

19

Approches économiques

Le vieillissement de la population dans les pays industrialisés fait de la maladie d'Alzheimer un problème économique sérieux, puisqu'il faut et qu'il faudra financer un volume croissant de soins à long terme aux personnes âgées atteintes de cette pathologie.

Les études économiques poursuivent trois sortes d'objectifs :

- prendre la mesure du problème économique posé par la maladie d'Alzheimer à partir de l'étude des coûts ;
- justifier la prescription de nouveaux médicaments, la mise en place de nouvelles formes de prises en charge (centres de jour par exemple), de nouveaux dispositifs de soins ou valider une politique de soins en s'appuyant sur des évaluations économiques ;
- comprendre la rationalité économique du système de soins, les comportements et les stratégies économiques de certains acteurs. En effet, la bonne gestion des dispositifs de soins aux patients atteints de maladie d'Alzheimer ne consiste pas seulement à agir sur les déterminants directs des coûts pour les réduire mais aussi à faire des choix coûts-efficacité et à modifier certains comportements des acteurs du système ou l'organisation des dispositifs de soins.

L'examen attentif des différents travaux économiques relatifs à la maladie d'Alzheimer fait apparaître la relative faiblesse numérique des données économiques, en France, par rapport aux données épidémiologiques et cliniques. La connaissance économique de la maladie d'Alzheimer en France apparaît ainsi comme assez limitée. La situation est différente dans les pays anglo-saxons et dans les pays de l'Europe du nord.

L'hétérogénéité des recherches économiques sur la maladie d'Alzheimer est marquante, du point de vue des thèmes étudiés, du volume des travaux selon les sujets, du degré de technicité des méthodes utilisées, de la taille des études, de la pertinence des résultats, de la qualité des données produites...

L'essentiel de la production économique est composé de données de coûts et d'évaluations médico-économiques, pour des raisons historiques liées à l'intérêt majeur de l'industrie pharmaceutique pour la question des thérapies médicamenteuses de la maladie d'Alzheimer. Les études sur les évaluations des prises en charge non médicamenteuses sont rares. Par ailleurs, il y a peu

de recherches économiques relatives à l'éclairage de la décision pour les pouvoirs publics, qui aient une perspective large et macroéconomique sur des thèmes comme l'arbitrage entre prise en charge à domicile et en hébergement, la question des comorbidités, les facteurs prédictifs de l'hospitalisation, l'intérêt économique du diagnostic précoce. Non pas que ces questions ne soient pas traitées, mais elles le sont souvent dans le cadre d'études aux dimensions modestes et d'échantillons à la représentativité problématique.

Dans une première partie seront recensées les études de coûts. La seconde partie s'attachera à la présentation des études coûts-efficacité relatives aux différents traitements de la maladie d'Alzheimer. Enfin, la troisième partie portera sur les limites des études de coûts.

Études de coûts

Le coût global de la maladie d'Alzheimer et le coût estimé pour chaque patient ont fait l'objet d'évaluations nombreuses qui traduisent la sensibilité croissante de l'opinion française et étrangère (Johnson et coll., 2000 ; Jönsson et Berr, 2005 par exemple) à la dimension économique de cette pathologie.

Coûts de la maladie d'Alzheimer

Il est classique de distinguer différents types de coûts (Bonin-Guillaume et coll., 2005) :

- les coûts directs, c'est-à-dire toutes les ressources affectées directement à la prise en charge des patients, que ces coûts soient médicaux ou sociaux. Les coûts directs formels donnent lieu à un paiement en contrepartie du service rendu. Les coûts directs informels correspondent à la valeur économique des activités de soins de la famille ou des proches non rémunérées ;
- les coûts indirects se rapportent aux pertes de productivité liées à la maladie (qu'il s'agisse du patient s'il est jeune et encore en activité, ou de ses proches s'ils travaillent encore) ;
- les coûts intangibles renvoient à la valeur intrinsèque de la santé et donc de sa détérioration.

L'inclusion plus ou moins large de telle ou telle catégorie de coûts dans l'analyse dépend du point de vue adopté. Dans la perspective du tiers payant qu'est l'assurance maladie, l'intérêt se portera sur les coûts médicaux. Dans une perspective de protection sociale, ce sont les coûts directs sociaux et médicaux financés par les pouvoirs publics qui feront l'objet de l'analyse, éventuellement étendus aux coûts directs informels pour rendre compte de l'exercice des solidarités familiales au côté des solidarités publiques. Enfin, du point de vue sociétal, les coûts seront envisagés de la façon la plus large, en y incluant également les pertes de productivité et les coûts intangibles.

Il faut distinguer l'évaluation du coût net de la maladie d'Alzheimer qui recense et identifie tous les coûts supportés par les individus et la collectivité du fait de cette maladie et le coût par patient qui rapporte à un individu ou à un groupe d'individus tous les coûts qu'ils supportent et qui est évidemment tributaire de leurs caractéristiques propres (niveau de détérioration psychique, comorbidité, troubles du comportement...).

La connaissance des coûts s'opère selon deux méthodes qui sont souvent utilisées conjointement :

- soit « du bas », à partir d'enquêtes de terrain, qui collectent des données de coûts économiques auprès d'un échantillon de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, ce qui permet de généraliser les résultats à l'ensemble de la population ;
- soit « du haut » en faisant la part dans la dépense nationale de santé des dépenses qui sont imputables à la maladie d'Alzheimer, quitte à calculer ensuite une dépense individuelle moyenne. Dans ce dernier cas, la qualité des études tient à l'exhaustivité du recensement et à la clarté des hypothèses qui sont faites quand les ressources publiques ont une affectation mixte.

Coût de la maladie d'Alzheimer en France

Plusieurs auteurs se sont penchés sur le coût de la maladie d'Alzheimer en France dans les années récentes : entre autres, Marissal et coll. (1998), Fagnani et coll. (1999) et le récent rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (Opeps) (Gallez, 2005). Le rapport Girard évoque brièvement la charge financière liée à la maladie d'Alzheimer et dévolue principalement à la famille : 1 524 € par mois pour une surveillance de 8 heures par jour et de 3 048 à 4 573 € par mois pour une aide permanente (Girard et Canestri, 2000).

L'étude de Fagnani et coll. (1999), à partir des données de l'enquête Paquid, retient trois types de coûts : les consommations médicales, les aides rémunérées et bénévoles et les coûts d'hébergement en institutions médicalisées ou non. Le coût annuel net moyen par patient (net par rapport au coût d'une population témoin) est de 120 000 francs (18 265 €) par patient en 1993, soit un total de 30 milliards de francs (4,5 milliards €). L'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) avançait le chiffre de 19 581 € pour le coût total par patient en 2000, dont 43 % de coûts directs médicaux, 27 % de coûts directs non médicaux et 31 % d'aide informelle.

Le rapport de l'Opeps, quant à lui, estime le coût annuel moyen par patient à 22 099 €, dont 5 791 € de dépenses médicales et 16 307 € de dépenses médico-sociales (dont 55 % à charge des familles). Les coûts directs représentent un montant total de 9,9 milliards d'euros, dont 9,4 % de dépenses médicales (1,8 % de dépenses de médicaments). Tous les coûts directs n'ont pas pu être inclus en raison de la non disponibilité de certains chiffres (par exemple les consultations hospitalières, le coût des urgences...).

Le mérite de cette estimation est de mettre en évidence trois faits. Premièrement, c'est au niveau médico-social que la collectivité dépense le plus pour la maladie d'Alzheimer (90 % de la dépense) et non au niveau médical. Deuxièmement, la part actuelle de la dépense de médicaments est très limitée : 369 € en moyenne par patient et par an. Enfin, c'est une maladie ruineuse pour le patient (12 146 € en moyenne par famille et par an en 2004, alors que la retraite moyenne était de 14 400 €, 10 800 € pour les femmes et 18 600 € pour les hommes⁴⁵) et le poids de cette dépense familiale est très mal connu.

Coût de la maladie d'Alzheimer et des autres maladies

Il existe quelques comparaisons des coûts de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires. Le coût médical annuel des patients atteints de démence vasculaire est substantiellement plus élevé que le coût médical des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, principalement en raison des hospitalisations liées à la comorbidité cardiovasculaire (+ 6797 \$ pour l'année 1998, Fillit et coll., 2002 ; + 23 % pour Wimo et Winblad, 2003a ; + 35 % pour Sicras et coll., 2005). La répartition des coûts directs et indirects est identique.

L'étude d'Andlin-Sobocki et coll. (2005) indique que le coût moyen de la démence en France représente 55 % du coût de la maladie de Parkinson, alors que c'est l'inverse pour l'ensemble de l'Europe où le coût de la maladie de Parkinson représente 70 % de celui de la maladie d'Alzheimer. Il reste que ces chiffres sont difficiles à interpréter car ils agrègent tout un ensemble de variables. Wilkinson (2005) considère qu'au Royaume-Uni, le coût direct de la maladie d'Alzheimer chez la personne âgée dépasse la somme des coûts des maladies cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux et des cancers, tandis que la recherche sur la maladie d'Alzheimer ne représente que 10 % du budget de la recherche sur les pathologies cardiaques et 3 % du budget de la recherche sur le cancer.

Ces études sont autant de prises de conscience (aux différents destinataires) du problème économique posé par les soins à dispenser à tous les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Elles offrent peu de conclusions aux décideurs mais des ordres de grandeur, plus ou moins travaillés.

Scénarios

L'estimation d'un coût global de la maladie est une manière de prendre la mesure économique du problème lié à la pathologie Alzheimer. Elle autorise des comparaisons limitées par pays, par pathologie et la construction de scénarios simples.

45. Actualisation des données 2001 de l'échantillon inter-régimes des retraites de l'ensemble des pensions perçues, y compris les pensions de réversion, DREES

Le premier scénario envisagé par l'Opeps est un scénario de type « toutes choses égales par ailleurs » ; le PIB et le prix des services médico-sociaux croissent au taux de 1,5 point et les salaires au taux de 1,6 point. Le second scénario introduit une qualification des services médico-sociaux et aligne la croissance de leur rémunération sur celle des salaires (tableau 19.I).

Tableau 19.I : Scénarios de l'Opeps (dépenses en euros)

| | 2004 | 2020 | 2040 |
|---|---------|----------|----------|
| Scénario 1 | | | |
| Montant total dépenses | 9,9 Mds | 15,2 Mds | 28,9 Mds |
| Total dépenses % PIB | | 0,74 % | 1,04 % |
| Dépenses des familles % PIB | | 0,33 % | 0,47 % |
| Dépenses totales en % des dépenses de santé | | 3,12 % | 3,90 % |
| Scénario 2 | | | |
| Montant total dépenses | 9,9 Mds | 19,3 Mds | 50,4 Mds |
| Total dépenses % PIB | | 0,94 % | 1,82 % |
| Dépenses des familles % PIB | | 0,42 % | 0,81 % |
| Dépenses totales en % des dépenses de santé | | 3,90 % | 7,28 % |

Mds : milliards

On notera que la croissance de 95 % sur les 15 années à venir prévue par le second scénario est très inférieure aux prévisions retenues par l'association Alzheimer aux États-Unis. Il est en effet attendu (Mount et Downton, 2006) que les dépenses de *Medicare* augmentent de 75 % en 5 ans (2005-2010) et les dépenses de *Medicaid* de 14 %, faisant passer le coût de la maladie d'Alzheimer de 112 à 184 billions de \$ en 5 ans, ce qui multiplierait par 4,4 le coût total sur 15 ans. Le scénario américain anticipe, à partir de 2015, une réduction des coûts de l'ordre de 50 billions par an, du fait de l'amélioration des traitements.

Le nombre limité de travaux sur les intentions de la génération du « baby-boom » relativement à l'utilisation de son capital en cas de dépendance d'origine psychique, sur l'évolution des solidarités intergénérationnelles, sur l'avenir des personnels médico-sociaux limitent sérieusement les hypothèses des scénarios produits et donnent à ces derniers un caractère inévitablement simplificateur.

Coût par patient et ses déterminants

Les évaluations globales du coût par patient recensées par Bloom et coll. (2003) présentent une grande divergence et s'échelonnent entre 1 500 € et 91 000 € pour l'année 2000. Sur 71 études de coûts en langue anglaise

publiées entre 1985 et 2000, seules 21 répondaient à des critères scientifiques, c'est-à-dire portant sur des malades diagnostiqués avec plus de 100 patients dans l'échantillon. Ces différences s'expliquent par les dissemblances dans les méthodologies adoptées, les pays et les systèmes de soins considérés. Certaines études collectent directement des données de coûts, d'autres se réfèrent à des données déjà existantes ; un très petit nombre suit les patients de façon longitudinale. Le périmètre des coûts varie en fonction des objectifs de la recherche, une des principales différences se situant dans l'inclusion ou non des coûts informels. Enfin, l'environnement médico-social de ces travaux n'est pas le même et la prise en charge des patients n'est pas identique (tableau 19.II).

Tableau 19.II : Coûts annuels par patient atteint de démence pour l'année 2000 en \$ US (après ajustement de l'inflation et des différences de pouvoir d'achat)

| Étude de référence | Pays | Coûts médicaux (\$) | Coûts non-médicaux (\$) | Coûts totaux (\$) |
|---------------------------|------------|---------------------|-------------------------|-------------------|
| Ernst et Hay, 1997 | États-Unis | 1 716 | 18 080 | 19 797 |
| Leon et coll., 1998 | États-Unis | Non disponible | Non disponible | 12 125 |
| Kinosian et coll., 2000 | États-Unis | 19 716 | 25 573 | 45 289 |
| Huang et coll., 1998 | États-Unis | 43 136 | 47 908 | 91 044 |
| Weinberger et coll., 1993 | États-Unis | 6 952 | 19 688 | 26 640 |
| Hux et coll., 1998 | Canada | Non disponible | Non disponible | 9 698 |
| Wimo et coll., 1998 | Suède | 11 213 | 18 787 | 30 000 |
| Gray et Fenn, 1993 | Angleterre | 602 | 1 714 | 2 316 |
| O'Shea et O'Reilly, 2000 | Irlande | 423 | 5 167 | 5 590 |

Une comparaison du coût des ressources utilisées par les personnes souffrant de démence en Europe (Jönsson et Berr, 2005) a été effectuée dans le cadre d'une étude plus large sur le coût des pathologies cérébrales (Andlin-Sobocki et coll., 2005). Ses résultats convergent davantage. Il faut toutefois souligner la faiblesse du montant des coûts français qui reflète en partie le sous-diagnostic des patients français (tableau 19.III).

Les études de coûts comparent d'abord les patients atteints de maladie d'Alzheimer et les patients d'un groupe témoin et montrent que le coût est plus élevé pour les patients Alzheimer. Plusieurs auteurs ont procédé à ces évaluations dans le cadre de *Medicare* aux États-Unis (dont Guterman et coll., 1999 ; Taylor et Sloan, 2000 ; Kane et Atherly, 2000 ; Murman et coll., 2001). L'impact de la maladie d'Alzheimer dans le cadre de *Medicaid* fait apparaître également un différentiel de coût (Menzin et coll., 1999 ; Martin et coll., 2000) mais les comparaisons sont peu significatives en raison du développement différent de *Medicaid* dans les différents états.

Tableau 19.III : Coûts annuels par patient atteint de démence en Europe pour l'année 2004 en € (après ajustement de l'inflation et des différences de pouvoir d'achat)

| Étude de référence | Pays | Coûts médicaux (€) | Coûts non-médicaux (€) | Coûts totaux (€) |
|------------------------------|-----------|--------------------|------------------------|------------------|
| Schulenberg et coll., 1998 | Allemagne | 1 788 | 10 795 | 12 583 |
| Scuvee-Moreau et coll., 2002 | Belgique | 4 705 | 10 730 | 15 435 |
| Kronborg et coll., 1999 | Danemark | 3 286 | 7 324 | 10 610 |
| Jönsson, 2005 | Finlande | 5 888 | 13 570 | 19 458 |
| Souetre et coll., 1995 | France | 2 042 | 3 940 | 5 981 |
| O'Shea et O'Reilly, 2000 | Irlande | 755 | 9 101 | 9 856 |
| Jönsson, 2005 | Norvège | 2 318 | 14 098 | 16 415 |
| Jönsson, 2005 | Suède | 2 451 | 8 870 | 11 321 |

Il y a consensus pour considérer que le coût médico-social est plus important que le coût médical et que la famille est le principal contributeur (Murman et coll., 2001). Le coût augmente avec la détérioration psychique, en raison de l'institutionnalisation des patients, quelle que soit l'échelle utilisée pour mesurer cette détérioration : MMSE (*Mini Mental Score Examination*), CDR (*Clinical Dementia Rate*)... (tableau 19.IV) (Ernst et Hay, 1997 ; Hux et coll., 1998 ; Leon et coll., 1998 ; Schulenberg et coll., 1998 ; Boada et coll., 1999 ; Coon et Edgerly, 1999 ; Fagnani et coll., 1999 ; Jönsson et coll., 1999 ; Kronborg et coll., 1999 ; Leon et Neumann, 1999 ; Souetre et coll., 1999 ; Langa et coll., 2001 ; Moore et coll., 2001 ; Murman et coll., 2001 et 2002 ; Kavanagh et Knapp, 2002 ; Small et coll., 2002 ; Wolstenholme et coll., 2002 ; Jönsson, 2005 ; Jönsson et coll., 2006).

Le coût augmente quand la capacité du patient pour les activités de la vie courante diminue (Chiu et coll., 1999 ; Taylor et coll., 2001 ; Kavanagh et Knapp, 2002 ; Small et coll., 2002 ; Wolstenholme et coll., 2002 ; Livingston et coll., 2004). Le facteur multiplicatif global des coûts varie entre 1,5 et 2 (Fillit et Hill, 2005). L'accroissement concerne aussi bien les coûts directs que les coûts indirects. Les aidants informels de patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade sévère consacrent davantage d'heures (Beeri et coll., 2002), ont un absentéisme professionnel et une contribution financière accrue (Small et coll., 2002).

Cette croissance est renforcée lorsque les troubles du comportement s'accroissent (Kavanagh et Knapp, 2002 ; Small et coll., 2002 ; Wolstenholme et coll., 2002 ; Murman et coll., 2002 ; Jönssen et coll., 2006). Pour Murman et Colenda (2005), un point de NPI (*Neuropsychiatric Inventory*) en moins sur l'échelle des troubles du comportement correspond à un accroissement

annuel du coût total compris entre 247 et 409 \$, sachant que le coût total varie entre 10 690 \$ et 16 141 \$ selon la gravité des troubles du comportement.

Tableau 19.IV : Coûts annuels totaux par patient aux différents stades de la maladie en \$ US

| Référence | Taille de l'échantillon | Échelle de gravité de la maladie | Coûts inclus | Coûts annuels totaux par patient à différents stades de la maladie en \$ US | | |
|-----------------------|-------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|---|--------------------|--------------------|
| | | | | Léger | Modéré | Sévère |
| Leon et coll., 1998 | 679 | CDR | Coûts directs totaux (F+I) | 18 408 | 30 096 | 36 132 |
| Hux et coll., 1998 | 750 | MMSE | Coûts directs totaux (F+I) | 9 451 | 25 724 | 36 794 |
| Leon et Neumann, 1999 | 150 | MMSE | Coûts directs totaux (F+I) | 14 904 | 19 272 | 25 860 |
| Murman et coll., 2001 | 128 | MMSE/ NPI | Coûts directs totaux (F+I) | 13 000 à 26 000 | 24 000 à 37 500 | 35 000 à 49 500 |
| Langa et coll., 2001 | 7 443 | TICS | Coûts directs des soins informels (I) | 3 630 | 7 420 | 17 700 |
| Moore et coll., 2003 | 2 043 | ADL | Coûts informels totaux (I+J) | 12 995 | | 27 836 |

Les coûts directs des soins formels (F) comprennent les séjours à l'hôpital, les séjours aux urgences et aux cabinets des médecins, les prescriptions et les soins infirmiers à domicile. Les coûts directs des soins informels (I) comprennent le nombre d'heures de soins donnés par la famille ou des bénévoles, converti en salaire chiffré à l'heure. Les coûts indirects des soins informels (J) comprennent les heures de productivité perdues par les soignants.

La diversité des coûts selon le statut de l'institution et le mode de financement par le patient est une évidence (Netten et coll., 2001). Le coût total est plus élevé en institution qu'à domicile (O'Brien et Caro, 2001 ; Rigaud et coll., 2003) et il augmente avec la comorbidité. À domicile, le nombre de visites du médecin est un peu plus faible qu'en institution, mais il est corrélé au stade de la démence, ce qui n'est pas le cas en institution (Fillenbaum et coll., 2001).

Un développement assez naturel des études de coûts consiste à construire des scénarios simulant les différentes étapes de la maladie, en faisant appel à des probabilités de transition d'un état à un autre et en y associant des données de coûts correspondant au panier de soins consommés à chaque stade de la maladie (McDonnell et coll., 2001 ; Neumann et coll., 2001). Le suivi longitudinal de cohortes de patients devrait permettre une meilleure connaissance des filières de soins et des coûts associés à chaque filière (Gillette-Guyonnet et coll., 2003).

Études coûts-efficacité

Ces études comparent deux stratégies en termes de variation des coûts et de variation d'un indicateur d'efficacité. Ce dernier peut être la stabilisation du score au MMSE, la réduction du recours à l'hospitalisation ou le retard dans le recours à l'institutionnalisation.

Une variante des études coûts-efficacité est illustrée par les études coûts-utilité qui utilisent comme indicateur de résultat un indicateur synthétique du type « Qaly⁴⁶ ». Le Qaly est un indicateur composite qui indique la qualité de vie par année gagnée. En d'autres termes, il faut privilégier les traitements où le coût par Qaly est le plus bas, c'est-à-dire le traitement où les années gagnées sont accompagnées de la meilleure qualité de vie possible. Les études coûts-utilité sont très peu nombreuses dans le cas des patients atteints de maladie d'Alzheimer, compte tenu de la difficulté à mesurer la qualité de vie de patients dont la communication verbale est souvent détériorée.

Les prises en charge médicamenteuses ont donné lieu à de multiples études coûts-efficacité rythmées par l'apparition des nouveaux médicaments destinés aux patients atteints de maladie d'Alzheimer et qui reflètent le poids sur le marché des différentes molécules. Un volume très important d'études pharmaco-économiques, pratiquement toutes financées par l'industrie pharmaceutique, se rapporte principalement aux inhibiteurs d'acétylcholinestérase utilisés pour les stades légers à modérés de la maladie ou à la mémantine prescrite aux stades modérés à sévères. Un second groupe d'études pharmaco-économiques plus diversifié traite des combinaisons des différentes molécules, de la combinaison d'antioxydants comme la vitamine E avec les inhibiteurs d'acétylcholinestérase ou de l'impact de médicaments utilisés pour les troubles du comportement. Une partie importante des patients est en effet traitée pour ces troubles dans les phases modérées à sévères. Pour tous les nouveaux produits (Alzhemed, Flurizan, Memryte, Neramexane, Xaliproden, Lecozotan, Ispronidine, Bapineuzumab...) pour lesquels les essais cliniques sont en cours, il y a actuellement peu de données économiques pertinentes.

Les inhibiteurs d'acétylcholinestérase ont fait l'objet de travaux assez proches dans leurs méthodes. Ces travaux estiment l'impact du traitement médicamenteux sur l'évolution du MMSE, l'entrée en institution et parfois sur le volume d'aide informelle apportée par l'entourage. Ils ont fait l'objet de plusieurs analyses comparatives (Clegg et coll., 2001 et 2002 ; Loveman et coll., 2006 par exemple).

Sur neuf études publiées et deux résumés analysés de façon approfondie par Loveman, les résultats sont divergents. Le traitement par le donépézil réduit

46. *Quality Adjusted Life Year*

les coûts dans cinq études (tableau 19.V) (Lanctôt, 1999 ; Jönsson et coll., 1999 ; O' Brien et coll., 1999 ; Ikeda et coll., 2002 ; Fagnani et coll., 2004). Les travaux de Feldman et coll. (2004) et de Lu et coll. (2005), qui ne figurent pas dans la comparaison, présentent des résultats identiques. Le coût du traitement est inférieur aux coûts évités du fait du décalage de l'institutionnalisation et, pour certains auteurs, de la réduction de l'aide informelle apportée par l'entourage, à condition de s'assurer que sur une longue période les traitements n'ont pas d'autres effets économiques. Le traitement par le donépézil augmente les coûts dans trois études (Neumann et coll., 1999 ; Sobolevski et coll., 2002 ; Courtney et coll., 2004), est neutre dans une autre (Stewart et coll., 1998) et produit des effets un peu plus complexes dans un autre cas (Wimo et coll., 2003a ; Wimo et Winblad, 2003b ; Wimo, 2004).

Tableau 19.V : Caractéristiques des évaluations économiques du donépézil (d'après Loveman et coll., 2006)

| Référence | Pays | Type d'analyse et perspective | Conclusions |
|-------------------------|-------------|---|---|
| Stein, 1997 | Royaume-Uni | Analyse coût-utilité, calcul simple des coûts Système sanitaire | Retard dans le déclin cognitif Coût additionnel des médicaments |
| Stewart et coll., 1998 | Royaume-Uni | Analyse coût-efficacité avec modélisation Perspective sociétale | Réduction de la durée du stade sévère de la maladie Neutralité des coûts sur une période de 5 ans |
| Jönsson et coll., 1999 | Suède | Analyse coût-efficacité avec modélisation Système sanitaire et social | Allongement de la durée des stades légers à modérés de la maladie Réduction des coûts dans la durée |
| O'Brien et coll., 1999 | Canada | Analyse coût-efficacité avec modélisation Perspective sociétale | Réduction de la durée du stade sévère de la maladie Réduction des coûts sur une période de 5 ans |
| Neumann et coll., 1999 | États-Unis | Analyse coût-utilité avec modélisation Perspective sociétale | Retard dans la progression de la maladie Gains en Qaly Pas de réduction des coûts sur 18 mois |
| Ikeda et coll., 2002 | Japon | Analyse coût-efficacité avec modélisation | Gains en Qaly Réduction des coûts sur 2 ans |
| Fagnani et coll., 2003 | France | Analyse coût-efficacité avec modélisation Perspective sociétale | Réduction du temps de soins à plein temps Réduction des coûts sur 3 ans |
| Wimo et coll., 2003a | Suède | Analyse des conséquences du traitement sur les coûts Perspective sociétale | Décalage dans la survenue des incapacités Réduction des coûts pour les patients et les aidants et augmentation pour le système de soins sur une durée de un an |
| Courtney et coll., 2004 | Royaume-Uni | Évaluation économique au cours de l'essai clinique Perspective sociétale | Augmentation des coûts Absence de coût-efficacité |

Si l'appréciation des effets cliniques est positive, il est difficile de tirer d'une comparaison de ces études des conclusions économiques définitives et de nombreuses critiques ont été soulevées. Les méthodes de calcul des coûts et les modèles utilisés diffèrent. Le lien entre l'évolution du MMSE et le passage du domicile à l'institution n'est pas évident aux stades légers et modérés de la maladie et fait l'objet de nombreuses critiques (voir *infra*). Les conséquences économiques à long terme de ces traitements (en particulier des taux de survie en institution) sont mal connues.

Les analyses coûts-efficacité de la rivastigmine (Fenn et Gray, 1999 ; Hauber et coll., 2000a et b) se fondent également sur le fait qu'un déclin cognitif ralenti (mesuré par le MMSE) représente un bénéfice pour le patient. Les deux premières études notent l'existence de coûts additionnels et l'information sur le calcul des coûts dans les deux dernières n'est pas suffisante. Le traitement ne semble donc pas coût-efficace. Les mêmes conclusions peuvent être tirées des travaux économiques sur la galantamine (Getsios et coll., 2001 ; Garfield et coll., 2002 ; Migliaccio-Walle et coll., 2003 ; Ward et coll., 2003 Caro et coll., 2004).

En ce qui concerne le donépézil, la rivastigmine et la galantamine, il ne semble pas, au total selon ces travaux, que la réduction de coûts qui résulte du retard dans le déclin cognitif couvre suffisamment le coût du traitement pour que ces traitements puissent être considérés comme coûts-efficaces (Wolfson et coll., 2002, étaient parvenus aux mêmes conclusions à partir d'une revue des articles économiques portant sur la période 1984-2001).

Les revues de littérature effectuées par Kirby et coll. (2006) et Plosker et Lyseng-Williamson (2005) font état d'un nombre limité d'études coûts-efficacité de la mémantine (Guilhaume, 2003 ; Launois et coll., 2003 ; François et coll., 2004 ; Jones et coll., 2004 ; Antonanzas et coll., 2006) et adoptent à leur égard un point de vue assez critique, avec en toile de fond une critique vigoureuse des essais cliniques de Reisberg et coll. (2003) et de Tariot et coll. (2004).

Les études analysées utilisent un modèle de Markov pour représenter la progression de la maladie et comparent deux échantillons de patients avec et sans traitement, au regard des coûts d'indicateurs d'efficacité. Ces études sont conduites dans une perspective sociétale et incluent, de ce fait, des coûts formels et informels. Leurs résultats indiquent que le traitement est coût-efficace car il allonge la durée de vie sans incapacité et réduit la durée de l'institutionnalisation. L'essentiel des bénéfices revient aux patients dont la qualité de vie va s'améliorer et la contribution financière se réduire, ainsi qu'aux aidants informels dont le temps d'aide va diminuer. Toutefois, ces conclusions sont difficilement généralisables en raison des données utilisées pour les probabilités des matrices de transition et des Qaly's et des hypothèses retenues. Par exemple, Jones fonde ses calculs de Qaly's sur des données relatives à des patients non dépendants et peu détériorés intellectuellement

alors que dans l'échantillon plus des 2/3 des patients sont atteints de démences sévères et dans une situation de grande dépendance (tableau 19.VI).

Tableau 19.VI : Comparaison des études coûts-efficacité de la mémantine de François et coll. (2004) et Jones et coll. (2004) (d'après Kirby et coll., 2006)

| | Études coûts-efficacité de la mémantine | |
|---|--|--|
| | François et coll., 2004 | Jones et coll., 2004 |
| Indicateurs de résultats retenus : | | |
| Durée d'autonomie | Oui | Oui |
| Délai jusqu'à l'institutionnalisation | Oui | Oui |
| Qalys | | Oui |
| Modèle de Markov avec probabilité de transition entre les différents stades de la maladie d'Alzheimer | Modélisation sur 5 ans | Modélisation sur 2 ans |
| Données épidémiologiques | Kuopio 75+ Study (étude finlandaise) | London and South East Region Alzheimer's Disease |
| Calcul de coûts | Utilisation des coûts de Wimo et coll., 2003 | Pas de détail |
| Inclusion des coûts informels | Oui | Oui |
| Résultats : | | |
| Gains en autonomie | +4 mois | 1,2 à 0,4 mois |
| Retard à l'institutionnalisation | +1 mois | 0,75 mois + gains en Qalys |
| Réduction des coûts en moyenne par patient sur la période de l'étude | entre 1 963 et 4 504 livres selon le stade | 1 687€ |

Il est difficile en l'état actuel des études disponibles de tirer des conclusions définitives sur le caractère coût-efficace de la mémantine.

Ces études coûts-efficacité incluent à la fois des indicateurs de coûts et un ou plusieurs indicateurs d'efficacité qui sont recueillis dans le déroulement de l'étude clinique. Elles se distinguent des simples comparaisons de coûts entre deux groupes de patients traités et non traités qui juxtaposent les résultats des études cliniques et des données de coûts sans réelle synthèse (Wimo et coll., 2003b). Pour Wimo et coll. (2003b), les coûts du groupe traité sont plus faibles que ceux du groupe non traité. Sano (2004) fait état de réduction de coûts pour les patients traités allant de 73 \$ sur 2 ans à 3 891 \$ sur 1 an, selon l'inhibiteur d'acétylcholinestérase étudié et le modèle économique retenu ; ce qui peut s'interpréter comme l'absence d'une méthodologie de référence pour l'étude des effets économiques des traitements.

Les études coûts-efficacité connaissent des développements limités en ce qui concerne les traitements non-médicamenteux (Martikainen et coll., 2004), l'application de techniques diagnostiques différentes (McMahon et coll., 2000 ; Silverman et coll., 2002) et qui sont souvent peu concluants.

Analyse économique de l'aide aux aidants

Une mention particulière doit être faite aux travaux qui traitent des différentes formules de répit proposées aux aidants (et particulièrement les centres de jour) et de la possibilité d'équilibrer le budget des centres de jour par les économies ainsi réalisées.

Les résultats des programmes sur le stress et la dépression (et autres bénéfices psychologiques) sont peu probants (pour une synthèse complète voir Gottlieb et Johnson, 2000 ; Gaugler et Zarit, 2001). Toutefois, ces résultats sont largement tributaires du mode d'utilisation de ces formules de répit (intensivement ou ponctuellement, sur une longue ou courte durée, tôt dans l'évolution de la maladie ou tardivement quand se dessine une perspective institutionnelle) et des bénéfices de l'aidant analysés.

Les études économiques sont plus rares et plus hétérogènes. Elles s'attachent à mesurer si les prises en charge des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont un impact économique, direct ou indirect sur les aidants informels (réduction du temps d'aide ou des frais engagés, amélioration de la performance au travail, moindre recours au système de soins pour l'aidant, meilleure adaptation à l'évolution de la maladie et utilisation de services plus adaptés et donc moins coûteux pour la personne aidée et la collectivité...).

Newcomer et coll. (1999) indiquent que les dépenses de santé (partie A dans *Medicare*, mais pas la partie B) des aidants se réduisent sur 3 ans.

Reifler et coll. (1999) et Gaugler et coll. (2003) se sont intéressés à la performance financière des services de répit. La seconde étude démontre qu'il existe un bénéfice positif au niveau de l'aidant, en cas d'utilisation d'un centre de jour sur courte période (3 mois) et sur longue période (1 an). Les coûts sont plus faibles en cas d'utilisation longue que d'utilisation courte, c'est-à-dire que ces programmes de répit sont plus coûteux-éfficaces sur une longue période et qu'il faut encourager une participation précoce des aidants à ces programmes.

Shelton et coll. (2001) montrent un moindre recours à l'hospitalisation aiguë (mais pas aux urgences) pour l'aidant en cas d'existence d'un gestionnaire de cas (*case manager*) (annexe 3).

Une des questions récurrentes est de savoir si l'aidant informel fait preuve de rationalité économique, dans ses propres arbitrages entre temps d'aide, temps de loisir ou temps de travail, ou entre temps d'aide et ressources financières consacrées à l'organisation de l'aide, dans la gestion et l'organisation de l'aide (en développant une compétence spécifique de gestion)... Une enquête portant sur 272 aidants inclus dans six programmes de soins innovants qui intègrent l'aidant a été réalisée (Joël et coll., 2000). Il est possible, à partir de modèles économétriques spécifiant les déterminants du temps

d'aide et de la dépense de prise en charge effectuée par l'aidant, de confirmer l'existence d'une rationalité économique des comportements d'aide (Joël et coll., 2000).

Limites des études de coûts

Les études économiques sont de qualité inégale et leur robustesse tributaire de la qualité des données économiques utilisées (Evans et coll., 2004 ; Khang et coll., 2004). Une partie d'entre elles ne s'intéresse qu'à un très petit nombre de patients, sur des durées allant de 3 mois à un an. Il est dès lors impossible d'en généraliser les conclusions en raison de la durée d'évolution de la maladie d'Alzheimer.

Données et hypothèses

Cette pathologie est longue, évolutive, et pour être étudiée correctement nécessite des cohortes longitudinales. Les statistiques économiques sont très insuffisantes ; il n'y a pas de suivi individuel et longitudinal de la consommation de ressources, à domicile et en institution pour ce type de patients. Dès lors, on en est souvent réduit à modéliser assez simplement, dans le cadre de matrices de Markov, les effets économiques de long terme de la maladie d'Alzheimer en utilisant des équations sur la probabilité d'être hospitalisé, de recourir à des soins de long terme à plein temps ou de décéder ; mais les observations utilisées sont des données résultant des essais cliniques de courte durée (Caro et coll., 2001 par exemple).

Les estimations des coûts portent principalement sur la maladie d'Alzheimer aux stades moyen et sévère. Il y a peu de données sur la première phase de la maladie pas plus que sur les coûts de la phase très sévère ou terminale de la maladie ou sur le coût des effets secondaires des médicaments. Cette situation n'est pas propre à la maladie d'Alzheimer ; elle est le fait de toutes les pathologies chroniques invalidantes. Les données économiques ne sont pas simples à collecter et de nombreux travaux se contentent d'importer des chiffres produits ailleurs.

L'usage très fréquent du MMSE dans les études économiques n'est pas sans poser problème (Marissal et Laurent, 2001). On doit s'interroger sur la pertinence de variations minimales du MMSE sur de courtes périodes, comme principal indicateur de résultat. Une des hypothèses fortes des analyses coûts-efficacité est que le coût des soins est lié à la capacité cognitive. Or, s'il est clair que c'est au moment où le patient est institutionnalisé que l'implication financière de la collectivité se renforce, il est difficile d'établir

repérés grâce au MMSE. L'institutionnalisation dépend également de la capacité du patient à accomplir les actes essentiels de la vie quotidienne, de l'apparition de troubles du comportement, de la situation économique, sociale et familiale de l'aidant et de sa capacité à faire face.

Problèmes méthodologiques

Les études économiques rencontrent deux problèmes méthodologiques principaux, qui sont le périmètre de la production de soins et l'évaluation de la production domestique (Michel et coll., 2003).

L'analyse économique nécessite, pour être pertinente, de connaître qui sont les personnes âgées atteintes de maladie d'Alzheimer, quels sont les soins qui leur sont dispensés à ce titre et quel est le coût des services rendus. En d'autres termes, une condition nécessaire à la qualité des études économiques est la délimitation précise de la population cible, de la production des soins et du coût de production des services. Ceci repose sur une bonne coopération des économistes et des cliniciens. Interroger un système de soins sur la part de rationalité économique qu'il met en œuvre, suppose que les pratiques cliniques soient explicites, que les soignants fassent une place à la question économique et s'attachent à fournir des données significatives.

Or, à ces différents niveaux, des difficultés se présentent qui altèrent « mécaniquement » les données de coûts. L'importance du nombre de cas non diagnostiqués a pour conséquence une certaine imprécision dans le dénombrement des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer⁴⁷. Les soins apportés aux personnes âgées atteintes de la maladie diffèrent d'une institution à l'autre et correspondent à des logiques différentes. On est ainsi confronté, dans de nombreuses filières de soins, à des pratiques très diverses et non-standardisées dont l'efficacité est souvent problématique. Les producteurs de soins sont nombreux, professionnels et informels, sociaux et médicaux. Il y a co-production de soins.

La plupart des patients souffrent de polypathologies. Il est malaisé de savoir quelle est la part des coûts qui est strictement imputable à la maladie d'Alzheimer car la majorité de ces patients sont pris en charge « globalement » dans le cadre de dispositifs qui ne distinguent pas la dépendance d'origine physique ou psychique, qu'il s'agisse des prestations spécifiques attribuées par le système de protection sociale, des soins à domicile ou en établissements. Même lorsqu'un établissement dispose de filières spécialisées pour la maladie d'Alzheimer, l'orientation des patients ne se fait pas toujours de façon logique.

47. L'écart entre les estimations de prévalence et l'estimation réalisée à partir des données de l'APA (Allocation personnalisée d'autonomie) est de 179 000 personnes (p. 55, Gallez, 2005).

Le niveau de l'aide informelle est celui qui pose le plus de difficulté, car la contribution de la famille est une contribution à la fois en espèces et en nature, particulièrement complexe à quantifier et à valoriser (McDaid, 2001). Les choix de la collectivité en matière de prise en charge de la démence fixent le montant des coûts directs sanitaires et sociaux, mais ne sont pas sans effet sur les coûts de l'aide informelle.

Les difficultés se situent à la fois au niveau de la mesure du temps d'aide et de sa valorisation. La mesure du temps d'aide est souvent réalisée sur une courte période puis généralisée à la longue période, en raison du déficit de cohortes longues. Le temps d'aide varie au jour le jour, c'est le biais des mauvais jours. L'intensité des soins est variable et les moments de supervision du patient permettent d'autres activités. La valeur de l'aide informelle peut être estimée :

- par l'aidant lui-même ;
- par le montant des allocations versées aux aidants par les pouvoirs publics (Gray et Fenn, 1993) ;
- par le coût de remplacement de l'aidant par un professionnel (Stommel et coll., 1994) ;
- par le coût d'opportunité pour l'aidant de consacrer du temps à son parent atteint de démence.

Plus généralement, il y a une asymétrie entre la relative précision de l'évaluation des coûts médicaux et l'imprécision de l'évaluation des coûts médico-sociaux alors même que ces derniers représentent l'essentiel du coût de la prise en charge. La variation du nombre d'heures d'aide informelle et celle de la durée de séjour en institution restent des phénomènes difficiles à quantifier parce qu'ils se rapportent à la sphère familiale.

En conclusion, la majorité des études se focalisent sur le coût de la maladie et sur la recherche de l'efficacité économique de tel ou tel traitement médicamenteux ou non-médicamenteux, dans l'idée que la démonstration d'une efficacité économique justifierait l'extension du traitement ou de la prise en charge considérés. Les études de coûts sont tributaires de la manière dont l'aide informelle est prise en compte, à la fois au niveau des hypothèses retenues et des modes de valorisation. L'approche de l'aide informelle est généralement une approche statique qui constate la croissance du fardeau selon les stades de gravité de la pathologie. Les études coûts-efficacité font apparaître la complexité d'une réflexion sur l'efficacité des traitements et de modes de prises en charge dont les bénéfices ne se mesurent que très partiellement dans le champ médical et la question d'indicateurs d'efficacité est posée.

Au total, la connaissance économique des conséquences de la maladie d'Alzheimer en France est partielle et demeure insuffisante (Joël, 2002 et 2005).

La production de données économiques longitudinales est une première nécessité pour construire les études prospectives des différentes formes d'aides et de soins utiles aux décideurs.

Par ailleurs, il manque très clairement des études sur le comportement économique des agents face à cette maladie, qu'il s'agisse des familles ou des producteurs de soins. En ce qui concerne les patients, on sait que leur capacité à gérer leurs affaires financières s'altère progressivement au cours de la maladie (Marson et coll., 2000).

La gestion économique de la maladie par les familles et l'entourage, les stratégies économiques pour faire face à la maladie, les transferts inter- et intragénérationnels sont rarement étudiés dans une perspective dynamique, qui tienne compte des revenus et du capital du patient et de sa famille et de l'activité professionnelle de l'aidant. L'existence de seuils dans l'attribution des prestations sociales, la diversité des situations sociales et en particulier la situation particulièrement difficile des populations juste au-dessus des seuils de l'aide sociale, doivent être intégrés dans l'analyse. La maltraitance financière, dont sont victimes certains patients atteints de maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire le fait qu'ils se voient privés d'une partie de leurs ressources ou de leur capital, sans contrepartie véritable en termes de biens et services, doit figurer également dans cette réflexion.

Symétriquement, il serait nécessaire également que les comportements économiques des établissements et services et des tutelles à l'égard des patients atteints de maladie d'Alzheimer fassent l'objet d'analyses précises (sélection de patientèle dans les différentes structures de soins, mode de tarification, gestion économique de parcours de soins théoriquement adaptés à la maladie d'Alzheimer...). On voit s'esquisser des travaux sur l'impact économique de l'application du *case management* aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Jansen et coll., 2005). Il y a lieu de penser que le management des établissements pour personnes âgées dépendantes intègre l'existence de deux populations, l'une souffrant de troubles psychiques et l'autre exclusivement d'incapacités d'origine physique, que la conduite des établissements et services est modulée en conséquence, mais on ne dispose d'aucune recherche à ce sujet. Plus généralement, la manière dont la prise en charge médicale et médico-sociale est surdéterminée par des critères économiques (rareté des ressources, qualification des emplois, complexité des modes de financement...) mériterait quelques approfondissements.

La gestion économique des épisodes de crise par les différents acteurs appellerait un minimum d'attention, dans la mesure où elle mobilise des ressources importantes.

Enfin, la nécessité d'une politique d'aide aux aidants figure désormais de façon incantatoire dans les discours politiques, mais la solidarité à leur égard reste plus que modeste. Une des raisons est probablement l'absence d'études traitant des conséquences économiques voire de l'efficacité des différentes

formes de soutien proposées aux aidants (répit, exonérations de cotisations sociales ou exonérations fiscales...). Les mesures économiques proposées le sont généralement sur la base d'un effet théorique attendu, mais sans aucune vérification de l'hypothèse sous-jacente.

BIBLIOGRAPHIE

ANDLIN-SOBOCKI P, JONSSON B, WITTCHEM HU, OLESEN J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 2005, **12** (Suppl 1) : 1-27

ANTONANZAS F, RIVE B, BADENAS JM, GOMEZ-LUS S, GUILHAUME C. Cost-effectiveness of memantine in community-based Alzheimer's disease patients: an adaptation in Spain. *Eur J Health Econ* 2006, **7** : 137-144

BEERI MS, WERNER P, ADAR Z, DAVIDSON M, NOY S. Economic cost of Alzheimer disease in Israel. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002, **16** : 73-80

BLOOM BS, DE POUVOURVILLE N, STRAUS WL. Cost of illness of Alzheimer's disease: how useful are current estimates? *Gerontologist* 2003, **43** : 158-164

BOADA M, PENA-CASANOVA J, BERMEJO F, GUILLEN F, HART WM, et coll. Costs of health care resources of ambulatory-care patients diagnosed with Alzheimer's disease in Spain. *Med Clin (Barc)* 1999, **113** : 690-695

BONIN-GUILLAUME S, ZEKRY D, GIACOBINI E, GOLD G, MICHEL JP. The economical impact of dementia. *Presse Med* 2005, **34** : 35-41

CARO JJ, GETSIOS D, MIGLIACCIO-WALLE K, RAGGIO G, WARD A. Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD) based on need for full-time care. *Neurology* 2001, **57** : 964-971

CARO J, SALAS M, WARD A, GETSIOS D, MIGLIACCIO-WALLE K, et coll. Assessing the health and economic impact of galantamine treatment in patients with Alzheimer's disease in the health care systems of different countries. *Drugs Aging* 2004, **21** : 677-686

CHIU L, TANG KY, LIU YH, SHYU WC, CHANG TP. Cost comparisons between family-based care and nursing home care for dementia. *J Adv Nurs* 1999, **29** : 1005-1012

CLEGG A, BRYANT J, NICHOLSON T, MCINTYRE L, DE BROE S, et coll. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2001, **5** : 1-137

CLEGG A, BRYANT J, NICHOLSON T, MCINTYRE L, DE BROE S, et coll. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, and galantamine for Alzheimer's disease. A systematic review. *Int J Technol Assess Health Care* 2002, **18** : 497-507

COON DW, EDGERLY ES. The personal and social consequences of Alzheimer disease. *Genet Test* 1999, **3** : 29-36

COURTNEY C, FARRELL D, GRAY R, HILLS R, LYNCH L, et coll. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004, **363** : 2105-2115

ERNST RL, HAY JW. Economic research on Alzheimer disease: a review of the literature. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997, **11** (Suppl 6) : 135-145

EVANS JG, WILCOCK G, BIRKS J. Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004, **7** : 351-369

FAGNANI F, EVERHARD F, BUTEAU L, DETOURNAY B, DARTIGUES JF. Coût et retentissement de la maladie d'Alzheimer en France : une extrapolation des données de l'étude Paquid. *Rev Geriatr* 1999, **24** : 205-211

FAGNANI F, LAFUMA A, PECHEVIS M, RIGAUD AS, TRAYKOV L, et coll. Donepezil for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in France: the economic implications. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004, **17** : 5-13

FELDMAN H, GAUTHIER S, HECKER J, VELLAS B, HUX M, et coll. Economic evaluation of donepezil in moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology* 2004, **63** : 644-650

FENN P, GRAY A. Estimating long-term cost savings from treatment of Alzheimer's disease. A modelling approach. *Pharmacoeconomics* 1999, **16** : 165-174

FILLENBAUM G, HEYMAN A, PETERSON BL, PIEPER CF, WEIMAN AL. Use and cost of outpatient visits of AD patients : CERAD XXII. *Neurology* 2001, **56** : 1706-1711

FILLIT H, HILL J. Economics of dementia and pharmacoeconomics of dementia therapy. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005, **3** : 39-49

FILLIT HD, HILL J, KORCZYN AD, ROMAN GC, BORNSTEIN NM. The costs of vascular dementia: A comparison with Alzheimer's disease. Vascular Dementia. Papers from the 2nd International Congress on Vascular Dementia held in Salzburg, Austria on 24-27 January 2002 (including all abstracts. *J Neurol Sci* 2002, **203-204** : 35-39

FRANÇOIS C, SINTONEN H, SULKAVA R. The cost-effectiveness of memantine in moderately severe to severe Alzheimer's disease : a markov model in finland. *Clin Drug Invest* 2004, **24** : 373-384

GALLEZ C. Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé, 2005

GARFIELD FB, GETSIOS D, CARO JJ, WIMO A, WINBLAD B. Assessment of Health Economics in Alzheimer's Disease (AHEAD): treatment with galantamine in Sweden. *Pharmacoeconomics* 2002, **20** : 629-637

GAUGLER JE, ZARIT SH. The effectiveness of adult day services for disabled older people. *Journal of Aging and Social Policy* 2001, **12** : 23-47

GAUGLER JE, ZARIT SH, TOWNSEND A, STEPHENS MA, TOWNSEND A, GREENE R. Evaluating community-based programs for dementia caregivers: The cost implications of adult day services. *J Appl Gerontol* 2003, **22** : 118-133

GETSIOS D, CARO JJ, CARO G, ISHAK K. Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD): Galantamine treatment in Canada. *Neurology* 2001, **57** : 972-978

GILLETTE-GUYONNET S, ANDRIEU S, NOURHASHEMI F, BALARDY L, MICAS M, et coll. The French network multicenter study. Predictive factors of hospitalization and management of Alzheimer's disease patients (REAL.FR). *Rev Med Interne* 2003, **24** (Suppl 3) : 278s-282s

GIRARD JF, CANESTRI A. La maladie d'Alzheimer. Ministère du travail et des affaires sociales, Paris, 2000

GOTTLIEB BH, JOHNSON J. Respite programs for caregivers of persons with dementia: a review with practice implications. *Aging and Mental Health* 2000, **4** : 119-129

GRAY A, FENN P. Alzheimer's disease: the burden of the illness in England. *Health Trends* 1993, **25** : 31-37

GUILHAUME C. Cost effectiveness of memantine in the treatment of moderately severe and severe Alzheimer's disease in Finland. *Eur J Neurology* 2003, **10** (Suppl 1) : 159-160

GUTTERMAN EM, MARKOWITZ JS, LEWIS B, FILLIT H. Cost of Alzheimer's disease and related dementia in managed-medicare. *J Am Geriatr Soc* 1999, **47** : 1065-1071

HAUBER AB, GNANASAKTHY A, MAUSKOPF JA. Savings in the cost of caring for patients with Alzheimer's disease in Canada: an analysis of treatment with rivastigmine. *Clin Ther* 2000a, **22** : 439-451

HAUBER AB, GNANASAKTHY A, SNYDER EH, BALA MV, RICHTER A, et coll. Potential savings in the cost of caring for Alzheimer's disease. Treatment with rivastigmine. *Pharmacoeconomics* 2000b, **17** : 351-360

HUX M, O' BRIEN BJ, ISKEDJIAN M, COLL E. Relation between severity of Alzheimer's disease and costs of caring. *CMAJ* 1998, **159** : 457-465

IKEDA S, YAMADA Y, IKEGAMI N. Economic evaluation of donepezil treatment for Alzheimer's disease in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002, **13** : 33-39

JANSEN AP, VAN HOUT HP, VAN MARWIJK HW, NIJPELS G, DE BRUIJNE MC, et coll. (Cost)-effectiveness of case-management by district nurses among primary informal caregivers of older adults with dementia symptoms and the older adults who receive informal care: design of a randomized controlled trial [ISCRN83135728. *BMC Public Health* 2005, **5** : 133

JOEL M. Le coût de la maladie d'Alzheimer : un problème économique délicat. *Med Sci* 2002, **18** : 757-759

JOEL ME. The cost of severe dementia. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2005, **3** (Suppl 1) : S57-S64

JOEL M, GRAMAIN A, COZETTE E, COLVEZ A. Situation économique et qualité de vie des aidants aux malades atteints de démence séniles de types Alzheimer. *Rev Economique* 2000, **51** : 163-184

JOHNSON N, DAVIS T, BOSANQUET N. The epidemic of Alzheimer's disease. How can we manage the costs? *Pharmacoeconomics* 2000, **18** : 215-223

JONES RW, MCCRONE P, GUILHAUME C. Cost effectiveness of memantine in Alzheimer's Disease: An analysis based on a probabilistic Markov model from a UK perspective. *Drugs and aging* 2004, **21** : 607-620

JÖNSSON L. Cost-effectiveness of memantine for moderate to severe Alzheimer's disease in Sweden. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005, **3** : 77-86

JÖNSSON L, LINDGREN P, WIMO A, JÖNSSON B, WINBLAD B. The cost-effectiveness of donepezil therapy in Swedish patients with Alzheimer's disease: a Markov model. *Clin Ther* 1999, **21** : 1230-1240

JÖNSSON L, ERIKSDOTTER JONHAGEN M, KILANDER L, SOININEN H, HALLIKAINEN M, et coll. Determinants of costs of care for patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006, **21** : 449-459

KANE RL, ATHERLY A. Medicare expenditures associated with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000, **14** : 187-195

KAVANAGH S, KNAPP M. Costs and cognitive disability: modelling the underlying associations. *Br J Psychiatry* 2002, **180** : 120-125

KHANG P, WEINTRAUB N, ESPINOZA RT. The use, benefits, and costs of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's dementia in long-term care: are the data relevant and available? *J Am Med Dir Assoc* 2004, **5** : 249-255

KINOSIAN BP, STALLARD E, LEE JH, WOODBURY MA, ZBROZEK AS, et coll. Predicting 10-year care requirements for older people with suspected Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2000, **48** : 631-638

KIRBY J, GREEN C, LOVEMAN E, CLEGG A, PICOT J. A systematic review of the clinical and cost-effectiveness of memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease. *Drugs and aging* 2006, **23** : 227-240

KRONBORG AC, SOGAARD J, HANSEN E, KRAGH-SORENSEN A, HASTRUP L, et coll. The cost of dementia in Denmark : the Odense Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999, **10** : 295-304

LANCTÔT K. Cost-benefit analysis of cholinesterase inhibitors in Alzheimer Disease. San Antonia. Report 1999, **TX 2** : 169

LANGA KM, CHERNEW ME, KABETO MU, HERZOG AR, OFSTEDAL MB, et coll. National estimates of the quantity and cost of informal caregiving for the elderly with dementia. *J Gen Intern Med* 2001, **16** : 770-778

LAUNOIS R, GUILHAUME C, FRANÇOIS C, MÆHLUM E. Cost effectiveness of memantine in the treatment of moderately severe and severe Alzheimer's in Norway. 6th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases, Seville, Spain, May 8-12, 2003

LEON J, NEUMANN PJ. The cost of Alzheimer's in managed care: A cross-sectional study. *Am J Manag Care* 1999, **5** : 867-877

LEON J, CHENG CK, NEUMANN PJ. Alzheimer's disease care: Costs and potential saving. *Health Aff (Millwood)* 1998, **17** : 206-216

LIVINGSTON G, KATONA C, ROCH B, GUILHAUME C, RIVE B. A dependency model for patients with Alzheimer's disease: its validation and relationship to the costs of care--the LASER-AD Study. *Curr Med Res Opin* 2004, **20** : 1007-1016

LOVEMAN E, GREEN C, KIRBY J, TAKEDA A, PICOT J, et coll. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health Technol Assess* 2006, **10** : 1-160

LU S, HILL J, FILLIT H. Impact of donepezil use in routine clinical practice on health care costs in patients with Alzheimer's disease and related dementias enrolled in a large medicare managed care plan: a case-control study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005, **3** : 92-102

MARISSAL JP, LAURENT P. Impact medico-économique de la prise en charge médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer. *J Econ Med* 2001, **19** : 97-11

MARISSAL JP, SELKE B, LEBRUN T, FRYBOURG JM. Le coût de la maladie d'Alzheimer : analyse de la littérature et réflexions méthodologiques. *Rev Geriatr* 1998, **23** : 121-130

MARSON DC, SAWRIE SM, SNYDER S, MCINTURFF B, STALVEY T, et coll. Assessing financial capacity in patients with Alzheimer disease: A conceptual model and prototype instrument. *Arch Neurol* 2000, **57** : 877-884

MARTIKAINEN J, VALTONEN H, PIRTTILA T. Potential cost-effectiveness of a family-based program in mild Alzheimer's disease patients. *Eur J Health Econ* 2004, **5** : 136-142

MARTIN BC, RICCI JF, KOTZAN JA, LANG K, MENZIN J. The economic cost of Alzheimer disease and related dementia: a population-based study of Georgia Medicaid recipients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000, **14** : 151-159

MCDAID D. Estimating the costs of informal care for people with Alzheimer's disease: methodological and practical challenges. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001, **16** : 400-405

MCDONNELL J, REDEKOP WK, VAN DER ROER N, GOES E, RUITENBERG A, et coll. The cost of treatment of Alzheimer's disease in The Netherlands: a regression-based simulation model. *Pharmacoeconomics* 2001, **19** : 379-390

MCMAHON PM, ARAKI SS, NEUMANN PJ, HARRIS GJ, GAZELLE GS. Cost-effectiveness of functional imaging tests in the diagnosis of Alzheimer disease. *Radiology* 2000, **217** : 58-68

MENZIN J, LANG K, FRIEDMAN M, NEUMANN P, CUMMINGS JL. The economic cost of Alzheimer's disease and related dementias to the California Medicaid program ("Medi-Cal") in 1995. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999, **7** : 300-308

MICHEL JP, GOLD G, HERRMANN F, ZEKRY D, MULLIGAN R, et coll. Sociodemographic and economic aspects. In : The clinical management of early Alzheimer's disease: A handbook. VAN-DER-LINDEN M, JUILLERAT AC (eds). Mahwah, NJ, US, Lawrence Erlbaum Associates, 2003 : 1-19

MIGLIACCIO-WALLE K, GETSIOS D, CARO JJ, ISHAK KJ, O'BRIEN JA, et coll. Economic evaluation of galantamine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in the United States. *Clin Ther* 2003, **25** : 1806-1825

MOORE MJ, ZHU CW, CLIPP EC. Informal costs of dementia care: Estimates from the National Longitudinal caregiver study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2001, **56** : S219-S228

MOUNT C, DOWTON C. Alzheimer disease : progress or profit. *Nature Medecine* 2006, **12** : 780-784

MURMAN DL, BARBAS NR, FOSTER NL. The costs of caring: Medical costs of Alzheimer's disease and the managed care environment. Social and ethical issues in the care of patients with dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2001, **14** : 168-178

MURMAN DL, CHEN Q, POWELL MC, KUO SB, BRADLEY CJ, et coll. The incremental direct costs associated with behavioral symptoms in AD. *Neurology* 2002, **59** : 1721-1729

MURMAN DL, COLEND A. The economic impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease - Can drugs ease the burden? *Pharmacoeconomics* 2005, **23** : 227-242

NETTEN A, DARTON R, BEBBINGTON A, FORDER J, BROWN P, et coll. Residential and nursing home care of elderly people with cognitive impairment: prevalence, mortality and costs. *Aging Ment Health* 2001, **5** : 14-22

NEUMANN PJ, HERMANN RC, KUNTZ KM, ARAKI SS, DUFF SB, et coll. Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease. *Neurology* 1999, **52** : 1138-1145

NEUMANN PJ, ARAKI SS, ARCELUS A, LONGO A, PAPADOPOULOS G, et coll. Measuring Alzheimer's disease progression with transition probabilities: estimates from CERAD. *Neurology* 2001, **57** : 957-964

NEWCOMER R, MILLER R, CLAY T, FOX P. Effects of the Medicare Alzheimer's disease demonstration on Medicare expenditures. *Health Care Financing Rev* 1999, **20** : 45-65

O'BRIEN JA, CARO JJ. Alzheimer's disease and other Dementia in nursing homes: Levels of management and cost. *Int Psychogeriatr* 2001, **13** : 347-358

O'BRIEN BJ, GOEREE R, HUX M, ISKEDJIAN M, BLACKHOUSE G, et coll. Economic evaluation of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease in Canada. *J Am Geriatr Soc* 1999, **47** : 570-578

O'SHEA E, O'REILLY S. The economic and social cost of dementia in Ireland. *Int J Clin Geriatr Psychiatry* 2000, **15** : 208-218

PLOSKER GL, LYSENG-WILLIAMSON KA. Memantine: a pharmacoeconomic review of its use in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2005, **23** : 193-206

REIFLER BV, COX NJ, JONES BN, RUSHING J, YATES K. Service use and financial performance in a replication program on adult day centers. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999, **7** : 98-109

REISBERG B, DOODY R, STOFFLER A, SCHMITT F, FERRIS S, et coll. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003, **348** : 1333-1341

RIGAUD AS, FAGNANI F, BAYLE C, LATOUR F, TRAYKOV L, et coll. Patients with Alzheimer's disease living at home in France: costs and consequences of the disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003, **16** : 140-145

SANO M. Economic effect of cholinesterase inhibitor therapy: implications for managed care. *Manag Care Interface* 2004, **17** : 44-49

SCHULENBERG J, SCHULENBERG I, HORN R. Cost of treatment and cost of care for Alzheimer's disease in Germany. In : *The Health Economics of Dementia*. WIMO AEC (ed). John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 1998 : 217-230

SCUVEE-MOREAU J, KURZ X, DRESSE A. The economic impact of dementia in Belgium: results of the National Dementia Economic Study. *Acta Neurol Belg* 2002, **102** : 104-113

SHELTON P, SCHRAEDER C, DWORAK D, FRASER C, SAGER MA. Caregivers' utilization of health services: results from the Medicare Alzheimer's Disease Demonstration, Illinois site. *J Am Geriatr Soc* 2001, **49** : 1600-1605

SICRAS A, REJAS J, ARCO S, FLORES E, ORTEGA G, et coll. Prevalence, resource utilization and costs of vascular dementia compared to Alzheimer's dementia in a population setting. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2005, **19** : 305-315

SILVERMAN DHS, GAMBHIR SS, HUANG HSUAN WEN C, SCHWIMMER J, KIM S, et coll. Evaluating early dementia with and without assessment of regional cerebral metabolism by PET: A comparison of predicted costs and benefits. *The Journal of Nuclear Medicine* 2002, **43** : 253-266

SMALL GW, MCDONNELL DD, BROOKS RL, PAPADOPOULOS G. The impact of symptom severity on the cost of Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2002, **50** : 321-327

SOUETRE EJ, QING W, VIGOUREUX I, DARTIGUES JF, LOZET H, et coll. Economic analysis of Alzheimer's disease in outpatients: impact of symptom severity. *Int Psychogeriatr* 1995, **7** : 115-122

SOUETRE E, THWAITES RM, YEARDLEY HL. Economic impact of Alzheimer's disease in the United Kingdom. Cost of care and disease severity for non-institutionalised patients with Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1999, **174** : 51-55

STOMMEL M, COLLINS CE, GIVEN BA. The costs of family contributions to the care of persons with dementia. *Gerontologist* 1994, **34** : 199-205

STEWART A, PHILLIPS R, DEMPSEY G. Pharmacotherapy for people with Alzheimer's disease: a Markov-cycle evaluation of five years' therapy using donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998, **13** : 445-453

TARIOT PN, FARLOW MR, GROSSBERG GT, GRAHAM SM, MCDONALD S, GERGEL I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *Jama* 2004, **291** : 317-324

TAYLOR DH JR, SLOAN FA. How much do persons with Alzheimer's disease cost Medicare ? *J Am Geriatr Soc* 2000, **48** : 639-646

TAYLOR D H JR, SHENKMAN M, ZHOU J, SLOAN A. The relative effects of Alzheimer's disease and related dementias, disability and comorbidities on cost of care for elderly persons. *J of Gerontology* 2001, **56B** : S285-S293

WARD A, CARO JJ, GETSIOS D, ISHAK K, O'BRIEN J, et coll. Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD): treatment with galantamine in the UK. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003, **18** : 740-747

WILKINSON D. Is there a double standard when it comes to dementia care? *Int J Clin Pract Suppl* 2005, **146** : 3-7

- WIMO A. Cost effectiveness of cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease: a review with methodological considerations. *Drugs Aging* 2004, **21** : 279-295
- WIMO A, WINBLAD B. Societal burden and economics of vascular dementia: preliminary results from a Swedish-population-based study. *Int Psychogeriatr* 2003a, **15** (Suppl 1) : 251-256
- WIMO A, WINBLAD B. Pharmacoeconomics of mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl* 2003b, **179** : 94-99
- WIMO A, KARLSSON G, SANDMAN PO, CORDER L, WINBLAD B. Cost of illness due to dementia in Sweden. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1998, **12** : 857-861
- WIMO A, WINBLAD B, ENGEDAL K, SOININEN H, VERHEY F, et coll. An economic evaluation of donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: results of a 1-year, double-blind, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003a, **15** : 44-54
- WIMO A, WINBLAD B, STOFFLER A, WIRTH Y, MOBIUS HJ. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2003b, **21** : 327-340
- WOLFSON C, OREMUS M, SHUKLA V, MOMOLI F, DEMERS L, et coll. Donepezil and rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: A best-evidence synthesis of the published data on their efficacy and cost-effectiveness. *Clin Ther* 2002, **24** : 862-886
- WOLSTENHOLME J, FENN P, GRAY A, KEENE J, JACOBY R, et coll. Estimating the relationship between disease progression and cost of care in dementia. *British journal of psychiatry* 2002, **181** : 36-42