



**ENSP**  
ÉCOLE NATIONALE DE  
LA SANTÉ PUBLIQUE

RENNES

---

**Ingénieur du Génie Sanitaire**

**Promotion 2006**

---

**Analyse bibliographique et critique en vue d'évaluer les DALY  
(Disability Adjusted Life Years) pour *Cryptosporidium*  
et Hépatite E et application à l'eau de distribution.**

---

**Présenté par :**

**M. Sébastien LESTERLE**

**Ingénieur agronome ENSA-M**

**Lieu de stage :**

**AFSSA DERNS**

**Maisons-Alfort**

**Référent professionnel:**

**Mme Anne THEBAULT**

**Référent pédagogique :**

**M. Denis BARD**

---

# Remerciements

---

Je tiens tout d'abord à remercier Madame Anne Thébault, mon référent professionnel, pour sa disponibilité et son encadrement tout au long de mon stage.

Je remercie également Monsieur Denis Bard, mon référent pédagogique, pour les conseils qu'il m'a prodigués.

Pour leur contribution à la réalisation de ce mémoire je tiens à remercier, Madame Hélène Aubry-Damon, de l'UERB, Madame Nicole Pavio et Monsieur Marc Eloit du LERPAZ et de l'UMR ENVA/AFSSA/INRA, Madame Delphine Caamaño et Monsieur Rémi Poirier de l'UERE ainsi que Monsieur Jean-Luc Volatier du PASER.

Je tiens également à remercier Madame Josiane Pillonel, de l'InVS, ainsi que Monsieur Francis Derouin de la Faculté de Médecine Paris 7.

Enfin mes remerciements vont aussi à Monsieur Dennis Fryback de l'Ecole de Médecine et de Santé Publique de l'Université du Wisconsin.

Mes remerciements vont également à tous les membres du personnel de la Direction de l'Evaluation des Risques Nutritionnels et Sanitaires pour leur accueil et leur contribution au bon déroulement de ce stage.

Enfin, je tiens à remercier Madame Muriel Eliaszewicz pour m'avoir accueilli au sein de la DERNS.

---

# Sommaire

---

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Contexte et objectifs de l'étude.....</b>	<b>2</b>
<b>1.1. Contexte .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2. Objectifs .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Etude bibliographique et critique de l'indicateur de coût sanitaire DALY.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1. Modèle mathématique et définitions .....</b>	<b>5</b>
2.1.1. Définitions.....	5
2.1.2. Modèle simplifié .....	5
2.1.2.1. Le modèle .....	5
2.1.2.2. Exemple de calcul.....	6
2.1.3. Modèle mathématique complet.....	7
<b>2.2. Paramètres du modèle .....</b>	<b>8</b>
2.2.1. Espérance de vie .....	8
2.2.1.1. Description du paramètre .....	8
2.2.1.2. Analyse critique du paramètre .....	9
2.2.2. Pondération liée à l'âge .....	10
2.2.2.1. Description du paramètre .....	10
2.2.2.2. Analyse critique du paramètre .....	11
2.2.3. Coefficients de sévérité.....	13
2.2.3.1. Description du paramètre .....	13
2.2.3.2. Analyse critique du paramètre .....	15
2.2.4. Préférence temporelle .....	17
2.2.4.1. Description du paramètre .....	17
2.2.4.2. Analyse critique du paramètre .....	17
2.2.5. Estimation du nombre de personnes atteintes et des troubles cliniques associés à l'agent infectieux.....	18
<b>2.3. Analyse critique du coût sanitaire exprimé en DALY.....</b>	<b>19</b>
2.3.1. Questions éthiques posées par le DALY .....	19
2.3.2. Critique éthique .....	21
2.3.3. Critique économique.....	22
2.3.4. Critique sociologique.....	22
2.3.5. Critique scientifique.....	23
<b>2.4. Comparaison avec d'autres indicateurs .....</b>	<b>24</b>
<b>2.5. Usages des estimations de coût sanitaire exprimées en DALY .....</b>	<b>26</b>

<b>3. Application pratique.....</b>	<b>28</b>
<b>3.1. Cryptosporidium .....</b>	<b>28</b>
3.1.1. Généralités .....	28
3.1.2. Approche méthodologique pour le calcul du DALY pour un individu.....	29
3.1.2.1. Approche méthodologique globale .....	29
3.1.2.2. Recueil des données.....	29
3.1.2.2. Approche méthodologique retenue pour la population immunocompétente.....	31
3.1.3. Estimation du coût sanitaire des cas symptomatiques de cryptosporidiose liés à l'eau de distribution en France .....	34
3.1.3.1. Estimation du coût sanitaire lié aux cas sporadiques .....	34
3.1.3.2. Estimation du coût sanitaire lié aux cas épidémiques.....	38
3.1.3.3. Estimation du coût sanitaire lié aux cas immunodéprimés .....	39
3.1.3.4. Estimation du coût sanitaire total.....	41
3.1.4. Application en Appréciation Quantitative du Risque .....	41
3.1.5. Discussion.....	43
<b>3.2. Virus de l'hépatite E.....</b>	<b>44</b>
3.2.1. Généralités .....	44
3.2.2. Estimation du coût sanitaire des cas symptomatiques de VHE en France .....	45
3.2.3.1. Estimation du coût sanitaire pour un individu .....	45
3.2.3.2. Estimation du coût sanitaire pour la population .....	48
3.2.3. Discussion.....	50
<b>3.3. Applications possibles des estimations des estimations de coût sanitaire exprimé en DALY dans le domaine de l'eau .....</b>	<b>50</b>
<b>4. Discussion et recommandations .....</b>	<b>51</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>55</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>57</b>
<b>Glossaire .....</b>	<b>64</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>65</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>66</b>
<b>Liste des annexes.....</b>	<b>I</b>

---

## Liste des sigles utilisés

---

AQR : Appréciation Quantitative du Risque  
CIRE : Cellule InterRégionale d'Epidémiologie  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CnamTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés  
DALY : Disability Adjusted Life Years  
GBDS : Global Burden of Disease Study  
HUI : Health Utilities Index  
INCA : Etude Individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires  
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques  
InVS : Institut de Veille Sanitaire  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PCR : Réaction de Polymérisation en Chaîne  
PTO : Person-Trade-Off  
QALY : Quality Adjusted Life Years  
RIVM : National Institute for Public Health and the Environment  
TTO : Time-Trade-Off  
VAS : Visual Analogue Scale  
WTP : Willingness To Pay  
YLD : Years of Life with a Disability  
YLL : Years of Life Lost

## INTRODUCTION

Suite aux différentes crises survenues ces dernières années, la transparence et le principe de précaution, basés sur la mise en œuvre de critères objectifs de prise de décision, constituent aujourd'hui des démarches prioritaires dans le domaine de la gestion des risques sanitaires.

En conséquence, le développement des politiques de santé publique impose de disposer au préalable d'informations à la fois fiables et comparables sur l'incidence, les effets sanitaires et les coûts des différents agents infectieux responsables de maladies, ceci notamment afin de permettre la hiérarchisation des actions à mener. Or, il est difficile de comparer des coûts sanitaires pour des maladies aux expressions cliniques très différentes. Les sources habituellement utilisées sont bien souvent incomplètes, fragmentées, insuffisamment fiables ou difficilement comparables (Lopez. 2005).

Le recours à des outils permettant ainsi la réalisation de choix raisonnés d'un point de vue scientifique sur la base d'indicateurs adaptés à la question posée apparaît donc nécessaire.

Le DALY (Disability Adjusted Life Years) constitue l'un de ces indicateurs. Le modèle permettant l'expression du coût sanitaire en DALY fut développé au début des années 90, lorsque la Banque Mondiale passa commande d'une Etude sur la Charge Globale de Mortalité (Global Burden of Disease Study) (Murray and Acharya. 1997). Il avait vocation à servir de base à l'identification des problèmes majeurs de santé, à la hiérarchisation des investissements de recherche en santé ou encore à l'allocation de ressources.

L'utilisation du DALY s'est depuis étendue et elle est aujourd'hui envisagée en France.

Toutefois, le principe de transparence associé aux politiques de santé publique n'a de sens que s'il est étendu aux outils de décision qui les sous-tendent. Une connaissance précise de la nature, de l'origine, des forces et des limites des informations fournies par ces indicateurs apparaît comme un préalable nécessaire à leur mise en œuvre. Aussi, une analyse poussée du DALY apparaît aujourd'hui indispensable.

Par ailleurs, l'estimation du coût sanitaire en DALY pour différents agents pathogènes constitue un exercice essentiel. Outre les indications concernant la faisabilité de la démarche, il permet également d'illustrer diverses applications concrètes de l'indicateur. Le cas de l'eau de distribution apparaît particulièrement indiqué. D'une part, l'eau est susceptible de toucher un très grand nombre de personnes et notamment des groupes de populations particulièrement sensibles. Elle constitue à ce titre un enjeu de santé publique majeur. D'autre part, l'eau peut être la source d'une grande diversité de dangers. La variabilité des effets que ces dangers sont susceptibles de produire sur la santé humaine complexifie considérablement toute décision en rapport avec la gestion de sa qualité. L'utilisation du DALY s'en trouve pleinement justifiée. Les applications choisies concernent *Cryptosporidium* et le virus de l'hépatite E.

*Cryptosporidium* a été retenu comme prioritaire dans l'eau de distribution en France sur la base d'un travail préliminaire mené à l'AFSSA (Canivet. 2005). Ce parasite constitue par ailleurs un exemple d'agent pour lequel les nombreuses données a priori disponibles devraient faciliter l'estimation en DALY. Le virus de l'hépatite E a été choisi en raison de son potentiel émergent et de sa transmission par voie hydrique dans les pays émergents.

L'étude que nous proposons de mener comprendra deux parties. La première traitera de l'analyse bibliographique et critique de l'indicateur de coût sanitaire DALY. Il s'agira de réaliser une présentation de la méthodologie ainsi que d'examiner les différentes critiques soulevées par cet indicateur. Une deuxième partie s'intéressera à l'application pratique de l'estimation de coût sanitaire en DALY pour *Cryptosporidium* et le virus de l'hépatite E dans le cas de l'eau de distribution.

# 1. Contexte et objectifs de l'étude

## 1.1. Contexte

Comme nous l'avons mentionné en introduction, l'utilisation des estimations de coût sanitaire en DALY s'est développée au cours des dernières années. Nous aborderons ici successivement les trois principaux domaines faisant aujourd'hui appel au DALY.

### Hiérarchisation des maladies et des incapacités

Comme nous l'avons mentionné en introduction, le DALY est issu de l'Etude sur la Charge Globale de Mortalité (Murray and Lopez. 1996). Lors de cette étude, les estimations en DALY, ont notamment conduit à l'obtention d'estimation des coûts sanitaires associés à 150 maladies et incapacités majeures, permettant ainsi leur hiérarchisation.

En France, pour le cas particulier des zoonoses, l'approche retenue jusqu'ici peut être illustrée par une étude de l'InVS visant à définir les priorités dans le domaine des zoonoses non alimentaires en 2000-2001 (Capek, et al. 2004). Celle-ci se base sur l'utilisation de différentes catégories de critères qualitatifs. Des critères relatifs à la santé publique humaine concernant la notion de groupe à risque ou encore l'existence de moyens de prévention efficaces peuvent ainsi être utilisés. Des critères quantitatifs tels que l'incidence, la prévalence ou encore la mortalité sont aussi inclus. Pour ce qui est de la santé animale, l'existence d'un système de surveillance, de méthodes de prévention ou d'un programme de contrôle des animaux domestiques ou de la faune sauvage peuvent être pris en compte. Enfin, il est également possible de considérer des critères relatifs au contexte international ou à l'impact économique des maladies. Une grille comprenant ces critères est ensuite remplie individuellement par des experts pour chaque maladie. La mise en commun et l'analyse de ces grilles permet de classer les maladies en fonction de leur importance.

Le recours à de telles démarches ne va pas sans poser de problèmes. Un exemple simple pris dans le contexte de la hiérarchisation d'agents pathogènes, permet l'illustrer cette affirmation. Le tableau suivant comprend des données issues du rapport « Morbidité et mortalité dues aux maladies infectieuses d'origine alimentaire en France » de l'Institut de Veille Sanitaire faisant référence à des estimations du nombre annuel de cas d'infections d'origine alimentaire, du nombre de cas hospitalisés et du nombre de cas décédés en France pour différents agents pathogènes (InVS. 2004).

Tableau 1 : Estimations du nombre moyen annuel de cas, ce cas hospitalisés et de cas décédés par des infections d'origine alimentaire en France métropolitaine dans les années 1990 (InVS. 2004).

	<i>Listeria</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
Cas	304	3257-10422	51655
Cas hospitalisés	304	596-1907	426
Cas décédés	78	0	35

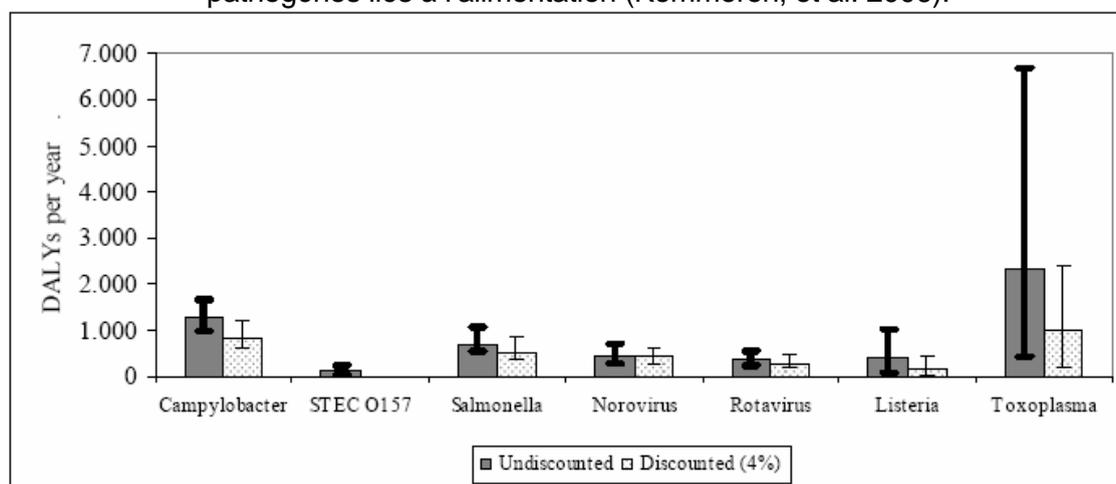
Une tentative de hiérarchisation de ces différents agents permet de mettre en lumière toute la difficulté d'une telle démarche. Si nous considérons la seule mortalité (les cas décédés), le problème est facilement résolu, *Listeria* apparaissant comme étant le plus important. Toutefois, une démarche pertinente ne saurait occulter les données liées à la morbidité. Considérons alors le nombre de cas. *Listeria* arrive cette fois-ci largement

derrière les deux autres agents. Nous pouvons en revanche constater que si *Staphylococcus aureus* est à l'origine du plus grand nombre d'hospitalisations, il n'est en revanche responsable d'aucun décès. Par ailleurs, les données fournies relatives au nombre de cas, ne renseignent en rien sur la durée et la gravité des pathologies induites par ces agents, de même que sur l'âge des personnes décédées.

Une démarche de hiérarchisation basée sur les seules données de morbidité et de mortalité ne paraît pas prendre ne compte toutes les dimensions du problème.

L'intégration au sein d'une métrique unique de diverses informations relatives à la morbidité (nombre de malades, sévérité et durée des symptômes) ainsi qu'à la mortalité (nombre et âge des personnes atteintes) permettrait de pallier à certains des inconvénients inhérents aux indicateurs classiques. C'est ce que se propose de faire le DALY. Cet indicateur a par ailleurs déjà été mis en œuvre dans des démarches de hiérarchisation des zoonoses. Un rapport a en effet été publié à ce sujet aux Pays-Bas par le RIVM (National Institute for Public Health and the Environment) (Kemmeren, et al. 2006). Des estimations de coût sanitaire exprimées en DALY ont été réalisées pour différents agents pathogènes liés à l'alimentation. La figure 1 présentée ci-après montre les résultats issus de cette étude.

Figure 1 : Estimation du coût sanitaire pour la population lié à différents agents pathogènes liés à l'alimentation (Kemmeren, et al. 2006).



La hiérarchisation des agents pathogènes sur la base d'une métrique unique devient alors possible et facilite ainsi ce type de démarche.

#### Fixation de normes dans le domaine de l'eau de distribution

Les coûts sanitaires exprimés en DALY sont actuellement utilisées par l'Organisation Mondiale de la Santé. En effet, cet indicateur intervient dans le cadre de l'élaboration des directives sur la qualité de l'eau potable (WHO. 2004). Un niveau de risque de référence de  $10^{-6}$  DALY par personne et par an a ainsi été établi, et ce quel que soit le danger. Ceci correspond à la perte d'une année de vie en bonne santé au sein d'une population d'un million d'habitants au cours d'une année. L'utilisation d'un modèle permettant d'associer à une valeur de coût sanitaire une concentration dans l'eau brute pour un agent donné a été développée. Ce modèle prend en compte des paramètres tels que les effets du traitement de l'eau pour l'agent considéré, la consommation d'eau ou encore un modèle dose réponse associé au pathogène (voir annexe I). Par conséquent, un risque sanitaire exprimé en DALY, et définissant un niveau de risque acceptable, peut permettre de calculer une valeur de concentration limite d'un agent infectieux dans l'eau (WHO. 2004).

En France cette approche n'a pas été retenue jusqu'à présent. Celle-ci présupposerait la définition d'un niveau de risque considéré comme acceptable. En effet, si l'OMS

recommande des valeurs de risque acceptable pour l'eau pour divers agents, chaque pays reste libre de définir ce niveau de risque (AFSSA. 2006; Thébault, et al. 2006; WHO. 2003). Nous pouvons toutefois noter qu'un modèle permettant d'associer un niveau de concentration d'un agent dans l'eau à un risque d'infection pour la population a été développé par l'AFSSA en France pour *Cryptosporidium* (Pouillot, et al. 2004). Ce modèle a ensuite été généralisé à d'autres microorganismes pathogènes de l'eau (Canivet. 2005). Récemment dans le domaine viral, une approche a été tentée sur Norovirus en vue de déterminer les concentrations limites dans l'eau brute à partir du coût en DALY de cet agent (Thébault, et al. 2006).

La définition d'un niveau de risque acceptable ainsi que la connaissance du coût sanitaire associé aux agents pathogènes font donc aujourd'hui défaut pour la transposition de la démarche de l'OMS.

### Réalisation d'analyses bénéfice risque

L'étude menée par le RIVM en 1999 donne une bonne illustration de cette approche (Havelaar, et al. 2000). Dans celle-ci, les estimations de coût sanitaire en DALY étaient utilisées afin de comparer les effets positifs et négatifs sur la santé d'un traitement d'ozonation de l'eau visant à détruire notamment les oocystes de *Cryptosporidium*. Les DALY estimés dans le cas d'un traitement par ozonation (risque de cryptosporidiose réduit mais apparition d'un risque de cancer du rein en raison de la production de bromate par l'ozonation) étaient comparés avec le cas sans ozonation où le risque de cryptosporidiose est accru mais celui de cancer lié au bromate disparaît. L'étude permettait de conclure à un bénéfice net d'environ 1 DALY/ million de personnes années grâce au traitement de désinfection.

## **1.2. Objectifs**

Ce mémoire se propose de répondre à deux objectifs principaux.

Le premier concerne l'étude du DALY en tant qu'indicateur sanitaire en général. Il devra conduire à la recherche et à l'analyse d'éléments méthodologiques relatifs à cet indicateur. Cette étape doit permettre d'une part d'acquérir les connaissances méthodologiques permettant l'estimation pratique des coûts sanitaires exprimés en DALY. D'autre part, il conviendra d'identifier les principaux points de débat et les avantages relatifs à cet indicateur. L'objectif est ici d'obtenir une vision claire de l'information fournie.

Le deuxième objectif du mémoire est relatif à l'utilisation particulière du DALY appliqué à l'eau de distribution.

Il s'agira dans un premier temps de définir la méthode et les éléments permettant l'estimation du DALY en France pour *Cryptosporidium* et le virus de l'hépatite E dans le cas de l'eau de distribution. Dans un second temps une estimation sera réalisée. Au delà de l'intérêt que peut présenter l'obtention de telles données, cette démarche devra également permettre d'identifier les principales difficultés rencontrées lors de la détermination des DALY. Celles-ci pourront concerner tant les aspects méthodologiques que ceux relatifs à l'obtention des données.

## 2. Etude bibliographique et critique de l'indicateur de coût sanitaire DALY

### 2.1. Modèle mathématique et définitions

Nous verrons ici dans un premier temps les définitions liées au DALY. Dans un second temps, nous nous intéresserons au modèle simplifié permettant l'estimation du coût sanitaire en DALY. Puis un exemple simple d'estimation sera exposé. Enfin dans un troisième temps, nous présenterons le modèle mathématique complet.

#### 2.1.1. Définitions

L'estimation du coût sanitaire en DALY, ou Disability Adjusted Life Years, peut se définir comme une unité de mesure exprimée en temps et permettant quantifier le coût sanitaire liée à un agent donné (Lopez. 2005). Une traduction possible du DALY est « années de vie corrigées de l'incapacité ». Cet indicateur permet de combiner en les additionnant :

- **le nombre d'années de vie perdues du fait d'un décès prématuré**, que nous noterons YLL pour Years of Live Lost,
- **le nombre d'années vécues corrigées d'une incapacité** qui correspond à la durée pendant laquelle les individus ont été privés d'une qualité de vie normale du fait d'une incapacité liée à la maladie. Nous parlerons de YLD pour Years of Life with a Disability. Le résultat est exprimé en années pour un nombre d'individus donnés.

La notion d'incapacité dont il est question ici est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme étant « toute restriction ou manque de capacité à réaliser une activité de la façon ou dans la limite de ce qui est considéré comme normal pour un être humain » (Reidpath, et al. 2003).

#### 2.1.2. Modèle simplifié

Nous pouvons considérer qu'il existe plusieurs modèles de DALY selon que certains paramètres sont ou pas pris en compte. Nous allons dans un premier temps voir le modèle simplifié, lequel ne prend en compte qu'un nombre minimum de paramètres : l'espérance de vie des individus au moment de leur décès ainsi qu'un coefficient de sévérité des incapacités subies.

##### 2.1.2.1. Le modèle

Comme nous l'avons vu, le DALY est en fait la somme de deux durées. Nous avons donc :

$$\text{DALY} = \text{YLL} + \text{YLD}$$

Avec :

$$\text{YLL} = N \times D$$

*N* : nombre de décès

*D* : espérance de vie standard à l'âge du décès

$$\text{YLD} = N \times D \times S$$

*N* : nombre de personnes atteintes

*D* : durée moyenne de l'atteinte avant la guérison ou le décès

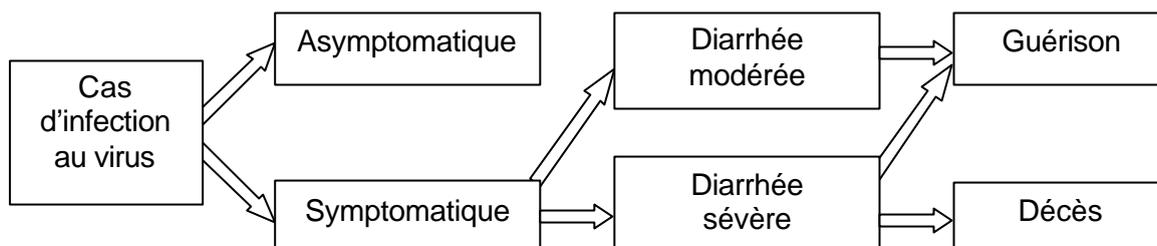
*S* : coefficient de sévérité

### 2.1.2.2. Exemple de calcul

Dans un souci de clarté nous allons ici présenter un exemple d'estimation d'un coût sanitaire exprimé en DALY. Nous nous intéresserons à une estimation réalisée pour Rotavirus (Havelaar and Melse. 2003).

Dans un premier temps, il est nécessaire de connaître les différents effets sanitaires pouvant être induits par une contamination par Rotavirus. La construction d'un arbre de transition, tel qu'il est présenté dans la figure 2, permet de bien visualiser les différentes évolutions possibles.

Figure 2 : Arbre de transition d'une infection à Rotavirus (Havelaar and Melse. 2003).



Dans un second temps, il s'agit de déterminer les coefficients de sévérité ainsi que les durées associées aux différentes issues de la maladie. Ces données sont reportées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Coefficients de sévérité, durées et coût sanitaire consécutifs à une infection à Rotavirus (Havelaar and Melse. 2003).

Aspect clinique	Sévérité	Durée	Coût sanitaire par cas en DALYs
Diarrhée modérée	0,10	7 jours = 0,02 ans	0,002
Diarrhée sévère	0,23	7 jours = 0,02 ans	0,002
Décès	1	80 ans*	80

les décès touchent essentiellement les jeunes enfants

Le recueil de données épidémiologiques permet ensuite de déterminer le pourcentage de formes symptomatiques, de diarrhées modérées ou sévères, de guérisons ou de décès.

Il devient alors possible de procéder à l'estimation du coût sanitaire en DALY. Ce coût sera ici calculé pour 1000 cas symptomatiques et en faisant une distinction entre pays développés et pays en développement.

- Détermination du nombre d'années de vie perdues du fait d'un décès prématuré :

Pour les pays en développement le taux de décès est de 0,6% d'où :

$$YLL_{\text{pays en développement}} = \underbrace{1000 \times 0,006}_{N} \times \underbrace{80}_{D} = 480 \text{ DALY}$$

Pour les pays développés le taux de décès est de 0,015 %, nous avons donc :

$$YLL_{\text{pays développés}} = 1000 \times 0,015 \times 80 = 12 \text{ DALY}$$

- Détermination du nombre d'années corrigées d'une incapacité :

Pour les pays en développement, 88% des cas symptomatiques conduisent à une diarrhée modérée et 12% à une diarrhée sévère :

$$YLD_{\text{pays en développement}} = \underbrace{(1000 \times 0,88 \times 0,02 \times 0,1)}_N + \underbrace{(1000 \times 0,12 \times 0,02 \times 0,23)}_{D \ S} = 2,2$$

Pour les pays développés, sachant que 97,5% des cas symptomatiques conduisent à une diarrhée modérée et 2,5% à une diarrhée sévère, nous avons :

$$YLD_{\text{pays développés}} = (1000 \times 0,975 \times 0,1 \times 0,02) + (1000 \times 0,025 \times 0,23 \times 0,02) = 2$$

Il est alors possible d'estimer le coût sanitaire lié à Rotavirus dans différentes sous-populations en additionnant les YLL et les YLD. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Estimation du coût sanitaire lié à Rotavirus (Havelaar and Melse. 2003).

	Pays en développement	Pays développés
Coût sanitaire lié à la morbidité	2,2	2
Coût sanitaire lié à la mortalité	480	12
<b>Coût sanitaire total</b>	<b>482,2</b>	<b>14</b>

### 2.1.3. Modèle mathématique complet

Nous allons maintenant voir le modèle complet qui peut prendre en compte deux paramètres supplémentaires par rapport au modèle simplifié : une pondération liée à l'âge ainsi que le recours à un taux d'actualisation. Ces notions seront développées dans la partie 1.3.

La formule générale pour la mesure du DALY du à la séquelle j au temps t pour la personne i est la suivante (Murray and Acharya. 1997) :

$$D_{ij}^t = \int_{a_i^t}^{a_i^t + D(a_i)} KS_j C x e^{-bx} e^{-r(x-a_i^t)} dx \quad (1)$$

*x* : durée de temps

*a* : âge de l'individu

*S<sub>j</sub>* : coefficient de sévérité de la séquelle j (*S* varie de 0 à 1 ; *S*= 0 si parfaite santé et *S*= 1 si mort)

*C* : constante de correction de pondération par l'âge

*b* : paramètre de pondération par l'âge tel que le poids maximal de pondération de l'âge soit accordé à l'âge 1/*b*

*r* : taux d'actualisation ou préférence temporelle

*a<sub>i</sub><sup>t</sup>* : âge actuel

*D(a)* : durée de la condition en cas d'incapacité ou espérance de vie standard à l'âge

*a<sub>i</sub><sup>t</sup>* en cas de décès

*K* : paramètre pouvant prendre la valeur 0 ou 1 et permettant d'intégrer ou pas une pondération par l'âge.

En résolvant l'intégrale (1) nous obtenons la formule générale de calcul des YLL ou des YLD pour un individu :

$$YLL [r,K] \quad DALY_{\text{tot}} [r, K] = S \left\{ \frac{KCe^{ra}}{(r+\beta)^2} \left[ e^{-(r+\beta)(D+a)} [-(r+\beta)(D+a)-1] - e^{-(r+\beta)a} [-(r+\beta)a-1] + \frac{1-K}{r} (1-e^{-rD}) \right] \right\}$$

$$YLD [r,K]$$

La démonstration du passage du modèle complexe au modèle simplifié ainsi que les formules relatives aux différents cas d'incorporation des paramètres sont présentées en annexe II.

L'estimation du coût sanitaire en DALY s'obtient en additionnant pour chaque individu les années de vie perdues du fait d'un décès prématuré avec les années vécues avec les différentes incapacités recensées.

## 2.2. Paramètres du modèle

Nous allons maintenant examiner les différents paramètres qu'il est possible d'inclure au modèle.

### 2.2.1. Espérance de vie

#### 2.2.1.1. Description du paramètre

Modèle : intervient dans la détermination des YLL  
Fonction : estime la durée de vie perdue en raison d'un décès prématuré  
Moyen : donne l'espérance de vie à chaque âge

Comme nous l'avons vu, l'une des deux composantes de l'estimation d'un coût sanitaire en DALY représente les années de vie perdues du fait d'un décès prématuré. Afin de pouvoir estimer cette valeur, quatre méthodes peuvent être utilisées (Murray. 1994) :

- les années potentielles de vie perdues,
- les années de vie attendues pour la cohorte,
- les années de vie perdues attendues pour la période,
- les années de vie perdues attendues standardisées.

Les définitions et les formules associées à chaque méthode sont présentées en annexe III.

Dans la pratique, seules les deux dernières méthodes sont utilisées.

Les années de vie perdues attendues pour la période utilisent l'espérance de vie nationale à chaque âge comme estimateur de la durée de vie perdue à chaque âge.

Les années de vie perdues attendues standardisées recourent à une espérance de vie à chaque âge basée sur un standard idéal. Le standard idéal a été choisi de manière à cibler l'espérance de vie observée la plus élevée.

C'est cette dernière méthode qui a été retenue dans le cadre des estimations en DALY réalisées pour l'Etude sur la Charge Globale de Morbidité (Murray. 1994). Le standard idéal retenu correspond à l'espérance de vie des femmes japonaises (82 ans). Les espérances de vie utilisées lors des calculs se baseront sur les tables standard d'espérance de vie à la naissance « West Level 26 » qui présentent des valeurs proches de celles observées au Japon, avec une espérance de vie pour les femmes de 82,5 ans (Coale and Guo. 1989).

La valeur concernant l'espérance de vie pour les hommes a été fixée à partir de celle définie pour les femmes (Murray. 1994). Dans les populations à faible mortalité la différence moyenne observée est d'environ 7 ans à la défaveur des hommes. Cette différence repose à la fois sur des facteurs biologiques mais aussi en raison de niveaux de facteurs de risque plus élevés chez les hommes comme le tabagisme, la consommation d'alcool ou les pratiques professionnelles à risque. Au regard de ces éléments, il a été possible d'estimer que la différence d'espérance de vie biologique entre hommes et femmes présente des valeurs d'environ 2 à 3 ans. Aussi, pour le calcul du DALY une différence de 2,5 ans a-t-elle été retenue, fixant ainsi à 80 ans l'espérance de vie à la naissance pour les hommes.

## 2.2.1.2. Analyse critique du paramètre

### L'utilisation d'une espérance basée sur un idéal standard pose problème

L'utilisation d'une espérance de vie standard repose sur un principe d'équité voulu par les concepteurs du DALY (Williams. 1999). Ceux-ci ne souhaitaient pas que les calculs montrent que d'empêcher la mort d'une femme de 40 ans dans un pays riche (dont l'espérance de vie à cet âge est encore importante) serait plus justifié que de sauver une femme de 40 ans dans un pays pauvre (dont l'espérance de vie à cet âge est bien plus restreinte). En effet, ceci pourrait conduire à une allocation supérieure des ressources à destination des pays riches. Si cette démarche est moralement recommandable, elle ne va pas sans soulever divers problèmes.

Le premier est relatif à l'utilisation d'une valeur fictive, l'espérance de vie idéale, en lieu et place d'une estimation factuelle (Williams. 1999). Nous pouvons nous demander si celle-ci ne serait pas plus appropriée au problème lui tout à fait concret du nombre d'années de vie perdues par les individus en raison d'une maladie.

Deuxièmement, Williams souligne le fait que cette démarche équivaut au fait d'appliquer une pondération d'équité supérieure à 1 à chaque année de vie perdue dans un pays où l'espérance de vie serait inférieure au standard (Williams. 1999). En effet, l'espérance de vie standard utilisée dans le modèle étant supérieure à l'espérance de vie réelle dans ces pays, l'utilisation de l'espérance de vie standard équivaut donc à appliquer à l'espérance de vie réelle une pondération Q telle que :

$$Q = \text{Espérance de vie standard} / \text{Espérance de vie réelle}$$

Cette pondération serait d'autant plus grande que le ratio de l'espérance de vie standard et de l'espérance de vie actuelle serait grand. A titre d'exemple, si l'espérance de vie actuelle était de 20 ans et l'espérance standard de 40 ans, la pondération d'équité serait de 2. Williams montre ainsi que cette démarche entraîne des résultats pour le moins particuliers. Par exemple, au sein d'un même pays, il apparaît que les années de vie gagnées par ceux ayant atteint un âge avancé se voient accordées plus de valeur que les années de vie gagnées par de jeunes adultes. Ou encore, entre pays différents, nous pouvons noter que les personnes âgées dans les pays les plus riches se voient accordées plus de poids que de jeunes adultes dans les pays les plus pauvres. Le fond d'équité dont se prévaut le DALY a du mal à se justifier face à ce constat.

Enfin, les espérances de vie standardisées se caractérisent par le fait qu'elles sont plus élevées que celles observées actuellement même dans les pays développés (Anand and Hanson. 1997). Leur utilisation pour mesurer le coût sanitaire ou lors d'analyses coût-efficacité sous-entend que les interventions de santé peuvent à elles seules permettre d'amener l'espérance de vie à ces standards, pourtant très élevés. Ceci est bien évidemment utopique car en réalité, de nombreuses conditions devraient être modifiées pour atteindre ces niveaux. Ceci nécessiterait le recours à des interventions d'ordre socio-économique telles que l'augmentation des revenus, de l'éducation des femmes, l'amélioration de l'approvisionnement en eau et des conditions sanitaires, l'amélioration de la sécurité du lieu de travail ou encore la réduction des accidents et de la violence. Les auteurs concluent donc que le coût mesuré par le DALY en utilisant ces valeurs d'espérance de vie ne correspond pas seulement à un coût sanitaire mais qu'il inclut également une composante liée au sous-développement.

## L'utilisation d'une espérance de vie différenciée entre les hommes et les femmes fait débat

Certains avancent le fait que sur fond d'équité familiale la mort d'un homme à 40 ans devrait représenter la même durée de vie perdue qu'une femme de 40 ans, d'autres rétorquent qu'il existe certainement une différence biologique qu'il convient donc de prendre en compte (Murray. 1994). La différence homme/femme de 2,5 ans utilisée apparaît comme étant considérablement réduite par rapport à celle observée en réalité dans les pays à faible taux de mortalité (Anand and Hanson. 1997). A titre d'exemple, cette différence est de 6 ans au Japon. Cette valeur de 2,5 ans est censée représenter la différence biologique existant entre le potentiel de survie des hommes et des femmes. Il s'agit là d'un choix arbitraire qui n'est pas sans conséquences sur l'estimation du coût sanitaire des femmes relativement à celui des hommes. En effet, plus l'écart entre l'espérance de vie des hommes et des femmes se restreint, plus leur contribution relative au coût sanitaire tend à se rapprocher. S'il apparaissait que le véritable écart biologique était plus élevé que 2,5 ans, les calculs entrepris sous-estimeraient l'écart de coût entre hommes et femmes.

### 2.2.2. Pondération liée à l'âge

#### 2.2.2.1. Description du paramètre

Modèle : *intervient dans la détermination des YLL et des YLD*  
Fonction : *accorder des poids différents au temps vécu à différents âges*  
Moyen : *utilisation d'une fonction de pondération*

Ce paramètre permet de prendre en compte le fait que dans les sociétés l'importance des rôles sociaux occupés évolue avec l'âge (Murray. 1994). Ainsi, les enfants et les personnes âgées reposent plus sur le reste de la société d'un point de vue physique, émotionnel et financier. Bien qu'il existe assez peu de travaux mesurant les préférences individuelles pour les pondérations en fonction de l'âge, il semble ressortir que le temps vécu à un âge moyen devrait se voir accorder plus de poids que les extrêmes. En revanche, aucun consensus n'existe sur les valeurs de pondération qu'il conviendrait d'utiliser. Le choix posé entre l'établissement d'un jeu de pondérations discrètes pour chaque âge ou la définition d'une fonction mathématique continue a finalement vu la sélection de cette dernière méthode pour des raisons pratiques. Cette fonction est de la forme :

$$Cxe^{-bx}$$

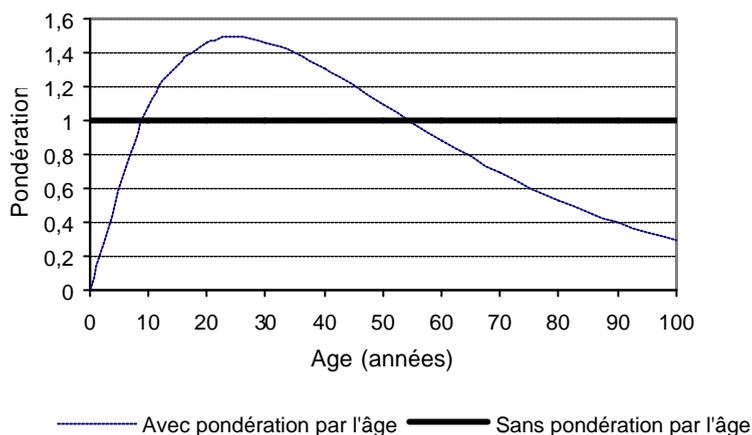
*x* : âge de l'individu

*b* : paramètre de pondération par l'âge

*C* : constante de correction de pondération par l'âge

Seul un intervalle étroit de valeurs de  $\beta$  compris entre 0,03 et 0,05 conduit à une structure raisonnable de la pondération, c'est à dire privilégiant les individus d'âge moyen. Ceci a conduit au choix d'une valeur de 0,04. Pour cette valeur de  $\beta$ , la constante C prend une valeur de 0,16243. La figure 3 illustre la fonction de pondération retenue.

Figure 3 : Fonction de pondération en fonction de l'âge (Murray. 1994).



La fonction permet d'accorder une pondération supérieure à l'unité pour les années comprises entre 9 et 54 ans et inférieure à l'unité pour les années n'appartenant pas à cet intervalle.

#### 2.2.2.2. Analyse critique du paramètre

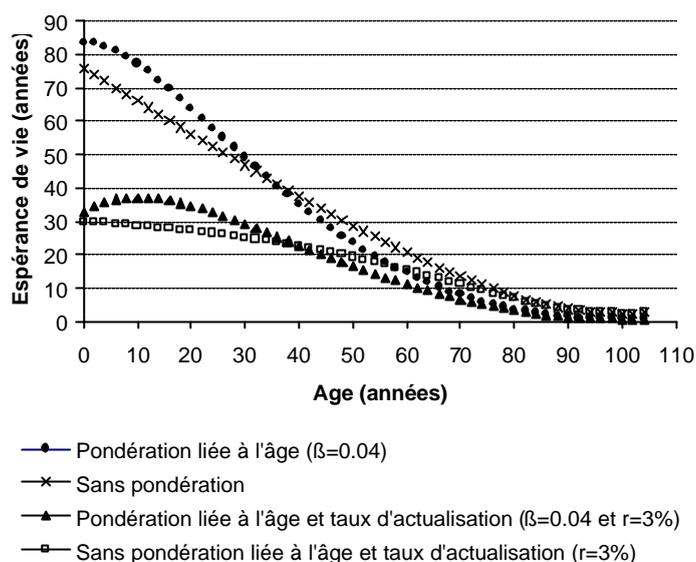
##### Une valorisation différente du temps vécu à différents âges est-elle acceptable ?

Les arguments de différenciation de la valeur du temps en fonction des rôles sociaux avancés par les concepteurs du DALY ne font pas l'unanimité (Anand and Hanson. 1997). Ainsi, il apparaît que d'après la construction des DALY, une année vécue à l'âge de 2 ans compte pour seulement 20% d'une année vécue à 25 ans où la fonction de pondération en fonction de l'âge est à son maximum. Dans le même temps, les années vécues à 70 ans comptent pour 46% du maximum (Anand and Hanson. 1997). La justification de la pondération donnée par Murray ne justifie pas ces écarts aux yeux de certains. Par ailleurs, s'il doit être tenu compte de l'âge pour déterminer la valeur sociale du temps, d'autres paramètres devraient alors être utilisés. La pondération devrait introduire des différences entre les groupes professionnels rencontrés dans la population en accordant par exemple plus d'importance aux médecins et aux infirmières (Anand and Hanson. 1997). Le temps des personnes ayant une plus grande capacité à contribuer, au travers des impôts notamment, à augmenter l'importance du budget de la santé devrait également se voir attribuer une pondération favorable. Enfin, compte tenu de ces considérations complexes et difficiles à dénouer, certains avancent l'idée que les estimations en DALY devraient être réalisées sans pondération en fonction de l'âge dans un simple souci de compréhensibilité de l'indicateur (Williams. 1999).

##### La méthode de pondération utilisée conduit-elle au résultat voulu ?

La fonction poids de l'âge actuellement utilisée dans le DALY doit permettre de mieux valoriser les individus d'âge moyen. Une étude menée en 1996 aborde deux aspects de cette pondération (Barendregt, et al. 1996). En s'intéressant aux années de vie perdues du fait d'un décès prématuré, les auteurs ont appliqué une fonction de pondération à l'espérance de vie par âge. Les conclusions de l'étude montrent d'une part un impact relativement faible de la pondération sur l'âge sur les espérances de vie calculées. D'autre part, il apparaît que la tranche d'âge qui présente le poids le plus important n'est pas celle comprise entre 9 et 54 ans mais celle comprise entre 0 et 27 ans (et 0 à 38 ans dans le cas où on utilise le taux d'actualisation). Ces résultats sont illustrés par la figure 4, qui reprend la même démarche mais avec les valeurs d'espérance de vie pour les hommes français.

Figure 4 : Espérance de vie à chaque âge en fonction de différents paramètres utilisés pour l'estimation du DALY (Données, (Beumel, et al. 2004).

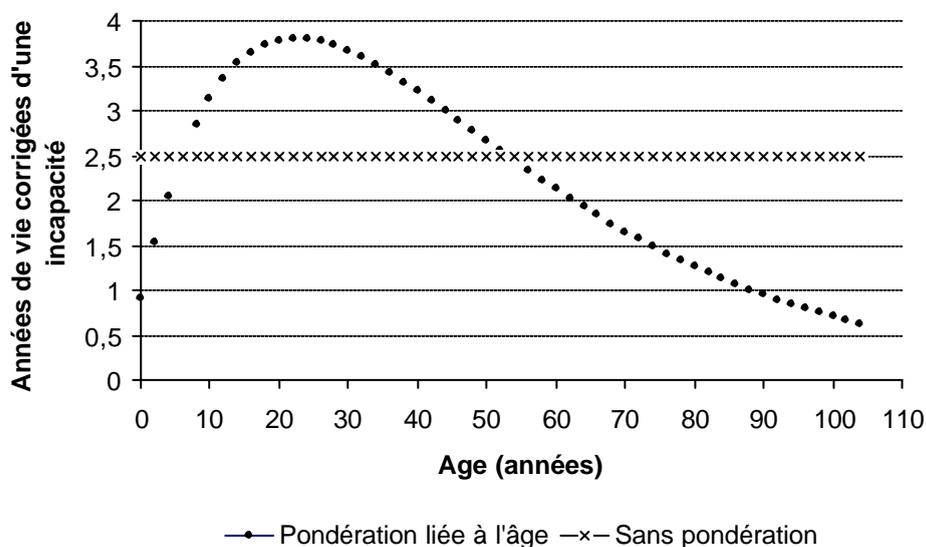


Les équations relatives à la figure 4 sont détaillées en annexe IV.

Les résultats attendus sont donc différents de ceux escomptés ce qui a relativement peu d'importance vu le faible poids de la fonction de pondération liée à l'âge sur l'espérance de vie par âge comme le montre la figure 4.

En réponse à cette étude, les concepteurs du DALY s'accordent sur le fait que l'interaction de la durée de vie perdue, de la pondération par l'âge et de l'utilisation d'un taux d'actualisation conduit à une maximisation des années de vie perdues pour un décès se produisant durant l'adolescence (Murray and Lopez. 1996). Mais pour eux cette conclusion ne s'applique pas aux années vécues corrigées d'une incapacité. En effet, comme l'illustre la figure 5, l'estimation de ces dernières pour une incapacité d'une durée 5 ans et avec un coefficient de sévérité de 0,5 avec et sans pondération en fonction de l'âge montre clairement une hausse de l'importance de la prise en compte de l'incapacité entre 7 et 52 ans dès lors que l'on a recours à la pondération en fonction l'âge.

Figure 5 : Années de vie corrigées d'une incapacité en fonction de l'âge d'apparition, pour une incapacité d'une durée de 5 ans et de coefficient de sévérité 0,5.



Les équations la figure 5 sont détaillées en annexe IV.

Trois conclusions peuvent dès lors être dégagées (Murray and Lopez. 1996) :

- une pondération par l'âge avec un taux d'actualisation de 3% a pour effet d'augmenter l'importance du nombre d'années de vie perdues pour les décès survenant entre 0 et 38 ans avec un pic à l'adolescence,
- l'effet de la pondération en fonction de l'âge pour les incapacités de longue durée sera équivalent à celui produit par un décès. En revanche, pour les incapacités de durée plus faible, c'est à dire inférieures à 10 ans, la pondération a pour effet d'augmenter l'importance des années de vie vécues corrigées d'une incapacité entre 7 et 52 ans,
- les conditions les plus affectées par la pondération par l'âge sont les désordres neuropsychiatriques car ils ont une durée relativement restreinte et se concentrent chez les populations adultes.

### 2.2.3. Coefficients de sévérité

#### 2.2.3.1. Description du paramètre

Modèle : *intervient dans la détermination des YLD*

Fonction : *pondérer le temps durant lequel un individu est frappé d'une incapacité en fonction de la sévérité de celle-ci*

Moyen : *utilisation d'un coefficient de sévérité*

Les coefficients de sévérité peuvent prendre des valeurs allant de 0 (parfait état de santé) à 1 (décès) en fonction de la gravité de l'incapacité ou de l'affection à laquelle ils sont associés (Murray and Lopez. 1996).

La détermination des coefficients de sévérité est basée sur une méthode appelée PTO pour person trade-off. Compte tenu de la complexité de la méthode, il ne nous est pas possible de l'expliquer ici en détail. Une description complète est néanmoins présentée en annexe V.

Notons que si le choix de décrire dans le détail la méthode PTO a été fait ici, c'est parce qu'il s'agit de la méthode retenue par les concepteurs du DALY dans le cadre de l'étude sur la charge globale de morbidité. D'autres méthodes existent pour définir des coefficients de sévérité. Nous pouvons citer par exemple la méthode du Time Trade-Off (TTO) ou encore la méthode du Visual Analogue Scale (VAS). Ces méthodes sont présentées en annexe VI.

La détermination des coefficients de sévérité est réalisée par un groupe d'experts (Murray and Acharya. 1997). Il s'agit le plus souvent d'experts médicaux. Ce choix s'expliquant en raison de leurs connaissances dans le domaine médical, utiles dans le processus de détermination des coefficients de sévérité.

La méthode PTO telle quelle est utilisée dans le DALY, comprend deux grandes étapes.

Etape 1 : *Détermination des coefficients de sévérité pour les 22 états de santé de référence*

Elle a pour objectif la détermination de coefficients de sévérité pour 22 états de santé pris comme référence (Murray and Acharya. 1997). Ceux-ci ont été choisis de manière à ce qu'ils soient représentatifs des différentes dimensions de l'état de santé, c'est à dire physique, mentale, sociale ainsi que de la souffrance. Les états de santé pris en référence sont par exemple : la cécité, la démence, le vitiligo du visage ou encore la polyarthrite. L'ensemble de ces états est décrit en annexe VII.

La détermination de la valeur des coefficients de sévérité pour ces états repose sur deux éléments clés :

- un questionnaire comprenant deux questions pour chacun des états de référence est utilisé. Les réponses données par les experts à ces deux questions permettent le calcul d'un coefficient de sévérité pour chacun des états de référence.

- la réalisation de plusieurs cycles comprenant une phase de consultation des experts puis de mise en commun des résultats. L'objectif étant ici d'amener les experts à produire un résultat, à l'analyser, notamment au regard des résultats du groupe, et enfin à faire évoluer leur position.

A l'issue de cette étape, une liste associant chacun des 22 états de santé de référence à un coefficient de sévérité est disponible.

*Etape 2 : Détermination des coefficients de sévérité pour les autres états de santé*

Il s'agit ici de permettre la détermination rapide des coefficients de sévérité pour les nombreux états de santé n'appartenant pas à la liste des 22 états de référence.

Pour ce faire, l'échelle allant du parfait état de santé (coefficient de sévérité égal à 0) à la mort (coefficient de sévérité égal à 1) a été divisée arbitrairement en 7 classes de sévérité (Murray and Lopez. 1996). Comme le montre le tableau 4, ces classes sont exclusivement définies par les valeurs de coefficients de sévérité qui les bornent et 2 à 3 états de santé de référence. Elles ne sont décrites par aucune définition.

Tableau 4 : Classes de sévérité (Murray and Lopez. 1996)

Classe de sévérité	Coefficient de sévérité	Conditions de référence
1	0.00-0.02	Vitiligo sur le visage
2	0.02-0.12	Diarrhée aqueuse, mal de gorge sévère, anémie sévère.
3	0.12-0.24	Fracture du radius dans un plâtre rigide, infertilité, troubles de l'érection, polyarthrite, angine.
4	0.24-0.36	Amputation sous le genou, surdité.
5	0.36-0.50	Fistule recto-vaginale, retard mental léger, trisomie.
6	0.50-0.70	Dépression unipolaire majeure, cécité, paraplégie.
7	0.70-1.00	Psychose active, démence, migraine sévère, tétraplégie.

Pour la détermination des coefficients de sévérité pour les maladies et incapacités n'appartenant pas à liste des 22 états de référence, les experts sont invités à placer chacun des états de santé considérés au sein d'une des 7 classes de sévérité préalablement définies. Le processus utilisé est de type délibératif : après un choix individuel de distribution réalisé en privé, chaque participant partage et discute ses résultats avant d'opérer une modification de sa distribution basée sur les discussions. Les distributions des états de santé sur les 7 classes de sévérité sont ensuite converties en une valeur unique de coefficient de sévérité en multipliant le pourcentage dans chaque classe par le centre de classe. Un exemple de calcul d'un coefficient de sévérité est présenté en annexe V.

### 2.2.3.2. Analyse critique du paramètre

#### La méthode de détermination des coefficients de sévérité PTO pose des problèmes d'ordre éthique

La première question de la première étape du PTO considère que le temps de vie des personnes présentant une incapacité est de moindre valeur par rapport aux personnes en parfaite santé (voir annexe V). En effet, elle sous-entend que les personnes présentant une incapacité comme le vitiligo ou une cécité peuvent moins prétendre aux ressources de santé que les personnes en bonne santé. Des questions d'ordre éthique relative à la classification d'êtres humains en fonction de leurs capacités fonctionnelles sont ici soulevées. Ces considérations sont en contradiction avec la Déclaration des Droits de l'Homme et d'égalité d'accès aux soins (Arnesen and Nord. 1999). Certains soulignent le fait que de refuser de répondre implique de ne pas accorder de sévérité à la maladie. De ce fait, en l'absence d'alternative, les participants sont conduits à adopter une position discriminatoire à l'égard des personnes présentant une incapacité et à produire une valeur ne correspondant pas à une préférence mais à un compromis forcé.

#### La validité des coefficients de sévérité obtenus est contestée

Il est reproché au processus de détermination une mauvaise prise en compte les conditions sociales, culturelles et environnementales des individus (Reidpath, et al. 2003). En effet, les seuls facteurs sociaux explicitement introduits à ce jour sont l'âge et le sexe de l'individu. Ceci ne va pas sans poser certains problèmes. La cécité dans un pays développé a ainsi le même coefficient de sévérité que dans un pays en développement en dépit du fait que les conditions de vie et de prise en charge dans le pays développé rendent le handicap moins sévère. Les pertes de fonctionnalité des individus dépendent en effet aussi des facteurs qui affectent leur aptitude à surmonter leur incapacité tels que les revenus ou les services locaux (Anand and Hanson. 1997). Il apparaît donc clairement que le système de détermination des coefficients de sévérité ne permet pas de prendre en compte les variations internationales de conditions sociales qui contribuent pourtant au niveau de sévérité des incapacités. Il en résulte une sous-estimation du coût sanitaire dans les populations défavorisées et une surestimation dans les populations favorisées. Les défenseurs de la forme actuelle de détermination des coefficients de sévérité rétorquent que la fixité du contexte de détermination de ces coefficients est le seul moyen permettant de garantir la comparabilité des valeurs de DALY à travers l'espace et le temps et de conserver l'esprit égalitaire voulu par les concepteurs de cet indicateur.

#### La détermination des coefficients de sévérité repose sur le seul avis des experts

Il convient ainsi de souligner que la charge de jugement placée sur les experts réalisant la détermination des coefficients de sévérité apparaît comme étant particulièrement lourde (Williams. 1999). Il s'agit en effet pour eux de connaître pour chacune des conditions (c'est à dire plusieurs centaines) à la fois la durée des séquelles dans un sens descriptif et la valeur que la population générale attacherait à de telles incapacités en fonction de leur durée. Ils doivent également connaître les différences entre les formes traitées et non traitées des incapacités. Il s'agit donc d'un processus complexe dont le bon déroulement ne va pas certainement sans poser de problèmes et où les sources d'erreur sont nombreuses.

De plus, il convient de noter que les groupes étaient pour l'essentiel constitués d'experts médicaux, ceci pour des raisons pratiques. Or, les incapacités doivent être estimées dans trois domaines différents : physique, psychologique et social (Prüss and Havelaar. 2001). Il n'est pas dit que la composition habituelle des panels puisse permettre une pleine appréciation des différentes dimensions des incapacités. La prise en compte des trois niveaux de point de vue (médical, population générale et patients) devrait être envisagée. C'est d'ailleurs, le point de vue d'autres experts notamment pour que l'évaluation de la sévérité soit effectuée selon un principe démocratique et en intégrant le point de vue de la

population concernée (Fryback. 2006; Klint Jensen. 2006; Krupnick. 2006). Ceci permettrait aux décideurs d'avoir une vision plus fiable du point de vue de chacun et d'éviter d'avoir à prendre leurs décisions sur la seule base des avis d'experts.

### Le phénomène d'adaptation n'est pas pris en compte

Le problème d'adaptation vient du fait qu'un coefficient de sévérité lié à une maladie ou à un handicap peut évoluer en fonction de l'adaptation de l'individu à son nouvel état et de la perception qu'il en a (Murray and Acharya. 1997). A titre d'exemple, prenons le cas d'un individu victime d'une section de la moelle épinière à l'âge de 25 ans. Juste après cet événement, le coefficient de sévérité affecté par cet individu à son handicap serait certainement proche de 1. Par la suite ce coefficient diminuera jusqu'à atteindre une valeur seuil, fonction de l'adaptation de l'individu à son état. Ce phénomène, pour être pris en compte, pourrait ainsi conduire à l'utilisation de coefficients de sévérité de pré-adaptation et adapté, ce qui n'est pas actuellement le cas pour les DALY. Toutefois en pratique la question n'est pas si simple. En effet, ce phénomène d'adaptation peut avoir des conséquences importantes en termes d'allocation des ressources. Si nous continuons avec l'exemple de la paraplégie, l'utilisation d'un coefficient de pré-adaptation, a priori plus élevé, fera apparaître la prévention et la réhabilitation plus attractives en termes de coût-efficacité, mais l'extension de vie pour les individus atteints de paraplégie apparaîtra comme ayant un coût-efficacité moindre. L'utilisation de coefficients adaptés, donc plus faibles, fera en revanche apparaître la prévention et la réhabilitation moins attractives en termes de coût-efficacité mais rendra l'extension de vie plus attractive. Ainsi, quand bien même des coefficients de pré-adaptation et d'adaptation seraient disponibles, encore faudrait-il savoir lequel utiliser et pour quelles conditions.

### La question de la co-morbidité n'est pas réglée

La co-morbidité concerne des individus présentant plusieurs pathologies (Anand and Hanson. 1997). Certains ont ainsi suggéré une correction des coefficients de sévérité en cas de co-morbidité de telle sorte que le coefficient pour une combinaison d'incapacités soit inférieur à la somme des coefficients de sévérités pris séparément (Murray and Acharya. 1997). Les concepteurs du DALY, s'opposent à cette proposition en soulignant le fait que la prévalence des co-morbidités est plus forte dans les sociétés pauvres. Il n'en demeure pas moins que le problème de la survenue de plusieurs pathologies à la fois chez un même individu reste posé tant il est vrai qu'il est difficile de prendre cet état de fait en compte dans l'indicateur tel qu'il est formulé (Sayers and Fliedner. 1997). Il y a là un problème évident de lien de l'indicateur par rapport à la réalité.

### La généralisation des coefficients de sévérité pose problème

Une étude publiée en 2003 porte sur la comparaison de coefficients de sévérité obtenus dans différents pays d'Europe de l'Ouest au moyen de diverses méthodes (Visual analogue scale, Time trade-off technique et PTO). Elle montre que bien qu'il s'agisse d'une région relativement homogène et en bonne santé, la cohérence des coefficients obtenus dans les différents pays était insuffisante en ce qui concerne la méthode PTO (Schwarzinger, et al. 2003). Dès lors se pose la question de la généralisation des coefficients obtenus lors de l'étude sur la charge globale de morbidité, bien que le protocole utilisé ici diffère quelque peu. Ainsi, il serait peut-être nécessaire d'envisager l'établissement d'un jeu de données nationales mieux à même de retranscrire la réalité de chaque pays en fonction de sa situation sociale, économique et sanitaire.

## 2.2.4. Préférence temporelle

### 2.2.4.1. Description du paramètre

Modèle : *intervient dans la détermination des YLL et des YLD*  
Fonction : *tenir compte de la notion économique de préférence temporelle*  
Moyen : *incorporation d'un taux d'actualisation dans le modèle*

La notion économique d'actualisation de préférence temporelle repose sur le fait que tant les individus que la société tendent à préférer des avantages immédiats à des avantages différés (Murray. 1994). L'existence de la préférence temporelle peut affecter les choix lorsque les coûts et les bénéfices ne coïncident pas dans le temps : nous préférons, toutes choses égales par ailleurs, une situation où les bénéfices arrivent en premier et les coûts dans un second temps, plutôt que le contraire (Robine, et al. 2003). Le taux d'escompte d'un point de vue économique strict, peut aussi être vu comme le taux d'intérêt d'un placement financier. Dans la formule du DALY, un taux d'actualisation est donc appliqué afin de tenir compte de cette préférence temporelle à la fois dans la détermination du nombre d'années de vie perdues du fait d'un décès prématuré et du nombre d'années vécue avec une incapacité. La valeur du taux d'actualisation est de 0% si il n'y a pas de préférence temporelle, 3% et 5% sont les valeurs les plus utilisées et 10% exprime une forte préférence temporelle. La valeur habituellement utilisée pour le calcul du DALY est de 3% (Anand and Hanson. 1997). Cette valeur est associée à l'idée du placement financier (assurances vie) dans l'attente de la dépense qui est différée. Nous pouvons toutefois noter que la préférence temporelle n'est pas toujours intégrée à la détermination du DALY.

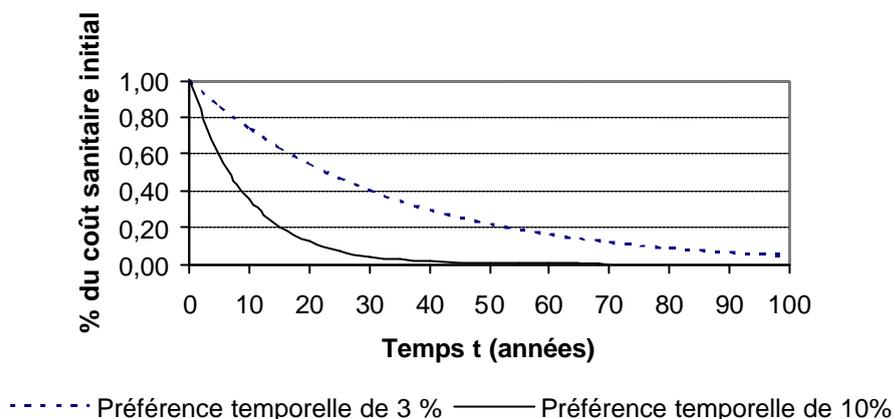
### 2.2.4.2. Analyse critique du paramètre

#### *Une utilisation discutée compte tenu de l'impact du taux d'escompte sur la valeur du coût sanitaire*

Dans le calcul du DALY incluant un taux d'escompte, les années de vie future sont moins valorisées que les années présentes (Anand and Hanson. 1997). Le taux d'actualisation recommandé de 3% implique par exemple qu'une vie sauvée aujourd'hui vaut 5 vies sauvées dans 55 ans. Supposons qu'une personne tombe malade aujourd'hui et qu'une autre identique en tous points tombe malade d'exactly la même manière l'année d'après. Alors, le recours au taux d'actualisation conduit à conclure que le coût sanitaire de la même maladie est inférieur dans le second cas. L'un des arguments que les concepteurs du DALY avancent à la faveur du taux d'actualisation est la prise en compte de la possibilité que le monde puisse disparaître. Il faut alors noter qu'un taux d'actualisation de 3% implique une probabilité de 50 % que le monde disparaisse dans 23,4 ans, ce qui peut apparaître comme une vision quelque peu pessimiste...

Par ailleurs, la notion de préférence temporelle repose sur deux concepts centraux : le temps et le choix (Robine, et al. 2003). Pour pouvoir être appliqué au DALY le concept de temps nécessite l'adoption d'une perspective de cohorte. Cette approche semble assez incompatible avec la vocation d'indicateur d'état de santé actuel de la population puisqu'elle ferait du DALY un indicateur d'état actuel de santé appliqué au cas particulier d'une cohorte de naissance. La notion de choix n'a quant à elle pas lieu d'être dans la mesure où la plupart des applications du DALY n'induisent pas de choix hormis les analyses coût-efficacité. L'utilisation d'un taux d'actualisation a ainsi du mal à se justifier alors même que son usage est loin d'être anodin. Prenons ainsi l'exemple d'une cohorte sur une durée d'environ 100 ans. Comme le montre la figure 6, l'utilisation d'un taux à 3% fait plus que de diviser par deux le coût sanitaire d'une maladie survenant 25 ans plus tard et 75 ans après il n'est plus que de 10%.

Figure 6 : Evolution du % du coût sanitaire initial lié à la morbidité en fonction du temps pour différentes valeurs de taux d'actualisation.



L'utilisation du taux d'escompte peut dépendre du contexte de la question posée et notamment si celle-ci concerne de la Banque Mondiale, qui place les ressources financières non utilisées, ou un décideur de santé qui ne provisionne pas à l'avance les dépenses de santé.

#### Le choix de la valeur du taux est arbitraire

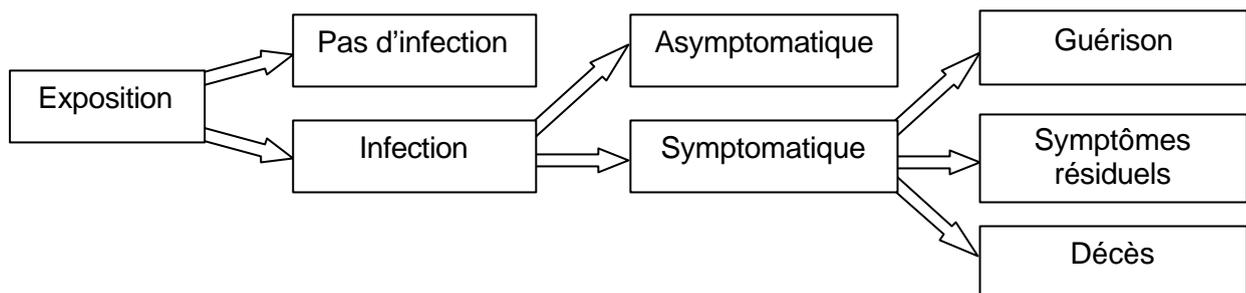
Le choix de la valeur à utiliser a fait l'objet de nombreux débats chez les économistes, mais les discussions n'ont pas abouti (Robine, et al. 2003). Aussi, le choix de la valeur du taux d'actualisation reste arbitraire. Comme nous l'avons vu, la valeur habituellement utilisée pour le calcul du DALY est de 3%, ce qui peut correspondre au taux d'intérêt d'un placement financier. Un taux d'actualisation relativement faible tel qu'il est utilisé dans l'étude sur la charge globale de morbidité signifie que la génération actuelle n'est que faiblement disposée à faire des sacrifices présents pour des gains futurs, alors que un taux d'actualisation élevé (10%) implique un sens très fort de l'urgence pour recueillir les bénéfices du système de santé (Williams. 1999). D'une manière générale, nous pouvons noter que les pays riches pourraient avoir des taux d'actualisation relativement bas alors que les pays pauvres devraient avoir des taux hauts, car si les générations actuelles ne survivent pas, il n'y aura pas de générations futures. Dès lors se pose la question de savoir s'il faut appliquer des taux d'actualisation différents selon les pays en fonction des conditions locales ou s'il est préférable de conserver un taux identique quel que soit le pays considéré. Le fait d'appliquer un taux différent selon le pays permettrait certes de conserver la comparabilité pour un même pays dans le temps mais empêcherait la comparabilité entre pays. Le choix d'un taux identique permettrait en revanche à l'indicateur de gagner en comparabilité.

#### **2.2.5. Estimation du nombre de personnes atteintes et des troubles cliniques associés à l'agent infectieux**

Afin de procéder à l'estimation des DALY, des données relatives au nombre de personnes touchées sont tout d'abord nécessaires. Elles interviennent à la fois dans la détermination des deux composantes du DALY. Trois niveaux d'information sont à renseigner dans la mesure du possible (Havelaar and Melse. 2003) :

- le nombre de personnes qui ont été **exposées** à l'agent.
- le nombre de personnes **infectées**.
- le nombre de personnes **symptomatiques** et **asymptomatiques**.

Figure 7 : Arbre de transition d'une maladie infectieuse (d'après (Havelaar and Melse. 2003))



Il est nécessaire de connaître les probabilités de transition entre les différents blocs représentés dans la figure 7. Ces chiffres peuvent être obtenus soit par l'intermédiaire de registres médicaux, d'études épidémiologiques soit estimés par exemple en se basant sur des relations dose-réponse.

#### Données relatives au calcul des années de vie perdues du fait d'un décès prématuré

Il est tout d'abord nécessaire de connaître le taux de mortalité associé à l'agent infectieux considéré.

Par ailleurs, il faut disposer de données relatives à l'espérance de vie. Si l'espérance de vie standard telle qu'elle a été définie auparavant dans cette étude est choisie, la disponibilité des valeurs ne pose alors pas de problème puisque des tables de référence sont disponibles dans la littérature. Mais d'autres choix peuvent être faits comme nous l'avons vu dans la partie sur l'espérance de vie. Il est ainsi également possible d'utiliser l'espérance de vie locale à chaque âge. L'obtention de données, par exemple nationales, est alors nécessaire. Celles-ci peuvent être obtenues en France auprès de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques).

#### Données relatives au calcul des années de vie corrigées d'une incapacité

L'obtention de données relatives à la morbidité provoquée par un agent donné est ici nécessaire. Il s'agit tout d'abord d'identifier l'ensemble des troubles que cet agent est susceptible de provoquer chez les individus. Les données peuvent provenir de la consultation d'experts, des hôpitaux ou encore d'enquêtes épidémiologiques (Havelaar and Melse. 2003).

Puis vient la détermination de la durée associée à chacun des troubles associés à l'agent considéré. Les données peuvent avoir la même origine que celles sur la morbidité.

Enfin, il est nécessaire d'identifier et de sélectionner les coefficients de sévérité correspondant à chacun des troubles (Havelaar, et al. 2004). Ces données sont disponibles dans des études telles que l'étude sur la charge globale de morbidité. Il est également possible d'envisager de définir des valeurs propres au pays concerné.

### **2.3. Analyse critique du coût sanitaire exprimé en DALY**

Dans cette partie, nous nous sommes attachés à rassembler les diverses critiques et commentaires formulés à l'encontre du DALY dans sa globalité.

#### **2.3.1. Questions éthiques posées par le DALY**

Diverses questions d'ordre éthique et philosophique sont posées par la détermination et l'utilisation du DALY. Nous aborderons ces deux aspects en nous intéressant successivement aux notions d'éthique, de causalité et d'équité. Il s'agit ici de poser les bases nécessaires à l'analyse du DALY intervenant dans les parties suivantes.

- **L'éthique**

Il s'agit d'une notion relativement difficile à définir notamment de part la confusion qui peut être faite avec la notion de morale. Le dictionnaire le Robert définit la morale comme la science du bien et du mal qui soumet la conduite de l'homme à des règles en vue du bien. L'éthique peut alors être considérée comme l'art de diriger la conduite selon la morale. Les choix pris dans le cadre de l'élaboration ou de l'utilisation de l'estimation du coût sanitaire en DALY pouvant avoir des conséquences positives ou négatives sur les individus, les questions relatives à l'éthique et soulevées par cet indicateur seront donc nombreuses.

L'éthique déontologique se définit comme « l'éthique qui soutient que certains actes sont moralement obligatoires ou prohibés, sans égard pour leurs conséquences dans le monde » (Canto-Sperber. 1996). L'éthique déontologique s'oppose notamment aux morales conséquentialistes. Celles-ci disent que l'acte juste est celui qui « produira le meilleur résultat général, tel qu'il est jugé à partir d'un point de vue impersonnel qui donne un poids égal aux intérêts de tous » (Scheffler. 1988). Or, l'une des versions les plus familière du conséquentialisme, l'utilitarisme, soulève des questions en lien direct avec l'utilisation du DALY. En effet, l'utilitarisme conduit à choisir tout acte qui augmente l'utilité générale et peut donc amener à réaliser des actes moralement inacceptables. Le sacrifice d'un individu doit ainsi être admis du moment qu'il maximise le bien global, dans une vision analogue aux doctrines téléologiques (« la fin justifie les moyens ») (Canto-Sperber. 1996). Comme nous l'avons déjà vu par ailleurs, l'un des usages de l'estimation du coût sanitaire en DALY consiste à la hiérarchisation des actions de santé publique. Ceci s'inscrit dans une volonté d'utiliser au mieux les ressources disponibles. Cette volonté se rapproche des notions de conséquentialisme et des dérives utilitaristes qui lui sont attachées. L'aspect positif de la vision conséquentialiste (par opposition à l'approche téléologique) est qu'elle s'intéresse aux conséquences de l'action selon une pluralité de critères et implique une notion de responsabilité à long terme.

Un autre aspect de l'éthique concerne le coût sanitaire en DALY. Engelhardt propose de concevoir l'éthique non plus sous la forme de la vie bonne mais davantage comme une façon de résoudre les controverses et autrement que par la force (Engelhardt. 1986). La résolution se fait par un accord. Cette éthique du respect mutuel entre les personnes prend la forme d'une négociation (« consentement éclairé ») mais nul ne peut contraindre autrui au nom du principe de bienfaisance. En médecine cela implique d'aller dans le sens du bien tel qu'il est défini par le patient (Canto-Sperber. 1996).

- **La causalité**

Toute réflexion sur les formes de l'explication de l'action doit passer sur l'explication philosophique sur les raisons et les causes (Canto-Sperber. 1996).

La démonstration du lien de causalité passe une multiplication des arguments (« faisceau de preuves ») en faveur du raisonnement causal. Cette démarche repose sur la vérification du respect d'un certain nombre de critères (postulats de Koch, critères épidémiologiques) (Jenicek and Cléroux. 1982). La démonstration est d'autant plus convaincante que le nombre de critères satisfaits est grand (Thébault. 2001). Il est toutefois impossible de démontrer avec certitude l'existence du lien de causalité (Popper). Une maladie peut être d'origine plurifactorielle. Ceci soulève le problème relatif à la notion de risque attribuable.

En effet, dans le cadre de la démarche DALY, le coût sanitaire est calculé pour un agent donné. Cette estimation se base sur les effets de l'agent considéré sur la population. La question du lien de causalité est donc ici centrale. En effet, si la relation de causalité supposée est erronée, c'est toute la validité de l'indicateur qui est remise en question. Il en va de même pour les politiques de santé publique qui pourraient être décidées sur la base des informations fournies par l'indicateur.

Par ailleurs, la question de la chaîne de causalité se pose également. Elle repose sur le fait que la recherche d'un facteur causal n'est jamais terminée car le lien de causalité est en fait le maillon d'une chaîne infinie. Les causes et les conséquences peuvent aussi être multiples. Afin de permettre la prise de décision il est donc essentiel et nécessaire de se placer dans un cadre logique restrictif bien défini. Ceci justifie le choix opéré de limiter la relation de causalité à un agent pathogène et ses effets sur la santé des populations. Il convient de noter que cette approche restreint l'analyse du problème. Si nous prenons l'exemple d'infections causées par des agents présents dans l'eau, au delà de l'origine sanitaire, les causes sociales (expositions des populations défavorisées), économiques (non possibilité de mettre en place un réseau d'eau potable) et même politiques et sociales (décision de ne pas mettre en place ce réseau) sont occultées.

- **L'équité**

Le mot équité vient du latin *aequitas* ce qui signifie égalité, esprit de justice. Il s'agit, selon une définition de l'Académie Française, d'une disposition de l'esprit visant à accorder à chacun ce qui lui est dû.

Si nous considérons le cas d'une situation équitable, alors une distinction doit être faite entre l'équité horizontale et l'équité verticale (PAHO. 2001). En effet, la première est relative à l'allocation de ressources égales ou équivalentes pour des besoins égaux tandis que la seconde concerne l'allocation de ressources différentes pour des niveaux de besoin différents. La question de l'évaluation des besoins des individus est donc un élément central dans toute tentative d'allocation équitable des ressources. Il apparaît ainsi que la question de la capacité à prendre en compte et à révéler les différences de besoins des populations est un élément essentiel de la dimension équitable d'un indicateur tel que le DALY. Ces aspects interviennent dans différents choix méthodologiques relatifs à l'indicateur et que nous développerons dans les parties suivantes.

### **2.3.2. Critique éthique**

#### *L'estimation du coût sanitaire en DALY ne reflète qu'imparfaitement la réalité*

L'une des critiques formulées à l'encontre du DALY constitue également l'un de ses intérêts. Il s'agit du fait les DALY permettent de combiner au sein d'une valeur unique des données relatives à la morbidité et à la mortalité. Toutefois, il convient de ne pas oublier que ce type de mesure ne peut intégrer qu'un nombre limité de dimensions (Barker and Green. 1996). Ceci limite la pertinence et la représentativité de la valeur obtenue. Ainsi, dans le DALY, le coût sanitaire de la maladie est abordé comme une réduction des fonctions humaines, c'est à dire de la capacité à accomplir certaines tâches de la vie courante (Anand and Hanson. 1997). L'estimation du mauvais état de santé se limite donc à cette restriction de fonction et ne tient pas compte de la souffrance et de la douleur ou de la diminution du bien-être. Il existe bien entendu un lien entre la réduction des fonctions humaines et la diminution du bien-être associé. Mais ceci ne constitue pas la base dans le DALY. Dès lors, il apparaît que la prise de décision basée sur une estimation du coût sanitaire en DALY de part son incapacité à cerner les besoins des populations dans leur globalité peut soulever diverses objections. Tout d'abord d'ordre éthique, en raison du fait que l'on base des décisions pouvant avoir un impact important sur les populations sur des informations imparfaites. Et d'autre part en termes d'équité, puisque nous pouvons nous demander si l'estimation en DALY produit une représentation suffisamment fiable des besoins pour quelle puisse permettre une allocation équitable des ressources.

#### *Certains paramètres du modèle soulèvent des questions d'ordre éthique*

Par ailleurs, l'intégration dans l'évaluation du DALY de paramètres pouvant eux-mêmes faire l'objet de critiques d'ordre éthique doit également ici être soulignée. Ainsi, comme nous l'avons vu, la méthode actuelle de détermination des coefficients de sévérité pose

des problèmes éthiques (voir annexe V). De plus, l'estimation de la sévérité associée à un état de santé ne revient actuellement pas à celui qui subit ou a subit l'incapacité ce peut qui là encore soulever quelques questions. Nous pouvons également noter le fait que l'attribution d'une valeur différente à la vie en fonction de l'âge des individus par l'utilisation de la pondération par l'âge fait également l'objet de critiques d'ordre éthique.

### **2.3.3. Critique économique**

#### *Le DALY présente une approche maladie spécifique*

Les détracteurs estiment en effet que celle-ci n'est ni nécessaire, ni désirable (Robine, et al. 2003). Il faudrait lui préférer une approche intervention spécifique, c'est à dire qui permette de comparer les bénéfices marginaux d'interventions alternatives. Ce type d'approche ne prendrait par exemple en compte que les estimations des coûts liés aux soins médicaux. La connaissance de la contribution des différentes maladies au coût sanitaire n'est pas nécessaire. Dès lors, essayer de l'estimer revient à détourner des ressources financières rares qui pourraient être mieux utilisées autrement. Les défenseurs du DALY rétorquent que sans une compréhension des causes de mortalité et de morbidité la recherche de politiques optimales serait aveugle et que l'optimisation des choix s'avèrerait difficile.

#### *Le DALY tend à favoriser ceux qui peuvent le plus bénéficier*

L'approche DALY intervient notamment dans le domaine de l'allocation de ressources rares, les ressources financières (Barker and Green. 1996). Le but est de cibler une utilisation des ressources permettant de maximiser les résultats. Ceci conduit à aider ceux qui peuvent le plus bénéficier au détriment de ceux qui sont le plus dans le besoin.

### **2.3.4. Critique sociologique**

#### *Le DALY focalise la prise de décision vers des mesures de santé publique au détriment de mesures socioéconomiques*

Il est reproché au DALY de tendre à focaliser les prises de décision sur les facteurs de risque en négligeant parfois leurs origines psychosociales (physique, psychosociales et économiques). Cette approche exclue d'emblée l'option de mesures socioéconomiques qui pourraient être plus efficaces que des mesures de santé publique explicites (Sayers and Fliedner. 1997). Ainsi, alors même que la prise en compte de perceptions psychologique et culturelle influence l'acceptation des soins, l'établissement de priorités dans les politiques de santé ou dans le système de recherche en santé ne peut être dérivée de formules mathématiques telles que celle présidant à la détermination des DALY. En effet, celles-ci ne prennent pas en compte ces dimensions et ne permettent donc pas aux responsables d'avoir toutes les données nécessaires à la prise de décision.

#### *Le DALY ne tient pas compte de la charge supportée par la société*

Le DALY tend à mesurer le coût sanitaire dans une perception étroite (Anand and Hanson. 1997). En effet, le coût sanitaire mesuré ne tient pas compte de la charge supportée par la famille, les amis et la société. En fait, seul l'utilisation d'une pondération en fonction de l'âge semble réellement essayer de prendre en compte la charge de santé indirecte de la maladie.

### 2.3.5. Critique scientifique

#### Certains choix concernant les paramètres manquent d'objectivité

Le choix de variables telles que le taux d'actualisation ou encore la pondération en fonction de l'âge sont liées à des jugements de valeur et peuvent manquer d'objectivité (Barker and Green. 1996). Les travaux relatifs au DALY et ayant notamment conduit à la fixation de ces valeurs ont été menés par des groupes d'experts indépendants, dont nous ne savons pas comment ils ont été choisis et dont nous pouvons seulement supposer qu'ils sont représentatifs des différentes régions du monde.

#### Les données permettant le calcul du DALY peuvent manquer de fiabilité

Des problèmes liés à l'origine et à la fiabilité des données sont également à prendre en considération dans l'estimation des DALY. En effet, se pose le problème du grand nombre de données épidémiologiques nécessaires. Le plus souvent, le manque de données conduit à recourir aux avis d'experts et l'estimation de différents paramètres dont les résultats ne sont pas toujours fiables (Robine, et al. 2003).

#### L'indicateur n'a pas été correctement validé

Enfin, la validation d'un indicateur inclut le fait de montrer que son comportement en réponse à une erreur randomisée et à un biais systématique dans les données brutes est prévisible parce que de telles erreurs et biais sont inévitables en pratique (Sayers and Fliedner. 1997). Or ceci n'a pas été réalisé pour le DALY. En raison de la complexité de sa formulation l'effet de l'erreur dans les données brutes n'apparaît pas intuitivement. Des simulations permettent d'illustrer le problème. Prenons l'exemple de la somme de vie vécue avec une incapacité pondérée par l'âge. Comme le montre le tableau 5, une variabilité de 1% dans les données relatives à l'âge pour un individu souffrant d'une incapacité continue de l'âge de 30 à 70 ans générera une variabilité d'environ 1% dans la somme pondérée par l'âge.

Tableau 5 : exemple n°1 de l'effet de la variabilité des données

Age	YLD estimé *	Variabilité
29,7 ans	16,84	0,97 %
30,3 ans	16,68	

\*  $\beta = 0.04$  ;  $r = 3\%$  ;  $D = 40$  ans

Pour un individu souffrant d'une incapacité à l'âge de 60 ans et jusqu'à son décès la variabilité des variables d'entrée de 1% est multipliée par facteur de 6,7 soit 6,7%, comme le montre le tableau.

Tableau 6 : exemple n°2 de l'effet de la variabilité des données

Age	Durée	YLD estimé *	Variabilité
59,4	20,6	6,79	6,48 %
60,6	19,4	6,37	

\*  $\beta = 0.04$  ;  $r = 3\%$

Des résultats assez similaires apparaissent si l'on s'intéresse aux biais systématiques. Les détracteurs du DALY estiment que des clarifications claires devraient être apportées en la matière avant de promouvoir son utilisation.

## 2.4. Comparaison avec d'autres indicateurs

Deux grandes catégories d'indicateurs peuvent être identifiées.

La première concerne des indicateurs d'ordre qualitatif tels que ceux dont nous avons fait mention dans la partie contexte.

La seconde comprend des critères d'ordre quantitatif. Les plus élémentaires d'entre eux sont les données relatives et à la morbidité et la mortalité. Comme nous l'avons vu, le DALY se distingue de ces derniers par sa capacité à intégrer au sein d'une métrique unique plusieurs types de données. Il n'est toutefois pas le seul indicateur à présenter ces caractéristiques. Aussi, nous avons fait le choix de nous intéresser ici à deux autres indicateurs couramment utilisés : le QALY et le WTP (Hofstetter and Hammit. 2001). Avant d'essayer d'effectuer une comparaison avec le DALY, il est nécessaire d'apporter au préalable quelques éléments de définition et de méthodologie concernant les QALY et les WTP.

### Les QALY (Quality Adjusted Life Years) :

Ils mesurent la valeur d'un profil de santé en terme de durée d'un profil de santé exempt de tout ennui de santé (Hammit. 2002). Les QALY sont mesurées en utilisant la formule suivante :

$$QALY = \sum_{i=1}^M q_i T_i$$

$M_i$  : période caractérisée par un état de santé donné,

$t_i$  : durée de la période,

$q_i$  : poids relatif à la qualité de vie liée à l'état de santé ( $q=1$  correspond à un état de parfaite santé ;  $q=0$  correspond à la mort).

Le QALY s'exprime en durée.

Quand on ajoute les QALY de différents individus il est courant d'appliquer un taux d'actualisation aux futurs QALY.

### Les WTP (Willingness To Pay) :

Ce terme peut être traduit par l'acceptation à payer. Cet indicateur peut être vu comme la mesure du taux de substitution entre la santé et la richesse (Hofstetter and Hammit. 2002). Il est déterminé après enquête auprès de la population concernée. Les questions posées peuvent être du type : « Quel surcoût seriez-vous prêts à payer pour augmenter la sécurité sanitaire de l'eau de distribution ? ». Le principal avantage de cette démarche repose sur la détermination de l'indicateur par la population concernée. Toutefois, les valeurs obtenues sont difficilement extrapolables d'un pays à l'autre, notamment si les niveaux de vie diffèrent. De plus, la valeur de l'indicateur obtenue dépend des moyens économiques des individus interrogés. Enfin, il est possible qu'un décalage existe entre les réponses données lors de la détermination du WTP et la réalité de l'effort financier que les individus seraient réellement prêts à consentir.

$$WTP(t) = V(?Q, ?t)$$

$V$  est la fonction de valeur du changement d'état de santé  $?Q$  durant l'intervalle de temps  $?t$ .

Le WTP s'exprime en unité monétaire.

Il est utilisé classiquement pour évaluer les petits changements dans les états de santé.

## Eléments de comparaison

Il convient tout d'abord de souligner le fait que deux des indicateurs ici considérés, le DALY et le QALY, sont très proches (Fryback. 2006). Tous deux appartiennent en effet à la même catégorie d'indicateurs : les années de vie ajustées à la santé ou HALY pour Health Adjusted Life Years (Hofstetter and Hammitt. 2002). Cette catégorie regroupe des indicateurs caractérisés par leur capacité à transformer la morbidité et la mortalité en une valeur unique exprimée en équivalent d'années de vie.

La première différence entre ces deux indicateurs réside dans la nature même de ce qui est mesuré. Ainsi, alors que les QALY estiment la qualité de vie intégrée au cours du temps, les DALY mesurent les pertes comparées à un profil idéal de santé. Ces deux mesures apparaissent donc comme étant complémentaires. Le but des politiques de santé publique sera donc de réduire le nombre de DALY et de maximiser le nombre de QALY.

Une autre différence réside dans le fait que les QALY fournissent une mesure de la santé obtenue alors que les DALY montre ce que nous ne sommes pas parvenu à atteindre du fait que l'approche repose sur la comparaison avec un idéal. L'inconvénient du QALY est qu'il n'est pas possible d'obtenir une mesure de la contribution des différentes maladies à la charge de morbidité d'une population car les QALY gagnés ne peuvent être distribués selon les maladies comme cela est possible pour les DALY. De plus, l'estimation du coût sanitaire en DALY permet de pouvoir connaître la marge de progrès d'un pays en comparaison à une autre chose, ce que ne permet pas le QALY dans sa forme standard (Lyttkens. 2000).

Parmi les autres différences qui peuvent également être identifiées, nous pouvons noter que chaque année de vie en bonne santé est pondérée de la même manière dans le QALY alors que pour le DALY elle peut faire l'objet d'une pondération en fonction de l'âge considéré (Hofstetter and Hammitt. 2002). Si cette approche peut être largement discutée il n'en demeure pas moins que le DALY laisse l'utilisateur libre d'intégrer ou pas ce paramètre dans le modèle.

De plus, les pondérations pour les différents états de santé sont déterminées de façon différente. Dans le cas du QALY, elles sont en effet dérivées d'enquêtes auprès de patients ayant subi une incapacité, alors que pour le DALY elles proviennent de la consultation d'experts médicaux. Pour le QALY c'est donc la valeur que les gens placent sur leur propre santé qui représente la base de l'analyse alors que l'approche DALY se fonde plus sur les valeurs sociales attachées à différents états de santé du fait que dans ce cas ce ne sont pas les patients eux-mêmes qui déterminent les pondérations (Lyttkens. 2000). Or, dans les applications tant environnementales que médicales, c'est le bien être social plutôt que médical qui est le plus souvent optimisé (Hofstetter and Hammit. 2001). La méthode utilisée pour la détermination des coefficients de sévérité du DALY apparaît donc ici plus pertinente mais aussi plus simple à calculer (Havelaar and Melse. 2003).

Si nous nous intéressons maintenant au WTP, une étude comparant cet indicateur au deux autres dans le cas de l'impact de l'environnement sur différents effets de santé a été menée (Hofstetter and Hammitt. 2002). Différentes conclusions peuvent en être tirées.

La première est que le WTP semble être plus influencé par les valeurs de mortalité que les deux autres indicateurs (Hofstetter and Hammit. 2001). Ceci conduit à une moins bonne prise en compte de la morbidité, ce qui peut poser problème dans le cas où l'objectif est l'obtention d'une mesure représentative de la mortalité et de la morbidité.

Par ailleurs, les données nécessaires pour le poids relatif à la qualité de vie du QALY et les valeurs du WTP ne sont pas toujours disponibles dans la littérature et les données existantes sont parfois incohérentes. Les données permettant l'évaluation du DALY sont probablement plus faciles à rassembler, tout du moins en ce qui concerne la santé environnementale (Hofstetter and Hammit. 2001).

De plus, il convient de noter que les méthodes monétaires telles que le WTP nécessitent une étape supplémentaire de conversion entre santé et richesse qui les rendent plus exigeantes que les méthodes de type QALY et DALY (Havelaar and Melse. 2003).

Enfin, une comparaison spécifique menée entre le QALY et le WTP semble montrer d'une part une fiabilité inférieure du WTP (Hammit. 2002). D'autre part, il apparaît que cet indicateur ne présente pas des fondements très égalitaires puisqu'il donne plus poids aux secteurs les plus riches de la société.

### Avantages du DALY

A l'issue de cette comparaison, il apparaît donc important de relativiser les critiques qui ont pu être formulées précédemment à l'encontre du DALY. Si cet indicateur ne peut prétendre être parfait, les critiques sont le lot de l'ensemble des métriques ayant été développées. Il est alors possible de dégager de cet exercice de comparaison quelques avantages du DALY :

- cet indicateur permet l'expression en une valeur unique de données relatives à la morbidité ainsi qu'à la mortalité, avec une bonne prise en compte des deux composantes,
- le DALY laisse le choix à l'utilisateur d'intégrer ou pas certains paramètres au modèle, conférant ainsi au DALY une certaine souplesse d'utilisation,
- il est plus facile d'obtenir certaines données nécessaires à l'évaluation du DALY, et notamment les coefficients de sévérité,
- l'aspect égalitaire constitue l'un des fondements du DALY, car il en a ainsi été voulu par ses concepteurs,
- certaines caractéristiques tendent à conférer aux estimations en DALY une dimension sociale plutôt qu'individuelle, plus en adéquation avec la volonté d'amélioration du bien-être social sous-jacente à toute démarche de santé publique,
- enfin, il ne faut pas oublier que rien n'empêche les décideurs d'avoir à leur disposition d'autres indicateurs que le DALY pour compléter leur analyse de la situation.

## **2.5. Usages des estimations de coût sanitaire exprimées en DALY**

Les données obtenues en DALY peuvent avoir différents usages. Initialement deux grands types d'utilisation sont prévues pour le DALY (Murray and Acharya. 1997).

Le premier est l'obtention d'un indicateur de coût sanitaire. Les usages qui peuvent en être faits sont divers et consistent à l'aide dans la hiérarchisation des priorités de santé et de recherche, l'aide dans l'identification des groupes d'individus désavantagés et le ciblage des interventions (Prüss and Havelaar. 2001).

La deuxième concerne une mesure utilisable pour les analyses de divers types : analyse de coût-efficacité des interventions (Fox-Rushby and Hanson. 2001), analyse risque bénéfique (Havelaar, et al. 2000).

De plus, comme nous l'avons vu dans la partie contexte, une utilisation dans la fixation des normes en matière de présence d'agents pathogènes dans l'eau, en fonction du niveau de risque défini comme acceptable et exprimé en DALY, est également réalisée par l'OMS (WHO. 2004).

Par ailleurs, il est nécessaire de positionner l'utilisation des estimations de coût sanitaire exprimées en DALY dans un double contexte spatial et temporel.

Le contexte spatial concerne le fait qu'en préalable à toute démarche de calcul des DALY il est nécessaire de définir d'un point de vue géographique la population concernée par l'estimation.

Le contexte temporel est quant à lui relatif à l'acceptabilité des résultats induits par une estimation de coût sanitaire exprimée en DALY. En effet, ceux-ci peuvent conduire à des hiérarchisations favorisant la lutte contre la morbidité au détriment d'affections à l'origine d'une mortalité importante. Ceci peut être largement discuté. Toutefois, cette orientation, de part les mesures de gestion qu'elle pourrait conduire à prendre, permettrait de générer d'importantes économies en raison de la réduction du coût de la morbidité induit. Les marges de manœuvre financières ainsi dégagées pourraient alors être allouées à des politiques visant à lutter cette fois-ci contre les maladies à forte mortalité. Comme nous pouvons le constater, bien qu'il existe un décalage temporel inévitable, les démarches de hiérarchisation reposant sur l'utilisation d'estimation de coût sanitaire en DALY peuvent

finalement aboutir à une réduction conjointe de la mortalité et de la morbidité au sein de la population considérée.

Globalement, les résultats d'une estimation des DALY sont donc non transposables sur le plan temporel et spatial. Par exemple, l'effet des traitements va forcément avoir un effet sur les symptômes des maladies ce qui va se répercuter sur la valeur des DALY. Or, l'utilisation des traitements est un paramètre qui peut être très différent d'un point de vue spatial et temporel.

Enfin, il convient de replacer le DALY dans le processus de prise de décision dans lequel il s'inscrit. Comme nous l'avons vu, l'estimation d'un coût sanitaire exprimé en DALY peut constituer un outil important de part les informations qu'il apporte. Il faut néanmoins rester conscient du fait qu'il ne constitue pas le seul critère de choix.

En effet, comme nous l'avons vu, d'autres indicateurs de santé humaine existent. Ceux-ci peuvent apporter des informations de nature différente et donc parfois contradictoire de celles fournies par l'estimation du coût sanitaire en DALY. Les résultats de hiérarchisation obtenus peuvent ainsi ne pas être concordants selon l'indicateur choisi (Hofstetter and Hammitt. 2002). Toutefois, il ne s'agit pas d'opposer les indicateurs, mais de considérer leur complémentarité et leur capacité à illustrer les différentes facettes d'un même problème. La diversité des informations fournies aux décideurs doit même être considérée comme un avantage certain dans le processus de décision.

Par ailleurs, d'autres considérations sont également à prendre en compte telles que les dimensions économiques, sociales, politiques ou encore éthiques. En effet, le fait de disposer d'un indicateur n'apporte pas des réponses toutes faites aux responsables en charge de la prise de décision dans le domaine de la santé publique. Les questions relatives à l'acceptabilité sociale du risque occupent une position prépondérante dans le processus de prise de décision. Si le DALY constitue un élément permettant une validation scientifique d'une décision, une validation tenant compte des circonstances (connaissance scientifique mais aussi valeurs sociales) reste nécessaire.

Tableau 7 : Récapitulatif des paramètres et des choix associés

Paramètres	Avantage	Inconvénient	RIVM	OMS	Nous
Espérance de vie	Estimer la durée de vie perdue par un décès prématuré	Choix entre espérance de vie réelle ou standard	Espérance de vie standard ou espérance de vie réelle	Espérance de vie standard	Espérance de vie française
Pondération en fonction de l'âge	Tenir compte valeur sociale du temps à chaque âge	Accorde une valeur différente à la vie en fonction de l'âge	Non utilisée	Non utilisée	Non utilisée
Coefficient de sévérité	Tenir compte de la gravité liée à une incapacité	Méthode de détermination actuelle	GBDS et étude nationale (Pays-Bas)	GBDS	GBDS et RIVM
Taux d'escompte	Prendre en compte notion financière de préférence temporelle	Diminue fortement le coût sanitaire à long terme	Résultat avec et sans taux d'escompte	Non	Non

## 3. Application pratique

### 3.1. *Cryptosporidium*

#### 3.1.1. Généralités

*Cryptosporidium* est l'un des parasites protozoaires entériques les plus communs chez les vertébrés avec une large palette d'hôtes incluant l'homme et les animaux domestiques (Thompson, et al. 2005). Il existe environ 20 espèces de *Cryptosporidium* décrites chez plus de 117 espèces de mammifères (AFSSA. 2002; Dumoulin, et al. 2000). Les deux principales espèces infectant l'homme sont *C. parvum*, espèce zoonotique, et *C. hominis*, espèce principalement anthroponotique, chacune étant responsable d'environ la moitié des cas de cryptosporidiose (Leoni, et al. 2006).

*Cryptosporidium* est un parasite unicellulaire appartenant à l'ordre des Coccidies, phylum *Apicomplexa* (AFSSA. 2002). Le cycle de multiplication comprend des stades asexués et sexués et se déroule dans la cellule parasitée en localisation extra-cytoplasmique. Les différents stades intracellulaires se développent dans la bordure en brosse des cellules épithéliales intestinales. La multiplication asexuée conduit à la contamination de proche en proche de l'épithélium digestif et à son altération. La multiplication sexuée produit des oocystes matures qui sont éliminés dans les selles et qui sont directement infectants.

La transmission de *Cryptosporidium* peut être directe d'hôte à hôte, elle peut également se faire par le contact avec du matériel contaminé, par l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés (Thompson, et al. 2005). Comme pour de nombreux autres parasites présentant des formes de résistance passant des fécès à l'environnement, des vecteurs tels que les arthropodes ou les oiseaux peuvent jouer un rôle comme agents mécaniques de transmission.

Chez l'homme, la contamination par *Cryptosporidium* peut être à l'origine d'une cryptosporidiose. La gravité de cette maladie, dont les principaux symptômes sont la diarrhée aqueuse, les douleurs abdominales, l'asthénie, les nausées et les vomissements, est variable selon le terrain (AFSSA. 2002). Par ailleurs, nous pouvons mentionner qu'une étude menée sur les séquelles associées à la cryptosporidiose montre des différences selon l'espèce responsable de l'infection (Hunter, et al. 2004). Le jeune âge ainsi que le déficit immunitaire sont les principaux facteurs de risque liés à l'hôte. Les malades immunodéprimés, et notamment ceux atteints du SIDA, présentent plusieurs particularités vis-à-vis de la cryptosporidiose (AFSSA. 2002) :

- la susceptibilité à l'infection est croissante avec la diminution du taux de lymphocytes CD4 sanguins,
- la maladie prend fréquemment une forme chronique sur plusieurs mois ou plusieurs années entraînant diverses complications,
- la maladie s'associe à une mortalité directement liée à ces complications.

Les épidémies de cryptosporidiose recensées sont dues à la contaminations des eaux de distribution mais aussi de loisir (piscines, lacs...) (AFSSA. 2002). Les aliments constituent également une source de contamination avec principalement le lait, les pommes et les crudités.

Diverses méthodes de détection peuvent être utilisées chez l'hôte infecté.

Un examen microscopique des selles après coloration ou marquage par immunofluorescence permet de détecter des oocystes de *Cryptosporidium* mais pas de faire la distinction entre les espèces (AFSSA. 2002).

Les techniques de biologie moléculaire basées sur la PCR ont de bonnes sensibilité et spécificité en permettant notamment d'identifier les espèces (Thompson, et al. 2005) (Morgan, et al. 1998). En revanche, ces techniques n'ont pas fait l'objet d'une validation consensuelle ni d'une standardisation (AFSSA. 2002).

### 3.1.2. Approche méthodologique pour le calcul du DALY pour un individu

#### 3.1.2.1. Approche méthodologique globale

Notre estimation se basera sur la méthodologie utilisée lors d'une étude réalisée par le RIVM en 2000 (Havelaar, et al. 2000). Celle-ci portait sur une analyse risques bénéfiques concernant la désinfection de l'eau par ozonation et *Cryptosporidium* et s'appuyait sur des estimations de coût sanitaire exprimées en DALY.

Tableau 8 : Comparaison des approches adoptées par le RIVM avec celle utilisée dans notre étude

	Approche RIVM		Approche française	
	Immuno +	Immuno -	Immuno +	Immuno -
Sévérité	GBDS	Extrapolation GBDS	GBDS	Valeur RIVM
Durée	Epidémie Milwaukee	Analyse études sur immuno -	Analyse de différentes épidémies (annexe IX)	Valeur RIVM
Taux de mortalité	Age du décès par gastro-entérite (données Pays-Bas) et taux de mortalité Milwaukee	Analyses études immuno -	Valeur RIVM	Valeur RIVM
Espérance de vie	Espérance de vie standard	Analyses études sur immuno -	Données françaises	Données françaises

Nous pouvons noter ici que nous avons fait le choix de ne pas utiliser de pondération liée à l'âge dans notre démarche d'estimation. En effet, l'attribution d'une valeur différente à la vie en fonction de l'âge des individus ne nous paraît pas acceptable d'un point de vue éthique. La question de l'utilisation d'un taux d'escompte sera traitée par la suite.

#### 3.1.2.2. Recueil des données

Comme nous l'avons vu dans la première partie de ce mémoire un certain nombre de données sont nécessaires pour l'estimation du coût sanitaire exprimé en DALY. Trois catégories de données peuvent ainsi être identifiées : des données épidémiologiques, des données démographiques et des données bibliographiques spécifiques au DALY.

##### Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques interviennent dans la détermination des deux composantes du DALY. En effet, l'estimation de la durée de vie perdue du fait d'un décès prématuré nécessite de connaître la distribution du taux de mortalité associée à chaque âge pour une pathologie ou un agent pathogène donné. D'autre part, l'estimation de la durée vécue avec une incapacité est notamment basée sur la connaissance des symptômes associés à l'agent pathogène, leur fréquence ainsi que leur durée.

Dès lors, le recensement des épidémies impliquant *Cryptosporidium* aux niveaux international et français ainsi que l'analyse de celles-ci pour en extraire les données nécessaires sont donc des étapes indispensables à toute démarche d'estimation des DALY.

La liste de l'ensemble des épidémies recensées impliquant *Cryptosporidium* est présentée en annexe VIII. Pour des raisons de temps, toutes les études n'ont pu être analysées, mais toutes les épidémies françaises ont été analysées. La liste des études analysées est disponible en annexe IX.

Pour chaque étude les informations suivantes étaient recherchées :

- la définition associée aux cas de cryptosporidiose,
- le nombre de personnes impliquées,
- le taux d'attaque,
- la durée d'incubation,
- les différents symptômes observés, leur fréquence et leur durée,
- le taux de mortalité,
- l'origine de la contamination,
- le niveau de contamination.

De plus, il est important de noter que l'évaluation du coût sanitaire en DALY au niveau d'une population nécessite de connaître également le nombre d'individus touchés. La méthode de détermination de ce chiffre sera abordée dans le paragraphe 2.1.3.

### Données démographiques

Les données d'ordre démographique concernent quant à elles les années de vie perdues du fait d'un décès prématuré. En effet, leur détermination nécessite de connaître l'espérance de vie associée à chaque âge mais aussi la structure démographique de la population. Ces données sont disponibles en France auprès de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques).

### Données bibliographiques

Enfin, les données bibliographiques spécifiques au DALY concernent principalement le coefficient de sévérité. En effet, nous avons fait le choix de ne pas tenir compte ici du taux d'escompte et la pondération en fonction de l'âge. Comme nous l'avons vu dans la première partie de ce mémoire, la méthode PTO, habituellement utilisée pour la détermination des coefficients de sévérité, ne va pas sans poser de problèmes notamment d'ordre éthique. Par ailleurs, la disponibilité d'un jeu de données nationales permettrait une estimation plus pertinente des YLD. Toutefois, en l'absence de coefficients de sévérité français ou de coefficients établis sur la base d'une méthode plus recommandable sur un plan éthique, nous avons fait le choix d'utiliser les coefficients établis lors de l'Etude sur la Charge Globale de Morbidité (Murray and Lopez. 1996).

### Bilan des données collectées

L'étude des enquêtes épidémiologiques a permis de recueillir une partie des informations nécessaires à la détermination des DALY. Il est ici important de noter que certaines des épidémies analysées présentaient une origine polymicrobienne. Néanmoins l'ensemble des cas ont été attribués à *Cryptosporidium* qui constituait la source majeure de contamination. De plus, les définitions de cas reposent soit sur des signes cliniques ou des analyses de selles ou les deux. Les principaux symptômes liés à la cryptosporidiose ainsi que leur fréquence associée ont ainsi pu être obtenus (voir annexe IX). Toutefois, exception faite de la diarrhée, aucun d'entre eux ne présente une gravité suffisante pour qu'un coefficient de sévérité puisse lui être associé. Par ailleurs, la diarrhée faisant partie de la définition de cas, celle-ci est présente chez la quasi totalité des cas retenus dans ces études. Aussi, le seul symptôme associé à la cryptosporidiose que nous retiendrons ici sera la diarrhée avec une fréquence de 100%. Il est de plus important de noter que la distinction entre diarrhée et diarrhée aqueuse n'est pas forcément clairement établie au sein des différentes études. Aussi en l'absence d'informations plus précises nous avons fait le choix de considérer de manière unique les informations relatives à ces deux types de symptômes et ce en dépit du fait qu'ils pourraient être associés à des niveaux distincts de gravité. Enfin, il convient de préciser que les données relatives aux éventuelles séquelles à long terme sont absentes de ces études. Il en va de même pour les données relatives à l'espèce responsable de l'infection. Aussi, il ne sera possible de tenir compte dans notre estimation de coût sanitaire ni des séquelles à long terme ni des différences associées aux deux principales espèces de *Cryptosporidium* (Hunter, et al. 2004).

Les données relatives à la distribution du taux de mortalité associée à chaque âge n'ont pas pu être relevées au sein des études françaises, aussi nous utiliserons les données utilisées par le RIVM et portant la distribution des cas mortels de gastro-entérites dans la population néerlandaise (Havelaar, et al. 2000).

Le recueil des données démographiques n'a pas posé de problème, l'INSEE disposant des informations recherchées (Beaumel, et al. 2004). L'espérance de vie qui sera utilisée est basée sur des données portant sur la période 2000-2002.

Enfin concernant les coefficients de sévérité, comme nous l'avons vu le seul symptôme retenu est la diarrhée. Aussi, en l'absence d'informations épidémiologiques précises sur la nature des diarrhées, le choix du coefficient de sévérité s'est porté sur celui de la diarrhée aqueuse ce qui peut être considéré comme une hypothèse haute pour la détermination du coût sanitaire ( $(S_{\text{diarrhée-aqueuse}}=0,066)$  (Murray and Lopez. 1996)).

### 3.1.2.2. Approche méthodologique retenue pour la population immunocompétente

Dans un premier temps trois scénarios d'estimation des coûts sanitaires liés à *Cryptosporidium* seront réalisés.

#### **Scénario n°1**

Ce scénario consiste à essayer de reproduire les résultats obtenus par le RIVM à partir des données de la publication.

Le calcul sera effectué pour un cas symptomatique de cryptosporidiose.

Le modèle utilisé est un modèle simple puisqu'il ne prend en compte ni de pondération liée à l'âge ni de taux d'actualisation. En revanche, une approche probabiliste a été retenue puisque la plupart des paramètres sont intégrés au modèle sous forme de distribution.

Les différentes distributions utilisées dans l'étude pour l'estimation des DALY sont présentées dans le tableau 9.

Tableau 9 : paramètres du modèle pour l'estimation du coût sanitaire en DALY

Paramètres	Valeur médiane	Distribution
Coefficient de sévérité	0,054	Lognormale (-2,92, 0,63)
Durée	0,016	Lognormale (-4,14, 0,67)
Taux de mortalité	0,06 pour 10000	Lognormale (-2,80, 1,00)
Espérance de vie	8,2	Custom (13,2, 15,0)

Le coefficient de sévérité utilisé lors de cette étude provient de l'Etude sur la Charge Globale de Morbidité. Toutefois la méthode ayant conduit à l'obtention d'une distribution pour ce paramètre n'est pas clairement établie. Nous utiliserons donc une valeur de coefficient de sévérité fixe à 0,054.

La durée est basée sur les données recueillies au sein de différentes études (DuPont, et al. 1995; Havelaar, et al. 2000; Mac Kenzie, et al. 1994; MacKenzie, et al. 1995; Okhuysen, et al. 1998).

Nous avons utilisé une distribution de durée paramétrée de manière à correspondre le plus possible à celle utilisée par le RIVM. Néanmoins, la distribution telle qu'elle définie dans la publication n'est pas bornée. Ceci peut conduire à des résultats aberrants dans la mesure où des valeurs de durée très élevées peuvent ainsi intervenir dans le calcul du DALY. Nous avons donc fait le choix de borner notre distribution avec les valeurs les plus

faibles et les plus élevées observées au sein des études épidémiologiques analysées, c'est à dire une durée minimale de 1 j et une durée maximale de 92 j.

Nous avons directement utilisé les données relatives à la distribution du taux de mortalité en fonction de l'âge de la publication du RIVM.

L'espérance de vie utilisée dans la publication correspond à l'espérance de vie standard. Les données relatives à cette distribution ont pu être facilement recueillies (Murray and Lopez. 1996).

#### Résultats du scénario 1 :

$$\begin{aligned} YLL &= 1,59.10^{-4} [1,14.10^{-5} ; 6,46.10^{-4}] \\ YLD &= 1,40.10^{-3} [2,50.10^{-4} ; 3,94.10^{-3}] \\ DALY &= 1,56.10^{-3} [2,61.10^{-4} ; 4,58.10^{-3}] \end{aligned}$$

#### **Scénario n°2**

Il s'agit dans ce cas de réaliser une estimation du DALY basée sur l'approche du RIVM mais en utilisant d'autres données, permettant de s'approcher de la situation française. Les paramètres suivant ont donc été retenus :

- une valeur de coefficient de sévérité fixe, égale à 0,066. Il s'agit de la valeur de référence pour une diarrhée aqueuse déterminée lors de l'étude sur la Charge Globale de Morbidité (Murray and Lopez. 1996),
- une distribution de durée paramétrée en fonction des résultats obtenus à partir de l'ensemble des études épidémiologiques analysées. L'estimation de cette distribution s'est basée sur les épidémies pour lesquelles les données relatives à la durée étaient disponibles (voir annexe IX). Pour chaque épidémie un bootstrap paramétrique a été simulé (en fonction du nombre de personnes atteintes), puis l'ensemble des données agrégées a été ajusté à une distribution Lognormale (sous @risk). L'ensemble des données générées à l'issue des simulations a permis de définir les paramètres d'une distribution globale de durée. Nous avons ainsi utilisé une loi Lognormale de paramètres (0,037 ; 0,081) et tronquée à 0,003 et 0,252,
- la distribution du taux de mortalité en fonction de l'âge est en revanche la même que celle utilisée pour le scénario 1 puisque cette information est indisponible en France,
- une espérance de vie correspondant à la population française et basée sur les données de l'INSEE a été utilisée (Beaumel, et al. 2004).

#### Résultats du scénario 2 :

$$\begin{aligned} YLL &= 1,61.10^{-4} [1,22.10^{-5} ; 6,72.10^{-4}] \\ YLD &= 2,18.10^{-3} [2,53.10^{-4} ; 7,63.10^{-3}] \\ DALY &= 2,34.10^{-3} [2,65.10^{-4} ; 8,30.10^{-3}] \end{aligned}$$

#### **Scénario n°3**

Ce scénario est basé sur le scénario n°2. La différence avec celui-ci repose sur le fait que nous allons ici inclure un taux d'escompte dans le modèle d'estimation du DALY. Nous avons fait le choix d'utiliser un taux de 3% qui est la valeur généralement admise (Anand and Hanson. 1998).

L'introduction dans le modèle du taux d'escompte se fera selon une approche récemment mise en place par le RIVM (Kemmeren, et al. 2006). Cette formule sera aussi appliquée à la durée des symptômes dans le YLD.

$$e(r, a) = \int_0^{e(a)} e^{-rt} dt = \frac{1}{r} [1 - e^{-r \cdot e(a)}]$$

$e(a)$  = espérance de vie à l'âge  $a$

r = taux d'escompte

### Résultats du scénario 3 :

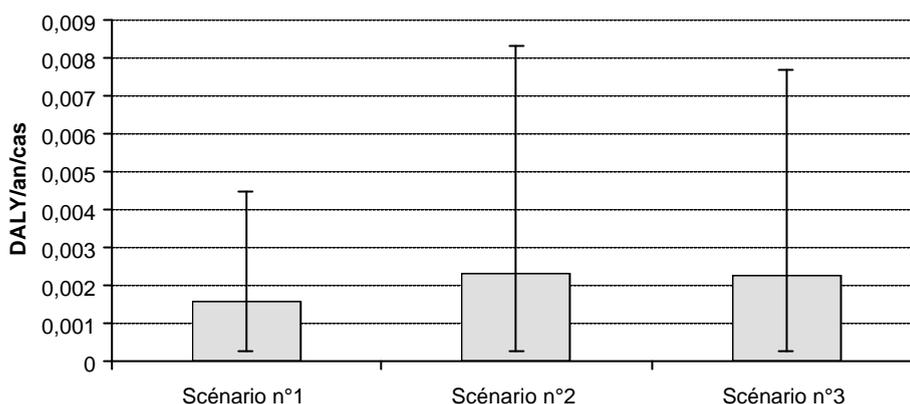
$$YLL = 1,08.10^{-4} [9,64.10^{-6} ; 3,75.10^{-4}]$$

$$YLD = 2,40.10^{-3} [2,62.10^{-4} ; 8,52.10^{-3}]$$

$$DALY = 2,51.10^{-3} [2,74.10^{-4} ; 8,90.10^{-3}]$$

### Comparaison des résultats obtenus pour les différents scénarios

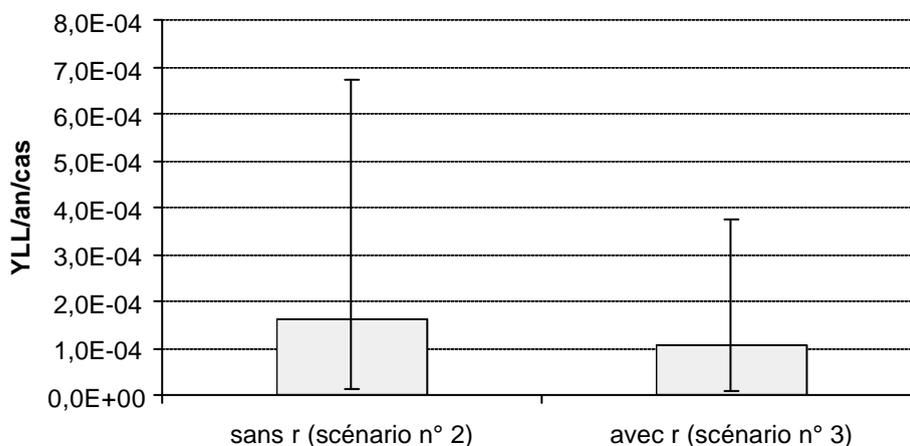
Figure 8 : Comparaison des DALY obtenus pour les différents scénarios



Nous pouvons noter que les approches retenues pour les scénarios n°2 et n°3 conduisent à des estimations de DALY supérieures à celle obtenue avec le scénario n°1. Ce résultat peut notamment s'expliquer par l'utilisation d'un coefficient de sévérité supérieur pour les deux derniers scénarios. Par ailleurs, la distribution de durée obtenue à partir de l'analyse des études épidémiologiques utilisée pour les scénarios n°2 et n°3 présente une valeur médiane supérieure à celle utilisée par le RIVM (0,020 contre 0,016).

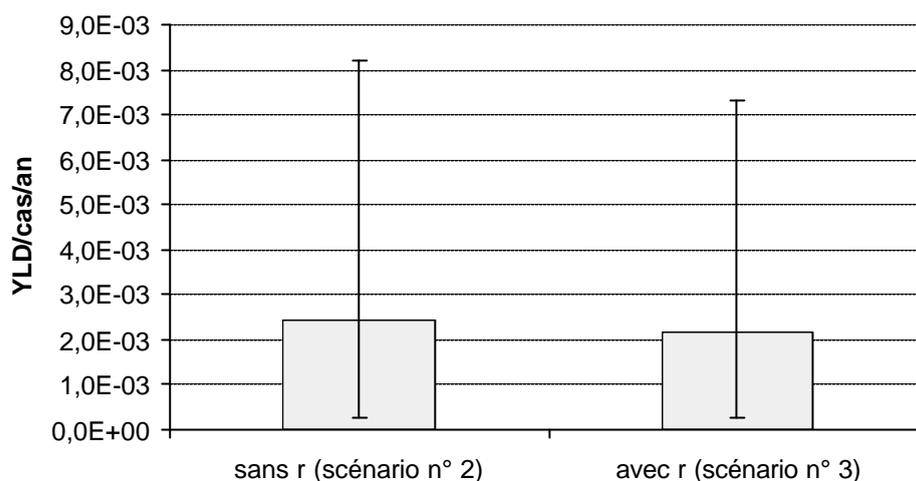
De plus, il est intéressant de constater que la différence observée entre les scénarios n°2 et n°3, calculés respectivement sans et avec taux d'escompte, est très faible. Afin de mieux comprendre l'impact de l'usage d'un taux d'escompte, examinons séparément l'effet de ce paramètre sur les YLL et les YLD.

Figure 9 : Effet de l'application d'un taux d'escompte sur les YLL



Nous pouvons constater sur la figure 9 que le taux d'escompte a un effet sensible sur la valeur des années de vie perdues du fait d'un décès prématuré.

Figure 10 : Effet de l'application d'un taux d'escompte sur les YLD



En revanche, cet effet est nettement moins marqué dès lors que nous considérons les années vécues avec une incapacité comme nous le montre la figure 10. Ceci s'explique dans le cas présent par la faible durée des symptômes liés à la cryptosporidiose, lesquels n'excèdent pas quelques semaines. Or, l'effet du taux d'escompte n'est réellement perceptible que pour des durées de temps de plusieurs années.

Nous pouvons par ailleurs noter que pour des agents tels que *Cryptosporidium*, qui n'occasionnent qu'une très faible mortalité, l'effet du taux d'escompte sur la valeur globale du DALY est très faible comme nous avons pu le constater avec la figure 8. Ceci s'explique en raison de la faible valeur des YLL comparée à celle des YLD. Aussi, nous avons fait le choix de ne pas tenir compte du taux d'escompte dans la suite de cette étude.

### 3.1.3. Estimation du coût sanitaire des cas symptomatiques de cryptosporidiose liés à l'eau de distribution en France

L'estimation qui va être réalisée comprendra 3 composantes : les cas sporadiques, les cas épidémiques et les cas immunodéprimés. L'additivité des cas épidémiques et sporadiques est une méthode couramment utilisée (InVS. 2004; Mead, et al. 1999). Nous ferons l'hypothèse qu'un même cas ne se retrouve pas comptabilisé deux fois pour des catégories différentes. Dans la suite de l'analyse il sera possible de vérifier la vraisemblance de cette hypothèse.

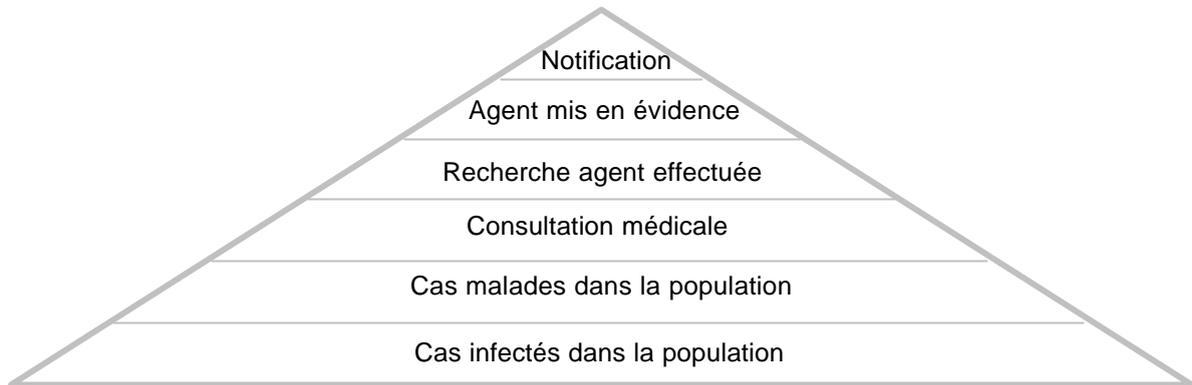
#### 3.1.3.1. Estimation du coût sanitaire lié aux cas sporadiques

##### Méthodes de détermination du nombre de cas liés à un agent pathogène

Comme nous l'avons déjà souligné par ailleurs, l'estimation d'un coût sanitaire en DALY au niveau d'une population nécessite au préalable la détermination du nombre de personnes touchées par l'agent considéré. Il convient donc dans un premier temps de définir une méthode permettant ce chiffre.

Une méthode d'attribution d'un nombre de cas à un agent pathogène donné est présentée dans le rapport « Morbidité et mortalité dues aux maladies infectieuses d'origine alimentaire en France » issu d'une collaboration entre l'InVS et l'AFSSA (InVS. 2004). L'approche présentée est basée sur la prise en compte de différents niveaux de définition de cas, comme l'illustre la figure 11 (InVS. 2004).

Figure 11 : Niveau de définition de cas (InVS. 2004)



Les informations dont nous disposons sur le nombre de cas estimés pour un agent considéré peuvent se situer à différents niveaux de la pyramide (InVS. 2004). La connaissance des ratios entre les différents étages de la pyramide permet de déterminer le niveau d'information voulu à partir d'un niveau connu. Toutefois, aucune étude française n'a à ce jour déterminé ces ratios pour la France (InVS. 2004).

Nous disposons de données fournies par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS) et qui concerne le nombre de coprocultures réalisées en dehors des hôpitaux publics, remboursées par le régime général en métropole (InVS. 2004). Cette donnée nous sert à estimer le nombre de gastro-entérites en France. Nous n'avons pas utilisé de facteur correctif tenant compte de la sous déclaration (dans le cas présent non prescription de coproculture dans le cas de cryptosporidioses bénines). Ceci en raison de l'absence de facteur correctif connu pour *Cryptosporidium* et d'autre part de l'absence de facteur correctif dans l'utilisation des valeurs de la CnamTS pour l'estimation du nombre de cas par exemple de *Yersinia* dans le rapport de l'InVS (InVS. 2004). D'autre part, l'enquête Epicop, étude menée de 1999 à 2000 par un réseau composé de 140 laboratoires d'analyse biologique et médicale, donne pour différentes bactéries entéropathogènes le pourcentage du nombre total de coprocultures (InVS. 2004). L'estimation du nombre de cas liés à un agent pathogène est alors obtenue en multipliant le nombre de coprocultures fourni par la CnamTS par le pourcentage établi grâce à l'étude Epicop (InVS. 2004). Notons toutefois que cette démarche a été appliquée à des agents pathogènes (*Escherichia coli* producteur de shigatoxines ; *Shigella* ; *Yersinia*) dont les conséquences sur la santé peuvent être graves, voire conduire au décès des personnes infectées. L'enquête Epicop ne traitant pas de *Cryptosporidium*, nous avons donc été amené à rechercher d'autres données dans la littérature internationale.

Nous pouvons ainsi noter que diverses études, notamment américaine, anglaise et australienne, ont permis la détermination de ratios pour un grand nombre d'agents pathogènes (Adak, et al. 2002; Hall, et al. 2005; Mead, et al. 1999).

Considérons ainsi l'exemple de la méthode américaine pour le cas particulier de *Cryptosporidium* (Mead, et al. 1999). Le nombre total de visites annuelles chez les médecins généralistes pour une diarrhée aux USA est estimé à 15 millions. Par ailleurs, d'autres études, dont une américaine à la méthodologie similaire à Epicop, estiment à 2% le pourcentage de selles testées positives à *Cryptosporidium* (InVS. 2004; Mead, et al. 1999; Roberts, et al. 1996; Skeels, et al. 1990). Ce pourcentage est bien évidemment valide si toute les coprocultures ont bien fait l'objet d'une recherche parasitologique, c'est la valeur utilisée par Mead pour l'estimation des cas sporadiques. Ces données permettent d'estimer à 300 000 le nombre de cryptosporidioses annuelles aux USA. Par ailleurs, le nombre de cas de cryptosporidioses attribuables à une transmission alimentaire a été évalué à 10% (Djuretic, et al. 1997; Mshar, et al. 1997; Petersen. 1995). Il est alors possible d'estimer à 30 000 le nombre de cryptosporidioses d'origine

alimentaire survenant chaque année. Nous pouvons noter ici que la transmission par l'eau n'est pas intégrée aux transmissions d'origine alimentaire.

Une étude similaire menée en Australie, elle aussi basée sur une estimation du nombre total de gastro-entérite et l'estimation de différents ratios, donne un nombre médian de cas de cryptosporidioses annuelles de 271 000 avec une proportion attribuable à l'alimentation de 10% (Hall, et al. 2005).

L'étude menée en Angleterre et au Pays de Galle entre 1992 et 2000 adopte une démarche similaire et donne une estimation de 39 916 cas annuels de cryptosporidiose et une proportion attribuable à l'alimentation de 5,6% (Adak, et al. 2002).

#### Estimation du nombre de cas annuels de cryptosporidioses en France :

L'enquête Epicop ne fournit pas de données concernant *Cryptosporidium*. Nous utiliserons donc le chiffre américain estimant à 2% le nombre de selles positives à *Cryptosporidium*. Nous pouvons noter que des différences notamment concernant les méthodes de détection utilisées dans l'analyse des selles ou l'incidence de la maladie rendent ce chiffre difficilement transposable d'un pays à l'autre, Toutefois l'absence de données françaises rend cette extrapolation inévitable.

Par ailleurs, le nombre de cas basés sur le total des coprocultures réalisées en France sous-estime certainement très largement le nombre total de cas de diarrhées. En effet, ce chiffre ne tient compte que d'une partie des assurés sociaux (les régimes agricoles et ceux des travailleurs non salariés ne sont par exemple pas pris en compte). De plus, tous les épisodes diarrhéiques ne donnent pas lieu à une consultation médicale et toutes les consultations médicales pour une diarrhée n'occasionnent pas la prescription d'une coproculture.

Le nombre de coprocultures fournies par la CnamTS étant de 530 293, le nombre de cas annuel N de cas de cryptosporidioses peut ainsi être estimé à :

$$N = 530\,293 \times 0,02 = 10606 \text{ cas sporadiques annuels de cryptosporidiose}$$

A titre de comparaison, il est intéressant de considérer le nombre de cryptosporidioses annuelles estimées par million d'habitant pour différents pays :

- Australie : 13550 cas / million d'habitants,
- USA : 1049 cas / million d'habitants,
- Angleterre et Pays de Galle : 768 cas / million d'habitants,
- France : 177 cas / million d'habitants.

Les disparités entre les pays apparaissent très importantes. L'explication de ces différences réside probablement dans la combinaison de deux facteurs. Le premier concerne le fait qu'il existe certainement des différences réelles dans la situation de ces pays face à *Cryptosporidium*. Le second est relatif aux méthodes d'estimation du nombre de cas associés à un agent donné. Celles-ci, bien qu'elles reposent toutes comme nous l'avons vu sur le même principe, présentent des modalités différentes qui peuvent conduire à des sous-estimations ou des surestimations du nombre de cas. La situation particulièrement favorable du chiffre français trouve ainsi certainement son explication dans la sous-estimation du nombre de cas que nous avons déjà mentionnée.

A titre d'information, nous aurions pu ici utiliser des données issues d'une étude portant sur l'évaluation de la prévalence des giardiasés, microsporidioses, et cryptosporidioses dans la population française (Datry, et al. 2000). Mais nous n'avons pas été en mesure de disposer des données suffisamment tôt.

#### Détermination du risque attribuable à l'eau de distribution :

La détermination du risque attribuable à l'eau de distribution sera basée sur une étude menée dans le Nord Ouest de l'Angleterre entre 1996 et 2000 (Goh, et al. 2004). Celle-ci avait pour objectif de déterminer les facteurs de risque intervenant dans la survenue de

cas sporadiques de cryptosporidiose. Lors de cette étude l'odds ratio relatif à la consommation d'eau du robinet froide non préalablement bouillie a été déterminé à partir des données présentées dans le tableau 10.

Tableau 10 : données relatives à la détermination de l'odds ration pour la consommation d'eau du robinet froide non préalablement bouillie.

	Consommation	Pas de consommation	Total
Cryptosporidiose	136	16	152
Pas de cryptosporidiose	373	93	466
Total	509	109	618

L'odds ratio lié à la consommation d'eau du robinet froide non préalablement bouillie est de :

$$OR = (136 \times 93) / (373 \times 16) = 2,12 [1,16 ; 3,91]$$

Le risque attribuable pouvant être obtenu à partir du risque relatif, il faut au préalable déterminer celui-ci. Comme il n'est pas possible de calculer le risque relatif (RR) dans une enquête cas-témoin, nous allons devoir l'estimer à partir de la valeur d'odds ratio calculée en utilisant la formule suivante (Bouyer, et al. 1993) :

$$RR = \frac{OR}{1 + R_0(OR - 1)}$$

$R_0$  représente le risque de maladie chez les sujets non exposés.

Le risque global de cryptosporidiose dans la population générale est très faible puisqu'une étude anglaise estime ainsi l'incidence annuelle moyenne de cryptosporidiose entre 22 et 24 cas pour 100 000 habitants (Goh, et al. 2004). Le risque global étant la somme du risque chez les exposés et chez les non exposés, nous pouvons donc en déduire que le risque chez les non-exposés est lui aussi très faible. Dans la formule précédente  $R_0(OR - 1)$  tend donc vers zéro.

L'approximation entre l'odds ratio et le risque relatif peut donc être effectuée. Nous avons donc :

$$RR = OR = 2,12 [1,16 ; 3,91]$$

Par ailleurs, il est possible de déterminer le risque attribuable en fonction du risque relatif et de  $P_E$ , fréquence de l'exposition dans la population.

D'après la base de donnée INCA, en France, 30 % des individus ne consomment jamais d'eau du robinet en tant qu'eau de boisson (AFSSA. 2002; INCA. 2000). La fréquence d'exposition  $P_E$  à l'eau du robinet dans la population française peut donc être estimée à 70%.

$$RA = \frac{P_E(RR - 1)}{P_E(RR - 1) + 1}$$

$$RA = 0,44 [0,10 ; 0,67]$$

Il est ici important de noter que là encore, l'absence de données françaises nous a conduit à transposer des données d'origine étrangère à la situation française. Bien que l'Angleterre et la France soient de pays de niveaux de vie et de développement comparables des différences peuvent néanmoins subsister à divers niveaux concernant l'exposition par l'eau à *Cryptosporidium*. Ils peuvent notamment différer par :

- la contamination de l'eau de ressource par des effluents contaminés,

- le traitement de l'eau (Rabier. 2004),
- les proportions entre les origines superficielles ou souterraines de la ressource en eau,
- le comportement (la consommation) d'eau du robinet,
- la sensibilité des consommateurs à *Cryptosporidium*.

La contamination par *Cryptosporidium* intervient presque toujours dans des eaux de surface, les cas relatifs à des eaux souterraines étant extrêmement rares (Bassi. 2002; Robertson and Edberg. 1997).

#### Détermination du nombre de cas sporadiques attribuables à l'eau de distribution :

Les estimations du nombre de cas sporadiques de cryptosporidioses et du risque attribuable permettent de déterminer un nombre annuel  $N_s$  de cas sporadiques de cryptosporidioses liées à l'eau de distribution.

$$N_s = 10606 \times 0,44 = 4667 [1061 ; 7106]$$

#### Estimation du coût sanitaire :

L'estimation du coût sanitaire sera basée sur le scénario n°2 précédemment décrit. Nous pouvons noter que la durée relative aux symptômes utilisée ayant été déterminée à partir des données relevées sur les épidémies, nous faisons donc ici l'hypothèse que les durées liées aux cas sporadiques et aux cas épidémiques sont identiques.

$$YLL_{\text{Sporadique}} = 0,745 [0,051 ; 2,873]$$

$$YLD_{\text{Sporadique}} = 10,145 [1,215 ; 36,697]$$

$$DALY_{\text{Sporadique}} = 10,898 [1,266 ; 39,570]$$

#### 3.1.3.2. Estimation du coût sanitaire lié aux cas épidémiques

Cette estimation se basera sur les 3 épidémies recensées en France (Sète, 1998 ; Dracy-le-Fort, 2001 ; Divonne-les-Bains, 2003).

#### Détermination du nombre de cas épidémiques attribuables à l'eau de distribution :

Concernant l'épidémie de Sète, survenue en 1998, les estimations font état d'un nombre d'enfants touchés d'environ 150 (Guyonnet and Claudet. 2002).

Lors de l'épidémie de Dracy-le-Fort de 2001 le nombre de personnes touchées a été estimé à 680 (InVS and CIRE71. 2001).

Enfin, l'épidémie de Divonne-les-Bains survenue en 2003 a été à l'origine d'environ 800 cas (CIRE-Rhône-Alpes-Auvergne. 2003).

Sur une période de 8 ans, 1630 cas épidémiques de cryptosporidiose dus à une contamination de l'eau de distribution ont ainsi pu être recensés. Il est alors possible de déterminer un nombre moyen annuel de cas épidémiques égal à environ 204 cas/an. Il aurait aussi été possible d'utiliser une distribution de Poisson pour estimer la variabilité autour de ce nombre de cas (Vose. 2000).

Nous pouvons noter que concernant Dracy-le-Fort et Divonne-les-Bains les épidémies étaient de type polymicrobien. Nous avons ici attribué l'ensemble des cas à *Cryptosporidium*, favorisant ainsi une hypothèse haute.

#### Estimation du coût sanitaire :

Deux possibilités seront ici examinées concernant la durée des symptômes.

Un premier calcul sera effectué sur la base du scénario n°2 précédemment décrit c'est à dire en utilisant une distribution de durée des symptômes basée sur l'ensemble des données épidémiologiques analysées (distribution Lognormale de paramètres (0,037 ; 0,081) tronquée à 0,003 et 0,252).

Un second calcul sera effectué sur la base du scénario n°2, mais en utilisant une distribution basée sur la durée observée sur 26 individus lors de l'épidémie de Dracy-le-Fort (distribution Lognormale de paramètres (0,015 ; 0,015) tronquée à 0,003 et 0,252) (InVS and CIRE71. 2001).

Si nous prenons en compte la durée définie pour le scénario 2 :

**YLL<sub>Epidémio1</sub> = 0,034 [0,002 ; 0,116]**  
**YLD<sub>Epidémio1</sub> = 0,443 [0,053 ; 1,571]**  
**DALY<sub>Epidémio1</sub> = 0,477 [0,055 ; 1,687]**

Si nous prenons en compte la durée de l'épidémie de Dracy-le-Fort :

**YLL<sub>Epidémio2</sub> = 0,033 [0,002 ; 0,126]**  
**YLD<sub>Epidémio2</sub> = 0,210 [0,051 ; 0,568]**  
**DALY<sub>Epidémio2</sub> = 0,244 [0,053 ; 0,694]**

Nous pouvons observer que le résultat diffère fortement d'un cas à l'autre. Ceci s'explique par le fait que, comme nous l'avons vu, pour la cryptosporidiose la valeur du DALY est essentiellement due à la composante liée à la morbidité. Or celle-ci est proportionnelle à la durée des symptômes, laquelle varie du simple au double selon que nous considérons la distribution de durée générale ou celle liée à l'épidémie de Dracy-le-Fort.

### 3.1.3.3. Estimation du coût sanitaire lié aux cas immunodéprimés

L'estimation du coût sanitaire lié aux cas immunodéprimés se limitera ici aux individus atteints du SIDA. D'autres pathologies sont susceptibles d'induire des immunodépressions, mais il n'en sera pas tenu compte au cours de cette étude.

L'immunosuppression consécutive à l'infection par le virus du SIDA entraîne un risque accru d'infection à *Cryptosporidium* et une association avec un épisode diarrhéique dans la plupart des cas (Hunter and Nichols. 2002). Par ailleurs, ces cas symptomatiques se distinguent des individus en bonne santé par une sévérité et une durée accrues de la maladie. Ce phénomène semble être lié au taux de CD4 des patients (Hunter and Nichols. 2002). Diverses études montrent en effet que les patients présentant un taux de CD4 inférieur à 50/ml présentent un risque accru à la fois concernant la durée et la sévérité de la maladie (Blanshard, et al. 1992; Colford, et al. 1996; Maggi, et al. 2000; Sorvillo, et al. 1998). A contrario, il semble que les individus HIV + et présentant un taux de CD4 supérieur à 200/ml ne souffrent pas d'une forme plus sévère de la maladie que des individus HIV - (Hunter and Nichols. 2002). La mise en place de traitements antirétroviraux permettant une élévation du taux de CD4 a donc constitué un moyen de lutte efficace contre la cryptosporidiose chez les patients atteints du SIDA (Aragon, et al. 2003; Ives, et al. 2001).

Concernant la démarche d'estimation du coût sanitaire qui nous intéresse ici, il serait donc nécessaire de pouvoir identifier le nombre annuel d'individus atteints du SIDA et présentant un taux de CD4 inférieur à 50/ml et qui développent une cryptosporidiose. Par ailleurs, ces individus présentant une forme particulièrement sévère de la maladie, des données relatives à la durée, à la sévérité de la cryptosporidiose ainsi qu'à leur espérance de vie seraient également nécessaires.

#### Estimation du nombre de cas annuels de cryptosporidioses en France :

Nous n'avons pas été en mesure de trouver les informations relatives au nombre de cas annuels de patients atteints du SIDA, présentant un taux de CD4 inférieur à 50/ml et contractant une cryptosporidiose. En effet, si le SIDA constitue une maladie à déclaration obligatoire en France, cette déclaration est basée sur la survenue d'une infection opportuniste et non sur un taux de CD4 défini (BEH. 1993). Néanmoins, la cryptosporidiose faisant partie de la liste des pathologies inaugurales de cas de SIDA, il a

été possible d'obtenir le nombre annuel de cryptosporidioses inaugurales de SIDA. Pour 2004, ce chiffre était de 24 cas (INVS, [www.invs.fr](http://www.invs.fr)). Nous avons donc fait l'hypothèse que les personnes atteintes de cryptosporidioses inaugurales avaient une atteinte équivalente à celle des individus présentant un taux de CD4 inférieur à 50 et avec une évolution de la maladie comparable à celle observée en 1996. Il est probable que nous ayons donc sur-estimé la gravité de ces cryptosporidioses inaugurales. Nous avons par ailleurs sous-estimé le nombre de cryptosporidioses puisque certaines personnes peuvent développer cette maladie à un stade ultérieur de SIDA. Nous nous baserons néanmoins sur ce chiffre pour notre estimation.

#### Détermination du risque attribuable à l'eau de distribution :

Aucune étude menée en France ne permet d'évaluer le risque attribuable à l'eau pour les individus immunodéprimés. Toutefois une étude cas témoin menée en 1998 en Californie sur 49 cas et 99 témoins évalue ce risque à 85% (Aragon, et al. 2003). Nous retiendrons ici cette valeur, en dépit du fait de l'existence probable de différences entre la Californie, et plus particulièrement la population de San Francisco qui a servi de base à cette étude, et la France.

#### Détermination du nombre de cas immunodéprimés attribuables à l'eau de distribution :

Les estimations du nombre de cas annuels de cryptosporidioses chez les individus immunodéprimés et du risque attribuable à l'eau de distribution permettent de déterminer un nombre de cas immunodéprimés attribuables à l'eau de distribution :  
 $24 \times 0,85 = 20$  cas

#### Estimation du coût sanitaire :

La détermination des années de vie corrigées de l'incapacité reposera sur les données issues de l'étude du RIVM (Havelaar, et al. 2000)

#### **Détermination du YLD**

Nous allons calculer ici pour les personnes ayant le SIDA et moins de 50 CD4 la gravité et la durée d'une atteinte symptomatique par *Cryptosporidium*.

Le coefficient de sévérité est ici fixé à 0,16, au lieu de 0,066 pour les individus immunocompétents et ce afin de tenir compte de gravité accrue de la cryptosporidiose chez les immunodéprimés (Havelaar, et al. 2000; Hunter and Nichols. 2002).

La durée est elle aussi tirée de l'étude du RIVM (0,13), en l'absence d'autres données disponibles.

#### **Détermination du YLL**

Pour la détermination des années de vie perdues du fait d'un décès prématuré, la distribution relative au taux de mortalité utilisée provient également de l'étude de Hunter pour les mêmes raisons. En revanche la distribution utilisée par le RIVM (Normale (0,70 ; 0,08)) n'est pas tronquée. Nous avons tronqué cette distribution entre 0 et 1.

Concernant l'espérance de vie des personnes atteintes de SIDA et ayant moins de 50 CD4, nous nous sommes basés sur une étude conjointe de l'Institut de Veille Sanitaire et l'Hôpital Paul Brousse de Villejuif (Couzigou, et al. 2005). Celle-ci portait sur la survie des patients atteints de SIDA diagnostiqués dans les hôpitaux parisiens. Les résultats montrent que pour 24,4% des patients l'espérance de vie est comprise entre 0 et 5 ans. Pour les autres patients, c'est-à-dire 75,6%, l'espérance de vie va au-delà de 5 ans mais n'a pu être estimée lors de l'étude. Nous avons émis l'hypothèse que cette espérance de vie est similaire à celle de la population générale donnée par l'INSEE. Nous avons aussi émis l'hypothèse que les personnes atteintes de SIDA quel que soit leur niveau en CD4 avaient la même espérance de vie qu'une personne ayant moins de 50 CD4. Cette

dernière hypothèse est cependant sécuritaire dans la mesure où elle augmente le coût sanitaire pour les personnes atteintes du SIDA. Nous avons tenu compte dans le modèle de la structure démographique particulière de la population atteinte de SIDA (InVS, [www.invs.fr](http://www.invs.fr)).

Concernant l'espérance de vie des personnes atteintes de SIDA et de cryptosporidiose, ayant moins de 50 CD4, la valeur prise est celle du RIVM qui a utilisé les données de MacGowan de 1993 et qui donnait une espérance de vie de médiane 11,5 semaines (McGowan, et al. 1993). Là encore, il est possible, compte tenu des améliorations thérapeutiques, que nous sous-estimions l'espérance de vie d'une telle atteinte.

Il est ici important de préciser que les choix qui ont été retenus surestiment fortement la gravité de l'atteinte liée à la survenue d'une cryptosporidiose chez les individus immunodéprimés. En effet, la distribution relative au taux de mortalité chez les patients atteints de SIDA et d'une cryptosporidiose a été obtenue à partir de données collectées entre 1986 et 1991 (Havelaar, et al. 2000; McGowan, et al. 1993). Les données de cette étude sont antérieures à l'apparition des traitements antirétroviraux, lesquels ont permis une amélioration de la situation des patients atteints du SIDA face à une cryptosporidiose (Aragon, et al. 2003). De plus, il n'est non plus tenu compte de cette amélioration dans le choix du coefficient de sévérité que nous avons conservé à 0,16 contre 0,066 pour les cas immunocompétents. Il en va de même pour la durée moyenne des symptômes (0,13 an contre 0,037).

**YLL<sub>Immuno-</sub> = 317,918 [13,786 ; 855,68]**

**YLD<sub>Immuno-</sub> = 0,416**

**DALY<sub>Immuno-</sub> = 318,334 [13,786 ; 855,68]**

#### 3.1.3.4. Estimation du coût sanitaire total

L'estimation du coût sanitaire total des cas symptomatiques de cryptosporidiose liés à l'eau de distribution en France est obtenue en additionnant les coûts liés aux cas sporadiques, épidémiques et immunodéprimés.

**YLL<sub>Total</sub> = 318,697 [13,871 ; 858,669]**

**YLD<sub>Total</sub> = 11,004 [1,268 ; 38,268]**

**DALY<sub>Total</sub> = 329,701 [15,139 ; 896,937]**

Tableau 11 : Récapitulatif du nombre de cas et de décès associés à *Cryptosporidium* en France

	Total	Sporadique	Epidémique	Immuno -
<b>Cas</b>	<b>4891</b>	<b>4667</b>	<b>204</b>	<b>20</b>
<b>Décès</b>	<b>14</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>14</b>

#### 3.1.4. Application en Appréciation Quantitative du Risque

L'objectif est ici de déterminer une concentration limite dans l'eau brute en regard du coût sanitaire obtenue par une approche en DALY.

Le modèle d'AQR utilisé est celui initialement créé pour le rapport *Cryptosporidium* de l'AFSSA (Pouillot et al., 2004) modifié par N. Canivet en 2005 puis par A. Thébaud en 2006 pour une approche en DALY. Les données utilisées pour *Cryptosporidium* sont celles issues de l'étude présente. Le modèle est conçu pour une population immunocompétente. Le programme est écrit sous R et 1000 simulations ont été utilisées. Le modèle tient compte de la variabilité de la consommation d'eau du robinet dans la population française (données INCA) et de l'incertitude sur l'estimation des paramètres. De nombreuses hypothèses ont été formulées pour bâtir ce modèle mais ne seront pas rappelées ici, car elles sont déjà évoquées dans la publication de Pouillot, 2004. Le principe du modèle est rappelé en annexe X. Pour plus de simplicité de lecture, seule la moyenne et l'intervalle de crédibilité a été rapporté. Cette approche est globalement

comparable à celle RIVM (Havelaar, 2000), mais le modèle développé ici prend mieux en compte la variabilité et l'incertitude (Pouillot,2004).

Le modèle a été modifié de manière à pouvoir exprimer un coût sanitaire en DALY à partir du risque de maladie. Il n'a été possible d'incorporer au modèle que la composante YLD du DALY. Les paramètres d'estimation du YLD, le coefficient de sévérité et la durée des symptômes retenus, sont dans le cadre du scénario 2. La non prise en compte des YLL ne pose ici pas de problème quant à la validité des résultats obtenus. En effet, comme nous l'avons vu pour la population générale l'essentiel du coût sanitaire lié à *Cryptosporidium* dépend des YLD.

Les résultats de la modélisation sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Risque annuel de cryptosporidiose et coût sanitaire lié à *Cryptosporidium* pour 10000 infections, pour une contamination homogène de l'eau distribuée de moyenne  $\mu$  et pour une population immunocompétente de plus de 3 ans (1000 simulations).

$\mu$ =Nb de parasites dans 1000 L		Moyenne du risque d'infection	Moyenne du risque de maladie	Moyenne du coût sanitaire en DALY (YLD)
			<b>1</b> ( $10^{-4}$ /an) Valeurs de référence OMS	<b>0.01</b> ( $10^{-6}$ DALY/an) Valeurs de référence OMS
<b>1</b>	<b>Est</b>	<b>11.09</b>	<b>4.33</b>	<b>0.01</b>
	<i>Clinf</i>	2.15	0.64	0
	<i>Cl sup</i>	28.17	11.6	0.03
<b>2</b>	<b>Est</b>	<b>17.85</b>	<b>7.07</b>	<b>0.02</b>
	<i>Clinf</i>	3.36	1.28	0
	<i>Cl sup</i>	44.35	18.76	0.04
<b>10</b>	<b>Est</b>	<b>72.84</b>	<b>28.58</b>	<b>0.06</b>
	<i>Clinf</i>	14.53	4.70	0.01
	<i>Cl sup</i>	175.74	75.36	0.16
<b>100</b>	<b>Est</b>	<b>657.41</b>	<b>257.4</b>	<b>0.5</b>
	<i>Clinf</i>	135.01	45.38	0.09
	<i>Cl sup</i>	1475.17	648.25	1.30
<b>1000</b>	<b>Est</b>	<b>8538.07</b>	<b>3405.75</b>	<b>3.5</b>
	<i>Clinf</i>	5941.25	1441.85	0.91
	<i>Cl sup</i>	9622.87	5417.08	7.38

Notons tout d'abord que la première ligne du tableau donne les valeurs de référence de l'Organisation Mondiale de la Santé concernant le niveau de risque acceptable pour les agents infectieux liés à l'eau. Ce niveau était auparavant fixé à un risque de maladie de  $10^{-4}$ /an contre un coût sanitaire de  $10^{-6}$  DALY/an aujourd'hui. Les résultats obtenus pour un nombre moyen de parasites de 1 pour 1000 litres d'eau permettent d'illustrer une répercussion intéressante de ce changement de définition du risque acceptable. En effet, pour cette concentration le niveau de risque acceptable est dépassé si nous considérons le risque de maladie ; il est en revanche respecté au regard du coût sanitaire induit. Ce changement de définition du risque acceptable conduit donc dans le cas de *Cryptosporidium*, agent induisant un coût sanitaire relativement faible, à adopter une approche moins sécuritaire. L'effet inverse se produirait si nous étions confrontés à un agent induisant un fort coût sanitaire. Globalement si le coût sanitaire d'une maladie par

cas symptomatique est inférieur à  $10^{-2}$  le critère DALY est moins sécuritaire que le critère morbidité.

En absence de définition d'un risque acceptable en France, il n'est pas possible de définir actuellement un niveau de concentration limite dans l'eau brute.

### 3.1.5. Discussion

#### Estimation du coût sanitaire pour un individu

Concernant le recueil des données, bien qu'un nombre important d'épidémies aient pu être recensées (plus d'une cinquantaine), nous pouvons noter que d'une manière générale celles-ci n'apportent pas toutes les informations nécessaires à l'estimation des DALY. Ainsi, si les différents symptômes associés à la cryptosporidiose ainsi que leur fréquence sont souvent rapportés, un certain manque de précision dans les informations rapportées est à souligner.

Une durée globale pour l'ensemble des signes cliniques est ainsi le plus souvent donnée alors qu'il serait nécessaire de disposer de la durée spécifique associée à chaque symptôme.

Par ailleurs, un chiffre global de fréquence des symptômes ainsi que de durée est donné mais des informations plus précises en fonction de l'âge des individus ne sont pas fournies.

Enfin, certaines données font complètement défaut, comme le taux de mortalité associé à la cryptosporidiose en fonction de l'âge des individus atteints. Les données néerlandaises que nous avons utilisées ne sont de plus par entièrement satisfaisantes. En effet, celles-ci ne sont pas spécifiques à la cryptosporidiose puisqu'il s'agit du taux de mortalité associé à des gastro-entérites, induisant ainsi un biais supplémentaire (Havelaar, et al. 2000).

D'autre part, cette étude donne la fréquence de l'âge de la personne décédée de gastro-entérite ; ce qui dépend aussi de la structure en âge de la population néerlandaise. En l'absence de cette structure il n'était pas possible d'estimer la probabilité de décès de gastro-entérite en fonction de l'âge. Nous avons donc directement extrapolé les résultats de l'étude néerlandaise à la France.

L'estimation du coût sanitaire individuel obtenue pour les cas symptomatiques immunocompétents, 2,3 DALY pour 1000 individus, apparaît du reste cohérente au regard de valeurs disponibles dans d'autres études. Un rapport mené par le RIVM en 2003 donne ainsi une valeur de 1,5 DALY pour 1000 individus, laquelle a par ailleurs été reprise par l'OMS (Havelaar and Melse. 2003; WHO. 2004).

#### Estimation du coût sanitaire pour la population

Notre estimation s'est basée sur un découpage en trois composantes : les cas sporadiques, épidémiques et immunodéprimés. Un risque de surestimation se pose car des cas immunodéprimés peuvent également appartenir à l'une de deux premières catégories et être ainsi comptabilisés deux fois. Les probabilités associées à ces cas de figure sont toutefois très faibles et permettent ainsi de valider notre démarche. A titre d'exemple la probabilité d'être porteur du virus du SIDA et de développer un cas sporadique de cryptosporidiose est de :

$$(100\ 000 / 60\ 000\ 000) \times (4667 / 60\ 000\ 000) = 1,3 \cdot 10^{-7}$$

La même chose peut être calculée entre cas sporadique et épidémique et aboutit à la même conclusion. Il peut cependant y avoir un biais si les examens parasitologiques ont comptabilisé les cas épidémiques et d'immunodéprimés dans l'estimation du nombre de cas sporadiques. Cependant, vu le faible nombre de cas de personnes immunodéprimées l'erreur sur l'estimation des cas sporadiques est faible.

Par ailleurs, un manque de données est ici encore à noter. Que ce soit pour la détermination du nombre total de cas de cryptosporidioses ou du risque attribuable, nous nous sommes donc vus contraints d'intégrer à notre estimation des données étrangères préjudiciables à la représentativité des résultats obtenus.

Concernant les résultats obtenus, nous pouvons constater que l'essentiel du coût sanitaire total provient des immunodéprimés en dépit du faible nombre de cas qu'ils représentent notamment face aux cryptosporidioses d'origine sporadique (4667 cas contre 20). Ce résultat s'expliquant par le fort coût sanitaire associé à la morbidité liée à la cryptosporidiose pour ces individus. Les valeurs obtenues sont toutefois à prendre avec précaution. Comme nous l'avons mentionné, le nombre de cas sporadiques est très probablement sous-estimé. De plus, il n'a pas non plus été possible d'obtenir les données qui aurait permis d'obtenir une meilleure estimation du nombre de cas immunodéprimés. Enfin, il convient de rappeler que certains choix retenus pour l'estimation chez les immunodéprimés conduisent probablement à une surestimation du coût sanitaire, compte tenu des progrès thérapeutiques dans le traitement du SIDA.

## 3.2. Virus de l'hépatite E

### 3.2.1. Généralités

Le virus de l'hépatite E (VHE) appartient depuis 2002 à la famille des *Hepeviridae*, genre *Hepevirus* (AFSSA. 2006; Regenmortel, et al. 2002). Il est responsable d'hépatites entéro-transmissibles. A l'heure actuelle, 4 géotypes majeurs ont pu être identifiés (AFSSA. 2006; Schlauder and Mushahwar. 2001).

Le VHE est fortement endémique (c'est-à-dire à forte incidence annuelle) dans de nombreux pays en développement d'Asie et d'Afrique notamment en raison du manque d'infrastructures sanitaires et de la contamination des eaux de consommation (Smith. 2001). Des cas sporadiques peuvent néanmoins être recensés dans les pays faiblement endémiques tel que la France. Alors que dans les régions de forte endémie ceux sont ceux sont essentiellement les géotypes 1,2 qui sont incriminés, les cas autochtones rencontrés dans les pays faiblement endémiques sont dus aux souches du géotype 3. Celles-ci sont proches des souches d'origine porcine isolées dans les mêmes régions géographiques que les souches humaines.

La principale voie de transmission du virus est la voie fécale-orale. Différents modes de transmission du VHE à l'homme ont été recensés, mais le plus important d'entre eux concerne la consommation d'eau contaminée par des matières fécales (Smith. 2001). La transmission de personne à personne joue un rôle mineur dans la dissémination du virus lors des épidémies (Smith. 2001). La transmission par voie alimentaire est probable mais aucun cas d'épidémie recensé ne permet à ce jour d'impliquer de façon incontestable ce mode de transmission. Par ailleurs, d'autres formes de transmission peuvent être envisagées telles que la transmission de la mère au fœtus ou par l'intermédiaire de don de sang.

Les manifestations de l'infection par le VHE chez l'homme sont similaires à celles observées pour le virus de l'hépatite A (Smith. 2001).

La déclaration clinique des cas d'hépatite est précédée par un cours prodrome grippal caractérisé par des fièvres et des nausées (Worm, et al. 2002). La majorité des infections par le virus de l'hépatite E se résolvent après le prodrome (hépatite anictérique) ou restent totalement asymptomatiques. Les autres cas sont constitués par des formes d'hépatites ictériques et des formes sévères conduisant à des hépatites fulminantes (Krawczynski, et al. 2000). Les femmes enceintes constituent une population particulièrement à risque dans les pays endémiques où elles sont confrontés aux géotypes 1 et 2 du VHE (Krawczynski, et al. 2000). En effet, en plus d'un taux d'attaque particulièrement élevé, notamment durant les deuxième et troisième trimestres de grossesse, celles-ci présentent une mortalité particulièrement élevée (15% à 25%). Enfin, nous pouvons noter que l'infection par le VHE n'évolue vers des formes chroniques (Worm, et al. 2002).

Le diagnostic chez l'homme repose sur la détection des anticorps anti-VHE, IgM et IgG. Le génome viral peut aussi être recherché dans le sérum et /ou les selles (AFSSA. 2006).

La détection de l'ARN du VHE est basée sur l'amplification du génome par RT-PCR, PCR nichée ou PCR en temps réel (AFSSA. 2006). Si ces techniques ne sont à l'heure actuelle pratiquées que par un nombre limité de laboratoires elles sont en revanche indispensables au diagnostic des cas sporadiques dans les régions faiblement endémiques. En effet, elles permettent de faire un génotypage et de définir s'il s'agit de cas autochtones ou d'importation. D'autre part, la détection du virus par PCR peut être le seul critère de diagnostic en l'absence de détection des anticorps anti-VHE (manque de sensibilité des tests sérologiques ou absence de réponse sérologique).

Les diagnostics sérologiques spécifiques utilisent des trousseaux immunoenzymatiques basées sur l'utilisation d'antigènes recombinants ou de peptides synthétiques de génotypes 1 et 2 (AFSSA. 2006).

### **3.2.2. Estimation du coût sanitaire des cas symptomatiques de VHE en France**

#### **3.2.3.1. Estimation du coût sanitaire pour un individu**

En l'absence de cas épidémiques en France l'estimation portera ici sur les seuls cas sporadiques. Nous pouvons néanmoins noter qu'une estimation fine du coût sanitaire associé au VHE devrait considérer la situation particulière des femmes enceintes. En effet, comme nous l'avons vu celles-ci présentent notamment une mortalité associée à l'hépatite E nettement accrue par rapport à la population générale ce qui est susceptible d'influencer fortement les valeurs de coût sanitaire associé (Krawczynski, et al. 2000). Toutefois nous ne tiendrons pas compte de ce cas particulier dans notre estimation. D'une part, ces cas sont liés à des génotypes différents (génotypes 1 et 2) de celui rencontré en France (génotype 3). D'autre part, nous ne disposons pas de données spécifiques nécessaires à cette estimation. Ceci est logique au regard du faible nombre de cas de VHE de type 3 diagnostiqué en France.

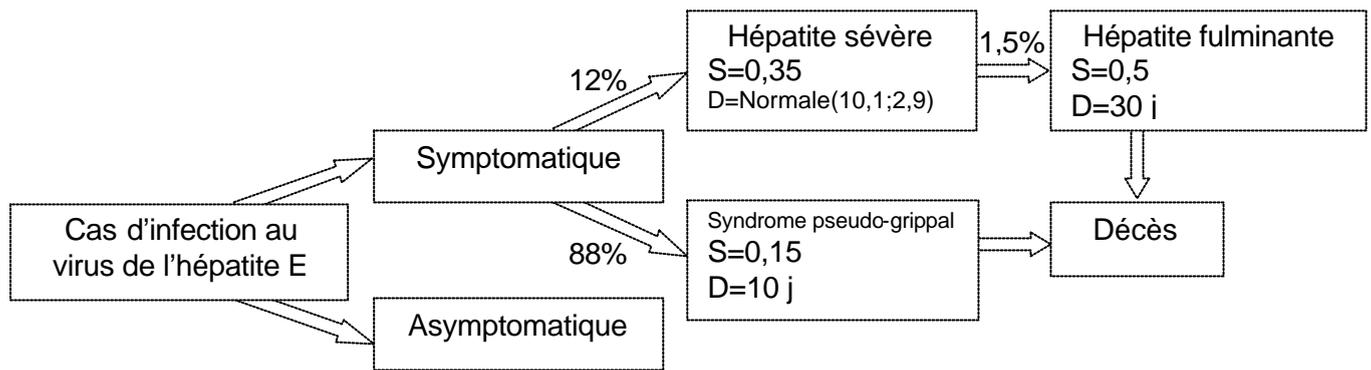
Concernant le recueil des données épidémiologiques nécessaires à l'estimation du DALY pour un individu, nous allons certainement être confrontés à des problèmes de disponibilité.

En effet, les pays développés ne constituent pas des zones d'endémie du virus et les cas recensés sont peu fréquents. Les épisodes épidémiques décrits concernent des zones (pays en développement) où les génotypes sont différents de ceux rencontrés en France. Ceci rend difficile l'extrapolation des données recueillies à la France. Toutefois, les manifestations cliniques d'une infection à VHE étant similaires à celles du VHA, nous nous appuyerons en partie sur une estimation du DALY réalisée pour ce virus par le RIVM ainsi que sur le rapport virus de l'AFSSA pour compléter les données manquantes (Havelaar and Melse. 2003; Smith. 2001).

#### **Détermination des YLD**

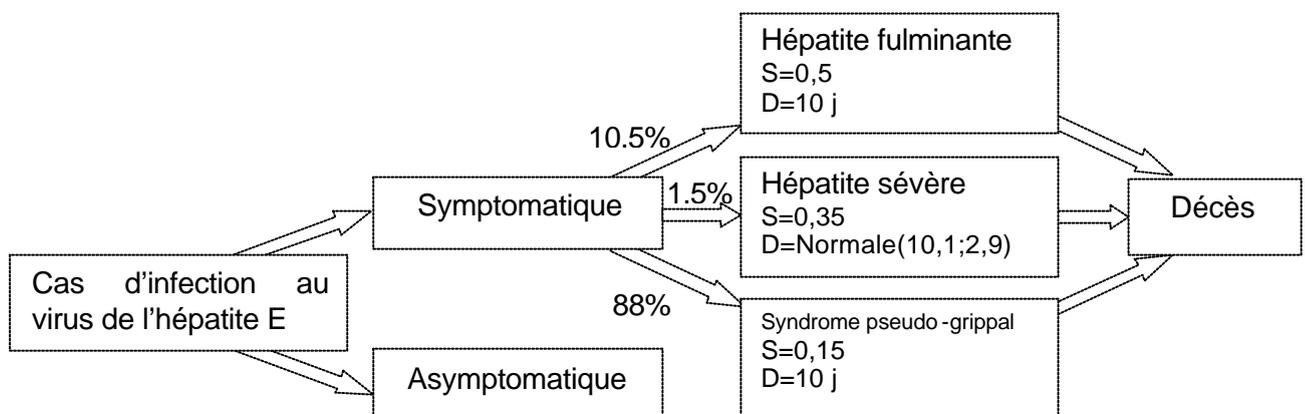
Plusieurs auteurs s'accordent à dire que les tableaux cliniques relatifs aux hépatites A et E sont très similaires (Labrique, et al. 1999; Smith. 2001). Aussi, l'arbre de transition utilisé pour le VHE sera basé sur celui utilisé dans le rapport virus de l'AFSSA pour le VHA sur la base du rapport RIVM (Havelaar and Melse. 2003; Thébault, et al. 2006).

Figure 12 : Arbre de transition n°1 permettant la détermination des YLD pour l'Hépatite E



Bien que les données recueillies semblent être cohérentes avec cet arbre de transition, un autre scénario pourrait également être envisagé.

Figure 13 : Arbre de transition n°2 permettant la détermination des YLD pour l'Hépatite E



A défaut de disposer de données permettant de faire un choix entre les deux arbres de transition définis, nous avons sélectionné le premier (figure 12), semblable à celui choisi pour le VHA.

### Coefficients de sévérité

L'étude sur la charge globale de morbidité (GBD) ne fournit pas de coefficient de sévérité relatif aux effets d'une hépatite (Murray and Lopez. 1996). En l'absence de ces données, l'étude menée par le RIVM sur VHA s'est basée sur le coefficient de sévérité de la grippe, qui est de 0,28, pour l'estimation de la sévérité associée à la forme modérée de l'hépatite A. Les symptômes sont en effet similaires à ceux d'un syndrome grippal (Havelaar and Melse. 2003). Toutefois, cette valeur est associée à la survenue d'une pneumonie concomitante aux symptômes du syndrome grippal. Afin de tenir compte de la moindre gravité des troubles qui concernent la survenue de l'hépatite A, le chiffre de la GBD a été minoré à 0,15. Pour les formes plus sévères, ce chiffre a au contraire été majoré à 0,35. Enfin, concernant l'issue la plus sévère de l'hépatite A, la forme fulminante, celle-ci s'est vue attribuer un coefficient de 0,5. Cette valeur provient d'une classification de la forme fulminante par les auteurs de l'étude du RIVM au sein des classes de sévérité de référence 5 ou 6 (voir tableau 4) dont la valeur de coefficient de sévérité intermédiaire est 0,5. Nous reprendrons pour les différentes issues liées au VHE les valeurs de coefficients de sévérité définies pour VHA.

### Durées associées aux différentes issues

Nous avons émis l'hypothèse que les cas nécessitant une hospitalisation du patient pouvaient être représentatifs des formes d'hépatites sévères. Ces formes peuvent se caractériser par les symptômes suivants : jaunisse, fièvre, diarrhée, éruption cutanée, arthralgie (Péron, et al. 2006). La durée associée à cette issue sera déduite de la durée d'hospitalisation des patients. Cette donnée a été tirée d'une étude menée sur 23 patients ayant été hospitalisés en raison d'une hépatite E au CHU de Toulouse (Péron, et al. 2006). La durée d'hospitalisation donnée par l'étude est de 10,1 jour +/- 5,8 jours. Nous avons supposé que la distribution de la durée d'hospitalisation suivait une loi lognormale de moyenne 10,1 et d'écart type 2,9. Nous avons par ailleurs tronqué cette distribution entre 0 et 30 jours.

Le syndrome de type "pseudo-grippal" est quant à lui caractérisé par des symptômes de type fièvre, fatigue, malaise et anorexie pour une durée maximale de 10 jours (CNR-HAV-HEV. 2006). Nous avons retenu ce chiffre pour notre étude. Dans la mesure où il s'agit d'une durée maximale, il s'agit ici d'un choix maximisant notre estimation du DALY.

Enfin, peu de données sont disponibles concernant la durée de l'hépatite fulminante consécutive à une infection par le virus de l'hépatite E. Une étude fait état du décès d'un patient infecté par le VHE et atteint d'une forme fulminante au bout de 10 jours (Chau, et al. 2006). A défaut d'autre donnée disponible, nous reprendrons cette durée.

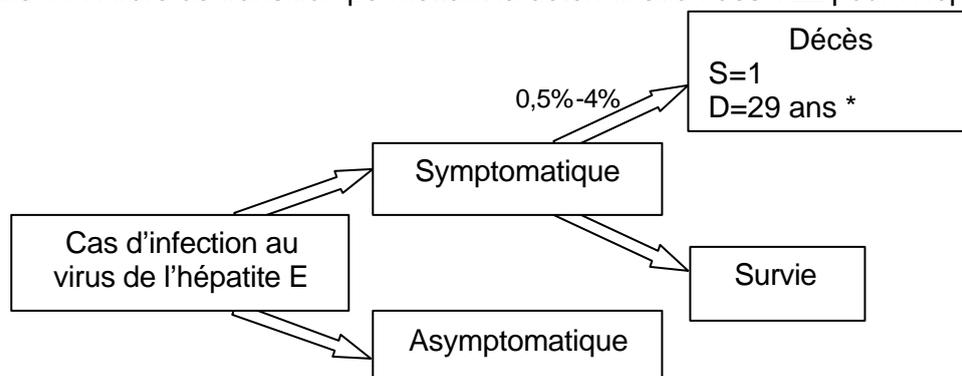
### Probabilités de transition de l'arbre

La détermination des pourcentages relatifs aux différentes issues de l'hépatite E n'est pas possible, faute de données disponibles. Nous reprendrons donc là encore les valeurs utilisées pour le VHA. Les données que nous avons pu relever pour VHE apparaissent cohérentes au regard des valeurs utilisées pour VHA. Ainsi, les formes modérées de la maladie, notamment celles ne conduisant pas au développement d'un ictère, sont plus fréquentes que celles présentant un tableau plus sévère (Smith. 2001). Des données françaises et anglaises portant sur des cas autochtones de VHE font état de deux cas de formes fulminantes pour un total de 68 patients soit environ 3% (Ijaz, et al. 2005; Nicand, et al. 2005; Péron, et al. 2006). Par ailleurs, lors d'une épidémie survenue en Ethiopie et ayant entraîné le développement d'hépatites E ictériques chez 423 membres du personnel de l'armée américaine, aucune survenue de forme fulminante n'a pu être relevée (Krawczynski, et al. 2000). Il convient toutefois de préciser que le génotype associé à ces cas était selon toute vraisemblance de type 1 ou 2. La valeur utilisée pour le VHA (1,5% des formes sévères conduisant à une forme fulminante) nous semble cohérente avec les données que nous venons d'exposer pour le VHE.

### **Détermination des YLL**

#### Estimation du coût sanitaire pour la population lié à différents agents pathogènes liés à l'alimentation (Kemmeren, et al. 2006)

Figure 14 : Arbre de transition permettant la détermination des YLL pour l'Hépatite E



\* valeur moyenne pour la distribution obtenue (voir paragraphe ci-après)

### Age des patients atteints

L'étude menée au CHU de Toulouse fournit également des données relatives à l'âge des patients touchés (Péron, et al. 2006). L'âge moyen est de 54,4 ans +/- 16,6 ans. Nous avons paramétré à partir de ces données une loi normale de moyenne 54,4 et d'écart type 8,3, afin d'obtenir une distribution de l'âge des patients touchés. De plus, nous avons tronqué cette distribution entre 0 et 100 ans afin d'éviter les valeurs aberrantes.

De plus, il convient de noter que la littérature fait état d'un taux d'attaque supérieur pour la tranche d'âge des 15-40 ans ce que ne reflète pas notre distribution (Krawczynski, et al. 2000). Il convient toutefois de rappeler que ces données sont issues d'études portant sur des pays en développement où les conditions de vie et d'hygiène mais aussi les différences de souches rencontrées (principalement génotypes 1, 2 et 4 dans les régions endémiques contre génotype 3 dans les pays industrialisés), peuvent contribuer à expliquer ces différences (Schlauder, et al. 1999). De plus, cette valeur de moyenne d'âge plus élevée que celle attendue, semble corroborée par une étude menée en Angleterre et aux Pays de Galles (Ijaz, et al. 2005). En effet, pour les 17 cas autochtones recensés dans l'étude, la moyenne d'âge était de 68 ans contre 34 ans pour les 129 patients ayant récemment voyagé dans une zone d'endémie au VHE.

Sur la base de cette distribution, nous avons pu déterminer une fréquence de cas associée à chaque classe d'âge. Puis au moyen d'une fonction RiskGeneral nous avons, pour chaque classe d'âge, associé chaque fréquence à l'espérance de vie à correspondante.

Notons toutefois que lors d'un entretien avec Nicole Pavio du LERPAZ, celle-ci nous a précisé qu'au vu des cas récents observés en France, il n'y a pas de lien entre la gravité et l'âge, mais en revanche, une association avec la préexistence d'une pathologie hépatique. Une estimation de coût sanitaire basée sur cette hypothèse devrait donc aussi être envisagée.

### Taux de mortalité

Nous n'avons pas été en mesure de trouver de valeur française de taux de mortalité associé à l'hépatite E. Les valeurs disponibles varient généralement de 0,5% à 4% (Krawczynski, et al. 2000; Myint, et al. 1985; Sanyal. 1957). Néanmoins ces chiffres sont basés sur des données obtenues dans des pays où les génotypes rencontrés (1,2 et 4) sont différents du génotype 3 présent en France. Nous utiliserons néanmoins ces valeurs. Elles seront intégrées au modèle en utilisant une fonction RiskUniform(0,005 ; 0,04).

### **Détermination du coût sanitaire individuel**

Sur la base de ces données il est alors possible de procéder à une estimation du coût sanitaire lié à un cas symptomatique d'hépatite E.

$$YLD_{VHE\text{-individuel}} = 4,77.10^{-3} [4,74.10^{-3} ; 5,77.10^{-3}]$$

$$YLL_{VHE\text{-individuel}} = 0,654 [0,174 ; 1,281]$$

$$DALY_{VHE\text{-individuel}} = 0,658 [0,178 ; 1,29]$$

#### 3.2.3.2. Estimation du coût sanitaire pour la population

### Estimation du nombre total de cas

Cette étape nécessite de connaître le nombre de personnes touchées par le VHE chaque année en France. Deux facteurs rendent à ce jour impossible cette estimation. Le premier est relatif au fait que la majeure partie des cas d'hépatite E connaissent une issue favorable spontanée et passent inaperçus du fait de la non spécificité des symptômes (syndrome pseudo-grippal sans survenue d'un ictère). Le second concerne le fait que l'hépatite E est une maladie émergente dans les pays développés comme la France et qu'il ne s'agit pas d'une maladie à déclaration obligatoire. Lors de la suspicion d'une

hépatite chez un patient, les analyses demandées par la médecine de ville ne concernent pratiquement jamais des tests de détection du VHE. Pour ce qui est des analyses réalisées en milieu hospitalier, seul un nombre limité d'établissements réalise à ce jour les tests en France.

Les seuls chiffres dont nous disposons à l'heure actuelle concernent les données du Centre national de référence des hépatites entéro-transmissibles (Nicand, et al. 2005). Ces chiffres font état de 46 cas d'hépatite E avérés ou probables sur la période 2002-2004. Ces données proviennent d'échantillons adressés en 2002 et 2003 par les CHU et les hôpitaux généraux de Paris et de la région parisienne ainsi que le CHU de Purpan à Toulouse. D'autres hôpitaux ainsi que des laboratoires privés ont également fait parvenir des échantillons à partir de 2004. Il apparaît évident que du fait du nombre limité d'établissements fournissant les échantillons, les cas recensés par le Centre de référence sont largement sous-estimés. L'estimation de séroprévalence entre 1 et 5% dans les pays développés corrobore cette conclusion (CNR-HAV-HEV. 2006).

Le nombre de cas sur trois ans étant de 46, nous pouvons donc estimer le nombre annuel de cas à environ 15.

### Risque attribuable à l'eau

Par ailleurs, la détermination d'un risque attribuable à l'eau de distribution en France, ou du moins dans les pays développés n'a pas été possible. En effet, si la majeure partie des cas recensés sont dus à des déplacements dans des zones d'endémie du virus ou la contamination de l'eau est le plus souvent incriminée, l'origine hydrique des cas sporadiques semble peu probable (Péron, et al. 2006). A titre d'exemple, l'étude menée au niveau du CHU de Toulouse montre que l'ensemble des patients atteints d'hépatite E provenaient de zones géographiques distinctes dans le sud ouest de la France et qu'ils avaient donc des sources d'approvisionnement en eau différentes (Péron, et al. 2006). Dès lors, l'hypothèse d'une origine hydrique de la contamination semble peu probable, sauf dans le cas d'utilisation d'eau de surface non traitée. Par ailleurs, ni cette étude ni l'étude du Centre national de référence des hépatites entéro-transmissibles ou celle réalisée en Angleterre n'ont permis de déterminer l'origine de la contamination des patients, mais le nombre de cas recensé dans ces études était extrêmement faible (Ijaz, et al. 2005; Nicand, et al. 2005; Péron, et al. 2006). Les principales hypothèses de source avancées sont le contact avec certains animaux pouvant jouer le rôle de réservoir et notamment les porcs ou encore la consommation de certains aliments (coquillages crus, viande de porc, de sanglier et de chevreuil) ou d'eau contaminée (Ijaz, et al. 2005; Nicand, et al. 2005; Péron, et al. 2006).

Dans ces conditions l'estimation d'un coût sanitaire lié à l'eau de consommation n'est pas envisageable. Nous nous limiterons donc à une estimation globale pour la population générale sur la base des données du Centre national de référence des hépatites entéro-transmissibles, ce qui sous-estime forcément le nombre de personnes prises en compte.

### Détermination du coût sanitaire total

$$YLD_{VHE-population} = 7,15.10^{-2} [6,42.10^{-2} ; 8,17.10^{-2}]$$

$$YLL_{VHE-population} = 9,908 [2,607 ; 19,220]$$

$$DALY_{VHE-population} = 9,877 [2,671 ; 19,302]$$

**Nombre de cas = 15**

**Nombre de décès = 0**

Enfin, notons que l'application en Appréciation Quantitative du Risque n'a ici pas été possible en l'absence de modèle de dose réponse disponible pour cet agent.

### 3.2.3. Discussion

Comme nous pouvions nous y attendre, cette tentative d'estimation du coût sanitaire associé aux cas d'hépatite, nous a permis de mettre en évidence un manque important de données relatives à cet agent pathogène en France, mais aussi plus généralement dans les pays industrialisés. La dimension « émergente » de ce virus n'est bien évidemment pas étrangère à cette situation.

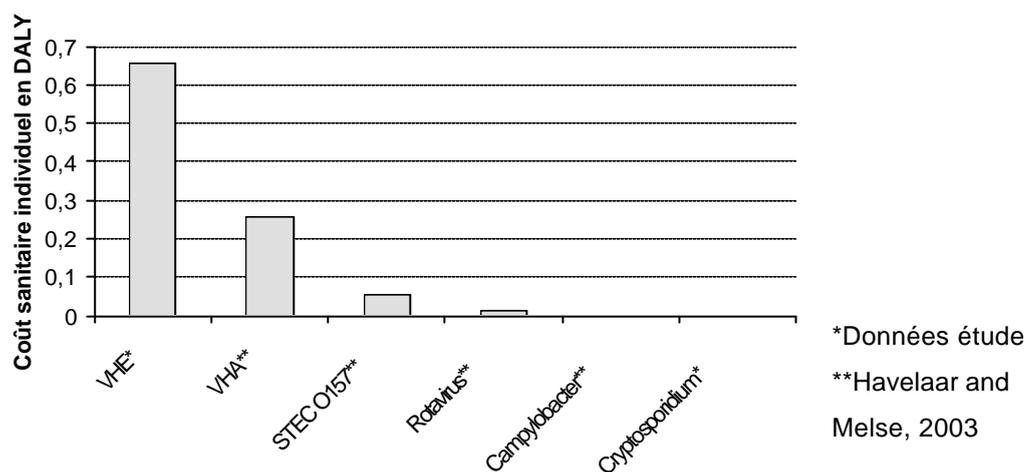
Les données françaises spécifiques au VHE reposent le plus souvent sur des effectifs relativement limités ce qui limite leur représentativité. Par ailleurs, elles ne permettent pas à ce jour de collecter l'ensemble des informations nécessaires à l'évaluation des DALY.

Les informations issues de pays où le virus est endémique sont certes plus nombreuses. Elles concernent des géotypes différents de celui rencontré en France. L'extrapolation des données n'est donc pas satisfaisante.

Nous avons aussi été amenés à utiliser des données relatives au VHA. Bien que les deux virus semblent présenter des manifestations cliniques similaires, l'extrapolation de données de l'un à l'autre de ces agents semble là encore délicate.

L'ensemble de ces éléments fait qu'il faut bien entendu prendre notre estimation du coût sanitaire associé à l'hépatite E avec précaution.

Figure 15 : Comparaison des estimations en DALY obtenues lors de cette étude avec des valeurs disponibles pour d'autres agents



### 3.3. Applications possibles des estimations des estimations de coût sanitaire exprimé en DALY dans le domaine de l'eau

Nous allons ici essayer de mettre en évidence les différentes applications envisageables de l'estimation du coût sanitaire dans le domaine de l'eau.

#### Mesure de l'impact sanitaire lié à un agent

Comme nous l'avons vu pour *Cryptosporidium*, il est possible d'obtenir une mesure de l'impact sanitaire des infections liées à l'eau pour un agent pathogène défini. La disponibilité de telles données peut par exemple permettre d'entreprendre des démarches de hiérarchisation du coût sanitaire induit par les agents infectieux présents dans l'eau de distribution. Ceci peut constituer ainsi un outil d'aide à la décision précieux pour les décideurs dans la détermination des politiques de santé publique à mettre en œuvre dans le domaine de l'eau.

### Réalisation d'études bénéfico risques

Il est possible d'utiliser le DALY lors d'analyses bénéfice-risque notamment concernant la mise en place de traitements de l'eau. Nous pouvons mentionner ici l'exemple de l'ozonation et de *Cryptosporidium* déjà cité dans la partie contexte (Havelaar, et al. 2000)

### Fixation de normes pour la présence d'agents pathogènes dans l'eau

Cette application est en lien direct avec la démarche d'AQR que nous venons d'exposer. Il est en effet possible d'envisager l'utilisation d'une telle approche pour fixer des normes en matière de présence d'agents pathogènes dans l'eau en fonction d'un niveau de risque défini comme acceptable et exprimé en DALY.

### Mesure de l'impact d'une mesure de gestion

L'estimation de coûts sanitaires exprimés en DALY, avec et sans l'application de la mesure de gestion, permet de mettre en évidence les effets positifs ou négatifs de la mesure et de quantifier ces derniers en terme de coût sanitaire. Il est par ailleurs intéressant de noter qu'il est alors possible de comparer les effets de différentes mesures de gestion alternatives.

## 4. Discussion et recommandations

### Paramètres du modèle

L'utilisation de l'**espérance de vie nationale** pour la détermination des années de vie perdues en raison d'un décès prématuré nous paraît préférable à l'utilisation d'un standard de référence. En effet, ce choix ne suscite pas les critiques associées à l'usage du standard idéal. De plus, il permet d'avoir une vision plus réaliste de la situation associée à un pays en termes d'estimation du coût sanitaire.

Le recours à une **pondération liée à l'âge** ne nous semble pas souhaitable. Celle-ci pose en effet un problème évident d'éthique en associant des valeurs différentes à la vie en fonction de l'âge des individus considérés.

Au cours de cette étude nous avons été amenés à utiliser des **coefficients de sévérité** issus de l'Etude sur la Charge Globale de Mortalité (Murray and Lopez. 1996). L'usage de ces coefficients n'est pas satisfaisant car la méthode qui a permis leur détermination pose des problèmes d'ordre éthique. De plus, ils ne sont pas spécifiques à la France. Enfin, nous ne disposons pas de coefficients de sévérité pour chacun des symptômes ou issues rencontrés.

La détermination d'un jeu de coefficients de sévérité au niveau français apparaît donc nécessaire. Trois recommandations peuvent ici être formulées :

- une méthode de détermination des coefficients de sévérité ne présentant pas les problèmes d'ordre éthique soulevés par la méthode PTO devrait être sélectionnée,
- il faudrait élaborer plusieurs jeux de coefficients de sévérité. Chacun d'entre eux permettrait de prendre en compte le point de vue spécifique associé aux experts, à la population générale et aux patients. Une telle démarche implique qu'au final trois estimations de coût sanitaire exprimées en DALY seraient obtenues pour chaque agent. Ceci a pour objectif d'apporter aux décideurs une information la plus complète possible,
- un recensement préalable des symptômes et issues associés aux différents agents pour lesquels une estimation du DALY est envisagée serait pertinent. Elle permettrait d'éviter se trouver confronté à l'absence de coefficients de sévérité comme cela a pu être le cas pour l'hépatite.

Concernant l'utilisation dans le modèle d'un **taux d'actualisation**, la question peut être facilement réglée. Une évaluation systématique du coût sanitaire en DALY avec et sans taux d'escompte peut permettre d'apporter une réponse satisfaisante. Ce "double affichage" permettrait à chacun d'utiliser les données en fonction de son point de vue sur la question. Il s'agit par ailleurs, de l'approche retenue par le RIVM dans son dernier rapport (Kemmeren, et al. 2006)

#### Données nécessaires à l'estimation du coût sanitaire associé à un agent

Comme nous avons pu le constater avec les applications pour *Cryptosporidium* et le virus de l'hépatite E, le manque de données constitue le principal obstacle à l'estimation des coûts sanitaires. La mise en place d'études permettant l'obtention de données fiables apparaît donc indispensable à la mise en œuvre des estimations en DALY comme support de prise de décision. Dans cette optique, différentes mesures pourraient être prises. Nous pouvons notamment citer :

- **une définition claire du type de données à recueillir lors d'épidémies** devrait être entreprise. En effet, les études relatives aux épidémies ne fournissent le plus souvent pas les données requises pour l'estimation des DALY. Par exemple, la durée spécifique associée à chacun des symptômes et par classe d'âge n'est jamais fournie. Le descriptif des données à collecter devrait ensuite être communiqué aux structures en charge des enquêtes épidémiologiques de terrain telles que les CIRE (Cellules InterRégionales d'Epidémiologie).

- **des études dédiées aux seuls cas sporadiques** devraient être menées. La plupart des données dont nous disposions étaient relatives à des cas épidémiques. Ceci nous a amené à extrapoler ces données aux cas sporadiques.

- **des études d'épidémiologie descriptive** pourraient nous aider à mieux estimer l'**incidence** ou la **prévalence** liées à différents pathogènes. En effet, les méthodes que nous avons été amené à utiliser pour déterminer le nombre total de cas au sein de la population ne sont pas satisfaisantes compte tenu des données disponibles. Or, la fiabilité de cette donnée est essentielle dans la détermination du coût sanitaire au niveau de la population.

- **des études de cohorte ou cas témoin** devraient être entreprises pour estimer les **risques attribuables à une source alimentaire** pour les agents étudiés,

- la nécessité du **recueil de données spécifiques à une sous-population** doit être identifiée. A titre d'exemple, nous pouvons citer le cas des immunodéprimés pour *Cryptosporidium*. Une identification de ces sous-populations doit donc être entreprise en préalable à toute mise en œuvre de démarche de collecte de données spécifiques à un agent.

#### Utilisation des estimations de coût sanitaire obtenues

Au delà de la détermination des coûts sanitaires exprimés en DALY, se pose la question de leur utilisation. Si la partie relative aux applications dans l'eau de distribution donne un aperçu assez exhaustif des utilisations qui peuvent être faites des estimations de coût sanitaire, il est important de traiter la question des précautions à prendre avant leur utilisation.

**Une vérification de la validité de l'estimation de coût sanitaire** obtenue doit être entreprise. En effet, la qualité et la quantité des données disponibles varient fortement selon l'agent considéré et déterminent la fiabilité de l'estimation obtenue. De plus, une valeur de DALY peut toujours être estimée. Le fait que celle-ci soit basée sur des extrapolations plus ou moins hasardeuses ne peut être mis en évidence que par une analyse détaillée du processus ayant conduit à l'estimation. Par ailleurs, il convient également d'identifier les paramètres inclus dans le modèle ainsi que la valeur qui leur a été attribué. Certains choix, et notamment concernant le taux d'escompte, peuvent amener à des résultats radicalement différents. Le travail entrepris lors de cette étude, de part l'analyse méthodologique poussée qu'il a permis de réaliser, montre ici l'un de ses intérêts.

**L'aspect temporel** ne doit pas être négligé. L'évolution du coût sanitaire associé à un agent peut connaître des variations marquées en quelques années seulement. L'évolution de la situation des patients immunodéprimés face à la cryptosporidiose en raison de l'apparition de nouveaux traitements est à ce titre édifiant.

**L'aspect spatial** doit lui aussi être considéré. L'origine géographique des données ayant conduit à l'estimation doit être examinée. Il convient ici de vérifier d'une part que les données utilisées peuvent être extrapolées à l'ensemble de la zone sur laquelle porte l'estimation (l'extrapolation d'une zone d'endémie vers une zone indemne conduisant à une sur-estimation du coût et inversement). D'autre part, les différents géotypes d'un agent peuvent être associés à des troubles de niveau de gravité différents comme c'est le cas pour le virus de l'hépatite E. Aussi, l'association d'une zone géographique au géotype particulier d'un agent, est un élément important à considérer.

## CONCLUSION

L'étude menée au cours de ce mémoire avait pour objectif d'acquérir une connaissance approfondie des estimations de coût sanitaire exprimée en DALY et de la méthodologie sous-jacente à leur détermination. Les éléments méthodologiques et critiques relevés nous ont permis de répondre à cet objectif ainsi que de mettre en évidence les avantages mais aussi les inconvénients liés à cet indicateur.

Les principales forces de l'estimation du coût sanitaire en DALY résident dans la capacité du modèle à intégrer au sein d'une métrique unique des données relatives à la morbidité et la mortalité. La souplesse d'utilisation du modèle, notamment dans les choix relatifs à l'intégration des paramètres, ainsi que l'aspect égalitaire sous-jacent à la conception du modèle sont également à souligner. En revanche, le DALY soulève des problèmes principalement d'ordre éthique, mais aussi dans une moindre mesure socio-économique et scientifique. L'identification des points faisant tout particulièrement débat permet ainsi d'envisager l'adoption de modifications ou de choix permettant de pallier, en partie tout du moins, à ces critiques. Lorsque des modifications ne sont pas possibles, la démarche menée présente l'intérêt de permettre une utilisation du DALY en toute connaissance de cause.

Ce mémoire devait également conduire à la détermination des coûts exprimés en DALY pour *Cryptosporidium* et le virus de l'hépatite E dans le cas de l'eau. Lors de la réalisation des estimations pour ces agents, nous avons été confrontés à diverses difficultés. Celles-ci nous ont permis de mettre en évidence les principaux obstacles notamment en termes d'obtention des données nécessaires. Diverses recommandations relatives à l'estimation des DALY ont pu être proposées.

Cependant des estimations ont pu être formulées dans cette étude pour *Cryptosporidium* et VHE tout en étant conscients des limites de la modélisation. Il est important de disposer d'estimation pour des agents autochtones ou exotiques en accord avec le principe de précaution. VHE s'inscrit dans ce cadre en tant que zoonose exotique ou potentiellement émergente suivant le géotype considéré.

Le DALY présente des perspectives d'application intéressantes. Mais la mise en place de certaines mesures apparaît nécessaire avant d'utiliser cet indicateur en tant qu'outil de prise de décision. La mise en oeuvre de projets visant à déterminer des jeux de coefficients de sévérité propres à la France ainsi qu'à permettre l'obtention de données plus fiables pour les agents étudiés constituent des préalables indispensables. Ces difficultés ne sont pas spécifiques à cet indicateur. Un des facteurs limitant pour toutes les estimations est celui du nombre de cas et du risque attribuable. Enfin, le DALY s'inscrit dans une démarche de complémentarité avec les autres indicateurs sanitaires.

---

## Bibliographie

---

- Adak, G.K., Long, S.M., and O'Brien, S.J. 2002. Trends in indigenous foodborne disease and deaths, England and Wales: 1992 to 2000. *Gut*. 51(6): 832-41.
- AFSSA. (2002). Rapport sur les infections à protozoaires liées aux aliments et à l'eau : évaluation scientifique des risques associés à *Cryptosporidium* sp. AFSSA.
- AFSSA. (2006). Rapport sur les Virus transmissibles à l'homme par voie orale (sous presse).
- Anand, S., and Hanson, K. 1997. Disability-adjusted life years: a critical review. *J Health Econ*. 16(6): 685-702.
- Anand, S., and Hanson, K. 1998. DALYs : Efficiency Versus Equity. *World Development*. 26(2): 307-310.
- Aragon, T.J., Novotny, S., Enanoria, W., Vugia, D.J., Khalakdina, A., and Katz, M.H. 2003. Endemic cryptosporidiosis and exposure to municipal tap water in persons with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): a case-control study. *BMC Public Health*. 3: 2.
- Arnesen, T., and Nord, E. 1999. The value of DALY life: problems with ethics and validity of disability adjusted life years. *Bmj*. 319(7222): 1423-5.
- Barendregt, J.J., Bonneux, L., and Van der Maas, P.J. 1996. DALYs: the age-weights on balance. *Bull World Health Organ*. 74(4): 439-43.
- Barker, C., and Green, A. 1996. Opening the debate on DALYs (disability-adjusted life years). *Health Policy Plan*. 11(2): 179-83.
- Bassi, C. (2002). Eléments d'évaluation du risque sanitaire lié à l'infiltration des eaux usées dans les nappes. Rennes: Ecole Nationale de la Santé Publique.
- Beaumel, C., Désesquelles, A., Richet-Mastain, L., and Vatan, M. (2004). La situation démographique en 2002 - Mouvement de la population, *Insee Résultats*. 44: INSEE.
- BEH. 1993. Révision de la définition du SIDA en France. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 11: 47-48.
- Blanshard, C., Jackson, A.M., Shanson, D.C., Francis, N., and Gazzard, B.G. 1992. Cryptosporidiosis in HIV-seropositive patients. *Q J Med*. 85(307-308): 813-23.
- Bouyer, J., Hémon, D., Cordier, S., Derriennic, F., Stüker, I., Stengel, B., and Clavel, J. (1993). *Epidémiologie - Principes et méthodes quantitatives*. Paris: Les Editions INSERM.
- Canivet, N. (2005). Application de la démarche d'appréciation quantitative du risque aux paramètres microbiologiques de l'eau de distribution publique - Eléments de réflexion pour une intégration dans le dispositif réglementaire. 158: AFSSA-ENGREF-ISAA.

- Canto-Sperber, M. (1996). *Dictionnaire d'éthique et de philosophie morale t.1*. Paris: PUF.
- Capek, I., Vaillant, V., Mailles, A., and De Valk, H. 2004. Importance et hiérarchisation des zoonoses en santé publique. *Epidémiologie et santé animale*. 46: 17-25.
- Chau, T.N., Lai, S.T., Tse, C., Ng, T.K., Leung, V.K., Lim, W., and Ng, M.H. 2006. Epidemiology and clinical features of sporadic hepatitis E as compared with hepatitis A. *Am J Gastroenterol*. 101(2): 292-6.
- CIRE-Rhône-Alpes-Auvergne. (2003). Epidémie de gastro-entérites liée à la pollution du réseau de distribution d'eau potable de la commune de Divonne-les-Bains, Ain (01). 47: InVS, DRASS Rhône Alpes.
- CNR-HAV-HEV. (2006). Le virus de l'hépatite E. Vol. 2006.
- Coale, A., and Guo, G. 1989. Revised regional model life tables at very low levels of mortality. *Popul Index*. 55(4): 613-43.
- Colford, J.M., Jr., Tager, I.B., Hirozawa, A.M., Lemp, G.F., Aragon, T., and Petersen, C. 1996. Cryptosporidiosis among patients infected with human immunodeficiency virus. Factors related to symptomatic infection and survival. *Am J Epidemiol*. 144(9): 807-16.
- Couzigou, C., Pinget, R., Le Strat, Y., Pillonel, J., Vittecoq, D., and Semaille, C. 2005. Survie des patients atteints de sida diagnostiqués dans les hôpitaux parisiens : facteurs pronostiques et évolution, 1994-2001. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 23: 112-114.
- Dalkey, N.C., and Brown, B. (1972). La méthode Delphi. In Dunod (Ed.). 135. Paris.
- Datry, A., Sarfati, C., and Derouin, F. (2000). L'eau, la santé et l'environnement (symposium international) in Rennes, France.
- Djuretic, T., Wall, P.G., and Nichols, G. 1997. General outbreaks of infectious intestinal disease associated with milk and dairy products in England and Wales: 1992 to 1996. *Commun Dis Rep CDR Rev*. 7(3): R41-5.
- Dufour, B. (1998). Contribution à l'évaluation du fonctionnement des réseaux de surveillance épidémiologique des maladies infectieuses animales. Créteil: Université Paris XII.
- Dumoulin, A., Guyot, K., Lelievre, E., Dei-Cas, E., and Cailliez, J.C. 2000. [Cryptosporidium and wildlife: a risk for humans?]. *Parasite*. 7(3): 167-72.
- DuPont, H.L., Chappell, C.L., Sterling, C.R., Okhuysen, P.C., Rose, J.B., and Jakubowski, W. 1995. The infectivity of *Cryptosporidium parvum* in healthy volunteers. *N Engl J Med*. 332(13): 855-9.
- Engelhardt, T. (1986). *The foundation of bioethics*. Oxford: Oxford University Press.
- Fox-Rushby, J.A., and Hanson, K. 2001. Calculating and presenting disability adjusted life years (DALYs) in cost-effectiveness analysis. *Health Policy Plan*. 16(3): 326-31.
- Fryback, D. (2006). Health-Adjusted Life Years (HALYS) to Measure Disease Burden. Paper presented at *Priority Setting of Foodborne and Zoonotic Pathogens* in Berlin, Germany.

- Goh, S., Reacher, M., Casemore, D.P., Verlander, N.Q., Chalmers, R., Knowles, M., Williams, J., Osborn, K., and Richards, S. 2004. Sporadic cryptosporidiosis, North Cumbria, England, 1996-2000. *Emerg Infect Dis.* 10(6): 1007-15.
- Guyonnet, J.-P., and Claudet, J. 2002. Epidémie de gastro-entérite aiguë à *Cryptosporidium* liée à la pollution des eaux d'alimentation de la ville de Sète. *TSM.* 1: 23-29.
- Hall, G., Kirk, M.D., Becker, N., Gregory, J.E., Unicomb, L., Millard, G., Stafford, R., and Lator, K. 2005. Estimating foodborne gastroenteritis, Australia. *Emerg Infect Dis.* 11(8): 1257-64.
- Hammit, J.K. 2002. QALYs versus WTP. *Risk Anal.* 22(5): 985-1001.
- Havelaar, A., Van der Fels-Klerx, I., and Kemmeren, J. (2004). Prioritization of food borne pathogens and (emerging) zoonoses. 12. Bilthoven: Nationale Institute for Public Health and the Environment (RIVM).
- Havelaar, A.H., De Hollander, A.E., Teunis, P.F., Evers, E.G., Van Kranen, H.J., Versteegh, J.F., Van Koten, J.E., and Slob, W. 2000. Balancing the risks and benefits of drinking water disinfection: disability adjusted life-years on the scale. *Environ Health Perspect.* 108(4): 315-21.
- Havelaar, A.H., and Melse, J.M. (2003). Quantifying public health risk in the WHO Guidelines for Drinking-Water Quality : a burden of disease approach. 49: RIVM.
- Hofstetter, P., and Hammit, J.K. (2001). Human health metrics for environmental decision support tools : lessons from health economics and decision analysis. 59: United States Environmental Protection Agency.
- Hofstetter, P., and Hammit, J.K. 2002. Selecting human health metrics for environmental decision-support tools. *Risk Anal.* 22(5): 965-83.
- Horsman, J., Furlong, W., Feeny, D., and Torrance, G. 2003. The Health Utilities Index (HUI) : concepts, measurement properties and applications. *Health and Quality of Life Outcomes.* 1(54).
- Hunter, P.R., Hughes, S., Woodhouse, S., Raj, N., Syed, Q., Chalmers, R.M., Verlander, N.Q., and Goodacre, J. 2004. Health sequelae of human cryptosporidiosis in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis.* 39(4): 504-10.
- Hunter, P.R., and Nichols, G. 2002. Epidemiology and clinical features of *Cryptosporidium* infection in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 15(1): 145-54.
- Ijaz, S., Arnold, E., Banks, M., Bendall, R.P., Cramp, M.E., Cunningham, R., Dalton, H.R., Harrison, T.J., Hill, S.F., MacFarlane, L., Meigh, R.E., Shafi, S., Sheppard, M.J., Smithson, J., Wilson, M.P., and Teo, C.-G. 2005. Non-Travel-Associated Hepatitis E in England and Wales : Demographic, Clinical, and Molecular Epidemiological Characteristics. *JID.* 192: 1166-1172.
- INCA. (2000). *Enquête INCA, individuelle et nationale sur les consommations alimentaires.* Paris: Volatier J.L.
- InVS. 2004. Morbidité et mortalité dues aux maladies infectieuses d'origine alimentaire en France. 192.
- InVS, and CIRE71. (2001). Epidémie de gastroentérite à *Cryptosporidium*, Dracy-le-Fort. 71. Saint-Maurice.

- Ives, N.J., Gazzard, B.G., and Easterbrook, P.J. 2001. The changing pattern of AIDS-defining illnesses with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a London clinic. *J Infect* 42(2): 134-9.
- Jammal, A., Allard, R., and Loslier, G. (1988). *Dictionnaire d'Epidémiologie*. Paris: EDISEM-MALOINE.
- Jenicek, M., and Cléroux, R. (1982). *Epidémiologie : principes, techniques, applications*. St. Hyacinthe, Qué: Edisem inc.
- Kemmeren, J.M., Mangen, M.J.J., Van Duynhoven, Y.T.H.P., and Havelaar, A. (2006). Priority setting of foodborne pathogens. 123: RIVM.
- Klint Jensen, K. (2006). Lay and expert perceptions of zoonotic risks : understanding conflicting perspectives in the light of moral theory. Paper presented at *Priority Setting of Foodborne and Zoonotic Pathogens* in Berlin, Germany.
- Krawczynski, K., Aggarwal, R., and Kamili, S. 2000. Hepatitis E. *Infect Dis Clin North Am*. 14(3): 669-87.
- Krupnick, A. (2006). Valuing Food Safety for Prioritization: WTP and Synthesis. Paper presented at *Priority Setting of Foodborne and Zoonotic Pathogens* in Berlin, Germany.
- Labrique, A.B., Thomas, D.L., Stoszek, S.K., and Nelson, K.E. 1999. Hepatitis E: an emerging infectious disease. *Epidemiol Rev*. 21(2): 162-79.
- Leoni, F., Amar, C., Nichols, G., Pedraza-Diaz, S., and McLauchlin, J. 2006. Genetic analysis of *Cryptosporidium* from 2414 humans with diarrhoea in England between 1985 and 2000. *J Med Microbiol*. 55(Pt 6): 703-7.
- Lopez, A.D. 2005. The evolution of the Global Burden of Disease framework for disease, injury and risk factor quantification: developing the evidence base for national, regional and global public health action. *Global Health*. 1(1): 5.
- Lyttkens, C.H. (2000). Time to disable DALYs? On the use of DALYs in health policy. Paper presented at *21st Nordic health Economists' Study Group Meeting* in Lund.
- Mac Kenzie, W.R., Hoxie, N.J., Proctor, M.E., Gradus, M.S., Blair, K.A., Peterson, D.E., Kazmierczak, J.J., Addiss, D.G., Fox, K.R., Rose, J.B., and et al. 1994. A massive outbreak in Milwaukee of cryptosporidium infection transmitted through the public water supply. *N Engl J Med*. 331(3): 161-7.
- MacKenzie, W.R., Kazmierczak, J.J., and Davis, J.P. 1995. An outbreak of cryptosporidiosis associated with a resort swimming pool. *Epidemiol Infect*. 115(3): 545-53.
- Maggi, P., Larocca, A.M., Quarto, M., Serio, G., Brandonisio, O., Angarano, G., and Pastore, G. 2000. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 19(3): 213-7.
- McGowan, I., Hawkins, A.S., and Weller, I.V. 1993. The natural history of cryptosporidial diarrhoea in HIV-infected patients. *Aids*. 7(3): 349-54.
- Mead, P.S., Slutsker, L., Dietz, V., McCaig, L.F., Bresee, J.S., Shapiro, C., Griffin, P.M., and Tauxe, R.V. 1999. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis*. 5(5): 607-25.

- Morgan, U.M., Pallant, L., Dwyer, B.W., Forbes, D.A., Rich, G., and Thompson, R.C. 1998. Comparison of PCR and microscopy for detection of *Cryptosporidium parvum* in human fecal specimens: clinical trial. *J Clin Microbiol.* 36(4): 995-8.
- Mshar, P.A., Dembek, Z.F., Cartter, M.L., Hadler, J.L., Fiorentino, T.R., Marcus, R.A., McGuire, J., Shiffrin, M.A., Lewis, A., Feuss, J., and Dyke, V. 1997. Outbreaks of *Escherichia coli* O157:H7 Infection and Cryptosporidiosis Associated with Drinking Unpasteurized Apple Cider \_ Connecticut and New York, October 1996. *MMWR Weekly.* 46(1): 4-8.
- Murray, C.J. 1994. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bull World Health Organ.* 72(3): 429-45.
- Murray, C.J., and Acharya, A.K. 1997. Understanding DALYs (disability-adjusted life years). *J Health Econ.* 16(6): 703-30.
- Murray, C.J., and Lopez, A.D. 1996. The incremental effect of age-weighting on YLLs, YLDs, and DALYs: a response. *Bull World Health Organ.* 74(4): 445-6.
- Murray, C.J.L., and Lopez, A.D. (1996). *The global burden of disease*. The Harvard School of Public Health.
- Myint, H., Soe, M.M., and Khin, T. 1985. A clinical and epidemiological study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis in Rangoon. *Am J Trop Med Hyg.* 34: 1183-1189.
- Nicand, E., Enouf, V., and Caron, M. 2005. Hépatite E, bilan d'activité du Centre national de référence des hépatites entéro-transmissibles, France, 2002-2004. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire.* 33: 167-168.
- Okhuysen, P.C., Chappell, C.L., Sterling, C.R., Jakubowski, W., and DuPont, H.L. 1998. Susceptibility and serologic response of healthy adults to reinfection with *Cryptosporidium parvum*. *Infect Immun.* 66(2): 441-3.
- PAHO. (2001). Equity and health : Views from the Pan America Sanitary Bureau, *Occasional Publication.* 157. Washington, D.C.: Pan America Health Organization.
- PAHO. 2003. Techniques to Measure the Impact of Mortality : Years of Potential Life Lost. *Epidemiological Bulletin / PAHO.* 24(2).
- Péron, J.-M., Mansuy, J.-M., Poirson, H., Bureau, C., Dupuis, E., Alric, L., Izopet, J., and Vinel, J.-P. 2006. Hepatitis E is an autochthonous disease in industrialized countries. *Gastroenterol Clin Biol.* 30: 757-762.
- Petersen, C. 1995. *Cryptosporidium* and the food supply. *Lancet.* 345(8958): 1128-9.
- Pouillot, R., Beaudreau, P., Denis, J.B., and Derouin, F. 2004. A quantitative risk assessment of waterborne cryptosporidiosis in France using second-order Monte Carlo simulation. *Risk Anal.* 24(1): 1-17.
- Prüss, A., and Havelaar, A. (2001). The Global Burden of Disease study and applications in water, sanitation and hygiene. In L.F.a.J. Bartram (Ed.), *Water Quality : Guidelines, Standards and Health.* 43-55. London: IWA Publishing.
- Rabier, P. (2004). Risques sanitaires liés à l'utilisation d'appareils de traitements individuels et collectifs d'eau et de générateurs d'eau chaude dans le cadre d'une contamination du réseau par *Cryptosporidium*. Rennes: Ecole nationale de la Santé Publique.

- Regenmortel, M.H., Fauquet, C.M., and Bishop, D.H.L. (2002). *Virus Taxonomy, 7 th report 2002*. San Diego, Wien New York: Academic Press.
- Reidpath, D.D., Allotey, P.A., Kouame, A., and Cummins, R.A. 2003. Measuring health in a vacuum: examining the disability weight of the DALY. *Health Policy Plan*. 18(4): 351-6.
- Roberts, C.L., Morin, C., Addiss, D.G., Wahlquist, S.P., Mshar, P.A., and Hadler, J.L. 1996. Factors influencing Cryptosporidium testing in Connecticut. *J Clin Microbiol*. 34(9): 2292-3.
- Robertson, J.B., and Edberg, S.C. 1997. Natural protection of spring and well drinking water against surface microbial contamination. I. Hydrogeological parameters. *Crit Rev Microbiol*. 23(2): 143-78.
- Robine, J.M., Jagger, C., Mathers, C.D., Crimmins, E.M., and Suzman, R.M. (2003). *Determining Health Expectancies*.
- Sanyal, M.C. 1957. Infectious hepatitis in Delhi (1955-56) : a critical study. Observations in armed forces personnel. *Indian J Med Res*. 45: 91-99.
- Sayers, B.M., and Fliedner, T.M. 1997. The critique of DALYs: a counter-reply. *Bull World Health Organ*. 75(4): 383-4.
- Scheffler, S. (1988). *Consequentialism and its critics*. Oxford: Univ Press.
- Schlauder, G.G., Desai, S.M., Zanetti, A.R., Tassopoulos, N.C., and Mushahwar, I.K. 1999. Novel hepatitis E virus (HEV) isolates from Europe: evidence for additional genotypes of HEV. *J Med Virol*. 57(3): 243-51.
- Schlauder, G.G., and Mushahwar, I.K. 2001. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus. *J Med Virol*. 65(2): 282-92.
- Schwarzinger, M., Stouthard, M.E., Burstrom, K., and Nord, E. 2003. Cross-national agreement on disability weights: the European Disability Weights Project. *Popul Health Metr*. 1(1): 9.
- Skeels, M.R., Sokolow, R., Hubbard, C.V., Andrus, J.K., and Baisch, J. 1990. Cryptosporidium infection in Oregon public health clinic patients 1985-88: the value of statewide laboratory surveillance. *Am J Public Health*. 80(3): 305-8.
- Smith, J.L. 2001. A review of hepatitis E virus. *J Food Prot*. 64(4): 572-86.
- Sorvillo, F., Beall, G., Turner, P.A., Beer, V.L., Kovacs, A.A., Kraus, P., Masters, D., and Kerndt, P.R. 1998. Seasonality and factors associated with cryptosporidiosis among individuals with HIV infection. *Epidemiol Infect*. 121(1): 197-204.
- Thébault, A. (2001). Epidémiologie dans le cadre de mortalités anormales de coquillages : exemple des coques du Croisic: Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.
- Thébault, A., Dubrou, Ferré, and Dubois. (2006). Question 9 : Quels sont les pré-requis à l'élaboration d'une stratégie d'échantillonnage d'eau et d'aliments pour évaluer une contamination virale, au regard d'une approche d'AQR ?, *Rapport Virus transmissibles à l'homme par voie orale (sous presse): AFSSA*.
- Thompson, R.C., Olson, M.E., Zhu, G., Enomoto, S., Abrahamsen, M.S., and Hijjawi, N.S. 2005. Cryptosporidium and cryptosporidiosis. *Adv Parasitol*. 59: 77-158.

Vose, D. (2000). *Risk analysis : a quantitative guide*. New York: John Wiley and sons.

WHO. (2003). Guidelines for drinking water quality.

WHO. (2004). *Guidelines for Drinking-water Quality*: World health Organization.

Williams, A. 1999. Calculating the global burden of disease: time for a strategic reappraisal? *Health Econ.* 8(1): 1-8.

Worm, H.C., Van Der Poel, W.H., and Brandstatter, G. 2002. Hepatitis E: an overview. *Microbes Infect.* 4(6): 657-66.

---

## Glossaire

---

**Définition de cas de maladie inaugurale de SIDA :** Maladie dont la survenue est à l'origine de la déclaration d'un cas de SIDA.

**Endémie :** présence habituelle dans une région ou une population d'une maladie donnée qui y sévit de façon constante ou périodique.

**Epidémie :** développement subit et propagation rapide, pendant une période limitée et dans une collectivité ou un territoire déterminé, d'une maladie transmissible qui affecte simultanément un nombre d'individus supérieur au nombre de cas habituellement enregistré.

**Etude cas/témoins :** étude d'observation fondée sur la comparaison d'un groupe de personnes atteintes d'une maladie donnée ou décédées de cette maladie et d'un groupe témoin choisi de façon appropriée. On compare la proportion des sujets exposés au facteur, ou l'intensité de l'exposition, chez les malades et chez les témoins ; on évalue ensuite la force de l'association et la signification statistique et l'on tente d'établir l'inférence causale.

**Etude de cohortes :** étude d'observation de type analytique dans laquelle on choisit habituellement un groupe de sujets exposés à un facteur donné et un groupe témoin. Ensuite on observe les deux groupes en vue d'évaluer la survenue de nouveaux cas de maladies ou d'autres événements.

**Incidence :** nombre des nouveaux cas d'une maladie donnée ou des personnes qui sont atteintes de cette maladie, pendant une période donnée, dans une population déterminée.

**Infection :** pénétration dans un organisme d'agents pathogènes microscopiques capables de s'y multiplier et d'y reproduire des entités identiques.

**Odds ratio :** il est défini à partir des probabilité de maladie chez les exposés et les non exposés. Soit  $f_1$  la probabilité de la maladie chez les exposés et  $f_2$  la probabilité de la maladie chez les non exposés, alors :  
$$OR = (f_1/(1-f_1)) / (f_0/(1-f_0))$$

**Prévalence :** nombre de cas d'une maladie donnée ou de personnes atteintes de cette maladie existant dans une population déterminée à un moment ou au cours d'une période donnée.

**Risque attribuable :** différence entre le taux d'incidence d'un phénomène de santé au sein d'une population exposée à un facteur donné et le taux d'incidence de ce même phénomène au sein de la population non exposée.

**Risque relatif :** taux d'incidence d'une maladie donnée au sein d'un groupe exposé à un facteur de risque donné, rapporté au taux d'incidence de cette maladie au sein d'un groupe non exposé.

Source (Jammal, et al. 1988)

---

## Liste des figures

---

Figure 1 : Estimation du coût sanitaire pour la population lié à différents agents pathogènes liés à l'alimentation (Kemmeren, et al. 2006). .....	3
Figure 2 : Arbre de transition d'une infection à Rotavirus (Havelaar and Melse. 2003). .....	6
Figure 3 : Fonction de pondération en fonction de l'âge (Murray. 1994). .....	11
Figure 4 : Espérance de vie à chaque âge en fonction de différents paramètres utilisés pour l'estimation du DALY (Données, (BeaumeI, et al. 2004).....	12
Figure 5 : Années de vie corrigées d'une incapacité en fonction de l'âge d'apparition, pour une incapacité d'une durée de 5 ans et de coefficient de sévérité 0,5. ....	12
Figure 6 : Evolution du % du coût sanitaire initial lié à la morbidité en fonction du temps pour différentes valeurs de taux d'actualisation. ....	18
Figure 7: Arbre de transition d'une maladie infectieuse (d'après (Havelaar and Melse. 2003)).....	19
Figure 8 : Comparaison des DALY obtenus pour les différents scénarios.....	33
Figure 9 : Effet de l'application d'un taux d'escompte sur les YLL .....	33
Figure 10 : Effet de l'application d'un taux d'escompte sur les YLD .....	34
Figure 11 : Niveau de définition de cas (InVS. 2004) .....	35
Figure 12 : Arbre de transition n°1 permettant la détermination des YLD pour l'Hépatite E .....	46
Figure 13 : Arbre de transition n°2 permettant la détermination des YLD pour l'Hépatite E .....	46
Figure 14 : Arbre de transition permettant la détermination des YLL pour l'Hépatite E.....	47
Figure 15 : Comparaison des estimations en DALY obtenues lors de cette étude avec des valeurs disponibles pour d'autres agents .....	50

---

## Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Estimations du nombre moyen annuel de cas, ce cas hospitalisés et de cas décédés par des infections d'origine alimentaire en France métropolitaine dans les années 1990 (InVS. 2004).....	2
Tableau 2 : Coefficients de sévérité, durées et coût consécutifs à une infection à Rotavirus (Havelaar and Melse. 2003).....	6
Tableau 3 : Estimation du coût sanitaire lié à Rotavirus (Havelaar and Melse. 2003).....	7
Tableau 4 : Classes de sévérité (Murray and Lopez. 1996).....	14
Tableau 5 : exemple n°1 de l'effet de la variabilité des données.....	23
Tableau 6 : exemple n°2 de l'effet de la variabilité des données.....	23
Tableau 7 : Récapitulatif des paramètres et des choix associés.....	27
Tableau 8 : Comparaison des approches adoptées par le RIVM avec celle utilisée dans notre étude.....	29
Tableau 9 : paramètres du modèle pour l'estimation du coût sanitaire en DALY.....	31
Tableau 10 : données relatives à la détermination de l'odds ration pour la consommation d'eau du robinet froide non préalablement bouillie. ....	37
Tableau 11 : Récapitulatif du nombre de cas et de décès associés.....	41
à <i>Cryptosporidium</i> en France.....	41
Tableau 12 : Risque annuel de cryptosporidiose et coût sanitaire lié à <i>Cryptosporidium</i> pour 10000 infections, pour une contamination homogène de l'eau distribuée de moyenne $\mu$ et pour une population immunocompétente de plus de 3 ans (1000 simulations).....	42

---

## Liste des annexes

---

Annexe I : Niveau de contamination de l'eau associé au niveau de risque acceptable pour différents agents pathogènes (WHO. 2004). .....	II
Annexe II : Formules de calcul du DALY pour un individu .....	III
en fonction des paramètres retenus - Démonstration du passage du modèle complexe au modèle simple. ....	III
Annexe III : Espérances de vie utilisées pour la détermination du nombre d'années de vie perdues du fait d'un décès prématuré. ....	V
Annexe IV : Equations des figures 7, 8 et 10 .....	VI
Annexe V : Description détaillée de la méthode de détermination des coefficients de sévérité .....	VII
Annexe VI : Autres méthodes de détermination des coefficients de sévérité .....	XIII
Annexe VII Définitions des états de référence (Murray and Lopez. 1996).....	XV
Annexe VIII : Liste des épidémies recensées.....	XVII
Annexe IX : Etudes analysées, symptômes et fréquences .....	XIX
Annexe X: Schéma du modèle d'évaluation du coût annuel en YLD (source : Canivet, 2005).....	XX

## Annexe I : Niveau de contamination de l'eau associé au niveau de risque acceptable pour différents agents pathogènes (WHO. 2004).

### GUIDELINES FOR DRINKING-WATER QUALITY

**Table 7.3 Linking tolerable disease burden and source water quality for reference pathogens: example calculation**

River water (human and animal pollution)		<i>Cryptosporidium</i>	<i>Campylobacter</i>	Rotavirus <sup>a</sup>
Raw water quality ( $C_R$ )	Organisms per litre	10	100	10
Treatment effect needed to reach tolerable risk (PT)	Percent reduction	99.994%	99.99987%	99.99968%
Drinking-water quality ( $C_D$ )	Organisms per litre	$6.3 \times 10^{-4}$	$1.3 \times 10^{-4}$	$3.2 \times 10^{-5}$
Consumption of unheated drinking-water (V)	Litres per day	1	1	1
Exposure by drinking-water (E)	Organisms per day	$6.3 \times 10^{-4}$	$1.3 \times 10^{-4}$	$3.2 \times 10^{-5}$
Dose-response (r)	Probability of infection per organism	$4.0 \times 10^{-3}$	$1.8 \times 10^{-2}$	$2.7 \times 10^{-1}$
Risk of infection ( $P_{intd}$ )	Per day	$2.5 \times 10^{-6}$	$2.3 \times 10^{-6}$	$8.5 \times 10^{-6}$
Risk of infection ( $P_{inty}$ )	Per year	$9.2 \times 10^{-4}$	$8.3 \times 10^{-4}$	$3.1 \times 10^{-3}$
Risk of (diarrhoeal) illness given infection ( $P_{illint}$ )		0.7	0.3	0.5
Risk of (diarrhoeal) illness ( $P_{ily}$ )	Per year	$6.4 \times 10^{-4}$	$2.5 \times 10^{-4}$	$1.6 \times 10^{-3}$
Disease burden (db)	DALYs per case	$1.5 \times 10^{-3}$	$4.6 \times 10^{-3}$	$1.4 \times 10^{-2}$
Susceptible fraction ( $f_s$ )	Percentage of population	100%	100%	6%
Disease burden (DB)	DALYs per year	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$
<b>Formulas:</b>	$C_D = C_R \times (1 - PT)$			
	$E = C_D \times V$			
	$P_{intd} = E \times r$			

<sup>a</sup> Data from high-income regions. In low-income regions, severity is typically higher, but drinking-water transmission is unlikely to dominate.

**Annexe II : Formules de calcul du DALY pour un individu  
en fonction des paramètres retenus - Démonstration du passage du modèle  
complexe au modèle simple.**

- en utilisant une préférence temporelle ( $r \neq 0$ ) :

$$DALYs[r, K] = S \left\{ \frac{KCe^{ra}}{(r+b)^2} \left[ e^{-(r+b)(D+a)} [-(r+b)(D+a)-1] - e^{-(r+b)a} [-(r+b)a-1] \right] + \frac{1-K}{r} (1-e^{-rD}) \right\}$$

- sans tenir compte de la préférence temporelle ( $r$  approchant de 0) :

$$DALYs[0, K] = S \left\{ \frac{KCe^{-ba}}{b^2} \left[ e^{-bD} (-b(D+a)-1) - (-ba-1) \right] + (1-K)D \right\}$$

Il est également possible de prendre en compte ou pas une pondération liée à l'âge. Nous pouvons noter que pour  $K=1$ , une pondération liée à l'âge est appliquée alors que pour  $K=0$ , il n'y a pas de pondération liée à l'âge. En effet pour  $K=0$ , nous avons :

$$DALYs[0,0] = S \left\{ \underbrace{\frac{KCe^{-ba}}{b^2} \left[ e^{-bD} (-b(D+a)-1) - (-ba-1) \right]}_{0 \text{ pour } K=0} + \underbrace{(1-K)D}_{1 \text{ pour } K=0} \right\}$$

soit,  $DALYs[0,0] = S \times D$

Cette formule correspond au modèle simplifié où il n'est tenu compte ni de la préférence temporelle ni de la pondération liée à l'âge.

Si nous appliquons maintenant la formule de  $DALYs[r, K]$  aux cas des années de vie perdues du fait d'un décès prématuré et des années vécues corrigées d'une incapacité, nous obtenons :

- Pour les années perdues du fait d'un décès prématuré :

Le coefficient de sévérité  $S$  est égal à 1, nous obtenons donc pour un individu (Murray and Lopez. 1996) :

$$YLL = \frac{KCe^{ra}}{(r+b)^2} \left[ e^{-(r+b)(D+a)} [-(r+b)(D+a)-1] - e^{-(r+b)a} [-(r+b)a-1] \right] + \frac{1-K}{r} (1-e^{-rD})$$

$a$  : âge au moment du décès

$D$  : espérance de vie standard à l'âge du décès

- Pour les années vécues corrigées d'une incapacité :

Le coefficient  $S$  peut varier dans ce cas afin de tenir compte de la gravité de l'incapacité, pour un individu, nous avons donc :

$$YLD = S \left\{ \frac{KCe^{ra}}{(r+b)^2} \left[ e^{-(r+b)(D+a)} [-(r+b)(L+a)-1] - e^{-(r+b)a} [-(r+b)a-1] \right] + \frac{1-K}{r} (1-e^{-rD}) \right\}$$

$a$  : âge d'apparition de l'incapacité

$D$  : durée de l'incapacité

Cette formule correspond au modèle simplifié où il n'est tenu compte ni de la préférence temporelle ni de la pondération liée à l'âge.

Si nous appliquons maintenant la formule de  $DALYs [r,K]$  aux cas des années de vie perdues du fait d'un décès prématuré et des années vécues corrigées d'une incapacité, nous obtenons :

- Pour les années perdues du fait d'un décès prématuré :

Le coefficient de sévérité  $S$  est égal à 1, nous obtenons donc pour un individu (Murray and Lopez. 1996) :

$$YLL = \frac{KCe^{ra}}{(r+b)^2} \left[ e^{-(r+b)(D+a)} [-(r+b)(D+a)-1] - e^{-(r+b)a} [-(r+b)a-1] \right] + \frac{1-K}{r} (1 - e^{-rD})$$

$a$  : âge au moment du décès

$D$  : espérance de vie standard à l'âge du décès

- Pour les années vécues corrigées d'une incapacité :

Le coefficient  $S$  peut varier dans ce cas afin de tenir compte de la gravité de l'incapacité, pour un individu, nous avons donc :

$$YLD = S \left\{ \frac{KCe^{ra}}{(r+b)^2} \left[ e^{-(r+b)(D+a)} [-(r+b)(L+a)-1] - e^{-(r+b)a} [-(r+b)a-1] \right] + \frac{1-K}{r} (1 - e^{-rD}) \right\}$$

$a$  : âge d'apparition de l'incapacité

$D$  : durée de l'incapacité

### Annexe III : Espérances de vie utilisées pour la détermination du nombre d'années de vie perdues du fait d'un décès prématuré.

- Les années potentielles de vie perdues : elles sont évaluées en définissant une limite potentielle à la vie et en calculant la différence entre la limite potentielle et l'âge du décès.

$$\sum_{x=0}^{x=L} d_x (L - x)$$

$d_x$  : nombre de décès à l'âge  $x$   
 $L$  : limite potentielle à la vie

La limite potentielle à la vie varie en pratique de 60 à 85 ans. Le choix de la valeur reste arbitraire et peut se baser sur des fondements statistiques. En général une valeur limite de 70 ans est utilisée (PAHO. 2003). Mais pour les populations qui présentent une espérance de vie faible une valeur inférieure devra être choisie. L'espérance de vie à la naissance pourrait être utilisée comme valeur limite, mais ce choix ne permettrait pas d'effectuer des comparaisons entre les valeurs d'années potentielles de vie perdues obtenues pour des populations présentant des valeurs d'espérance de vie différentes.

- Les années de vie perdues attendues pour la cohorte : elles utilisent l'espérance de vie de la cohorte estimée à chaque âge. Ces valeurs devront être estimées dans la mesure où il n'est pas possible de connaître aujourd'hui les valeurs futures de mortalité pour la cohorte considérée.

$$\sum_{x=0}^{x=l} d_x e_x^c$$

$d_x$  : nombre de décès à l'âge  $x$   
 $e^c$  : espérance de vie estimée de la cohorte à chaque âge

La différence avec les approches précédentes reposent sur la possibilité d'une meilleure prise en compte de la diminution attendue dans les décennies à venir de la mortalité pour les populations présentant une forte mortalité.

- Les années de vie perdues attendues pour la période : elles utilisent l'espérance de vie nationale à chaque âge comme estimateur de la durée de vie perdue à chaque âge.

$$\sum_{x=0}^{x=l} d_x e_x$$

$d_x$  : nombre de décès à l'âge  $x$   
 $l$  : dernier groupe d'âge  
 $e_x$  : espérance de vie à chaque âge

- Les années de vie perdues attendues standardisées : elles recourent à une espérance de vie à chaque âge basée sur un standard idéal. A la différence de la limite potentielle utilisée dans le calcul des années de vie potentiellement perdues, le standard idéal a été choisi de manière à cibler l'espérance de vie observée la plus élevée.

$$\sum_{x=0}^{x=l} d_x e_x^*$$

$d_x$  : nombre de décès à l'âge  $x$   
 $e^*$  : espérance de vie à chaque âge basée sur un standard idéal

## Annexe IV : Equations des figures 7, 8 et 10

**Equations de la figure 7:** Espérance de vie à chaque âge en fonction de différents paramètres utilisés pour l'estimation du DALY

- avec pondération liée à l'âge :

$$E = \frac{C e^{-ba}}{b^2} \left[ e^{-bD} (-b(D+a) - 1) - (-ba - 1) \right]$$

- sans pondération liée à l'âge :

$$E = D$$

- avec pondération liée à l'âge et taux d'actualisation :

$$E = \frac{C e^{ra}}{(r+b)^2} \left[ e^{-(r+b)(D+a)} [-(r+b)(D+a) - 1] - e^{-(r+b)a} [-(r+b)a - 1] \right]$$

- sans pondération liée à l'âge et taux d'actualisation :

$$E = \frac{1}{r} (1 - e^{-rD}) - e^{-(r+b)a} [-(r+b)a - 1]$$

$a =$  âge de l'individu

$D =$  espérance de vie à l'âge  $a$

$\beta = 0,04$

$C = 0,16243$

**Equations de la figure 8 :** Années de vie corrigées d'une incapacité en fonction de l'âge d'apparition, pour une incapacité d'une durée de 5 ans et de coefficient de sévérité 0,5.

- pondération liée à l'âge :

$$YLD_{pond} = 0,5 \left\{ \frac{C}{b^2} \left[ e^{-b(D+a)} [-b(D+r) - 1] - e^{-ba} [-ba - 1] \right] \right\}$$

- sans pondération liée à l'âge :

$$YLD_{sanspond} = 0,5D$$

$a =$  âge de l'individu

$D =$  durée de l'incapacité (5 ans)

$\beta = 0,04$

$C = 0,16243$

**Equations de la figure 10 :** Evolution du % du coût sanitaire initial lié à la morbidité en fonction du temps pour différentes valeurs de taux d'actualisation.

$$\%Coût.init = (1 - r)^t$$

$r =$  taux d'escompte

$t$  temps (années)

## **Annexe V : Description détaillée de la méthode de détermination des coefficients de sévérité**

La méthode permettant la détermination des coefficients de sévérité est appelée PTO pour person trade-off. Celle-ci entre dans le cadre des méthodes dites à consultation d'experts. Si nous allons ici essentiellement décrire la méthode PTO, laquelle a été retenue par les concepteurs du DALY, nous nous attacherons néanmoins aussi à considérer les apports méthodologiques d'une autre méthode de consultation d'experts : la méthode Delphi.

- **La constitution d'un panel d'experts**

Le groupe d'experts constitue l'élément clé de la détermination des coefficients de sévérité. Dans la méthode PTO, les groupes sont constitués de 8 à 12 individus (Murray and Acharya. 1997). Ceci apparaît cohérent avec ce qui est pratiqué avec la méthode Delphi. En effet, on estime qu'une fiabilité suffisante est atteinte pour un groupe constitué de 5 à 11 individus (Dufour. 1998) (Dalkey and Brown. 1972). Il faut noter ici que les personnes retenues sont le plus souvent des experts médicaux. Ce choix s'expliquant non pas par le fait qu'ils présentent un meilleur jugement que la population générale mais en raison de leurs connaissances dans le domaine médical, utiles dans le processus de détermination des coefficients de sévérité.

- **Le questionnaire**

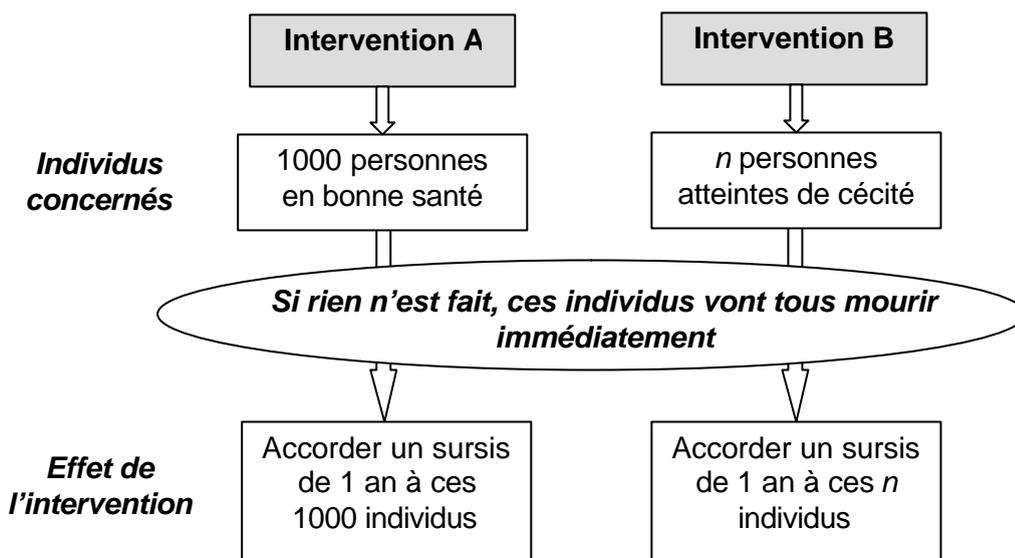
Il s'agit d'un point très important. Les méthodes de consultation d'expert considérées ici s'accordent sur l'importance de la formulation des questions posées, de la nécessité d'obtenir des réponses quantifiées à ces questions, ainsi que de l'encouragement des experts à l'explication de leurs choix.

La méthode PTO telle qu'elle est utilisée dans le DALY, comprend deux grandes étapes dont la première repose sur l'utilisation d'un questionnaire (Murray and Acharya. 1997). Elle a pour objectif la détermination de coefficients de sévérité pour 22 états de santé pris comme référence. Ceux-ci ont été choisis de manière à ce qu'ils soient représentatifs des différentes dimensions de l'état de santé, c'est à dire physique, mentale, sociale ainsi que de la souffrance. Les états de santé pris en référence sont par exemple : la cécité, la démence, le vitiligo du visage ou encore la polyarthrite. L'ensemble de ces états est décrit en annexe. Afin de déterminer la valeur des coefficients de sévérité pour ces états, un questionnaire comprenant deux questions pour chacun des états de référence est utilisé. Pour illustrer l'utilisation du questionnaire nous nous appuyerons sur l'exemple de la cécité.

*Exemple de la cécité (les valeurs présentées sont fictives) :*

- Dans la première question du PTO (PTO1), il est demandé aux panélistes de comparer deux options : l'intervention A et l'intervention B. Les deux options sont détaillées dans la figure a.

Figure a : Première question du PTO, exemple de la cécité



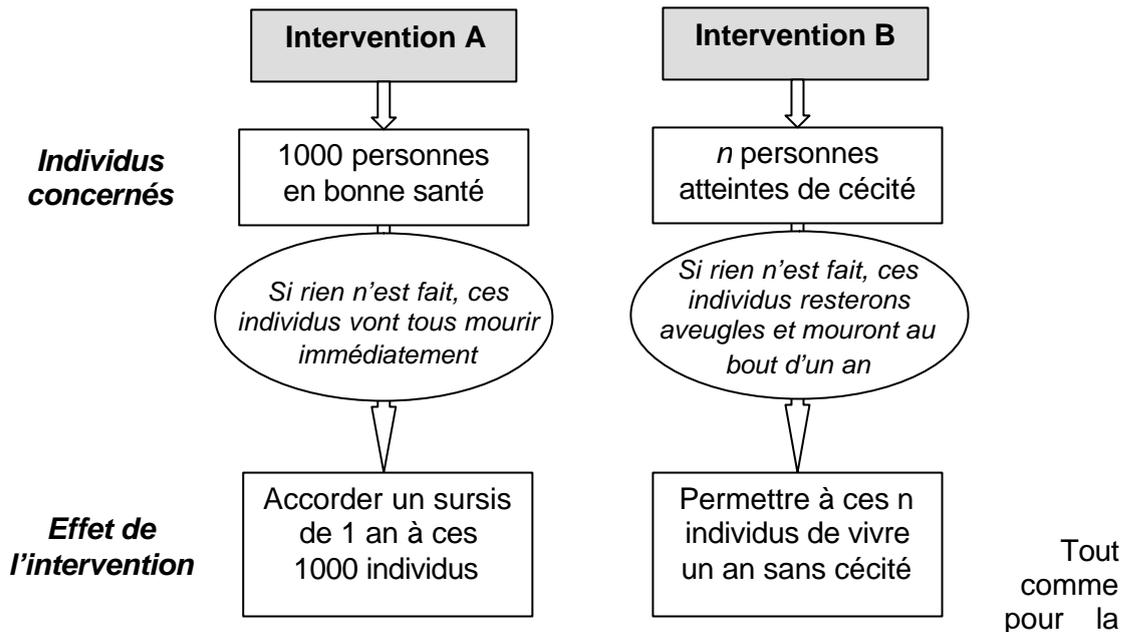
Il s'agit ici pour les experts de déterminer le nombre  $n$  d'individus frappés de cécité tel qu'il ne soit plus possible de faire un choix entre les deux interventions. Nous pouvons noter que cette formulation n'est pas acceptable sur le plan éthique. En effet, elle propose une perspective eugéniste et n'est compatible ni avec le respect de la vie humaine, ni avec l'égalité des chances devant les soins. Cependant, nous verrons dans la partie relative à la critique de ce paramètre que d'autres méthodes de détermination des coefficients de sévérité existent.

Si les participants jugent par exemple qu'accorder un sursis à 8000 personnes souffrant de cécité est équivalent à accorder un sursis à 1000 personnes en bonne santé, alors la valeur du coefficient de sévérité  $S_{PTO1}$  associé à la cécité sera de :

$$S_{PTO1} = 1 - \frac{1000}{8000} = 0.875$$

- Dans la seconde question (PTO2), il est demandé aux experts d'évaluer des interventions augmentant la durée de vie (intervention A) par rapport à des interventions de soins pour une incapacité (intervention B). Les deux options sont détaillées dans la figure b.

Figure b : Deuxième question du PTO, exemple de la cécité



question 1, il est demandé ici aux experts de déterminer le nombre  $n$  d'individus tel qu'il ne soit plus possible de choisir entre les deux interventions.

Si la réponse se traduit par le fait que prolonger la vie de 1000 personnes en bonne santé équivaut à guérir 5000 personnes atteintes de cécité, alors nous aurons un coefficient de sévérité  $S_{PTO2}$  :

$$S_{PTO2} = \frac{1000}{5000} = 0.2$$

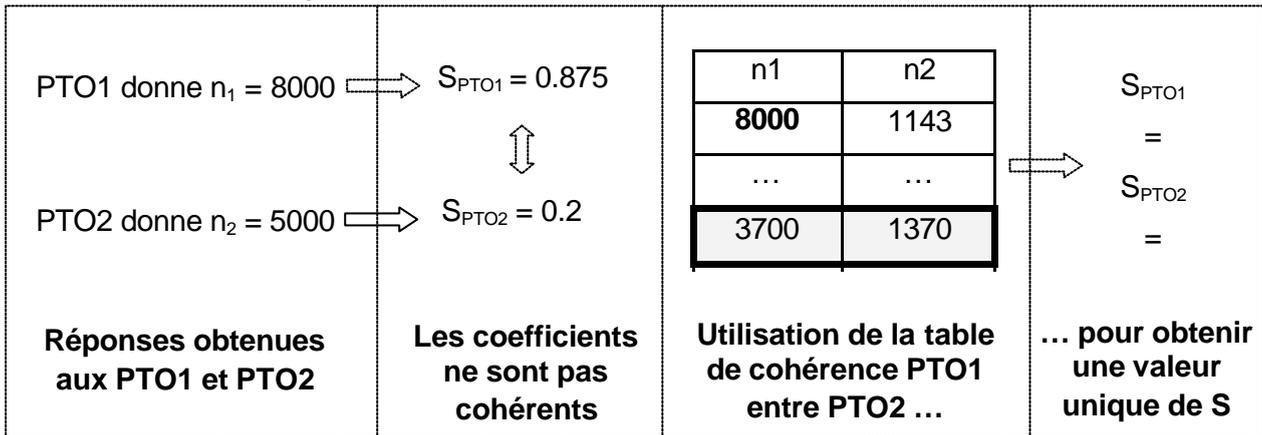
- **Déroulement des consultations**

Après avoir vu comment se présentait le questionnaire, intéressons-nous maintenant au déroulement des consultations. Il s'agit ici d'amener les experts à produire un résultat, à l'analyser, notamment au regard des résultats du groupe, et enfin à faire évoluer leur position. Le principe des méthodes PTO et Delphi est basé sur plusieurs cycles comprenant une phase de consultation des experts puis de mise en commun des résultats. L'objectif final étant d'arriver à un consensus. Il existe ici une différence fondamentale entre les méthodes Delphi et PTO. En effet, la première s'attache à préserver l'anonymat du choix des experts en communiquant à chaque expert les résultats du groupe par courrier et ce afin qu'il ne subisse pas l'influence d'un éventuel leader. La seconde est en revanche basée sur un échange direct entre experts. Le protocole PTO se déroule en deux étapes.

Etape 1 : Détermination des coefficients de sévérité pour les 22 états de santé de référence

Les participants réalisent en privé une estimation des PTO1 et des PTO2 pour un état de santé donné en répondant aux questions que nous avons vues. Les estimations de coefficients de sévérité issues des questions 1 et 2 sont le plus souvent différentes pour une même incapacité. Or il est nécessaire de disposer d'une valeur unique (Murray, 1994). La figure c décrit les étapes permettant à chaque expert d'harmoniser ses valeurs. Les tables de correspondance donnent le nombre d'individus  $n_1$  de PTO1 et  $n_2$  de PTO2 conduisant au calcul de coefficients de sévérité identiques.

Figure c : Harmonisation des coefficients de sévérité



Après cette première estimation individuelle, les experts présentant les valeurs de coefficient de sévérité les plus faibles et les plus hautes pour chaque état de santé sont invités à présenter leur raisonnement au groupe et à ouvrir ainsi les débats. Les participants ont ensuite la possibilité de modifier leur PTO1 et leur PTO2 sur la base des discussions. A l'issue de ce processus, une valeur de coefficient de sévérité est obtenue pour l'état de santé considéré.

Le protocole est ensuite répété pour chacun des 21 autres états de santé de référence et permet la réalisation d'un premier classement des 22 états de santé de référence.

Cette première classification peut ne pas être cohérente avec celle qui aurait été obtenue de façon intuitive indépendamment des coefficients de sévérité estimés (Murray. 1994). Afin de pousser la réflexion sur l'évaluation des coefficients de sévérité, chaque participant est ainsi invité à classer du moins sévère au plus sévère les 22 états de santé de référence. Les individus comparent ensuite le classement ainsi obtenu avec celui découlant des valeurs harmonisées de PTO1 et de PTO2. Si les deux classements sont incohérents, il est demandé aux participants de modifier à la fois leur classement intuitif et leurs valeurs de PTO et de fournir un nouveau classement des conditions de référence. Au cours d'une étape finale ces classements finaux sont partagés avec le groupe puis après discussion d'ultimes modifications sont autorisées.

A l'issue de cette étape, une liste associant les 22 états de santé de référence à un coefficient de sévérité est disponible.

### Etape 2 : Détermination des coefficients de sévérité pour les autres états de santé

Il s'agit ici de permettre la détermination rapide des coefficients de sévérité pour les nombreux états de santé n'appartenant pas à la liste des 22 états de référence. Pour ce faire, l'échelle allant du parfait état de santé (coefficient de sévérité égal à 0) à la mort (coefficient de sévérité égal à 1) a été divisée arbitrairement en 7 classes de sévérité (Murray and Lopez. 1996). Comme le montre le tableau a, ces classes sont exclusivement définies par les valeurs de coefficients de sévérité qui les bornent et 2 à 3 états de santé de référence. Elles ne sont décrites par aucune définition.

Tableau a : Classes de sévérité (Murray and Lopez. 1996)

Classe de sévérité	Coefficient de sévérité	Conditions de référence
1	0.00-0.02	Vitiligo sur le visage
2	0.02-0.12	Diarrhée aqueuse, mal de gorge sévère, anémie sévère.
3	0.12-0.24	Fracture du radius dans un plâtre rigide, infertilité, troubles de l'érection, polyarthrite, angine.
4	0.24-0.36	Amputation sous le genou, surdité.
5	0.36-0.50	Fistule recto-vaginale, retard mental léger, trisomie.
6	0.50-0.70	Dépression unipolaire majeure, cécité, paraplégie.
7	0.70-1.00	Psychose active, démence, migraine sévère, tétraplégie.

Pour la détermination des coefficients de sévérité pour les maladies et incapacités n'appartenant pas à liste des 22 états de référence, les participants sont invités à placer chacun des états de santé considérés au sein d'une des 7 classes de sévérité préalablement définies. Le processus utilisé est de type délibératif : après un choix individuel de distribution réalisé en privé, chaque participant partage et discute ses résultats avant d'opérer une modification de sa distribution basée sur les discussions. Les distributions des états de santé sur les 7 classes de sévérité sont ensuite converties en une valeur unique de coefficient de sévérité en multipliant le pourcentage dans chaque classe par le centre de classe.

Un exemple de calcul d'un coefficient de sévérité est donné dans le tableau b ci-après.

Tableau b : Exemple de calcul d'un coefficient de sévérité

Classe de sévérité	Coefficient de sévérité	Centre de classe	Distribution obtenue	Calcul du coefficient
1	0.00-0.02	0.01	9%	$0.01 \times 0.09 = 0.00$
2	0.02-0.12	0.08	23%	$0.08 \times 0.23 = 0.02$
3	0.12-0.24	0.18	35%	$0.18 \times 0.35 = 0.06$
4	0.24-0.36	0.30	17%	$0.30 \times 0.17 = 0.05$
5	0.36-0.50	0.43	11%	$0.43 \times 0.11 = 0.05$
6	0.50-0.70	0.60	5%	$0.60 \times 0.05 = 0.03$
7	0.70-1.00	0.85	0%	$0.85 \times 0.00 = 0.00$
Valeur du coefficient de sévérité obtenu =				<b>0.21</b>

De plus, une distinction est faite entre les coefficients de sévérité selon que l'on considère la forme traitée ou non traitée d'une incapacité et des coefficients différents peuvent également être appliqués à différents âges ou sexes multipliant ainsi les procédures d'évaluation (Reidpath, et al. 2003).

## Annexe VI : Autres méthodes de détermination des coefficients de sévérité

D'autres méthodes existent pour définir des coefficients de sévérité. Nous pouvons citer par exemple la méthode du Time Trade-Off (TTO) ou encore la méthode du Visual Analogue Scale (VAS).

La méthode du Time Trade-Off est une technique qui se base sur la mesure de la durée de vie que les participants sont prêts à abandonner pour éviter une maladie et rester en parfaite santé (Schwarzinger, et al. 2003). Les participants doivent imaginer qu'ils sont en parfait état de santé. Il leur faut alors choisir entre vivre leurs 10 dernières années de vie dans un état de santé caractérisé par une incapacité donnée ou bien vivre une durée inférieure  $n$  mais dans ce cas en parfaite santé. Le coefficient de sévérité est obtenu à partir de la formule suivante :

$$S_{TTO} = 1 - \frac{n}{10}$$

Dans la méthode du VAS, il est demandé aux participants de considérer les conséquences engendrées par le fait de vivre dans un état de santé donné durant une période d'une année (Schwarzinger, et al. 2003). Les états de santé sont dans un premier temps classés par ordre décroissant de sévérité. Puis les états situés aux extrémités du classement sont positionnés sur une échelle verticale graduée de 0 (qui correspond au pire état de santé imaginable) à 100 (meilleur état de santé imaginable) toujours en considérant les conséquences liées au fait de vivre dans cet état durant un an. Enfin, les autres états sont positionnés entre les deux bornes ainsi définies, ce qui permet d'attribuer une note à chaque état de santé. Le coefficient de sévérité est obtenu à partir de la formule suivante :

$$S_{VAS} = 1 - \frac{note}{100}$$

Par ailleurs, d'autres méthodes, non destinées à l'évaluation de coefficients de sévérité, présentent néanmoins des aspects méthodologiques intéressants. Nous pouvons citer par exemple les Health Utilities Index (HUI) destinés à l'estimation de scores d'utilité (Horsman, et al. 2003). La détermination de ces index passe par l'utilisation d'une table représentant l'état de santé selon différentes composantes : vision, audition, élocution, mobilité, émotion, cognition, dextérité et douleur. Chacune de ces composantes présente différents niveaux comme le montre la figure 9. Pour une composante donnée, une description est associée à chaque niveau. A titre d'exemple, le niveau 1 de la dextérité est défini comme « l'usage total des deux mains et des dix doigts », le niveau 2 comme « une limitation de l'usage des mains et des doigts, mais ne nécessitant pas des outils spéciaux ou l'aide d'une autre personne » et *cetera*. Pour un état de santé donné, la détermination du coefficient d'utilité s'opère en choisissant un niveau pour chaque composante en fonction des définitions qui y sont rattachées. Les valeurs correspondant au niveau sélectionné pour chaque composante permettent le calcul du HUI selon la formule suivante (Hammit. 2002) :

$$HUI = 1,371 \times (\text{valeur niveau Vision} \times \dots \times \text{valeur niveau Douleur}) - 0,371$$

A titre d'exemple si un état de santé donné se voit attribué les niveaux ressortant en gras dans la figure 8, son HUI associé sera de :

$$HUI = 1,371 \times (1 \times 1 \times 1 \times 0,86 \times 0,64 \times 0,92 \times 0,95 \times 0,90) - 0,371 = 0,223$$

Figure 9 : Table de détermination des Health Utilities Index (Hammit. 2002).

Niveau	Vision	Audition	Elocution	Mobilité	Emotion	Cognition	Dextérité	Douleur
1	<b>1.00</b>	<b>1.00</b>	<b>1.00</b>	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
2	0.98	0.95	0.94	0.93	0.95	0.95	<b>0.95</b>	0.96
3	0.89	0.89	0.89	<b>0.86</b>	0.85	<b>0.92</b>	0.88	<b>0.90</b>
4	0.84	0.80	0.81	0.73	<b>0.64</b>	0.83	0.76	0.77
5	0.75	0.74	0.68	0.65	0.46	0.60	0.65	0.55
6	0.61	0.61		0.58		0.42	0.56	

$$\text{HUI} = 1.371 \times (\text{valeur niveau Vision} \times \dots \times \text{valeur niveau Douleur}) - 0.371$$

Contrairement à ce qui est utilisé dans la méthode PTO, la détermination des coefficients ne repose donc pas ici sur une classification des états de santé par analogie avec des états de santé pris comme référence. En effet, la démarche s'articule autour d'un ensemble de définitions permettant de caractériser clairement les différentes composantes de l'état de santé. Ceci confère à cette méthode des éléments d'objectivité et de transparence supplémentaires par rapport à la méthode PTO.

## **Annexe VII Définitions des états de référence (Murray and Lopez. 1996)**

1- Cécité : l'acuité visuelle maximale avec la meilleure correction possible est inférieure à 3/60. (Une personne est incapable de distinguer les doigts d'une main à une distance de 3 mètres, ou, a moins de 5 % de vision résiduelle en comparaison d'un individu présentant une vue normale).

2- Mal de gorge sévère : quoique artificiel pour cet exercice, il faut imaginer une personne souffrant d'un mal de gorge sévère continu durant toute une année.

3- Psychose active : un individu avec des délires paranoïdes, des hallucinations auditives et un langage désorganisé.

4- Infertilité : pour quelqu'un désirant un enfant. Etant donné que les questions PTO1 et la PTO2 utilisent une seule année comme période d'extension de vie ou de traitement de l'incapacité, vous devez essayer d'imaginer que la personne infertile aurait l'opportunité de concevoir et d'avoir l'enfant dans la période définie.

5- Paraplégie : avec un fauteuil roulant rudimentaire. Les complications associées doivent être prises en compte comme par exemple des escarres de décubitus et fréquent infections urinaires.

6- Fracture du radius dans un plâtre rigide : le plâtre s'étend au-dessus du coude, le bout des doigts est libre et le bras touché est celui avec lequel la personne écrit.

7- Retard mental léger : QI compris entre 55 et 70. Les personnes présentant ce type de retard mental développent typiquement des aptitudes sociales et en communication durant les années précédant la scolarisation (de 0 à 5 ans), ils ont des déficiences minimales des zones sensori-motrices et ne sont souvent pas distinguables d'enfants sans retard mental avant un âge plus avancé. A l'âge adulte, ils réalisent habituellement des tâches sociales et professionnelles suffisantes pour qu'ils puissent subvenir à leurs besoins mais ils peuvent avoir besoin d'être supervisés, guidés et assistés spécialement dans des conditions de stress social ou économique inhabituel.

8- Trisomie sans malformation cardiaque : la trisomie présente un gradient de sévérité, aussi, pour cette étude nous considérerons un individu moyennement atteint.

9- Démence : un individu avec des déficits cognitifs multiples incluant les troubles de la mémoire et l'aphasie (difficulté à trouver les noms des individus et des objets) et l'apraxie (altération de la capacité à réaliser sur commande certains gestes, alors qu'il n'existe ni déficit moteur ou sensitif, ni incoordination, ni troubles majeurs de la compréhension).

10- Amputation au-dessus du genou : chez un individu sans prothèse mais avec de simples béquilles disponibles dans toutes les sociétés.

11- Anémie sévère : pour cette évaluation imaginez un individu à la limite d'une anémie sévère ce qui correspond à une hémoglobine à 7 mmole/l pour les femmes enceintes et les enfants, 8 mmole/l pour les femmes adultes et 9 mmole/l pour les hommes adultes.

12- Tétraplégie : avec un fauteuil roulant rudimentaire. Les complications associées doivent être prises en compte comme par exemple des escarres de décubitus et fréquent infections urinaires.

13- Dépression unipolaire majeure : perte d'intérêt et de plaisir dans presque toutes les activités. L'individu dépressif change dans son appétit ou son poids, son sommeil et ses

activités psychomotrices ; perte d'énergie ; sentiments d'inutilité et culpabilité ; difficulté à penser, se concentrer ou prendre des décisions.

14- Migraine sévère : imaginez une personne avec une migraine sévère continue pendant un an. Cet individu devrait en fait garder le lit et serait incapable d'entreprendre quelque activité physique ou mentale organisée que ce soit. Cette condition est l'indicateur le plus proche pour la douleur sévère.

15- Surdité : un adulte dont le niveau moyen de seuil d'audition pour un signal sonore pur de 500, 1000 et 2000 hertz en référence à l'ISO est inférieure à 70 dB. Les éclats de voix à une proche distance peuvent être entendus en tant que sons mais les mots ne peuvent être distingués. L'individu acquiert la surdité à l'âge adulte.

16- Fistule recto-vaginale : une part de l'évaluation inclus la dysfonction sociale due au fait que la femme perde des fèces par son vagin et aux odeurs qu'il est difficile de cacher.

17- Diarrhée aqueuse : cinq épisodes quotidiens sans douleur majeure ou crampe.

18- 2  carts standards au-dessous du poids pour taille : pour notre évaluation supposer que l'individu a un poids pour taille exactement 2 déviations standards en-dessous de la population de référence du US National Center for Health Statistics.

19- Polyarthrite : l'individu a une polyarthrite affectant les articulations interphalangiennes, metacarpophalangiennes et du poignet. L'individu a des raideurs et des douleurs matinales qui s'apaisent largement dans l'après-midi et des déformations des articulations metacarpophalangiennes.

20- Vitiligo du visage : l'individu a 10% du visage touché et ceci est visible à distance.

21- Troubles de l'érection : l'individu est incapable d'avoir une érection mais n'est pas stérile.

22- Angine : l'individu a une douleur thoracique reproductible quand il marche 50 mètre ou plus. Sur une échelle subjective allant de 0 à 10, où 10 est la pire douleur qu'ils aient ressentie, ils évaluent leur niveau de douleur à 5. En estimant la sévérité de cette douleur, ne prenez pas en considération votre jugement clinique selon lequel une personne avec ce degré d'angine peut avoir un risque de décès accru.

### Annexe VIII : Liste des épidémies recensées

Année	Lieu	Nombre de cas	Origine	Références
1984	Braun Station, USA	2006	Hydrique	D'Antonio et al., 1996
1986	New Mexico, USA	76	Hydrique	Grabowski et al., 1987
1986	Sheffield, UK	84	Hydrique	Lisle et Rose, 1995
1986	Great Yarmouth, UK	36		Brown et al., 1989
1987	Carrollton, USA	12960	Hydrique	Hayes et al., 1989
1988	Los Angeles, USA	44	Hydrique	CDC, 1995
1988	Yorkshire, UK	62	Hydrique	Barer et Wright, 1990
1988	Doncaster, UK	67	Hydrique	Joce et al., 1991
1988	Ayrshire, UK	27	Hydrique	Smith et al., 1989
1989	Swindon, UK	516	Hydrique	Richardson et al., 1991
1989	Hvidovre, Danemark	17		Ravn et al., 1991
1990	Ile de Thanet, UK	47	Hydrique	Joseph et al., 1991
1990	Loch Lomond, UK	442	Hydrique	Barer et Wright, 1990
1991	Sud de Londres	44		Maguire et al., 1995
1991	Pennsylvania, USA	551	Hydrique	Moore et al., 1993
1992	Jackson, USA	15000	Hydrique	Moore et al., 1993
1992	Oregon, USA	43	Hydrique	McAnulty et al., 1994
1992	Bradford, UK	125		Altherton et al., 1995
1992	Warrington	47	Hydrique	Bridgman et al., 1995
1993	Milwaukee, USA	403000	Hydrique	MacKenzie et al., 1995
1993	Yakima, USA	7	Hydrique	US EPA, 2000
1993	Cook County, USA	27	Hydrique	US EPA, 2000
1993	Oshkosh	51	Hydrique	MacKenzie et al., 1995
1994	Lake Ummy, USA	2070	Hydrique	Kramer et al., 1998
1994	Walla Walla, USA	101	Hydrique	Dworkin et al., 1996
1994	Missouri, USA	104	Hydrique	Wilberschield, 1995
1994	Washington, USA	86	Hydrique	Dworkin et al., 1996
1994	Hiratsuka, USA	461	Hydrique	Kuroki et al., 1996
1994	Sydney, Australie	70	Hydrique	Lemmond et al., 1996
1994	Clark County, USA	101	Hydrique	Goldstein et al., 1996
1995	Nord Italie	294	Hydrique	Pozio et al., 1997
1995	Pays-Bas	15		Van Asperen et al., 1996
1995	Floride, USA	77		Regan et al., 1996
1996	Clovis, CA	500	Hydrique	CNN*, 1997, 2(9) : 1-3
1996	Kellowna, BC	1136	Hydrique	CNN, 1996, 2(1) : 7
1996	Cranbook, BC	2097	Hydrique	CNN, 1996, 2(1) : 6
1996	Ogose, Japon	9000	Hydrique	CNN, 1991, 1(12) : 4-5
1996	Wirral Peninsula	52	Hydrique	Hunter et al., 1998

1996	Hampshire, UK	8	Hhydrique	Sundkvist et al., 1997
1997	Shoal Lake, USA	100	Hydrique	CNN, 1997, 2(7) : 2-3
1997	Minnesota, USA	300	Hydrique	CNN, 1997, 2(11) : 7-8
1997	Three Valley, UK	366	Hydrique	CNN, 1997, 2(7) : 3
1997	UK & Scotland	4321	Hydrique	CNN, 1998, 3(6) : 6
1997	Tamise, UK	345	Hydrique	Willocks et al., 1998
1997-98	Australie	1200	Hydrique	CNN, 1998, 3(8) : 6
1997-98	Nouvelle Zélande	300	Hydrique	CNN, 1998, 3(8) : 5-6
1998	New Mexico, USA	32	Hydrique	Reisig et al., 2004
1998	Texas, USA	140	Hydrique	Reisig et al., 2004
1998	Sète, France	150	Hydrique	Guyonnet et al., 2002
1998	Washington, USA	92	Alimentaire	Quiroz et al., 2000
2000	Floride, USA	5	Hydrique	Reisig et al., 2004
2000	Clitheroe, UK	58	Hydrique	Howe et al., 2002
2000	Ohio, Nebraska, USA	1000	Hydrique	CDC, 2001
2001	Nord Battleford	100	Hydrique	Charron, 2001
2001	Dracy-le-Fort, France	480	Hydrique	Beaudeau et al., 2001
2002	Irlande	29	Hydrique	DPHPMHB, 2002
2003	Divonne-les-Bains, Fr	800	Hydrique	Gofti-Laroche et al., 2003

Les épidémies analysées sont surlignées

## Annexe IX : Etudes analysées, symptômes et fréquences

Epidémie	Symptôme	Symptômes										
		Efficacité	Changements	Diarrhée	De rétrovirus							
Bradford	Atherton 1995	92	/	96,84%	/	/	/	78,95%	/	/	/	/
Clitheroe	Howe 2002	58	/	100,00%	/	/	5,17%	82,76%	/	/	/	31,03%
Delaware	Veverka 2001	43	/	91,49%	/	/	/	82,98%	/	/	/	/
Divonne-les-Bains	InVS 2003	240	/	93,02%	/	/	/	90,70%	/	/	/	31,40%
Dracy-le-Fort	InVS 2001	22	/	95,65%	/	/	/	82,61%	/	/	/	8,70%
Dracy-le-Fort	InVS 2001	2	/	66,67%	/	/	/	66,67%	/	/	/	0,00%
Dracy-le-Fort	InVS 2001	392	/	98,74%	/	/	/	88,66%	/	/	/	27,20%
Dracy-le-Fort	InVS 2001	42	/	48,84%	/	/	/	82,56%	/	/	/	9,30%
Ellesmere	Hunter 1998	51	/	100,00%	/	/	/	92,16%	/	/	/	/
Lane County	Mac Anulty	51	/	98,08%	/	/	/	78,85%	/	/	/	50,00%
Los Angeles	CDC 1995	39	/	/	88,64%	/	/	86,36%	/	/	/	59,09%
Milwaukee	Mac Kenzie 1994	285	/	100,00%	92,98%	/	/	83,51%	53,33%	/	86,67%	56,84%
Milwaukee	Mac Kenzie 1994	201	/	100,00%	100,00%	/	/	83,58%	49,75%	/	72,14%	35,82%
Milwaukee	Mac Kenzie 1995	54	/	100,00%	100,00%	/	/	94,44%	64,81%	/	92,59%	50,00%
Milwaukee	Mac Kenzie 1995	40	/	100,00%	100,00%	/	/	85,00%	62,50%	/	80,00%	45,00%
Milwaukee	Frisby 1997	118	30,51%	100,00%	100,00%	/	/	86,44%	50,00%	5,93%	/	30,51%
Minnesota	Deneen 1998	368	/	99,73%	/	1,63%	/	85,91%	/	/	/	63,14%
Nebraska	Veverka 2002	193	/	94,15%	/	/	/	82,93%	/	/	/	/
New Mexico	Grabowski 1987	23	/	/	95,83%	/	/	66,67%	/	/	/	54,17%
North Cumbria	Goh 2004	152	/	100,00%	/	/	/	72,37%	/	/	/	45,39%
Oshkosh	Mac Kenzie 1995	20	/	90,91%	86,36%	/	/	88,36%	/	/	81,82%	45,45%
Oshkosh	Mac Kenzie 1995	29	/	100,00%	86,21%	/	/	100,00%	/	/	48,28%	32,14%
Sète	Guvonnet 2001	91	/	98,91%	/	/	/	/	/	/	/	96,74%
Sydney	Lemmon 1996	42	/	97,67%	/	/	/	/	/	/	/	/
Thanet	Joseph 1991	29	/	100,00%	/	/	/	79,31%	/	/	/	37,93%
Wash. State	Dworkin 1996	15	/	100,00%	/	/	/	100,00%	57,14%	/	/	13,33%
Wash. State	Dworkin 1996	71	/	100,00%	/	/	/	87,32%	65,08%	/	/	19,72%
Washington	Quiroz 1998	14	/	100,00%	/	/	/	/	66,67%	/	100,00%	71,43%
Washington	Quiroz 1998	74	/	100,00%	/	/	/	/	56,34%	/	87,30%	71,83%

Epidémie	Symptôme	Symptômes										
		Efficacité	Changements	Fissures	Mal de gorge	Mal de gorge	Nausées	Perte de poids	Fièvre	Stupéfaction	Toux	Vomissements
Bradford	Atherton 1995	92	/	/	/	/	/	/	66,32%	/	/	/
Clitheroe	Howe 2002	58	/	/	/	/	/	/	/	/	/	82,76%
Delaware	Veverka 2001	43	/	/	/	/	/	/	87,23%	/	/	34,04%
Divonne-les-Bains	InVS 2003	240	/	/	/	/	/	81,78%	/	/	/	38,37%
Dracy-le-Fort	InVS 2001	22	/	/	43,48%	56,52%	/	69,57%	/	/	/	26,09%
Dracy-le-Fort	InVS 2001	2	/	/	100,00%	66,67%	/	66,67%	/	/	/	0,00%
Dracy-le-Fort	InVS 2001	392	/	/	45,84%	67,51%	/	79,85%	/	/	/	30,98%
Dracy-le-Fort	InVS 2001	42	/	/	25,58%	41,86%	/	32,56%	/	/	/	0,00%
Ellesmere	Hunter 1998	51	/	/	/	/	/	62,75%	82,35%	/	/	66,67%
Lane County	Mac Anulty	51	/	/	/	/	/	53,68%	/	/	/	51,92%
Los Angeles	CDC 1995	39	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Milwaukee	Mac Kenzie 1994	285	/	64,36%	16,84%	52,48%	69,82%	/	80,70%	54,46%	23,86%	47,72%
Milwaukee	Mac Kenzie 1994	201	/	45,27%	17,41%	60,70%	59,20%	/	73,13%	41,29%	27,86%	18,41%
Milwaukee	Mac Kenzie 1995	54	/	51,85%	16,67%	64,81%	62,96%	/	75,93%	44,44%	22,22%	31,48%
Milwaukee	Mac Kenzie 1995	40	/	37,50%	7,50%	65,00%	60,00%	/	62,50%	32,50%	5,00%	22,50%
Milwaukee	Frisby 1997	118	30,51%	/	/	/	45,76%	49,15%	66,10%	/	17,80%	15,25%
Minnesota	Deneen 1998	368	/	/	/	/	/	/	/	/	/	77,78%
Nebraska	Veverka 2002	193	/	/	/	/	60,00%	/	74,15%	/	/	42,93%
New Mexico	Grabowski 1987	23	/	/	/	/	58,33%	/	/	/	/	/
North Cumbria	Goh 2004	152	/	/	/	/	/	36,84%	44,74%	/	/	61,84%
Oshkosh	Mac Kenzie 1995	20	/	36,36%	/	68,18%	81,82%	/	/	/	/	22,73%
Oshkosh	Mac Kenzie 1995	29	/	32,14%	/	27,59%	37,93%	/	/	/	/	7,14%
Sète	Guvonnet 2001	91	/	/	/	14,13%	91,30%	/	/	/	/	88,04%
Sydney	Lemmon 1996	42	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Thanet	Joseph 1991	29	/	/	/	/	51,72%	65,52%	/	/	/	34,48%
Wash. State	Dworkin 1996	15	/	/	6,67%	73,33%	73,33%	/	/	/	/	40,00%
Wash. State	Dworkin 1996	71	/	/	5,63%	76,06%	73,24%	/	/	/	/	23,94%
Washington	Quiroz 1998	14	/	/	/	92,86%	92,86%	/	100,00%	/	/	64,29%
Washington	Quiroz 1998	74	/	/	/	78,38%	93,15%	/	92,06%	/	/	71,83%

# Annexe X : Schéma du modèle d'évaluation du coût annuel en YLD (source : Canivet, 2005)

