des 30 items et reporter la réponse du sujet dans les espaces prévus.

#### Orientation

Dire au sujet : « Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez. »

Quelle est la date complète d'aujourd'hui \_\_\_\_\_

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, poser les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- | Correct                               | Incorrect                             |  |
|---------------------------------------|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 1. En quelle année sommes-nous ? _____ |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 2. En quelle saison ? _____            |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 3. En quel mois ? _____                |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 4. Quel jour du mois ? _____           |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 5. Quel jour de la semaine ? _____     |

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.

- |                                       |                                       |   |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?* _____                       |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? _____                                   |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?* _____ |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? _____            |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 10. A quel étage sommes-nous ? _____  |

#### Apprentissage

Dire au sujet : « Je vais vous dire trois mots ; je voudrais que vous les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure. »

- | Correct                               | Incorrect                             |            |
|---------------------------------------|---------------------------------------|------------|
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 11. Citron |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 12. Clé    |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 13. Ballon |

Dire au sujet : « Répétez les 3 mots ».

#### Attention

- | Correct                               | Incorrect                             |     |    |   |
|---------------------------------------|---------------------------------------|-----|----|---|
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 14. | 93 | Dire au sujet :<br>« Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ? »* |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 15. | 86 |   |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 16. | 79 |   |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 17. | 72 |   |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 18. | 65 |   |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?\* (EDNOM)

Le nombre de lettres données dans la bonne position ne doit pas figurer dans le score total.

## MMSE (suite)

### Rappel

- | <u>Correct</u>                        | <u>Incorrect</u>                      |            |  |
|---------------------------------------|---------------------------------------|------------|--|
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 19. Citron | Dire au sujet :<br>« <b>Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous demandés de répéter et de retenir tout à l'heure?</b> » |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 20. Clé    |  |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 21. Ballon |  |

### Langage

- | <u>Correct</u>                        | <u>Incorrect</u>                      |   |  |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---|--|
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 22. Montrer un crayon au sujet et lui demander « <b>Quel est le nom de cet objet ?</b> »  |  |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 23. Montrer votre montre au sujet et lui demander « <b>Quel est le nom de cet objet ?</b> ».  |  |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 24. Dire : « <b>Écoutez bien et répétez après moi : PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET.</b> »<br>Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant :<br>« <b>Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :</b> » |  |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 25. « <b>Prenez cette feuille de la main droite.</b> »  |  |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 26. « <b>Pliez-la en deux.</b> »  |  |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 27. « <b>Et jetez-la par terre.</b> »*  |  |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :<br>« <b>Fermez les yeux</b> » et dire au sujet : « <b>Faites ce qui est écrit.</b> »  |  |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant : « <b>Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.</b> »*  |  |

### Praxies Constructives

- | <u>Correct</u>                        | <u>Incorrect</u>                      |   |  |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---|--|
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | 30. Tendre au sujet la feuille de papier suivante et lui demander :<br>« <b>Voulez-vous recopier ce dessin.</b> » |  |

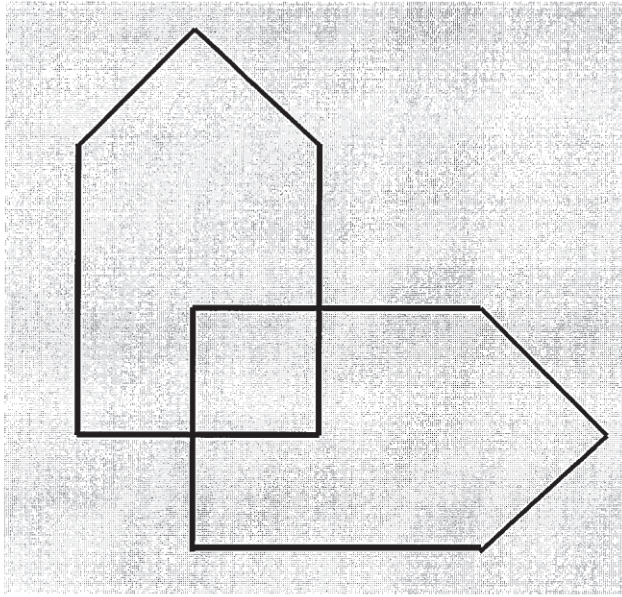
*SCORE : compter le nombre de bonnes réponses pour les items 1-30*

--	--

(0-30)



**Fermez les yeux**



**Annexe 6 Test de Gröber & Buschke**

**TEST DE GROBER ET BUSCHKE**

Heure de début \_\_\_\_ : \_\_\_\_

Catégorie	Items cibles	Rappel Immédiat	APPRENTISSAGE						
			1 <sup>er</sup> ESSAI		2 <sup>ème</sup> ESSAI		3 <sup>ème</sup> ESSAI		
			Libre	Indicé	Libre	Indicé	Libre	Indicé	
1. Poisson	Sardine								
2. Vêtement	Bonnet								
3. Jeu	Puzzle								
4. Fleur	Muguet								
5. Profession	Plombier								
6. Fruit	Abricot								
7. Métal	Aluminium								
8. Instrument de musique	Clarinette								
9. Oiseau	Corbeau								
10. Arbre	Platane								
11. Sport	Équitation								
12. Légume	Épinard								
13. Danse	Tango								
14. Maladie	Angine								
15. Meuble	Divan								
16. Science	Mathématiques								
Total de réponses correctes / 16									
Total d'intrusions									
Total de répétitions									

Heure de fin \_\_\_\_ : \_\_\_\_

Merci de ne laisser aucune case vide.

## TEST DE GROBER ET BUSCHKE

### Rappel différé

⌚ 20 minutes doivent s'être écoulées depuis le rappel immédiat, respecter ce temps en discutant à bâtons rompus si nécessaire

Catégorie	Items cibles	Libre	Indiqué
1. Poisson	Sardine		
2. Vêtement	Bonnet		
3. Jeu	Puzzle		
4. Fleur	Muguet		
5. Profession	Plombier		
6. Fruit	Abricot		
7. Métal	Aluminium		
8. Instrument de musique	Clarinette		
9. Oiseau	Corbeau		
10. Arbre	Platane		
11. Sport	Équitation		
12. Légume	Épinard		
13. Danse	Tango		
14. Maladie	Angine		
15. Meuble	Divan		
16. Science	Mathématiques		
Total de réponses correctes / 16			
Total d'intrusions			
Total de répétitions			

Merci de ne laisser aucune case vide.

**Annexe 7 Echelle multidimensionnelle - Unified Parkinson's Disease Rating Scale**

**Annexe 2 : Echelle UPDRS (FAHN et ELTON, 1987)**

UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE

D = droit ; G = gauche

FORMES CLINIQUES : AH = AKINETO-HYPERTONIQUE ; M = MIXTE ; T = TREMBLANTE

NOM :	Date :	UPDRS =	
Année de naissance :	stable : Oui Non	prédominance : D – G – AH – M – T	
Début de maladie :	début de traitement :	cocher : <input type="checkbox"/> seul <input type="checkbox"/> conjoint <input type="checkbox"/> enfant <input type="checkbox"/> autre	
<b>D) Etat mental, comportemental, thymique</b>		<b>IV) Complications du traitement</b>	
1. affaiblissement intellectuel	0 1 2 3 4	<b>A - DYSKINESIES</b>	
2. troubles de la pensée	0 1 2 3 4	32. durée	0 1 2 3 4
3. dépression	0 1 2 3 4	33. incapacité	0 1 2 3 4
4. motivation-initiative	0 1 2 3 4	34. dyskinésies douloureuses	0 1 2 3 4
		35. dyskinésies matinales précoces	oui = 1 non = 2
<b>II) activités dans la vie quotidienne</b>		<b>B – FLUCTUATIONS CLINIQUES</b>	
5. parole	0 1 2 3 4	36. périodes off prédictives	oui = 1 non = 2
6. salivation	0 1 2 3 4	37. périodes off non prédictives	oui = 1 non = 2
7. déglutition	0 1 2 3 4	38. périodes off brutales	oui = 1 non = 2
8. écriture	0 1 2 3 4	39. proportion de off	0 1 2 3 4
9. s'alimenter	0 1 2 3 4	<b>C – AUTRES COMPLICATIONS</b>	
10. habillage	0 1 2 3 4	40. anorexie, nausées, vomissements	oui = 1 non = 2
11. hygiène	0 1 2 3 4	41. insomnies, somnolence	oui = 1 non = 2
12. se retourner dans le lit	0 1 2 3 4	42. hypotension orthostatique	oui = 1 non = 2
13. chutes non liées au piétinement	0 1 2 3 4	<b>Stades de HOEHN et YAHR</b>	
14. piétinement	0 1 2 3 4	Stades : 0 – 1 – 1,5 – 2 – 2,5 – 3 – 4 – 5	
15. marche	0 1 2 3 4	<b>AVQ – SCHWAB et ENGLAND</b>	
16. tremblement	0 1 2 3 4	100% - totalement indépendant	
17. douleurs	0 1 2 3 4	90% - indépendant mais plus lent	
<b>III) examen moteur</b>		80% - indépendant conscient de sa lenteur	
18. parole	0 1 2 3 4	70% - pas tout à fait indépendant (3 à 4 fois + lent)	
19. expression faciale	0 1 2 3 4	60% - partiellement dépendant	
20. tremblement de repos	0 1 2 3 4	50% - aidé dans 50% des activités	
21. tremblement d'action	0 1 2 3 4	40% - très dépendant	
22. rigidité	0 1 2 3 4	30% - peu d'activités effectuées seul	
23. tapotement des doigts	0 1 2 3 4	20% - ne fait rien seul – aidé légèrement	
24. mouvements des mains	0 1 2 3 4	10% - alité – totalement dépendant	
25. mouvements alternatifs	0 1 2 3 4	0% : alité – troubles végétatifs	
26. agilité de la jambe	0 1 2 3 4		
27. se lever d'une chaise	0 1 2 3 4		
28. posture	0 1 2 3 4		
29. stabilité posturale	0 1 2 3 4		
30. démarche	0 1 2 3 4		
31. bradykinésie	0 1 2 3 4		

La Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques/Texte long/page 17

Sources : HAS : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/park.pdf> (Accédé le 08 Août 2013) ; Fahn S, Elton RL, UPDRS program members. 1987. Unified Parkinsons Disease Rating Scale. [book auth.] Marsden CD, Goldstein M, Calne DB Fahn S. Recent developments in Parkinsons disease. Florham Park : Macmillan Healthcare Information, 1987, pp. 153-163



## Annexe 8 Questionnaire de qualité de vie-PDQ-39

**QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE POUR LA MALADIE DE PARKINSON (PDQ-39)**

A CAUSE DE VOTRE MALADIE DE PARKINSON combien de fois avez-vous vécu les situations suivantes, au cours du mois précédent ?

*Veillez cocher une case pour chaque réponse*

	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]
A CAUSE DE VOTRE MALADIE DE PARKINSON combien de fois avez-vous vécu les situations suivantes, au cours du mois précédent ?	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours ou ne peut jamais faire
1. Avez-vous eu des difficultés dans la pratique de vos loisirs ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Avez-vous eu des difficultés à vous occuper de votre maison, par exemple : bricolage, ménage, cuisine ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Avez-vous eu des difficultés à porter des sacs de provisions ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Avez-vous eu des problèmes pour faire 1 kilomètre à pied ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Avez-vous eu des problèmes pour faire 100 mètres à pied ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Avez-vous eu des problèmes à vous déplacer chez vous, aussi aisément que vous l'auriez souhaité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Avez-vous eu des problèmes à vous déplacer dans les lieux publics ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Avez-vous eu besoin de quelqu'un pour vous accompagner quand vous sortez ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Avez-vous eu peur ou avez-vous été inquiet à l'idée de tomber en public ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Avez-vous été confiné(e) chez vous plus que vous ne l'auriez souhaité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Veillez vérifier que vous avez coché une case pour chaque question avant de passer à la page suivante*

PDQ-39<sup>®</sup> Health Services Research Unit, University of Oxford, 1995  
Version 1.1 December 1997

**QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE POUR LA MALADIE DE PARKINSON (PDQ-39)**

	Veuillez cocher <b>une case</b> pour chaque réponse				
	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]
A CAUSE DE VOTRE MALADIE DE PARKINSON combien de fois avez-vous vécu les situations suivantes, <b>au cours du mois précédent</b> ?	<b>Jamais</b>	<b>Rarement</b>	<b>Parfois</b>	<b>Souvent</b>	<b>Toujours ou ne peut jamais faire</b>
11. Avez-vous eu des difficultés pour vous laver?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Avez-vous eu des difficultés pour vous habiller ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Avez-vous eu des difficultés pour boutonner vos vêtements ou pour lacer vos chaussures ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Avez-vous eu des problèmes pour écrire lisiblement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Avez-vous eu des difficultés pour couper la nourriture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Avez-vous eu des difficultés pour tenir un verre sans le renverser ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Vous êtes-vous senti(e) isolé(e) et seul(e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Vous êtes-vous senti(e) au bord des larmes ou avez-vous pleuré?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Avez-vous ressenti de la colère ou de l'amertume ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Vous êtes-vous senti(e) anxieux(se) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Vous êtes-vous senti(e) inquiet(e) pour votre avenir?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Veuillez vérifier que vous avez coché <b>une case</b> pour chaque question avant de passer à la page suivante</i>					

PDQ-39<sup>®</sup> Health Services Research Unit, University of Oxford, 1995

**QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE POUR LA MALADIE DE PARKINSON (PDQ-39)**

	Veuillez cocher <b>une case</b> pour chaque réponse				
	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]
A CAUSE DE VOTRE MALADIE DE PARKINSON combien de fois avez-vous vécu les situations suivantes, <b>au cours du mois précédent</b> ?	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours ou ne peut jamais faire
23. Avez-vous ressenti le besoin de dissimuler aux autres votre maladie de Parkinson ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Avez-vous évité des situations où vous deviez manger ou boire en public ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Vous êtes-vous senti(e) gêné(e) en public à cause de votre maladie de Parkinson ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Vous êtes-vous senti(e) inquiet(e) des réactions des autres à votre égard ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Avez-vous eu des problèmes dans vos relations avec vos proches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Avez-vous manqué du soutien dont vous aviez besoin, de la part de votre époux(se) ou conjoint(e) ?  <i>Si vous n'avez pas d'époux(se) ou de conjoint(e), merci de cocher ici</i> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Avez-vous manqué du soutien dont vous aviez besoin, de la part de votre famille ou de vos ami(e)s proches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Vous êtes-vous endormi(e) dans la journée d'une façon inattendue ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Avez-vous eu des problèmes de concentration, par exemple en lisant ou en regardant la télévision ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Avez-vous senti que votre mémoire était mauvaise ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Veuillez vérifier que vous avez coché <b>une case</b> pour chaque question avant de passer à la page suivante</i>					

PDQ-39® Health Services Research Unit, University of Oxford, 1995



**QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE POUR LA MALADIE DE PARKINSON (PDQ-39)**

	Veuillez cocher <b>une case</b> pour chaque réponse				
	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]
A CAUSE DE VOTRE MALADIE DE PARKINSON combien de fois avez-vous vécu les situations suivantes, <b>au cours du mois précédent</b> ?	<b>Jamais</b>	<b>Rarement</b>	<b>Parfois</b>	<b>Souvent</b>	<b>Toujours ou ne peut jamais faire</b>
33. Avez-vous fait des mauvais rêves ou eu des hallucinations ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Avez-vous eu des difficultés pour parler ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Vous êtes-vous senti(e) incapable de communiquer normalement avec les autres ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. Vous êtes-vous senti(e) ignoré(e) par les autres ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. Avez-vous eu des crampes ou des spasmes musculaires douloureux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38. Avez-vous eu mal ou avez-vous eu des douleurs dans les articulations ou dans le corps ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39. Avez-vous eu la sensation désagréable de chaud ou de froid ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PDQ-39® Health Services Research Unit, University of Oxford, 1995

Sources : **University of oxford** :<http://www.publichealth.ox.ac.uk/research/hsru/PDQ/translations> (accède le 12 avril 2013); **Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N.** 1997. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing.* 1997, Vol. 26, pp. 353-357.

**Annexe 9 Présélection et sélection des participants-Etude MAPT**

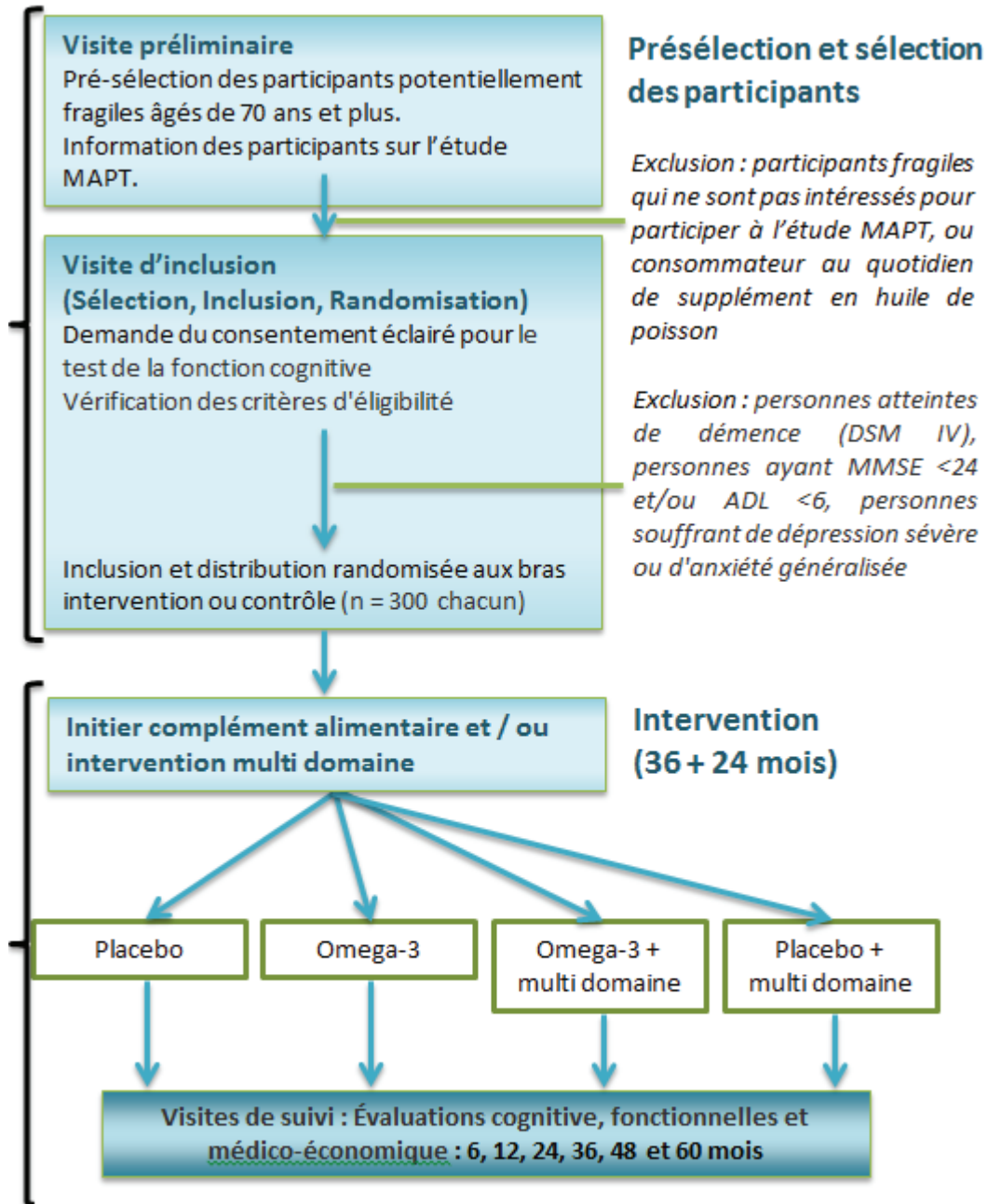


Fig. 1. Graphique de sélection et de suivi de l'étude MAPT : Les participants ont principalement été recrutés par des praticiens hospitaliers dans les CM2R. La visite préliminaire a pu aussi être réalisée par un médecin généraliste. Dans ce cas, le temps entre la visite préliminaire et la visite d'inclusion n'a pas été supérieur à 3 semaines. Pour les participants du groupe multidomaine, 12 sessions sur 2 mois ont été planifiées (2 par semaine durant le premier mois et 1 par semaine le deuxième mois). Après le deuxième mois, les sessions ont été planifiées tous les mois pendant 5 ans. Les consultations de prévention ont été réalisées à l'inclusion, à 1 et 2 ans.

Source: Sophie Gillette-Guyonnet, Sandrine Andrieu, Thierry Dantoine, Jean-François Dartigues, Jacques Touchon, B. Vellas, MAPT Study Group Alzheimer's & Dementia. Commentary on "A roadmap for the prevention of dementia II. Leon Thal Symposium 2008." The Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT): A new approach to the prevention of Alzheimer's disease. The Journal of the Alzheimer's Association. 2009, 5(2) :114-121.

**Annexe 10 Cahier de recueil des données de nature médicale et économique**

**EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE**

**I Lieu de vie :**

Vivez-vous à domicile ? <sub>1</sub> Oui <sub>0</sub> Non

**a. si OUI, vous vivez ?**

- Seul (e)
- Avec votre conjoint (e)
- Avec votre enfant
- Avec un autre membre de votre famille
- Avec un (e) ami (e)
- Avec un professionnel (garde, auxiliaire de vie...)
- Autre, précisez.....

**b. si NON, vous vivez ?**

- En institution
- En foyer logement
- Dans un autre type de structure,  précisez.....
- Date d'entrée : ...../...../.....

**II Aides à domicile**

Bénéficiez-vous d'une aide à domicile ? <sub>0</sub> Non <sub>1</sub> Oui

**a. Si OUI, précisez**

Aides à domicile	Fréquence d'intervention	
	Nombre de passages ou visites par semaine	Nombre d'heures par passage ou visite
Aide ménagère (ne pas inclure la femme de ménage)		
Auxiliaire de vie		
Aide soignant		
Autres intervenants		
Préciser : .....		
.....		

Commentaires :

.....

.....

## EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE

### III Moyens de transport

**Pour venir participer à cette étude, quel moyen de transport avez-vous utilisé et pour effectuer quel trajet ?**

(Dans le tableau suivant merci de préciser le type de véhicule, le lieu de départ, le lieu d'arrivée, l'estimation de la distance en km)

N°	Trajet	Lieu de départ (ex : domicile Tournefeuille)	Lieu d'arrivée (ex : CHU Purpan Toulouse)	Distance approximative (km)	Type de véhicule (véhicule personnel, VSL, Taxi, ambulance, train)
1	Trajet ALLER				
	Trajet RETOUR				
2	Trajet ALLER				
	Trajet RETOUR				
3	Trajet ALLER				
	Trajet RETOUR				
4	Trajet ALLER				
	Trajet RETOUR				
5	Trajet ALLER				
	Trajet RETOUR				
6	Trajet ALLER				
	Trajet RETOUR				
7	Trajet ALLER				
	Trajet RETOUR				

**IV Recours aux soins durant les six mois**

**4.a. Pendant les 6 mois avez-vous consulté un ou plusieurs médecins ?**

<sub>1</sub> Oui                      <sub>0</sub> Non

**Si OUI**

(Indiquer dans chaque colonne le nombre de consultations effectuées)

Médecins	Nombre de consultations effectuées en libéral (Consultation au cabinet) durant la période des 6 mois	Nombre de consultations effectuées en consultation externe (hôpital, clinique) durant la période des 6 mois
Médecin généraliste		
Cardiologue		
Diabétologue		
Autres spécialistes		
Préciser : .....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....

Soignants	Nombre de consultations effectuées en libéral (Consultation au cabinet) durant la période des 6 mois	Nombre de consultations effectuées en consultation externe (hôpital, clinique) durant la période des 6 mois
Infirmier		
Kinésithérapeute		
Diabétologue		
Autres, préciser :		
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....

**4.b. Transports médicaux (en dehors des trajets liés au protocole)**

**Pour aller consulter le médecin ou pour vous rendre à l'hôpital (clinique) quel moyen de transport avez-vous utilisé ?**

(Dans le tableau suivant merci de préciser le type de véhicule, le lieu de départ, le lieu d'arrivée, l'estimation de la distance en km)

Trajet	Cochez la case si trajet inclus lors d'une visite pour l'étude		Lieu de départ (ex : domicile Tournefeuille)	Lieu d'arrivée (ex : CHU Purpan Toulouse)	Distance approximative (km)	Type de véhicule (véhicule personnel, VSL, Taxi, ambulance, train)
1	<input type="checkbox"/>	Aller				
		Retour				
2	<input type="checkbox"/>	Aller				
		Retour				
3	<input type="checkbox"/>	Aller				
		Retour				
4	<input type="checkbox"/>	Aller				
		Retour				

**4.C Examens complémentaires effectués durant ces six derniers en dehors de toute hospitalisation**

**A votre connaissance, avez-vous effectué des examens complémentaires ( prise de sang , radios, scanner, etc....) durant les six derniers mois ?**

0 Non  1 Oui

Si OUI, précisez (en fonction des indications du sujet, ou des examens qu'il a ramenés)

(Dans l'une des deux colonnes, indiquer le nombre d'examen effectué pour chaque type)

Type d'examen	Libéral (nombre d'examen)	Consultation externe (hôpital, clinique)
VS		
NFS		
CRP		
Ionogramme		
Calcium		
Urée		
Créatinémie		
Glycémie		
TSHus		
Folates		
Vit B12		
Albuminémie		
Préalbunémie		
Bilan Hépatique (ASAT,ALAT, Gamma GT)		
Amylasémie, lipasémie		
IRM (localisation)		
TDM (localisation)		
Autres préciser : .....		

#### **4.D Avez-vous été hospitalisé durant ces six derniers mois ?**

<sub>0</sub> Non <sub>1</sub> Oui

**Si OUI, combien de fois :.....**

##### **Séjour hospitalier °1 :**

Type de Structure : /\_\_/ 1 : hôpital public 2 : clinique privée 3 : autre, précisez.....

Nom de la structure et de la ville (ex : Clinique Toulouse Lautrec à Albi) :.....

Service dans lequel vous étiez hospitalisé ? (ex : cardiologie, endocrinologie) :

- Date d'entrée dans le service / / / / / / / /
- Date de sortie dans le service / / / / / / / /
- Pourquoi avez-vous été hospitalisé ?

- Avez-vous bénéficié d'examens ? <sub>0</sub> Non <sub>1</sub> Oui

Si, oui vous rappelez-vous lesquels

- Actes (précisez en clair ou code PMSI)

A la suite de cette hospitalisation vous êtes rentré :  
 A domicile <sub>1</sub> En maison de retraite <sub>2</sub> En foyer logement <sub>3</sub> En institut <sub>4</sub>

##### **Séjour hospitalier °2 :**

Type de Structure : /\_\_/ 1 : hôpital public 2 : clinique privée 3 : autre, précisez.....

Nom de la structure et de la ville (ex : Clinique Toulouse Lautrec à Albi) :.....

Service dans lequel vous étiez hospitalisé ? (ex : cardiologie, endocrinologie) :

- Date d'entrée dans le service / / / / / / / /
- Date de sortie dans le service / / / / / / / /
- Pourquoi avez-vous été hospitalisé ?

- Avez-vous bénéficié d'examens ? <sub>0</sub> Non <sub>1</sub> Oui

Si, oui vous rappelez-vous lesquels

- Actes (précisez en clair ou code PMSI)

A la suite de cette hospitalisation vous êtes rentré :  
 A domicile <sub>1</sub> En maison de retraite <sub>2</sub> En foyer logement <sub>3</sub> En institut <sub>4</sub>





