

MARIE-EVE BROUARD

**ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ DU SUMATRIPTAN
ET D'UN COMPOSÉ D'ISOMÉTHEPTÈNE, D'ACÉTAMINOPHÈNE
ET DE DICHLORALPHÉNAZONE DANS LE
TRAITEMENT DE LA MIGRAINE**

Mémoire
présenté
à la Faculté des études supérieures
de l'Université Laval
pour l'obtention
du grade de maître ès arts (M.A.)

Département d'économie
FACULTÉ DES SCIENCES SOCIALES
UNIVERSITÉ LAVAL

MAI 2003



National Library
of Canada

Acquisitions and
Bibliographic Services

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque nationale
du Canada

Acquisitions et
services bibliographiques

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

Our file Notre référence

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

0-612-85529-5

RÉSUMÉ

La migraine est une maladie neurologique qui entraîne des coûts importants pour les employeurs et les assureurs. Le sumatriptan et un composé d'isométheptène (Midrin®) sont souvent utilisés aux États-Unis pour traiter les migraines sévères et légères, respectivement. Le but de cette étude est de comparer le ratio coût-efficacité de ces deux médicaments.

En faisant l'usage d'une base de données administratives d'assureurs américains et en employant des modèles de survie et de transition, cette étude mesure l'efficacité des médicaments en terme de durée sur le marché du travail.

Après avoir étudié les 2264 transitions entre le travail et l'inactivité liée à la migraine ou à la dépression, une importante « comorbidité », on en vient à la conclusion que le Midrin® est plus efficace que le sumatriptan puisque le ratio coût-efficacité incrémental (293,1\$) est positif en faveur du Midrin®. Ce résultat peut être expliqué par l'existence de biais de sévérité.

AVANT-PROPOS

La science économique est une discipline qui est vaste et qui s'applique à différents problèmes sociaux. Au cours de ma maîtrise, je me suis intéressée à l'économie de la santé et plus particulièrement à la pharmacoéconomie. Cette branche de l'économie permet, à l'aide de méthodes statistiques, d'obtenir des résultats concrets sur l'efficacité des médicaments pour parvenir à une meilleure allocation des ressources.

La pharmacoéconomie regroupe trois disciplines dont l'économie, la pharmacie et l'épidémiologie. Ainsi pour produire mon mémoire de maîtrise, j'ai eu recours aux conseils de deux personnes ressources. M. Guy Lacroix, professeur au Département d'économie de l'Université Laval, m'a grandement aidée à produire mon analyse économétrique et à mettre en branle mon projet de maîtrise. J'ai aussi eu la chance de travailler avec Mme Jocelyne Moisan, professeure à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval, qui m'en a appris davantage sur les concepts liés à l'épidémiologie et sur la façon de traiter mes données. Je remercie mes directeurs de recherche pour leur disponibilité, pour leur enthousiasme face au projet et pour leur facilité à divulguer leurs connaissances qui m'ont été des plus précieuses.

Je profite également de l'occasion pour remercier Analysis Group/Economics pour leur aide financière qui fut grandement appréciée.

Marie-Eve Brouard

Le 23 février 2003

TABLE DES MATIÈRES

	<u>PAGE</u>
RÉSUMÉ	I
AVANT-PROPOS.....	II
TABLE DES MATIÈRES.....	III
LISTE DES TABLEAUX ET DES ILLUSTRATIONS.....	V
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I PROBLÉMATIQUE.....	4
1.1 DÉFINITION DE LA MIGRAINE	4
1.2 FARDEAU DE LA MIGRAINE	6
CHAPITRE II REVUE DE LITTÉRATURE.....	8
2.1 PRINCIPAUX MÉDICAMENTS CONTRE LA MIGRAINE.....	8
2.2 EFFICACITÉ DES MÉDICAMENTS CONTRE LA MIGRAINE	11
2.2.1 <i>Alcaloïdes de l'ergot et triptans</i>	11
2.2.2 <i>Comparaison triptans-placebo</i>	11
2.2.3 <i>Analgésiques comparés aux alcaloïdes de l'ergot et aux triptans</i>	12
2.3 CADRE CONCEPTUEL DES ANALYSES COÛT-EFFICACITÉ	13
2.3.1 <i>Sources de données</i>	13
2.3.2 <i>Devis épidémiologiques</i>	14
2.3.3 <i>Méthodes d'analyse</i>	15
CHAPITRE III MÉTHODOLOGIE	18
3.1 DEVIS ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET SOURCE DE DONNÉES	18
3.2 POPULATION À L'ÉTUDE.....	19
3.3 VARIABLES À L'ÉTUDE.....	20
3.3.1 <i>Variables indépendantes</i>	20
3.3.2 <i>Variables d'état</i>	21
3.3.3 <i>Variables de coûts</i>	22
3.4 CONSIDÉRATION ÉTHIQUE.....	22
3.5 ANALYSE DES DONNÉES.....	23
3.5.1 <i>Analyse de survie</i>	23
3.5.2 <i>Modélisation des transitions entre les divers états de santé étudiés</i>	25
3.5.3 <i>Analyse coût-efficacité</i>	28
CHAPITRE IV RÉSULTATS	29
4.1 ANALYSE DESCRIPTIVE	29
4.1.1 <i>Caractéristiques de la population</i>	29

4.1.2 Tableaux de contingence	31
4.2 ANALYSE ÉCONOMÉTRIQUE	40
4.2.1 Modèle sans hétérogénéité.....	41
4.2.2 Modèle avec hétérogénéité non paramétrique.....	43
4.2.3 LR Test.....	46
4.2.4 Simulation.....	46
4.3 ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ	53
CONCLUSION	56
BIBLIOGRAPHIE.....	59
EFFICACITÉ DES MÉDICAMENTS ET FARDEAU DE LA MIGRAINE	59
MODÈLE ÉCONOMÉTRIQUE.....	62
ANNEXE A : TYPES DE CÉPHALÉE.....	63
ANNEXE B : MÉDICAMENTS POUR LE SOULAGEMENT DE LA MIGRAINE	65
ANNEXE C : ICD-9 DE MIGRAINES CONSIDÉRÉS DANS L'ANALYSE.....	67
ANNEXE D : AVIS DE CONFIDENTIALITÉ	68

LISTE DES TABLEAUX ET DES ILLUSTRATIONS

	<u>PAGE</u>
Figure 1 : Population à l'étude	20
Tableau 1 : Caractéristiques de la population (N=303)	30
Tableau 2 : Durée moyenne des états pour chaque groupe de médicaments (N=303)* ...	31
Tableau 3 : Nombre de personnes traitées dans chaque groupe de médicaments (N=210)	31
Tableau 4 : Nombre de personnes par groupe de médicaments selon le sexe.....	32
Tableau 5 : Nombre de personnes par groupe de médicaments selon l'âge.....	32
Tableau 6 : Nombre de personnes par groupe de médicaments selon le plan d'assurance	33
Tableau 7 : Nombre de personnes par groupe de médicaments selon la région géographique (Sud-Est ou Nord-Est).....	33
Tableau 8 : Nombre de personnes par groupe de médicaments selon le milieu de vie (rural ou urbain).....	33
Tableau 9 : Nombre de réclamations par groupe de médicaments selon le sexe.....	34
Tableau 10 : Nombre de réclamations par groupe de médicaments selon l'âge.....	35
Tableau 11 : Nombre de réclamations par groupe de médicaments selon le plan d'assurance.....	35
Tableau 12 : Nombre de réclamations par groupe de médicaments selon le milieu de vie (rural ou urbain).....	35
Tableau 13 : Nombre de réclamations par groupe de médicaments selon la région géographique (Nord-Est ou Sud-Est).....	36
Tableau 14 : Nombre de personnes ayant eu une dépression selon le sexe	36
Tableau 15 : Nombre de transitions d'un état à un autre.....	36
Figure 2: Hasard lissé d'emploi à dépression (fenêtre : 8).....	37
Figure 3 : Hasard lissé d'emploi à migraine traitée (fenêtre : 8).....	38
Figure 4 : Hasard lissé d'emploi à migraine non traitée (fenêtre : 8).....	38
Figure 5 : Hasard lissé de dépression à emploi (fenêtre : 4).....	39
Figure 6 : Hasard lissé de migraine traitée à emploi (fenêtre : 4).....	39
Figure 7 : Hasard lissé de migraine non traitée à emploi (fenêtre : 4).....	40
Tableau 16 : Résultats de l'analyse avec le modèle sans hétérogénéité	41
Tableau 17 : Résultats de l'analyse du modèle avec hétérogénéité.....	43
Tableau 18 : Estimation des paramètres d'hétérogénéité non observable.....	44
Tableau 19 : Matrice de corrélations	45
Tableau 20 : Simulations selon la nature de l'hétérogénéité (age=40, sexe=1, BPPO=1, BSP=0, rural=0, nord=1, suma=1, antidep=0)*	48
Tableau 21 : Simulations selon la nature de l'hétérogénéité (age=40, sexe=1, BPPO=0, BSP=1, rural=0, nord=1, suma=1, antidep=0)*	49
Tableau 22 : Simulations selon la nature de l'hétérogénéité (age=40, sexe=1, BPPO=0, BSP=0, rural=0, nord=1, suma=1, antidep=0)*	50
Tableau 23 : Simulations selon la nature de l'hétérogénéité (age=40, sexe=0, BPPO=1, BSP=0, rural=0, nord=1, suma=1, antidep=0)*	51

Tableau 24 : Simulations selon la nature de l'hétérogénéité (age=40, sexe=1, BPPO=1, BSP=0, rural=0, nord=1, suma=0, antidep=0)*	52
Tableau 25 : Durée et proportion du temps en emploi pour chaque plan d'assurance selon la nature de l'hétérogénéité	53
Tableau 26 : Analyse coût-efficacité pour une personne modale prenant du sumatriptan selon la nature de l'hétérogénéité*	54
Tableau 27 : Analyse coût-efficacité pour une personne modale prenant de la combinaison isométhèque-acétaminophène-dichloralphénazone	54
selon la nature de l'hétérogénéité*	54
Tableau 28 : Analyse coût-efficacité incrémentale	55

INTRODUCTION

Au cours des quatre dernières décennies, les dépenses reliées aux soins de santé ont augmenté de façon considérable. Ceci est principalement dû à l'augmentation de la population, à la hausse de la propension à utiliser des services médicaux et à l'apparition de facteurs de risque pour la santé de la population tels que la pollution, la cigarette et l'augmentation du nombre d'accidents (Fuchs [1998])¹. Par ailleurs, l'espérance de vie était moins longue dans les années antérieures. De plus, le prix des soins médicaux a crû plus rapidement que l'ensemble des prix (Fuchs [1998])². Cet accroissement de prix est expliqué en partie par l'avancement de la recherche qui offre maintenant des médicaments de meilleure qualité qu'auparavant (Boskin [1996]). Pour parvenir à une gestion efficace des ressources, les décideurs ont recours à des analyses économiques leur permettant de cibler quelle intervention doit être considérée par rapport aux alternatives. Étant donné que le marché pharmaceutique est en pleine effervescence, les études pharmacoéconomiques³ sont de plus en plus en demande. Elles permettent d'identifier les traitements qui devraient être priorisés compte tenu de leurs coûts et des conséquences qui leur sont associés (Vogenberg [2001])⁴. Les patients peuvent obtenir les médicaments les plus efficaces compte tenu des coûts et ainsi être guéris, soulagés ou même avoir aucun signe de maladie en cas de prévention selon ce qui est visé par la consommation du produit pharmaceutique.

La migraine constitue une maladie répandue dans les pays nord-américains. En effet, sa prévalence a été évaluée à 13,2% parmi les 18 à 65 ans dans une étude menée aux États-Unis de novembre 1993 à août 1994 (Schwartz et al. [1997]). Il a été estimé que le fardeau relié à ce trouble s'élève à environ 13 milliards de dollars aux États-Unis pour l'année 2002 (National Headache Foundation [2002]). Ceci inclut l'absentéisme, les réductions de productivité et les frais médicaux. La prévalence de la migraine est plus élevée chez les gens âgés entre 25 et 55

¹ FUCHS V.R. [1998], *Who shall live? Health, Economics and Social Choice*, Singapore, World Scientific, p. 12.

² *Ibid.*, p. 12.

³ Analyse pharmacoéconomique : étude comparative entre divers produits pharmaceutiques où l'on évalue les économies engendrées par chacun d'eux.

⁴ VOGENBERG R.F. [2001], *Introduction to applied pharmacoeconomics*, New York, Mc Graw-Hill, Medical Pub. Division, p. 4.

ans (Evans et Mathew [2000])⁵. Il s'agit donc des individus les plus susceptibles de travailler. Ainsi, les employeurs et les assureurs doivent déboursier des sommes considérables pour les migraineux.

Compte tenu de l'importance de cette pathologie et des maux suscités, les compagnies pharmaceutiques ont développé au cours des dernières années des nouveaux traitements : les triptans. Dans la présente étude, on évalue et on compare le rendement coût-efficacité, du point de vue de l'employeur, de la combinaison d'isométhéptène (vasoconstricteur), d'acétaminophène (analgésique) et de dichloralphénazone (sédatif léger) avec le sumatriptan, de la famille des triptans, dans une population d'employés américains d'une grande corporation Fortune 100. Ces médicaments ont été choisis, puisqu'ils sont substituables. En effet, un patient qui est incapable de supporter les triptans devrait considérer la combinaison d'isométhéptène (Haas [2001]).

Le problème est étudié à l'aide d'une approche qui modélise les transitions entre divers états. Parmi ceux-ci, on compte le travail qui correspond à l'état exempt de maladie. De plus, on considère la migraine et la dépression lorsque les individus souffrent de ces maladies. L'usage du modèle de transition est pertinent pour l'évaluation de l'efficacité des médicaments, puisqu'il permet de mesurer l'impact de ces traitements sur les durées en emploi et en migraine. Enfin, une analyse coût-efficacité⁶ est effectuée pour identifier le médicament le plus efficace tout en tenant compte des coûts.

Le sujet à l'étude est pertinent, puisque les employeurs, les assureurs et les ministères de la santé veulent garantir aux bénéficiaires les meilleurs médicaments contre la migraine. Ceci a comme impact de réduire les coûts indirects⁷ reliés à cette maladie. L'effet sur les coûts directs⁸ est toutefois incertain. Enfin, l'approche mise de l'avant a été rarement employée dans

⁵EVANS R.W., MATHEW N.T. [2000], *Handbook of Headache*, Philadelphie, Lippincott William & Wilkins, p. 22.

⁶ Analyse coût-efficacité : évaluation économique où les coûts et les conséquences d'une intervention ou d'un traitement sont examinés.

⁷ Coûts indirects : dépenses liées à l'absentéisme, aux invalidités de court et de long terme et aux pertes de productivité sur le marché du travail qui sont associées avec une certaine maladie.

⁸ Coûts directs : l'ensemble des frais médicaux reliés à une maladie (ex. : visite chez le médecin, hôpital, médicaments et laboratoire).

les diverses études coût-efficacité traitant des médicaments contre la migraine. En effet, des méta-analyses, des études cliniques randomisées et des travaux où l'on a employé le « self-reporting » ont été privilégiés dans la littérature. Le modèle proposé a pour avantage d'expliquer les transitions des individus entre divers états dont l'un étant une « comorbidité⁹ » de la migraine : la dépression.

Le présent travail est divisé en quatre volets : la problématique, la revue de littérature, la méthodologie et enfin, les résultats. Tout d'abord, le fardeau de la migraine dans les pays industrialisés est traité tout comme la définition de cette maladie. De plus, une brève discussion sur la sous-médication de ce trouble est proposée. Ensuite, un survol de la littérature met à jour les connaissances sur le sujet. Certains auteurs s'intéressant à l'efficacité des médicaments à l'étude sont cités. Aussi, l'emphase est mise sur les différentes approches conceptuelles employées dans les autres ouvrages. Par la suite, les divers points entourant la méthodologie sont abordés. Dans ce point, la provenance et la validité des données font l'objet d'un paragraphe. Ensuite, la population à l'étude et les différentes variables sont définies. De plus, une présentation formelle du modèle est élaborée. Ainsi, les techniques d'estimation et les concepts sont explicités. Enfin, les résultats des analyses descriptives et économétriques sont présentés.

⁹Comorbidité : trouble physique ou psychologique qui survient après l'apparition d'une maladie. Il peut être une conséquence directe de la maladie ou sans lien précis avec elle.

CHAPITRE I

PROBLÉMATIQUE

1.1 Définition de la migraine

La migraine est une maladie génétique, débilitante et épisodique. Cette maladie neurologique chronique est caractérisée par des céphalées unilatérales ou bilatérales dans 60% et 40% des cas, respectivement (Evans et Mathew [2000])¹⁰. La migraine peut survenir une à quatre fois par mois et dure de quatre à 72 heures¹¹. L'intensité de la douleur est de modérée à sévère. La douleur est le résultat d'une vasodilatation et d'une hyperpulsabilité artérielles au niveau du cerveau, responsable d'un œdème qui engendre ce mal (Larousse [1976])¹². En plus des inconforts reliés aux maux de tête, d'autres symptômes associés à cette maladie sont à considérer. La nausée, les vomissements et la photophobie sont parfois plus invalidants que la céphalée elle-même (Evans et Mathew [2000])¹³. Certaines personnes se voient obligées de rester alitées à cause de la combinaison de ces maux. La proportion des migraineux se voyant restreints à rester au lit est de 30% selon une étude canadienne (Pryse-Phillips et al. [1992]).

¹⁰ Ibid., p. 31.

¹¹ Ibid., p. 31.

¹² LAROUSSE [1976], *Dictionnaire Médical tome2*, Paris, Petit Larousse de la médecine, France Loisirs, p. 583.

¹³ EVANS R.W., MATHEW N.T. [2000], op. cit., p. 29.

On distingue deux types de migraine : la commune et la classique¹⁴. La migraine commune est composée de maux de tête et des symptômes discutés précédemment. Pour ce qui est de la migraine classique, elle est généralement constituée de quatre phases : le prodrome, l'aura¹⁵, la céphalée et le postdrome (Evans et Mathew [2000])¹⁶. Le prodrome, qui survient 24 heures avant l'apparition de l'aura, est une période de fatigue, d'irritabilité et de perte de concentration. L'aura, quant à elle, peut être constituée de troubles visuels comme des aveuglements ou d'apparitions de points scintillants. De plus, les malades peuvent ressentir des picotements ou des brûlements et aussi des faiblesses musculaires sur un côté du corps. L'aura apparaît environ une heure avant la crise de migraine. La troisième phase est la céphalée accompagnée de symptômes. Enfin, le prodrome est caractérisé par la fatigue et l'épuisement. Il peut durer des heures et mêmes des journées (Evans et Mathew [2000])¹⁷.

La sévérité de la migraine est subjective à chaque personne (Stewart et al. [1996]). En effet, les individus ne perçoivent pas la douleur de la même façon. Donc, il est difficile d'en faire une définition formelle. Un instrument de mesure de la sévérité de la migraine a été mis au point. Il s'agit du « headache impact questionnaire » (HImQ). Il est utilisé pour mesurer la douleur et les limites sur les activités quotidiennes dues au mal de tête sur une période de trois mois (Stewart et al. [1999]). Dans cette mesure, on tient compte de la durée et de la fréquence du mal de tête. De plus, sur une échelle de 0 à 10, on questionne les gens sur l'intensité de la douleur et on leur demande s'ils ont eu des symptômes associés à la migraine comme des nausées, des vomissements et de la photophobie. Ensuite, l'intérêt est tourné vers les activités que la personne peut effectuer. Des questions sur la fréquence des absences au travail ou à l'école sont posées aux individus. De plus, on demande aux gens le nombre de jours qu'ils ont dû s'abstenir de faire leurs tâches à la maison et leurs activités sociales au cours des trois derniers mois. La validité de cet indicateur de sévérité a été montrée (Stewart et al. [1999]). À la lumière des résultats obtenus par Stewart et al. [1999], les composantes de ce questionnaire devraient être prises en compte pour définir la sévérité de la migraine.

¹⁴ Voir l'annexe A sur la distinction entre la migraine commune et classique.

¹⁵ Aura : toute sensation qui précède une attaque.

¹⁶ Ibid., p. 26-29.

¹⁷ Ibid., p. 26-29

1.2 Fardeau de la migraine

La migraine touche un grand nombre de gens dans les pays industrialisés. Aux États-Unis, la prévalence est estimée à 17,6% chez les femmes et à 6% chez les hommes (Evans et Mathew [2000])¹⁸. Les gens qui sont en âge de travailler sont les plus atteints par ce trouble (Lipton et Stewart [1993]). Étant donné l'augmentation du stress au travail, qui constitue l'un des facteurs de risque de la migraine (Welch [1993]), et de l'entrée massive des femmes dans la population active (les personnes les plus susceptibles), la prévalence de la migraine a augmenté. En effet, selon une étude sur la prévalence de la migraine aux États-Unis entre 1980 et 1989, une augmentation annuelle de 7% a été observée pour cette mesure (Center for Diseases Control [1991]). Le taux de croissance de la prévalence s'est avéré particulièrement élevé chez les femmes de moins de 45 ans. De 1980 à 1989, il a été de 77% pour cette catégorie de gens.

Evans et Mathew [2000]¹⁹ affirment que les coûts annuels en perte de productivité reliés à la migraine ont été évalués entre 1,2 à 17,2 milliards de dollars aux États-Unis. En effet, les gens souffrant de cette maladie voient leur rendement tout comme leur présence au travail diminuer de façon considérable. Selon une étude canadienne (Caro et al. [2001]), 50 % des migraineux arrêtent leurs activités normales à cause de leurs maux de tête. D'autres (Clouse et Osterhaus [1994])²⁰ ont montré que les individus ayant un diagnostic de migraine réclament deux fois plus en soins médicaux que ceux présentant aucun signe de cette maladie.

La migraine constitue une maladie qui est souvent sous-traitée ou mal diagnostiquée (Lipton et al. [1992]). En effet, certaines personnes atteintes de ce trouble ne prennent pas les bons médicaments contre leur migraine (Edmeads [1994]). La plupart de ces individus vont se soigner eux-mêmes en prenant des médicaments en vente libre. Ceux-ci peuvent s'avérer inefficaces dans le cas des migraines sévères. Les triptans peuvent constituer une solution à

¹⁸ *Ibid.*, p. 22.

¹⁹ *Ibid.*, p. 25.

²⁰ COUSE J.C., OSTERHAUSS J.T. [1994], « Healthcare resource use and costs associated with migraine in a managed healthcare setting », *The Annals of pharmacotherapy*, 28, p. 659-664 dans LEGG R.F., SCLAR D.A., NEMEC N. L., TARNAI J., MACKOWIAK J.I. [1997], « Cost Benefit of Sumatriptan to an Employer », *Journal of occupational and environmental medicine*, 39(7), p. 652-657.

considérer dans cette situation. De plus, la communication médecin-patient peut s'avérer inefficace et ainsi un mauvais diagnostic peut en résulter (Stewart et al. [1999]). En effet, plusieurs patients sont insatisfaits de leur condition, puisqu'ils n'ont pas le médicament adéquat pour les soulager (Schwartz et al. [1997]). Ainsi, un diagnostic juste en plus d'une médication appropriée conduiraient à une réduction des visites chez le médecin, à une diminution des invalidités et de l'absentéisme et à une amélioration de la productivité chez les migraineux (Schwartz et al. [1997]).

Les gens atteints de la migraine ont souvent des changements d'humeur. Ainsi, ils peuvent être plus susceptibles et souffrir de troubles émotifs. Dans une étude de cohorte prospective (Breslau et Glenn [1993]), on rapporte que les individus souffrant de la migraine ont 4,2 fois plus de chance de vivre une dépression majeure que les individus exempts de cette maladie (OR = 4,2, 95% IC 2,0-9,2). Pour ce qui est des troubles de panique, ils sont 12,8 fois plus fréquents chez les personnes affectées par la migraine (OR = 12,8, 95% IC 4,1-39,8). Ces « comorbidités » augmentent de façon substantielle les coûts pour les employeurs qui voient la productivité de leurs employés grandement touchée.

L'importance du fardeau de la migraine selon l'optique de l'employeur et des assureurs ne fait aucun doute tout comme les douleurs ressenties par les gens atteints. Pour parvenir à contrer ces problèmes, plusieurs produits pharmaceutiques ont été développés. L'efficacité thérapeutique de ces médicaments a été relativement bien traitée dans la littérature. La prochaine section fait état des connaissances en plus de proposer une synthèse des approches conceptuelles employées dans les études antérieures.

CHAPITRE II

REVUE DE LITTÉRATURE

2.1 Principaux médicaments contre la migraine

La littérature identifie trois grands groupes de médicaments²¹ contre la migraine : les analgésiques, les alcaloïdes de l'ergot et les triptans. Les premiers soulagent la migraine à l'aide de leurs propriétés analgésiques. Ils sont souvent employés pour soulager les migraines de stade léger à modéré (Deiner [1994]). Les principaux analgésiques employés sont l'acétaminophène et l'acide acétylsalicylique. Ces médicaments sont disponibles sans ordonnance. L'acétaminophène coûte environ 8,99\$_{US} pour 100 comprimés et l'acide acétylsalicylique a un prix avoisinant les 6\$_{US} pour la même quantité²². L'acétaminophène ne

²¹ Voir tableau en annexe B.

²² HOME PHARMACY, URL :

<http://www.homepharmacy.com/homepharmacy/default.asp?mscssid=WK9VPBP1NJS92NVD00J74T49D0WC>
DJB1

procure pas d'effet secondaire à des doses thérapeutiques (US Headache Consortium [2000])²³. Pour ce qui est de l'acide acétylsalicylique, on peut observer en suivant la posologie des effets indésirables tels que des crises d'asthme après une ingestion et après usage répété, des patients peuvent être atteints d'une gastropathie et d'un sali cyclisme (Lettre médicale [1998]). Les gens souffrant de maladies gastro-intestinales, de gastrites, de troubles de coagulation et d'acouphènes doivent s'abstenir de prendre l'acide acétylsalicylique.

En plus de ces deux analgésiques, on peut considérer la **combinaison isométheptène avec l'acétaminophène et le dichloralphénazone**. Ce médicament n'est pas disponible au Canada. Le premier constituant a pour rôle de contracter les vaisseaux sanguins du cerveau. Les deux dernières composantes de ce produit pharmaceutique permettent de soulager la douleur (analgésique) et de calmer l'organisme (sédatif léger), respectivement. Il n'y a pas d'évidence que cette combinaison s'avère préférable aux autres analgésiques (US Headache Consortium [2000])²⁴. Elle est aussi employée pour des stades légers et modérés de migraine. Pour 100 comprimés, les prix varient entre 14,00\$_{US} à 43,44\$_{US} selon qu'on a un produit générique ou le médicament d'origine, Midrin®²⁵. Cette combinaison présente peu d'effets secondaires. D'après le US Headache Consortium [2000], la somnolence, les étourdissements et les nausées comptent parmi les effets secondaires potentiels de ce médicament. Ces derniers surviennent rarement. Dans un article récent (Solomon [2002]), on mentionne en plus de ces effets des irrptions cutanées. On ne recommande pas ce médicament aux gens souffrant de maladie coronarienne ou vasculaire incluant une hypertension non contrôlée, puisque ce médicament est composé d'isométheptène, un vasoconstricteur.

Les **alcaloïdes de l'ergot**, des vasoconstricteurs, sont utilisés dans les cas de migraines modérées à sévères (US Headache Consortium [2000])²⁶. L'ergotamine et le dihydroergotamine sont les médicaments de cette classe qui sont les plus discutés dans la littérature. Les prix de ces médicaments sont d'environ 6,07\$_{US} pour un comprimé

²³ US HEADACHE CONSORTIUM [2000], *Evidence-Based Guidelines for Migraine Headache in the Primary Care Setting : Pharmacological Management of Acute Attacks*, American Academy of Neurology, p. 46.

²⁴ *Ibid.*, p. 54.

²⁵ SAVRX, URL : <http://admin.savrx.com/external/rx/index.php3?page=MIDRIN>

²⁶ US HEADACHE CONSORTIUM [2000], *op. cit.*, p. 49.

d'ergotamine-caféine²⁷ et de 13,18\$_{US} pour une injection de dihydroergotamine sous-cutané (1 mg)²⁸. Les effets secondaires communs occasionnés par ces médications sont la nausée et le vomissement (Deiner [1994]). Le dihydroergotamine peut aussi provoquer de la diarrhée, des crampes musculaires et de la paresthésie²⁹ (Solomon [2002]). L'ergotamine procure comme effets secondaires indésirables additionnels de la somnolence, des vertiges, des symptômes gastriques et des maux de têtes (Deiner [1994]). De plus, des crampes musculaires et de la paresthésie lui sont associées (Solomon [2002]). Les hypertendus, les femmes enceintes et les gens atteints d'une maladie du cœur doivent s'abstenir de prendre ces médicaments. L'ergotamine peut être combinée à d'autres substances comme la caféine. Ceci permet d'augmenter son absorption.

Enfin, les **triptans** (sumatriptan, rizatriptan, naratriptan et zolmitriptan) sont des agonistes de la sérotonine³⁰. Ils sont utilisés pour contrer les crises modérées à sévères de migraine (US Headache Consortium [2000])³¹. Ces médicaments sont très coûteux. En effet, le sumatriptan oral 100 mg coûte 14,82\$_{US}³² pour une dose et la médication sous forme sous-cutanée (6 mg) s'élève à 45,72\$_{US}³³ par injection. Les principaux effets secondaires recensés sont des étourdissements, des nausées, des frissons et des pressions à la poitrine (Deiner [1994]). De plus, des sensations de chaleur, des malaises et de la somnolence leur sont associées (Solomon [2002]). Les professionnels de la santé ne recommandent pas ces médicaments aux personnes souffrant d'hypertension, de maladies coronariennes, d'angine ou ayant subi un infarctus du myocarde.

²⁷ MASTER MARKETING WEBSITE, URL : http://www.mastersmarketing.com/price_e_f.htm#e

²⁸ ANTHEM, Neurological drugs, URL :

http://www.anthem-inc.com/anthem/affiliates/anthembcbnsnv/formulary/neurological_drugs.htm

²⁹ Paresthésie : Sensation anormale due à un trouble du système nerveux.

³⁰ Sérotonine : Substance sécrétée par les neurones du système nerveux central. Elle joue le rôle de médiateur chimique dans les synapses.

³¹ US HEADACHE CONSORTIUM [2000], *op. cit.*, p. 53.

³² SAVRX, URL : <http://admin.savrx.com/external/rx/index.php3?page=IMITREX>

³³ ANTHEM, Neurological drugs, URL :

http://www.anthem-inc.com/anthem/affiliates/anthembcbnsnv/formulary/neurological_drugs.htm

2.2 Efficacité des médicaments contre la migraine

2.2.1 Alcaloïdes de l'ergot et triptans

Dans une étude de l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS [1997]), on montre que le sumatriptan oral est plus efficace que la combinaison ergotamine-caféine du point de vue de la société³⁴. En effet, le rapport coût-efficacité incrémenté est égal à -25 \$ / par cas traité avec succès avec le sumatriptan oral. Si on se place dans l'optique du ministère de la santé³⁵, les coûts du sumatriptan surpassent son efficacité (98\$ / personne traitée avec succès). Pour ce qui est de la comparaison sumatriptan injectable et dihydroergotamine, on arrive à la conclusion que la dernière molécule est la plus efficace compte tenu des coûts. Dans un article récent, David Haas [2002] mentionne que l'ergotamine est moins efficace en terme d'action sur la migraine et produit plus d'effets secondaires que les triptans. Selon une autre étude (Winner et al. [1996]), le soulagement de la migraine avec la dihydroergotamine se fait moins rapidement qu'avec le sumatriptan. Cependant, la récurrence de la douleur est plus fréquente chez les gens prenant le sumatriptan. En définitive, la vitesse de soulagement des alcaloïdes de l'ergot est moindre, la présence d'effets secondaires est plus grande et la récurrence de la migraine s'avère plus faible (dihydroergotamine) que pour l'autre classe.

2.2.2 Comparaison triptans-placebo

Plusieurs études comparent le sumatriptan avec un placebo (US Headache Consortium [2000])³⁶. La majorité de ces ouvrages concluent que le sumatriptan réduit les coûts reliés à la migraine. Lofland et al. [2001] ont observé, dans une étude incluant 178 sujets, que les coûts directs de la migraine étaient de 18 351\$ lorsque les gens prenaient du sumatriptan et de 26 192\$ lorsqu'ils n'en consommaient pas. Dans cette même étude qui s'est étendue sur une période de deux ans, l'incrément du ratio coût-efficacité est de 25 \$ pour chaque journée additionnelle d'invalidité évitée, liée à la migraine, en faveur du sumatriptan. Elliot Schulman et al. [1999] arrivent à des conclusions similaires.

³⁴ Point de vue de la société : les frais médicaux et les pertes de productivité sont pris en considération.

³⁵ Point de vue du ministère de la santé : vision du payeur qui inclut que les frais médicaux.

³⁶ US HEADACHE CONSORTIUM [2000], *op. cit.*, p. 14-15.

En effet, les coûts moyens par an reliés au travail sont deux fois plus élevés dans le groupe placebo comparé à celui utilisant le sumatriptan (1355,90 \$ et 717,14\$, respectivement). Pour ce qui est du soulagement de la douleur, il se fait sentir deux heures après l'ingestion du sumatriptan oral et une heure avec le sumatriptan sous-cutané. Ceci est préférable aux résultats obtenus avec le placebo (Solomon et al. [1997], Mathew et al. [1997], Visser et al. [1998]). Les autres triptans ont un délai d'action d'environ une à quatre heures et la récurrence des maux de têtes est moins importante qu'avec le placebo (Ndayishimiye [2001]). En définitive, les triptans sont des traitements efficaces qui doivent être pris en considération dans le traitement de la migraine.

2.2.3 Analgésiques comparés aux alcaloïdes de l'ergot et aux triptans

Les analgésiques sont souvent employés à des stades moins avancés de migraine. Des experts se sont intéressés à les comparer avec d'autres médicaments contre la migraine utilisés pour des degrés de sévérité plus élevés. Deux études comparant l'ergotamine avec l'acide acétylsalicylique ont montré que la première substance était statistiquement plus efficace pour soulager le mal de tête que l'autre médicament (Hakkarainen et al. [1978], Hakkarainen et al. [1980])^{37 38}. D'autres auteurs ont étudié la comparaison acide acétylsalicylique et métoclopramide avec du sumatriptan oral (anonymous, 1992). Aucune différence statistiquement significative en ce qui a trait au soulagement de la douleur n'a été décelée entre le composé d'analgésique et le sumatriptan.

La combinaison d'isométhéptène avec de l'acétaminophène et du dichloralphénazone a déjà été montrée comme étant plus efficace que la combinaison ergotamine-caféine (alcaloïde de l'ergot) pour réduire l'intensité de la douleur associée à la migraine. Cependant, cette étude a été publiée en 1972 (Yuill et al. [1972]). Il serait intéressant que d'autres études plus récentes

³⁷ HAKKARAINEN H., GUSTAKSSON B., STOCKMAN O. [1978], « A comparative trial of ergotamine tartrate, acetyl salicylic acid and a dextropropoxyphene compound in acute migraine attacks », *Headache*, 18 (1), p. 35-39 dans *ibid.*, p. 8.

³⁸ HAKKARAINEN H., QUIDING H., STOCKMAN O. [1980], « Mild analgesics as an alternative to ergotamine in migraine. A comparative trial with acetylsalicylic, ergotamine tartrate, and a dextropropoxyphene compound », *Journal of Clinical Pharmacology*, 20 (10), p. 590-595 dans *ibid.*, p. 12.

sur le sujet soient mises de l'avant. En revanche, un article comparant la combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone et le sumatriptan a récemment été publié (Freitag et al. [2001]). On affirme que ce médicament est préférable au sumatriptan dans les cas de migraines légères à modérées. En effet, les gens prenant du sumatriptan sont plus susceptibles de ressentir des effets secondaires que ceux de l'autre groupe.

2.3 Cadre conceptuel des analyses coût-efficacité

2.3.1 Sources de données

Pour produire une analyse coût-efficacité, on peut se référer à des informations provenant d'une base de données administratives ou d'une étude clinique où la collecte de données se fait à l'aide d'un recrutement (Birnbaum et al. [1999]). Le premier mode de collecte de données regroupe l'ensemble des réclamations d'un individu pour un intervalle de temps déterminé. Aux États-Unis, les employeurs et les assureurs récoltent ces informations, ce qui s'avère utile pour la pharmacoéconomie. Au Québec, on retrouve les bases de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) qui contiennent un grand nombre d'informations sur les prescriptions et les hospitalisations. L'usage de bases de données administratives constitue un moyen peu coûteux pour évaluer l'efficacité d'un médicament contrairement à la mise en œuvre d'études cliniques qui demandent beaucoup de ressources et de temps. Ainsi, dans beaucoup de cas, la taille de l'échantillon de l'étude clinique est limitée. De plus, les bases de données administratives reflètent mieux la réalité que les études cliniques qui se déroulent généralement dans un contexte quasi idéal pour les sujets. En effet, les personnes incluses dans l'étude sont suivies par une équipe de professionnels de la santé et les individus sont généralement plus motivés à prendre la médication ou à participer au programme à l'étude, puisqu'ils ont signé un consentement libre et éclairé. Ainsi, la validité externe des études cliniques peut s'avérer discutable. Pour ce qui est des bases de données administratives, les réclamations sont inscrites aux dossiers lorsque la personne visite un professionnel de la santé et ce dans un contexte sans encadrement. Ceci s'approche donc plus de la réalité.

Cependant, les bases de données administratives présentent peu de renseignements cliniques comparées aux études avec recrutement. En effet, les patients sont faciles à rejoindre dans le deuxième mode de collecte de données. Ainsi, on peut leur poser un grand nombre de questions sur leur santé physique et mentale. En plus de cet inconvénient, les bases de données administratives peuvent présenter des diagnostics et des procédures médicales erronées tout comme des réclamations manquantes. Enfin, dans le cas d'un nouveau médicament, certains médecins vont avoir tendance à le donner à des cas graves et ainsi plus d'effets indésirables seront recensés dans le groupe ayant pris ce produit pharmaceutique. Or, ces complications peuvent être dues à la mauvaise condition des patients et non au médicament.

2.3.2 Devis épidémiologiques

- **Études cliniques randomisées**

En science de la santé, on retrouve souvent des analyses coût-efficacité basées sur des études cliniques randomisées, c'est-à-dire qu'on assigne de façon aléatoire deux ou plusieurs traitements à travers la population à l'étude. Cette méthode permet d'obtenir des groupes relativement homogènes en ce qui a trait aux caractéristiques observables et non observables des individus. Pour produire ce type d'étude, on recrute des sujets. Ainsi, ce devis procure les mêmes avantages et inconvénients discutés dans la section précédente. Un article d'Elliot Schulman et al. [1999] exploite cette méthode et le US Headache Consortium [2000] en recense 14 pour la comparaison placebo et sumatriptan³⁹.

- **Méta-analyse**

D'autres auteurs emploient la méta-analyse pour comparer l'efficacité de l'ergotamine et du sumatriptan (Macneil [1995], OCCETS [1997]) tout comme celle liée à deux triptans (Ndayishimiye [2001]). Pour ce faire, on doit collecter les résultats des articles portant sur les médicaments d'intérêt. En cumulant ainsi les résultats, cette méthode permet d'augmenter la précision de ces derniers. Ainsi, ces analyses permettent de déceler les effets positifs et négatifs qui ne sont pas détectables (puissance statistique trop faible) dans les études originales elles-mêmes. Les difficultés de mettre au point un tel devis sont la comparabilité

³⁹US HEADACHE CONSORTIUM [2000], *op. cit.*, p. 14.

des études incluses dans la méta-analyse et la recherche d'études non publiées en raison du fait que les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. Le dernier aspect peut induire des biais de publication qui peuvent ainsi influencer l'effet commun des études incorporées dans la méta-analyse.

- **Étude de type « crossover »**

Dans certains articles (Litaker et al. [1996], Legg et al. [1997], Lofland et al. [2001]), on a privilégié une étude de type « crossover », c'est-à-dire qu'on divise le temps de suivi en deux périodes : l'une où l'individu ne prend aucun médicament et l'autre où il ingère la médication. Ensuite, on compare l'état de santé avant et après la consommation du produit pharmaceutique. Le problème de ces études est que certaines caractéristiques d'un individu peuvent changer dans le temps et ainsi amener des biais de confusion⁴⁰.

2.3.3 Méthodes d'analyse

- **Analyse de survie (Klein et Moeschberger [1997])⁴¹**

Pour évaluer l'efficacité d'un traitement par rapport à son alternative, on peut produire des analyses de survie pour estimer le risque d'être malade pour chaque médicament. Sans mettre l'emphase sur la modélisation, qui est abordée dans l'analyse des données, l'ensemble des techniques mises au point dans la littérature font l'objet d'une discussion. Les biostatisticiens, les épidémiologistes et les économistes emploient souvent l'analyse de survie pour répondre à leurs objectifs de recherche. Les épidémiologistes emploient souvent cette méthode d'analyse lors des études cliniques.

Dans un premier temps, les biostatisticiens comme les épidémiologistes ont suivi des individus à travers une période. Ils ont évalué le nombre de personnes qui ont fait l'événement (la mort ou la maladie) au cours du temps de suivi en créant une fonction de survie. Cette expression correspond à la probabilité de survivre au-delà d'un certain point dans le temps (Kaplan et

⁴⁰ Biais de confusion : erreur systématique qui se produit lorsque l'association entre l'exposition et la maladie est influencée par un ou plusieurs facteurs. On doit ajuster pour ces différents facteurs pour que les groupes de comparaisons soient homogènes.

⁴¹ KLEIN J.P., MOESCHBERGER M.L. [1997], *Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data*, New York, Statistics for Biology and Health, Springer, chapitres 2, 4 et 8.

Meier [1958])⁴². Ainsi, un médicament qui est plus efficace que son alternative aura une fonction de survie plus élevée.

Nelson-Aalen [1978]⁴³ ont pour leur part construit une fonction de hasard cumulative non paramétrique⁴⁴. Une fonction de hasard correspond à la chance qu'un individu, qui n'a pas fait l'événement au temps t , le vive à la prochaine période. Pour trouver la fonction cumulative du hasard, il suffit de sommer des proportions d'incidence⁴⁵ sur l'ensemble des intervalles de temps de l'étude. Au départ de l'étude, cette fonction est nulle, puisque personne n'a fait l'événement. Une fonction de hasard cumulative inférieure à une autre indique que le traitement est plus efficace que l'alternative.

Les fonctions de survie et de hasard sont grandement employées pour caractériser la distribution du temps jusqu'à un événement. Pour connaître la forme de ces fonctions, Klein et Moeschberger [1997] recommandent d'en faire un graphique. De plus, étant donné que la forme de la fonction de hasard, qu'on nomme $h(t)$, est saccadée, Ramlau-Hansen [1983]⁴⁶ ont mis au point une technique de lissage non paramétrique basée sur le noyau d'Epanechnikov pour lisser cette courbe. Ainsi, pour la fonction de survie tout comme pour celle de hasard, il est possible de trouver le modèle paramétrique ou non paramétrique qui s'y approche le plus⁴⁷.

Enfin, lorsqu'il y a plusieurs groupes de comparaison (groupes de traitement), comprendre l'impact des variables explicatives Z dans la fonction de hasard peut s'avérer important. Pour isoler l'impact de ces facteurs de risque, le modèle proportionnel de Cox [1972] est grandement employé. Ce dernier présente une fonction de hasard composée de la fonction de hasard de base $h_0(t)$, dont la distribution a été trouvée auparavant, multipliée d'une partie

⁴² Kaplan-Meier : cité dans KLEIN J.P. et MOESCHBERGER M.L. [1997].

⁴³ Nelson-Aalen : cité dans KLEIN J.P. et MOESCHBERGER M.L. [1997].

⁴⁴ Modèle non paramétrique : aucune loi des observations est définie et le vecteur des paramètres ne constitue pas un ensemble fini.

⁴⁵ Proportion d'incidence : le nombre de cas (malades ou morts) divisé par le nombre d'individus à risque au début de l'intervalle de temps.

⁴⁶ Ramlau-Hansen : cité dans KLEIN J.P. et MOESCHBERGER M.L. [1997].

⁴⁷ Modèles paramétriques à considérer : les distributions Exponentielles, Weibull, Gamma, Log-normales, Log-logistiques, Normales.

paramétrique positive dépendante des variables explicatives $c(\beta'Z)$. Ainsi, le modèle de Cox a la forme suivante :

$$h(t | Z) = h_0(t) c(\beta'Z)$$

Il est souvent appelé le modèle proportionnel, puisque la fonction de hasard est proportionnelle au hasard de base. Une fois que les fonctions de hasard sont obtenues, pour un état vers un autre, on peut alors modéliser les transitions.

- **Modèle de transition**

Dans la littérature, on s'intéresse à savoir si un médicament diminue la progression d'une maladie à travers divers stades. C'est ce qu'ont fait entre autre Perez-Ocon et al. [2001]. Ils ont suivi une cohorte de 300 femmes atteintes du cancer du sein durant une période de 120 mois. Ils se sont servis d'un modèle markovien pour expliquer les transitions entre les différents stades du cancer du sein. Ils ont modélisé le taux de transition entre les divers états en employant le modèle multiplicatif de Cox où chaque fonction de hasard d'un état i vers un état j , $h_{ij}(t)$, est modélisée.

Une matrice qui découle de ces taux de transition $h_{ij}(t)$ est alors construite. Les paramètres sont ensuite estimés par la méthode du maximum de vraisemblance. Ainsi, ils ont obtenu les fonctions de survie résultantes à l'aide de l'équation de Kolmogorov qui ne sera pas discutée dans ce papier. Les auteurs ont donc évalué l'efficacité des produits pharmaceutiques en terme de survie au cancer du sein.

D'autres auteurs ont préconisé cette approche pour diverses maladies comme la cirrhose du foie (Andersen et al. [1991]), le diabète (Marshall et Jones [1995]) et le VIH (Aalen et al. [1997]). En science économique, beaucoup d'économistes du travail ont aussi employé ces modèles pour expliquer les transitions sur le marché de l'emploi.

CHAPITRE III

MÉTHODOLOGIE

3.1 Devis épidémiologiques et source de données

Le présent travail constitue une étude de cohorte non expérimentale rétrospective. Il en est ainsi puisque la distribution des traitements contre la migraine n'est pas contrôlée par l'investigateur et que la population à l'étude est fermée⁴⁸.

Les données proviennent de la base de données Core. Cette source de données administratives comprend un nombre impressionnant d'informations sur les coûts directs et indirects reliés à diverses maladies pour un peu plus de 180 000 individus. Les réclamations d'assurance enregistrées dans Core sont déclarées par les employés et les retraités de la compagnie Chrysler et aussi par leurs dépendants. Cette base de données couvre la période du 1^{er} janvier

⁴⁸ Population fermée : Groupe d'individus partageant une même caractéristique où aucune entrée et aucune sortie sont possibles (ex. : migration et mort).

1996 au 31 décembre 1998 inclusivement. Les réclamations sont comptabilisées quotidiennement durant cet intervalle. Les diagnostics sont codés à l'aide de la classification ICD-9 (International Classification of Diseases, 9th Edition/Revision (medical)) et les médicaments sont catégorisés selon le National Drug Code (NDC). La base de données Core a été déjà employée pour plusieurs études d'Analysis Group/Economics, un groupe de consultants économiques^{49 50}. Ainsi, elle semble être une source d'information fiable, bien que les bases de données administratives puissent présenter des erreurs de classification au niveau des diagnostics tout comme un ensemble de réclamations incomplètes lié à un individu (Birnbaum [1999]).

3.2 Population à l'étude

La population à l'étude est composée d'employés américains de la compagnie Chrysler. On exclut de la population les gens de 65 ans et plus, puisque certaines de leurs réclamations d'assurance sont absentes en raison de leur admissibilité à Medicare⁵¹. De plus, il faut que les sujets soient admissibles, durant la période totale de l'étude, à un des plans d'assurance suivants: le Blue Preferred Provider Organization (PPO), le Blue Standard Plan et le SelectCare PPO. Enfin, les personnes incluses dans l'étude doivent avoir au moins une réclamation liée à la migraine (ICD-9 : 346.0, 346.1, 346.9)⁵² et une autre pour l'un des médicaments à l'étude. Les derniers codes ICD-9 ont été considérés à cause de leur fréquence dans la base de données. Les gens souffrant du cancer (ICD-9 : 140-239), d'infections (ICD-9 : 036.0-036.9 320.0-320.9), de maux de tête groupés⁵³ (cluster headache ; ICD-9 : 346.2) et de migraines hémiplegiques⁵⁴ ou ophtalmoplegiques⁵⁵ (ICD-9 : 346.8) sont exclus. On veut ainsi s'assurer que les migraines étudiées ne soient pas une conséquence d'une autre maladie

⁴⁹ GREENBERG P. [1999], "Tackling costs one disease at a time", *Business & Health*, 17 (5), p. 31-2.

⁵⁰ BIRNBAUM H.G., MORLEY M., GREENBERG P.E., CIFALDI M., COLICE G.L. [2001], "Economic burden of pneumonia in an employed population", *Archives of Internal Medicine*, 161 (22), p. 2725-2731.

⁵¹ Medicare : Programme pour les soins de public pour les 65 ans et plus.

⁵² Voir l'annexe C sur les différents codes ICD-9 pour la migraine employés dans l'analyse.

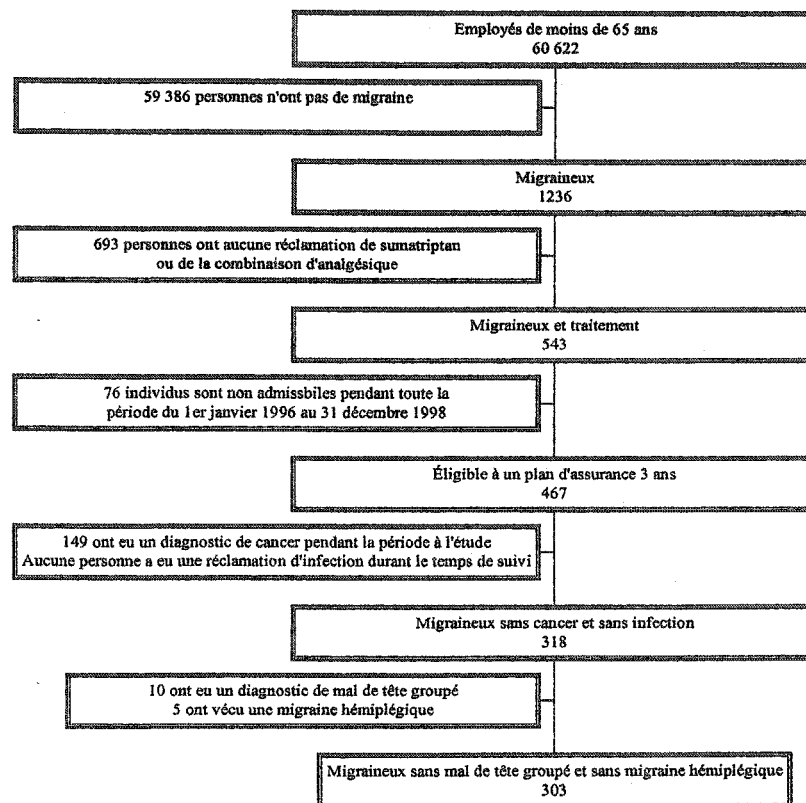
⁵³ Voir l'annexe A sur les types de maux de tête.

⁵⁴ Migraine hémiplegique : céphalée causant une faiblesse ou une paralysie d'un membre. La paralysie dure quelques heures puis se dissipe. Cependant, certaines personnes continuent d'avoir une faiblesse résiduelle de leur membre.

⁵⁵ Migraine ophtalmoplegique : migraine qui se termine par la paralysie d'un œil. Celle-ci est causée par la paralysie du nerf moteur oculaire commun qui active certains muscles de l'œil.

ou soient confondues avec un autre type de céphalée comme les maux de têtes groupés. Étant donné que les gens atteints de migraines hémiplégiques et ophtalmoplégiques sont rares dans la base de données et qu'il n'est pas recommandé de donner du sumatriptan aux patients ayant des migraines hémiplégiques (Haas [2001]), ces personnes sont exclues pour rendre la population homogène. Les critères d'exclusion sont basés sur ceux d'une autre étude sur la migraine (Schulman et al. [1999]). Tous les sujets répondants aux conditions précédentes font partie de l'étude. La figure suivante présente l'application des critères d'inclusion et d'exclusion sur la population d'employés de moins de 65 ans.

Figure 1 : Population à l'étude



3.3 Variables à l'étude

3.3.1 Variables indépendantes

Les variables indépendantes sont constituées de facteurs socio-démographiques tels que l'âge, le sexe, le milieu de vie rural ou urbain et le plan d'assurance de l'individu. Les gens les plus à

risque d'avoir une migraine sont les 25 à 55 ans (Evans et Mathew [2000])⁵⁶. Or notre échantillon regroupe des individus âgés de 18 à 64 ans. Il importe donc de contrôler pour l'âge. Pour ce qui est du sexe, la littérature nous renseigne que les femmes sont plus susceptibles de souffrir de cette maladie (Evans et Mathew [2000])⁵⁷. Donc on doit tenir compte du sexe lors de l'analyse pour éviter les biais de confusion. La région de résidence peut influencer le niveau de stress des individus. Ce dernier est un facteur de risque de la migraine (Welch [1993]). En effet, dans les régions urbaines avec un grand bassin de population, la pollution, le bruit, l'insécurité, la peur, le surmenage et la solitude, les gens sont confrontés à des mauvaises conditions de vie. Ceci accentue généralement le stress (Moser [1992])⁵⁸. Les régions rurales quant à elles ont un mode de vie plus pausé et les habitants sont par le fait même moins stressés. Pour rendre la variable rurale/urbaine opérationnelle, un code en provenance du département de l'agriculture des États-Unis est utilisé pour déterminer le milieu dans lequel un individu vit [2002]. Pour ce qui est du plan d'assurance, il est important de l'incorporer dans l'analyse pour voir s'il a un impact sur les médicaments que les assurés prennent. En effet, si un plan rembourse moins qu'un autre, les gens de ce groupe vont généralement vouloir prendre le médicament le moins coûteux, ce qui n'est pas nécessairement le cas chez les assurés de l'autre plan. De plus, les produits pharmaceutiques consommés par les individus au cours du temps d'observation sont inclus dans les variables explicatives sous forme d'une variable dichotomique. Ainsi, si une personne prend le sumatriptan durant une crise de migraine, la variable égale à un sinon elle vaut zéro si la personne prend la combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone. Comme on compte seulement cinq individus qui prennent les deux médicaments dans un même épisode, on ne les a pas considérés.

3.3.2 Variables d'état

Dans la présente étude, quatre états mutuellement exclusifs sont considérés : le travail, la migraine (ICD-9 : 346.0, 346.1 et 346.9) traitée, la migraine non traitée, et la dépression (ICD-9 : 296.2, 296.3, 300.4, 309.0, 309.1 et 311). L'état « travail » est observé lorsqu'un individu se trouve dans aucun des autres états, c'est-à-dire lorsque la personne ne souffre pas de

⁵⁶ EVANS R.W., MATHEW N.T., *op. cit.*, p. 22.

⁵⁷ *Ibid.*, p. 22.

⁵⁸ MOSER G. [1992], *Les stress urbains*, Paris, A. Colin, p. 9-10.

migraine et de dépression. Pour ce qui est des deux types de migraine, on considère qu'une migraine est traitée s'il y a une prescription pour un médicament durant ou dans les sept jours suivant l'épisode de migraine. De plus, s'il n'y a pas de prescription répondant au critère précédent, mais qu'un médicament a été acheté dans les trente jours qui précèdent l'épisode de migraine, la migraine est qualifiée de traitée si la quantité du médicament dans le contenant s'avère suffisamment grande. Pour déterminer s'il reste du médicament à l'individu lorsque la migraine survient, les deux derniers chiffres du NDC sont employés⁵⁹. Ils permettent de mesurer la quantité de pilules, d'injections ou d'applicateurs nasaux que le migraineux a en sa possession. S'il a une ou deux doses à sa disposition, la migraine n'est pas considérée comme traitée. Pour des quantités supérieures de médicaments, la migraine est vue comme traitée⁶⁰. Les gens inclus dans l'étude doivent être admissibles au plan d'assurance durant toute la période de l'étude. Ainsi, en sélectionnant les personnes assurées durant les trois ans de l'étude, on s'assure qu'elles peuvent réclamer tout au long du suivi.

3.3.3 Variables de coûts

Les coûts directs et indirects sont calculés pour chaque médicament à partir de l'information contenue dans la base de données. Il s'agit des coûts payés par les assureurs lorsque l'employé fait des réclamations. Les coûts directs sont composés des dépenses pour les visites chez le médecin, pour les visites et les séjours dans les hôpitaux, pour les médicaments, pour les laboratoires et pour le matériel médical ayant un code ICD-9 de migraine (346.X). Les coûts indirects sont constitués des absences (absence de 5 jours ou moins du travail) et des invalidités de court et de long terme associés avec un ICD-9 de migraine.

3.4 Considération éthique

La principale considération éthique qui doit être appliquée pour cette étude est la confidentialité des informations contenues dans la base de données. Pour respecter cette condition, l'auteur du mémoire et son directeur ont signé un avis de confidentialité sur la

⁵⁹ Site Internet sur le NDC : <http://www.fda.gov/cder/ndc/database/default.htm>

⁶⁰ Ceci est basé sur le témoignage d'une pharmacienne qui connaît peu de patients qui prennent de six à neuf comprimés de sumatriptan par mois. Selon ses dires, une boîte de sumatriptan peut généralement durer plusieurs mois pour un patient. Seuls les cas très graves peuvent prendre de telles quantités.

divulgaration de l'information⁶¹. De plus, pour garder l'identité des sujets anonyme, la banque de données employée est dénominalisée.

3.5 Analyse des données

L'analyse des données est effectuée à l'aide d'un modèle de transition. Les individus sont suivis dès la première réclamation pour la migraine autre qu'une prescription pour un médicament. On a choisi la date de la première migraine comme condition initiale, puisqu'on n'est pas confronté à un problème de troncature à gauche. En effet, si le point de départ était le 1^{er} janvier 1996⁶², on tronquerait artificiellement un épisode non terminé qui a débuté avant cette date. La migraine constitue aussi la condition initiale parce qu'elle représente un état exogène qui est hors du contrôle des individus. Ceci n'est pas le cas pour le travail qui s'avère un choix pour la plupart des gens.

$$\text{migraine} \rightarrow \begin{cases} \text{dépression ...} \\ \text{travail ...} \end{cases}$$

La dépression est considérée puisqu'elle constitue une « comorbidité » de la migraine. Il est à noter que la migraine est une maladie épisodique et qu'en moyenne une réclamation dure de trois à 72 heures (Evans R.W., Mathew N.T. [2000])⁶³.

3.5.1 Analyse de survie

Dans un premier temps, les graphiques des fonctions de survie et de hasard d'un certain état vers un autre sont analysés. Étant donné que les lois des fonctions sont inconnues, les modèles non paramétriques pour l'estimation de la survie $S(t)$ (Kaplan-Meier) et du hasard cumulatif $H(t)$ (Nelson-Aalen) sont employés.

⁶¹ Voir l'annexe D

⁶² 1 janvier 1996 : date de début de la base de données.

⁶³ EVANS R.W., MATHEW N.T., [2000], op. cit., p. 22.

Notation

d_i : nombre de personnes qui font l'événement au temps t_i

Y_i : nombre de personnes à risque au temps t_i

t_0 : période de début (1^{er} janvier 1996)

La fonction Kaplan-Meier "step function"

$$S(t) = \begin{cases} 1 & \text{si } t < t_0 \\ \prod_{t_i \leq t} \left[1 - \frac{d_i}{Y_i} \right] & \text{si } t_0 \leq t \end{cases}$$

La fonction Nelson-Aalen "step function"

$$H(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } t \leq t_0 \\ \sum_{t_i \leq t} \frac{d_i}{Y_i} & \text{si } t_0 \leq t \end{cases}$$

La variation du hasard cumulatif, ΔH , est un estimateur brut du hasard $h(t)$. Ce dernier constitue une fonction plus ou moins régulière qui doit d'être lissée puisqu'il est généralement non continu. La technique de lissage par noyau non paramétrique d'Epanechnikov est employée. L'estimateur ainsi obtenu est une moyenne pondérée du hasard brut dans une période au voisinage du temps t . On choisit une bande de temps dans laquelle le temps t est le point milieu ($t \pm b$). L'estimateur de $h(t)$ est pondéré sur cet intervalle. Soit l'intervalle $[-1, 1]$, le noyau d'Epanechnikov s'écrit comme suit : $K(x) = 0.75(1 - x^2)$ pour $-1 \leq x \leq 1$. Ainsi, plus un point est proche du temps t , plus son poids est important dans le calcul de l'estimateur de $h(t)$. On obtient une courbe de hasard plus régulière, puisqu'un point x peut être inclus dans plusieurs intervalles ($t \pm b$). Une fois les fonctions de survie et de hasard analysées, un rapprochement avec les modèles paramétriques ou non paramétriques sera effectué.

Après avoir trouvé les lois de distribution d'un état vers un autre, la fonction de hasard de l'état j vers l'état k s'écrira comme suit :

$h_{j,k}(t | Z; \omega; \beta) = h_{0,j,k}(t; \gamma) c(\theta_{j,k} | Z) \omega_k$ où $h_{j,k}(t | Z; \omega; \beta) > 0$, γ et $\theta \in \beta$

$h_{0,j,k}(t; \gamma)$ est la fonction de hasard de base de l'état j vers k

dont la loi a été auparavant déterminée par l'analyse graphique.

$c(\theta_{j,k} | Z)$ est une fonction positive des variables explicatives Z .

Comme pour la plupart des ouvrages dans la littérature, la loi exponentielle est employée dans ce travail pour sa simplicité.

ω_k est un terme d'hétérogénéité non observable individuel propre à la destination k ($\omega_k > 0$).

Les termes d'hétérogénéité non observables ω_k sont inclus dans le modèle pour représenter les renseignements cliniques pertinents absents dans la base de données. Par exemple, l'histoire familiale est importante puisque la migraine est considérée comme une maladie génétique. Étant donné l'impossibilité d'obtenir de telles informations, ces dernières seront simulées, c'est-à-dire approchées par une loi de distribution.

3.5.2 Modélisation des transitions entre les divers états de santé étudiés

Un individu i ($i = 1, \dots, T$) vit au cours d'un intervalle de temps n_i épisodes ($r = 1, \dots, n_i$) dans l'un des $K = 4$ états présentés précédemment. À l'épisode r , la personne i est dans l'état x_r^i . Le suivi commence lorsque la personne a sa première migraine au temps $t_{i,0} = 0$ et se termine à la date $t_{i,n_i} = 31$ décembre 1998. Ainsi, les données sont censurées à droite à la fin de l'an 1998. Un épisode est délimité par deux transitions successives et une personne ne peut pas être dans plusieurs états durant cette période. De manière plus synthétique, la séquence de temps de chaque individu est exprimée de la façon suivante : $migraine = t_{i,0} < t_{i,1} < \dots < t_{i,n_i}$. La différence entre $t_{i,r}$ et $t_{i,r-1}$ représente la durée de l'épisode r qu'on note u_r . La durée qu'il faut pour que la personne quitte l'état x_{r-1} pour aller vers l'état k s'écrit comme suit $u_{r,k}^*$. À la fin de l'épisode r , l'individu va entrer dans l'état correspondant à la plus petite des valeurs $u_{r,k}^*$ où $k = 1, \dots, 4$. Si on suppose que ces k variables latentes sont indépendantes, la durée de l'épisode r

est donc : $u_r = \min_k u_{r,k}^*$. Les variables explicatives⁶⁴ de l'individu i sont notées Z^i . Les facteurs non observables ω_k sont fonction de ν , un vecteur de facteurs de charge, ne varient pas d'une personne à l'autre, ils sont considérés comme des paramètres à estimer.

La vraisemblance conditionnelle aux facteurs non observables, $l_\nu(\beta)$, est définie comme suit :

$$l_\nu(\beta) = \prod_{i=1}^T \prod_{r=1}^{n_i} f_{x_{r-1}^i, x_r^i}(u_r; Z^i; \nu; \beta)$$

où $f_{x_{r-1}^i, x_r^i}(u_r; Z^i; \nu; \beta)$ est la fonction de densité conditionnelle de l'épisode r sachant Z , ν et $\beta \in B \subset \mathbb{R}^p$ qui est un vecteur de paramètres de dimension p définit précédemment.

La contribution conditionnelle d'une réalisation individuelle à la vraisemblance peut s'écrire en considérant les fonctions de hasard et de survie⁶⁵:

$$l_\nu(\beta) = \prod_{i=1}^T \prod_{r=1}^{n_i} h_{x_{r-1}^i, x_r^i}(u_r; Z^i; \nu; \beta)^{\delta_{r,k}} S_{x_{r-1}^i, x_r^i}(u_r; Z^i; \nu; \beta)$$

où $h_{x_{r-1}^i, x_r^i}(u_r; Z^i; \nu; \beta)$ et $S_{x_{r-1}^i, x_r^i}(u_r; Z^i; \nu; \beta)$ sont les fonctions de hasard et de survie de passer de l'état x_{r-1}^i vers l'état x_r^i , respectivement. $\delta_{r,k}$ est une variable dichotomique qui prend la valeur un si l'individu i est dans l'état k à la fin de la période r et elle égale à zéro sinon :

$$\delta_{r,k} = \begin{cases} 1 & \text{si } x_r = k, \\ 0 & \text{sin on} \end{cases}$$

$$r = 1, \dots, n_i \quad k = 1, \dots, 4$$

Les variables non observables sont indépendantes entre elles et indépendantes avec les variables explicatives. Si on considère les facteurs non observables, on obtient la fonction de vraisemblance non-conditionnelle suivante :

⁶⁴ Variables explicatives Z sont composées de l'âge, du sexe, de la région de résidence, du plan d'assurance et du traitement contre la migraine.

⁶⁵ Relation entre les fonctions de hasard, de survie et de densité : $h(x) = f(x) / S(x)$.

- **Cas discret**

$$l(\beta) = \prod_{i=1}^T \sum_{l=1}^L \prod_{r=1}^{n_i} \prod_{k=1}^K h_{x_{r-1}, x_r^i}(u_r; Z^i; v_l; \beta)^{\delta_{r,k}} S_{x_{r-1}, x_r^i}(u_r; Z^i; v_l; \beta) \pi_l$$

où π_l est la probabilité que le terme d'hétérogénéité non observable prenne la valeur v_l ($0 \leq \pi_l \leq 1$, $\sum_{l=1}^L \pi_l = 1$). Pour l'estimation, on suppose que les $v_l = (v_l^1, v_l^2)$ suivent un modèle

non paramétrique à deux facteurs de charge v^1 et v^2 . Ces derniers ne changent pas selon l'état de destination et sont en fait des paramètres à estimer. Soit ω_k un vecteur de variables d'hétérogénéité non observable spécifique à la destination k , ce dernier prend ainsi la forme suivante : $\omega_k = \exp(a_k v^1 + b_k v^2)$

où $v^1 \in \{-2, c_2\}$, $v^2 \in \{c_1, c_2\}$, $b_k \in \mathfrak{R}$, $a_k = 1[k \geq 2]$ ($k = 1, \dots, 4$) et $b_1 = 1$. Les variables aléatoires v^1 et v^2 sont indépendantes et les a_k et les b_k sont propres à l'état de destination.

De plus, on a quatre types d'individu ($l = 1, \dots, 4$) :

$$\pi_l = \Pr \left[(v^1, v^2) = (v_0^1, v_0^2) \right] = \begin{cases} p_1, & \text{si } v_0^1 = -2 \text{ et } v_0^2 = c_1, \\ p_2, & \text{si } v_0^1 = -2 \text{ et } v_0^2 = c_2, \\ p_3, & \text{si } v_0^1 = c_2 \text{ et } v_0^2 = c_1, \\ 1 - \sum_{m=1}^3 p_m, & \text{si } v_0^1 = c_2 \text{ et } v_0^2 = c_2. \end{cases}$$

où $c_1, c_2 \in \mathfrak{R}$, et $p_m = \exp(d_m) / (1 + \sum_{m=1}^3 \exp(d_m))$, où $d \in \mathfrak{R}$ est un paramètre.

Il est à noter que les contraintes sur v_1 , v_2 , b_k , a_k sont imposées pour permettre l'identification des paramètres.

- **Cas continu**

Le cas continu de cette fonction existe. Ainsi, les v peuvent prendre un nombre infini de valeurs sur un domaine V et la fonction de vraisemblance s'écrit comme suit :

$$l(\beta) = \prod_{i=1}^T \int_V \left[\prod_{r=1}^{n_i} \prod_{k=1}^K h_{x_{r-1}, x_r^i}(u_r; Z^i; v; \beta)^{\delta_{r,k}} S_{x_{r-1}, x_r^i}(u_r; Z^i; v; \beta) \right] g(v; \gamma) dv$$

Étant donné que v suit une loi paramétrique $g(v; \gamma)$, il n'y a pas d'expression explicite pour la vraisemblance. Ainsi, on doit la simuler. Pour ce faire, les facteurs d'hétérogénéité v sont obtenus en faisant H tirages indépendants selon un modèle paramétrique $g(v; \gamma)$ où γ est inclus dans β . Les tirages v_h ($h = 1, \dots, H$) sont propres à chaque individu. Ainsi, la vraisemblance simulée prend la forme suivante :

$$\hat{l}(\beta) = \prod_{i=1}^T \frac{1}{H} \sum_{h=1}^H \prod_{r=1}^{n_i} f_{x_{r-1}, x_r'}(u_r; Z^i; v_h^i; \beta)$$

L'estimation des paramètres est effectuée en calculant la log-vraisemblance simulée et la maximisation est faite par rapport à β . L'estimateur ainsi trouvé est convergent et efficace si

$$\frac{\sqrt{T}}{H} \rightarrow 0 \text{ lorsque } H \rightarrow +\infty \text{ et } T \rightarrow +\infty.$$

3.5.3 Analyse coût-efficacité

Une fois l'analyse effectuée, la comparaison de l'efficacité du sumatriptan et de la combinaison isométhèptène-acétaminophène-dichloralphénazone sur la base des coûts moyens par personne pour chaque médicament est faite. On dit qu'un produit pharmaceutique est plus efficace qu'un autre si le temps sur le marché du travail moyen est plus long que pour l'autre traitement. Enfin, le ratio coût-efficacité est calculé et il est exprimé sous forme d'incrément $(\text{coûts}_i - \text{coûts}_j) / (\text{durée}_i - \text{durée}_j)$. Ainsi, un résultat négatif signifie que le médicament i est plus efficace que j . Ceci répond aux exigences de l'OCCETS [1998]⁶⁶ qui préconise cette approche tout comme la comparabilité des évaluations pharmacoéconomiques. De plus, le ratio des durées et des coûts moyens par médicament est présenté (coût_{*i*}/durée_{*i*}). Cette analyse permet d'identifier combien d'argent on doit déboursier pour augmenter la durée d'une journée sur le marché du travail et ceci par médicament. Le produit pharmaceutique qui présente le plus petit ratio est le plus efficace.

⁶⁶ OCCETS [1998], *Les lignes directrices pour l'évaluation économique des produits pharmaceutiques au Canada*, Ottawa, p. 13.

CHAPITRE IV

RÉSULTATS

4.1 Analyse descriptive

4.1.1 Caractéristiques de la population

La population à l'étude regroupe 303 personnes qui effectuent 2264 transitions au cours de la période de suivi. Le tableau 1 de la page suivante présente les caractéristiques de la population. On peut remarquer à partir de ce dernier que les migraineux étudiés sont majoritairement masculins (54,79%) et sont principalement assurés avec le BPPO (73,27%). Les gens proviennent à 57,43% de la ville et vivent surtout dans le Nord-Est des États-Unis (84,49%). Ils sont généralement âgés de quarante ans et ils sont suivis environ deux ans durant la période 1996 à 1998 inclusivement. Les épisodes de migraine non censurés durent généralement 2 jours ce qui signifie que cette maladie est souvent épisodique. Ensuite, il est possible de constater que l'état travail est souvent très long soit 89 jours. Si on regarde les durées pour chaque groupe de médicament, certaines différences apparaissent (voir tableau 2). En effet, les gens traités avec seulement la combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone ont des épisodes plus longs de migraine traitée si on compare avec le

groupe sumatriptan. Cependant, la durée des épisodes de migraine non traitée est en moyenne plus longue chez les consommateurs de sumatriptan que chez ceux de l'autre médicament. On remarque aussi que le groupe utilisant la combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone a une durée en emploi qui est généralement plus longue que pour les personnes prenant les deux médicaments ou seulement le sumatriptan. Pour ceux qui n'ont aucune réclamation traitée mais qui prennent au moins un de ces médicaments au cours du suivi, on constate qu'ils ont des durées en emploi tout comme des épisodes de migraine non traitée qui sont plus longs que pour les trois autres groupes. Enfin, au tableau 3 on peut constater que la plupart des sujets de l'étude ont au moins une réclamation de migraine traitée (210 personnes). De ces patients, 109 sont soignés avec seulement du sumatriptan. Les personnes qui n'ont aucune réclamation de traitée sont considérées dans ce travail, puisqu'elles répondent aux critères d'inclusion : avoir au moins un épisode de migraine et prendre au moins un des médicaments à l'étude au cours du suivi.

Tableau 1 :Caractéristiques de la population (N=303)

<i>Caractéristiques</i>	<i>Nombre (proportion en %)</i>	
Sexe		
• Hommes	166 (54,79)	
Plans d'assurance		
• Blue Standard Plan	43 (14,19)	
• Blue PPO	222 (73,27)	
• SelectCare PPO	38 (12,54)	
Régions géographiques		
• Rural	129 (42,57)	
• Sud-est	47 (15,51)	
	Moyenne	Écart-type
Âge moyen durant le suivi	39,70	9,15
Années d'étude	1,77	0,87
Durée des épisodes de migraine traitée (jour) *	2,44	7,13
Durée des épisodes de migraine non traitée (jour) *	1,61	9,07
Durée des épisodes de dépression (jour) *	6,00	15,79
Durée des épisodes de travail (jour) *	88,73	128,91
Durée des épisodes de migraine-dépression (jour) *	30,59	31,38

* Calculée à partir des épisodes non censurés

Tableau 2 : Durée moyenne des états pour chaque groupe de médicaments (N=303)*

<i>Groupes de médicaments</i>	<i>Durée moyenne des états (en jours)</i>		
	<i>Migraine traitée</i>	<i>Migraine non traitée</i>	<i>Travail</i>
Combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone et sumatriptan	2,828 (8,642)	1,320 (2,017)	74,229 (112,124)
Sumatriptan	1,961 (5,030)	1,409 (6,121)	161,534 (226,064)
Combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone	3,227 (9,495)	0,810 (1,274)	196,842 (254,066)
Non traitée	n. a.	2,290 (13,925)	248,456 (286,878)

*(écart-type)

Tableau 3 : Nombre de personnes traitées dans chaque groupe de médicaments (N=210)

<i>Groupes de médicaments</i>	<i>Personnes traitées (proportion en %)</i>
Sumatriptan- Combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone	22 (10,48)
Sumatriptan	109 (51,90)
Combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone	79 (37,62)
Personnes avec réclamation (s) traitée (s)	210

4.1.2 Tableaux de contingence

Pour savoir s'il y a des différences au niveau de la consommation des médicaments contre la migraine pour diverses variables socio-démographiques, des tableaux de contingence ont été calculés. Quatre catégories de traitement ont été considérées pour faire les tableaux : gens non traités, personnes prenant du sumatriptan seulement, individus utilisant la combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone seulement et enfin, ceux qui emploient les deux médicaments. Il est à noter que chaque personne dans l'étude prend au moins un de ces médicaments. Cependant, 93 personnes n'ont aucune réclamation de migraine qui s'avère traitée. Ainsi, ces gens se retrouvent dans le groupe de migraineux non traités.

La consommation de chaque personne a été étudiée dans un premier temps. Les hommes et les femmes ont une consommation homogène des produits pharmaceutiques, c'est-à-dire qu'ils se retrouvent pour chacune des quatre catégories dans des proportions semblables. En effet, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre ces deux groupes, puisque la statistique du khi-carré à trois degrés de liberté est égale à 5,029. Celle-ci est inférieure à celle obtenue

dans la table du khi-deux à un seuil de 0,05 (valeur $p = 0,170$). Il est à noter que tous les tests statistiques de ce travail sont effectués avec un seuil de 0,05.

Tableau 4 : Nombre de personnes par groupe de médicaments selon le sexe

Groupes de médicaments	Nombre de personnes dans chaque groupe de médicaments		Total (N=303)
	Hommes (N=166)	Femmes (N=137)	
Combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone et sumatriptan	13	9	22
Combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone	47	32	79
Sumatriptan	64	45	109
Aucun médicament	42	51	93

$$\chi^2(3) = 5,029; \text{ valeur } p = 0,170$$

Au tableau 5, on peut voir qu'il en est de même pour la consommation chez les plus jeunes (45 ans et moins) et chez les plus âgés (46 ans et plus) (valeur $p = 0,481$). De plus, si on compare la consommation de médicaments selon les différents plans d'assurance, on remarque qu'elle est sensiblement la même puisque le test du khi-carré n'est pas significatif (valeur $p = 0,350$) (voir tableau 6). Si on tourne notre intérêt vers les régions géographiques, on peut constater aux tableaux 7 et 8 que les gens du Nord-Est et ceux du Sud-Est (incluant le Texas) des États-Unis, tout comme ceux se retrouvant dans les régions urbaines ou rurales, consomment en proportion les mêmes médicaments (valeur $p = 0,416$ et valeur $p = 0,464$, respectivement). De façon générale, les facteurs observables pour les quatre catégories énumérées précédemment sont relativement homogènes.

Tableau 5 : Nombre de personnes par groupe de médicaments selon l'âge

Groupes de médicaments	Nombre de personnes dans chaque groupe de médicaments		Total (N=303)
	45 ans et moins (N=208)	46 à 64 ans (N=95)	
Combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone et sumatriptan	18	4	22
Combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone	56	23	79
Sumatriptan	72	37	109
Aucun médicament	62	31	93

$$\chi^2(3) = 2,467; \text{ valeur } p = 0,481$$

Tableau 6 : Nombre de personnes par groupe de médicaments selon le plan d'assurance

Groupes de médicaments	Nombre de personnes dans chaque groupe de médicaments			Total
	Select PPO (N=38)	BPPO (N=222)	BSP (N=43)	
Combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone et sumatriptan	2	18	2	22
Combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone	11	58	10	79
Sumatriptan	14	84	11	109
Aucun médicament	11	62	20	93

$\chi^2(6) = 6,693$; valeur $p = 0,350$

Tableau 7 : Nombre de personnes par groupe de médicaments selon la région géographique (Sud-Est ou Nord-Est)

Groupes de médicaments	Nombre de personnes dans chaque groupe de médicaments		Total (N=303)
	Sud-Est (N=47)	Nord-Est (256)	
Combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone et sumatriptan	2	20	22
Combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone	9	70	79
Sumatriptan	18	91	109
Aucun médicament	18	75	93

$\chi^2(3) = 2,847$; valeur $p = 0,416$

Tableau 8 : Nombre de personnes par groupe de médicaments selon le milieu de vie (rural ou urbain)

Groupes de médicaments	Nombre de personnes dans chaque groupe de médicaments		Total (N=303)
	Milieu rural (N=129)	Milieu urbain (N=174)	
Combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone et sumatriptan	10	12	22
Combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone	35	44	79
Sumatriptan	40	69	109
Aucun médicament	44	49	93

$\chi^2(3) = 2,565$; valeur $p = 0,464$

Lorsque l'on étudie la fréquence de consommation pour chaque de médicament, on remarque que chez les personnes qui consomment que du sumatriptan, les femmes sont proportionnellement plus nombreuses (tableau 9). En revanche, on observe l'inverse chez ceux consommant la combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone (valeur $p = 0,031$).

Tableau 9 : Nombre de réclamations par groupe de médicaments selon le sexe

<i>Groupes de médicaments</i>	<i>Nombre de réclamations dans chaque groupe de médicaments</i>		<i>Total (N=394)</i>
	<i>Hommes (N=223)</i>	<i>Femmes (N=171)</i>	
Combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone et sumatriptan	44	28	72
Combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone	67	35	102
Sumatriptan	112	108	220

$$\chi^2(2) = 6,925; \text{ valeur } p = 0,031$$

Pour ce qui est des 45 ans et moins et des 46 ans et plus, aucune différence statistiquement significative a été décelée entre les deux groupes pour la fréquence de consommation (valeur $p = 0,122$) (tableau 10). Il en est de même pour les différents plans d'assurance, c'est-à-dire que les gens ne prennent pas plus de médicaments en proportion selon qu'ils souscrivent à un plan plutôt qu'un autre (valeur $p = 0,726$) (tableau 11). De plus, pour les régions rurales et urbaines, la fréquence de consommation pour les gens prenant un ou les deux médicaments est relativement semblable pour les deux environnements (valeur $p = 0,911$) (tableau 12). Cependant, on peut remarquer que les gens du Sud-Est des États-Unis qui consomment que du sumatriptan en prennent plus que ceux du Nord-Est (tableau 13). Les migraineux du Nord-Est des États-Unis soignés qu'à la combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone en consomment plus que ceux du Sud-Est prenant que ce médicament seulement (valeur $p \leq 0,0001$).

Tableau 10 : Nombre de réclamations par groupe de médicaments selon l'âge

<i>Groupes de médicaments</i>	<i>Nombre de réclamations dans chaque groupe de médicaments</i>		<i>Total (N=394)</i>
	<i>45 et moins (N=273)</i>	<i>46 à 64 ans (N=121)</i>	
Combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone et sumatriptan	56	16	72
Combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone	73	29	102
Sumatriptan	144	76	220

$\chi^2(2) = 4,207$; valeur p = 0,122

Tableau 11 : Nombre de réclamations par groupe de médicaments selon le plan d'assurance

<i>Groupes de médicaments</i>	<i>Nombre de réclamations dans chaque groupe de médicaments</i>			<i>Total (N=394)</i>
	<i>Select PPO (N=46)</i>	<i>BPPO (N=314)</i>	<i>BSP (N=34)</i>	
Combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone et sumatriptan	6	61	5	220
Combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone	13	78	11	102
Sumatriptan	27	175	18	72

$\chi^2(4) = 2,505$; valeur p = 0,726

Tableau 12 : Nombre de réclamations par groupe de médicaments selon le milieu de vie (rural ou urbain)

<i>Groupes de médicaments</i>	<i>Nombre de réclamations dans chaque groupe de médicaments</i>		<i>Total (N=394)</i>
	<i>Milieu urbain (N=233)</i>	<i>Milieu rural (N=161)</i>	
Combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone et sumatriptan	44	28	72
Combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone	59	43	102
Sumatriptan	130	90	220

$\chi^2(2) = 0,187$; valeur p = 0,911

Tableau 13 : Nombre de réclamations par groupe de médicaments selon la région géographique (Nord-Est ou Sud-Est)

Groupes de médicaments	Nombre de réclamations dans chaque groupe de médicaments		Total (N=394)
	Nord-Est (N=310)	Sud-Est (N=84)	
Combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone et sumatriptan	63	9	72
Combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone	92	10	102
Sumatriptan	155	65	220

$$\chi^2(2) = 20,277; \text{ valeur } p < 0,0001$$

Parmi la population à l'étude, on compte 38 personnes atteintes de dépression. Des 303 patients inclus dans l'analyse, on note qu'il y a une différence statistiquement significative entre la proportion d'hommes et de femmes ayant eu une dépression à la faveur des femmes (valeur $p = 0,018$) (tableau 14).

Tableau 14 : Nombre de personnes ayant eu une dépression selon le sexe

	Nombre de personnes avec ou sans dépression		Total (N=303)
	Hommes (N=166)	Femmes (N=137)	
Aucune Dépression	152	113	265
Dépression	14	24	38

$$\chi^2(1) = 5,647; \text{ valeur } p = 0,018$$

Pour ce qui est des autres facteurs socio-démographiques, on n'observe pas de différence statistiquement significative en ce qui a trait à la proportion de personnes atteintes de dépression.

Les gens suivis dans l'étude transitent vers divers états. Le tableau suivant résume l'ensemble des transitions vécues par les individus.

Tableau 15 : Nombre de transitions d'un état à un autre

Destination	Migraine non traitée	Dépression	Migraine traitée	Travail	Total
Origine					
Migraine non traitée	0	2	0	544	546
Dépression	0	0	0	203	203
Migraine traitée	0	1	0	385	386
Travail	545	199	385	0	1129
Total	545	202	385	1132	2264

Les gens qui ont une migraine traitée ou non ou une dépression vont généralement transiter vers le travail. Pour ceux qui sont déjà au travail, la plupart vont se diriger vers l'état migraine non traitée. Étant donné que certaines transitions sont trop peu fréquentes, l'analyse portera sur celles qui suivent : migraine traitée ou non vers le travail, dépression vers le travail, travail vers la migraine traitée ou non et travail vers la dépression. Ainsi, les formes fonctionnelles des hasards de base seront déterminées pour ces six transitions. Pour trouver leur loi de distribution, les hasards lissés par noyau ont été tracés dans les figures 2 à 7. Étant donné que les hasards varient peu, que les variables explicatives sont très significatives dans les tests de « qualité de l'ajustement » pour la loi exponentielle et que les durées en travail sont longues, la distribution considérée pour toutes les transitions sera l'exponentielle.

Les graphiques suivants représentent les hasards lissés pour les différentes transitions. Les trois premiers graphiques ont été lissés avec une fenêtre de huit jours. Les trois derniers sont lissés avec une fenêtre de quatre jours. Il en est ainsi car les hasards des figures 2 à 4 sont moins lisses que les trois derniers.

Figure 2: Hasard lissé d'emploi à dépression (fenêtre : 8)

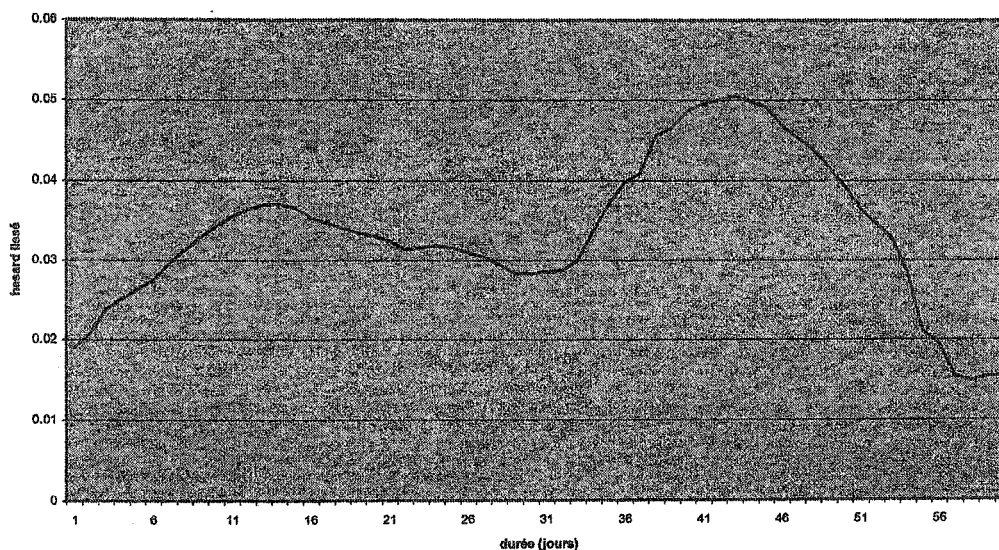


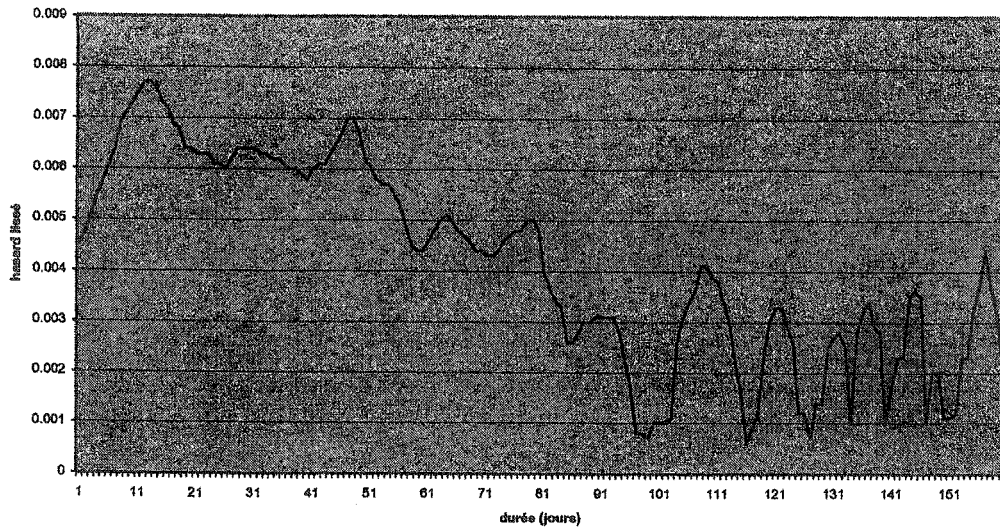
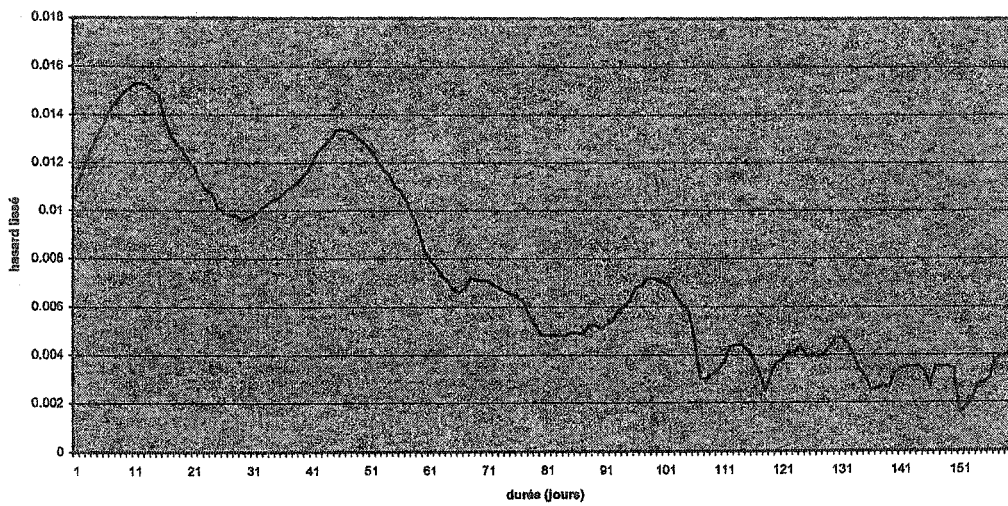
Figure 3 : Hasard lissé d'emploi à migraine traitée (fenêtre : 8)**Figure 4 : Hasard lissé d'emploi à migraine non traitée (fenêtre : 8)**

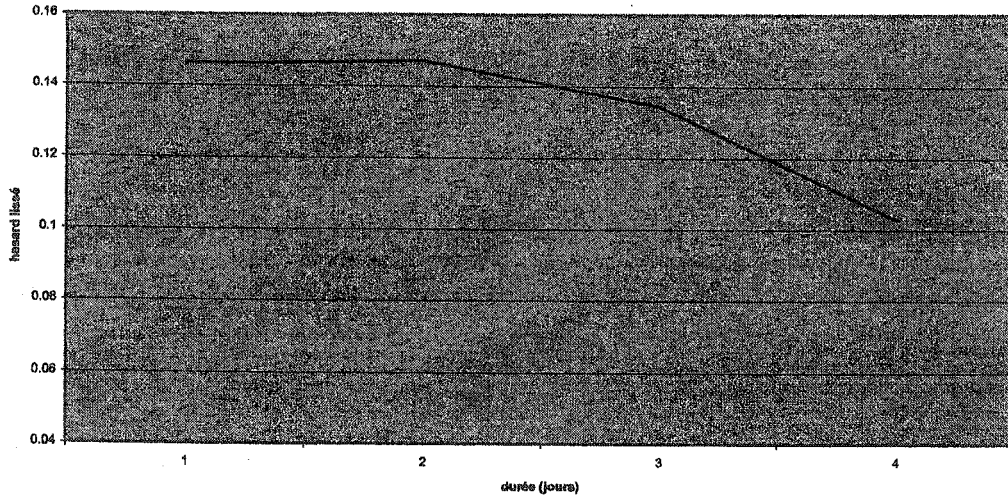
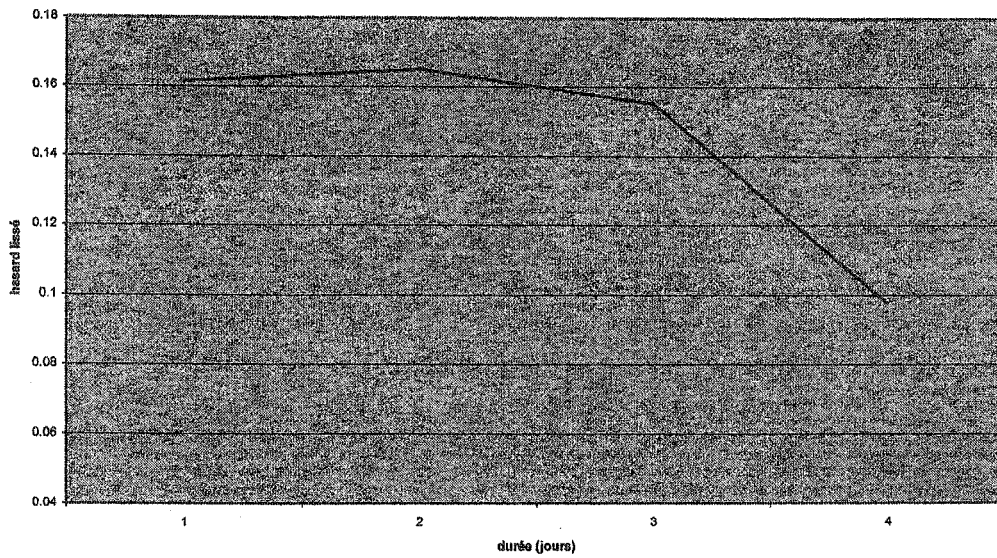
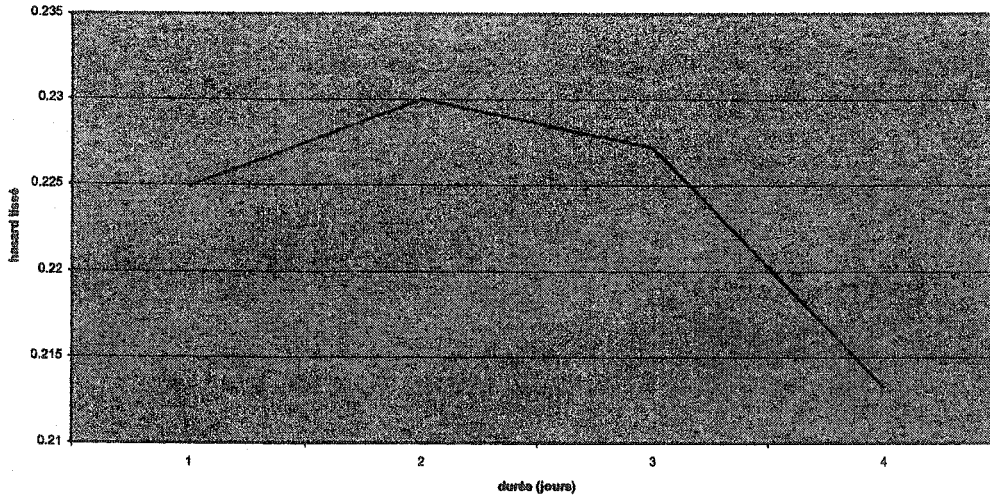
Figure 5 : Hasard lissé de dépression à emploi (fenêtre : 4)**Figure 6 : Hasard lissé de migraine traitée à emploi (fenêtre : 4)**

Figure 7 : Hasard lissé de migraine non traitée à emploi (fenêtre : 4)



4.2 Analyse économétrique

Le modèle a été estimé par la méthode du maximum de vraisemblance avec et sans hétérogénéité non observable. Comme il a été mentionné auparavant, l'hétérogénéité non observable permet de modéliser l'information non disponible dans la base de données. Dans un premier temps, l'analyse effectuée sans hétérogénéité fera l'objet d'une discussion. Par la suite, le modèle sera estimé avec hétérogénéité et une comparaison des résultats obtenus avec les deux approches sera faite.

4.2.1 Modèle sans hétérogénéité

Les paramètres des transitions hors et vers l'emploi sont présentés dans le tableau 16.

Tableau 16 : Résultats de l'analyse avec le modèle sans hétérogénéité

16-A Sortie de l'emploi *			
<i>Paramètres</i>	<i>États de destination</i>		
	<i>Dépression</i>	<i>Migraine traitée</i>	<i>Migraine non traitée</i>
Hasard de base	-6,648 (0,439) †	-6,609 (0,425) †	-4,163 (0,279) †
Age	1,990 (0,793) †	-0,992 (0,762)	4,327 (0,512) †
Sexe (homme comparé au femme)	0,075 (0,133)	-0,228 (0,149)	-0,162 (0,087)
BSP comparé au SelectCare PPO	0,802 (0,256) †	0,734 (0,315) †	0,210 (0,229)
BPPO comparé au SelectCare PPO	0,628 (0,145) †	0,028 (0,218)	-0,344 (0,155) †
Nord comparé au sud	-0,973 (0,309) †	0,754 (0,173) †	0,667 (0,113) †
Rural comparé à urbain	-0,531 (0,125) †	-0,030 (0,132)	0,414 (0,096) †
16-B Entrée vers le travail *			
<i>Paramètres</i>	<i>États de départ</i>		
	<i>Dépression</i>	<i>Migraine traitée</i>	<i>Migraine non traitée</i>
Hasard de base	2,330 (0,671) †	-2,680 (0,176) †	1,063 (0,293) †
Age	7,707 (1,141) †	-2,845 (0,273) †	0,168 (0,480)
Sexe (homme comparé au femme)	-1,130 (0,152) †	0,598 (0,066) †	0,432 (0,072) †
BSP comparé au SelectCare PPO	2,550 (0,586) †	1,298 (0,174) †	1,103 (0,246) †
BPPO comparé au SelectCare PPO	0,349 (0,515)	-0,266 (0,109) †	0,460 (0,234) †
Nord comparé au sud	0,427 (0,215) †	-1,031 (0,079) †	0,502 (0,075) †
Rural comparé à urbain	-0,682 (0,155) †	0,382 (0,050) †	0,621 (0,069) †
Antidépresseur	1,690 (0,123) †	_____	_____
Sumatriptan comparé au Midrin®	_____	-0,721 (0,049) †	_____
Log-vraisemblance		-1042,67	

*(écart-type)

† paramètre significativement différent de zéro au seuil 0,05

Pour les transitions du tableau 16-A, on peut remarquer que le sexe de l'individu n'influence pas de façon significative le taux de sortie⁶⁷ vers les destinations considérées. En revanche, les plans d'assurance ont souvent un impact important sur le hasard. Il est à noter que les personnes de l'étude sont assurées à un des trois plans considérés. Pour éviter un problème d'endogénéité entre les variables explicatives, seulement deux variables dichotomiques (BSP et BPPO) ont été créées selon que l'individu est assuré ou non au plan d'intérêt. Si ces deux termes sont nuls, alors la personne a opté pour le SelectCare PPO. Pour les transitions travail vers dépression et travail vers migraine traitée, le Blue Standard Plan (BSP) affecte positivement et de façon statistiquement significative le taux de sortie vers la dépression et vers la migraine traitée. Le BPPO affecte positivement le taux de sortie de l'emploi vers la dépression, mais il diminue celui du travail vers la migraine non traitée.

Dans le tableau 16-B, on peut constater que le sexe est statistiquement significatif pour ces transitions. Ainsi, le fait d'être un homme augmente le taux d'entrée vers l'emploi lorsque le sujet est initialement en migraine traitée ou non. Cependant, si une personne se trouve initialement en dépression, elle aura moins de chance de sortir de cet état si elle est un homme. Les plans d'assurance quant à eux influencent les taux de sortie vers l'emploi. Les individus qui sont assurés au BSP ont tendance à sortir plus rapidement d'un état de maladie que ceux assurés au SelectCare PPO. Pour ce qui est du BPPO, on remarque que les individus semblent rester plus longtemps en migraine traitée. Cependant, si on s'intéresse aux migraines non traitées, on sort plus rapidement de cet état avec cette assurance.

L'impact du sumatriptan comparé à la combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone sur la sortie vers l'emploi est négatif. Ainsi, le sumatriptan n'entraîne pas un retour plus hâtif vers l'emploi.

⁶⁷ Le taux de sortie est en fait le hasard : $h(t) = h_0(t) \exp(x\beta)$.

4.2.2 Modèle avec hétérogénéité non paramétrique

Le tableau 17 présente les paramètres estimés pour les diverses transitions. Le tableau 18 présente les estimations des paramètres d'hétérogénéité non observable.

Tableau 17 : Résultats de l'analyse du modèle avec hétérogénéité

17-A Sortie de l'emploi *			
<i>Paramètres</i>	<i>États de destination</i>		
	<i>Dépression</i>	<i>Migraine traitée</i>	<i>Migraine non traitée</i>
Hasard de base	1,632 (0,705) †	4,081 (0,428) †	1,743 (0,273) †
Age	2,171 (1,095) †	0,274 (0,811)	5,438 (0,389) †
Sexe (homme comparé au femme)	0,384 (0,125) †	0,033 (0,136)	0,121 (0,088)
BSP comparé au SelectCare PPO	3,001 (0,382) †	1,364 (0,393) †	0,930 (0,202) †
BPPO comparé au SelectCare PPO	2,432 (0,318) †	0,410 (0,170) †	-0,066 (0,128)
Nord comparé au sud	-0,985 (0,422) †	0,441 (0,147) †	0,521 (0,126) †
Rural comparé à urbain	-0,512 (0,099) †	-0,107 (0,125)	0,310 (0,096) †
17-B Entrée vers le travail *			
<i>Paramètres</i>	<i>États de départ</i>		
	<i>Dépression</i>	<i>Migraine traitée</i>	<i>Migraine non traitée</i>
Hasard de base	-3,774 (0,208) †	1,142 (0,200) †	-0,179 (0,257)
Age	4,452 (0,406) †	-1,314 (0,224) †	-0,444 (0,459)
Sexe (homme comparé au femme)	-0,628 (0,079) †	0,423 (0,055) †	0,246 (0,073) †
BSP comparé au SelectCare PPO	3,381 (0,067) †	1,676 (0,191) †	0,714 (0,169) †
BPPO comparé au SelectCare PPO	1,619 (0,073) †	-0,379 (0,126) †	-0,034 (0,163)
Nord comparé au sud	0,546 (0,111) †	-0,866 (0,081) †	0,137 (0,078)
Rural comparé à urbain	-0,378 (0,046) †	0,255 (0,034) †	-0,042 (0,076)
Antidépresseur	1,004 (0,069) †	—————	—————
Sumatriptan comparé au Midrin®	—————	-0,118 (0,042) †	—————
Log-vraisemblance		-1011,04	

*(écart-type)

† paramètre significativement différent de zéro au seuil 0,05

Tableau 18 : Estimation des paramètres d'hétérogénéité non observable

<i>Paramètre</i>	<i>Estimé</i>	<i>Écart-type</i>
Facteur de charge 1 (v1)	0,139	0,190
Facteur de charge 2 (v2)	1,278*	0,086
Facteur d'hétérogénéité vers la dépression (ω_k)	0,461*	0,094
Facteur d'hétérogénéité vers la migraine traitée (ω_k)	-0,382*	0,065
Facteur d'hétérogénéité vers la migraine non traitée (ω_k)	-0,44*	0,055
Facteur d'hétérogénéité vers le travail (ω_k)	-3,507	5,634
P(d'être dans le groupe d'hétérogénéité de type 1)	0,018	0,016
P(d'être dans le groupe d'hétérogénéité de type 2)	0,059	0,035
P(d'être dans le groupe d'hétérogénéité de type 3)	0,160*	0,039

* paramètre significativement différent de zéro au seuil 0,05

Pour la transition de l'emploi vers dépression seulement, on peut remarquer que le sexe est statistiquement significatif (voir tableau 17-A). Ainsi, le fait d'être un homme affecte positivement le taux de sortie vers la dépression puisque le paramètre est positif. Pour ce qui est du BSP, on observe qu'il occasionne une hausse du taux de sortie vers un état de maladie pour ces trois transitions. Il en est de même pour le BPPO à l'exception de la transition migraine non traitée où le paramètre n'est pas statistiquement significatif.

Le tableau 17-B montre que le fait d'être un homme augmente le taux d'entrée vers le travail lorsqu'on est initialement en dépression. Cependant, c'est le contraire qui se produit avec la migraine traitée ou non. Les femmes semblent retourner au travail moins rapidement. Le BSP entraîne un retour plus hâtif sur le marché du travail. En effet, tous les paramètres sont positifs et statistiquement significatifs. Pour ce qui est du BPPO, on obtient des résultats significatifs pour les transitions dépression vers travail et migraine traitée vers emploi. Toutefois, l'impact de ce plan sur les taux de sortie est différent. En effet, les gens assurés au BPPO guérissent plus rapidement de la dépression et sortent plus lentement de la migraine traitée que ceux qui utilisent le SelectCare PPO.

Pour ce qui est de l'impact du sumatriptan comparé à la combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone, on trouve que les individus qui prennent cette dernière font un retour plus hâtif sur le marché du travail.

En plus de l'interprétation des paramètres liés aux variables explicatives, nous nous intéressons à celle des paramètres de l'hétérogénéité non observable qui apparaissent au tableau 18. Pour ce faire, nous emploierons la matrice de corrélation entre le $\log(\omega_k)$ et le $\log(\omega_{k^*})$ où ω_k est le terme d'hétérogénéité spécifique à la destination k . La corrélation s'écrit comme suit :

$$\rho_{k,k^*} = \frac{a_k a_{k^*} \sigma_{v^1}^2 + b_k b_{k^*} \sigma_{v^2}^2}{\sqrt{a_k^2 \sigma_{v^1}^2 + b_k^2 \sigma_{v^2}^2} \sqrt{a_{k^*}^2 \sigma_{v^1}^2 + b_{k^*}^2 \sigma_{v^2}^2}}, \quad -1 \leq \rho_{k,k^*} \leq 1$$

où $k, k^* = 1, \dots, 4$ et $\sigma_{v^j}^2$ est la variance de v^j , $j=1,2$. Un coefficient de corrélation qui est positif signifie qu'une personne qui transite rapidement vers un état k ira rapidement vers un état k^* .

La matrice de corrélation pour les quatre états à l'étude est la suivante :

Tableau 19 : Matrice de corrélations

	Travail	Migraine traitée	Migraine non traitée	Dépression
Travail	1	0,650	0,671	-0,302
Migraine traitée		1	0,999	0,528
Migraine non traitée			1	0,504
Dépression				1

Ainsi une personne qui transite rapidement vers l'état travail a des taux de transition élevés vers la migraine traitée ou non. Cependant, un individu qui se retrouve rapidement en travail transite lentement vers la dépression, puisque la corrélation entre ces deux états est négative. Les gens qui vont rapidement vers la migraine traitée se retrouvent précipitamment vers la migraine non traitée et la dépression. Enfin, on peut observer que les personnes qui ont un taux de transition élevé vers la migraine non traitée vont hâtivement vers la dépression. Breslau et Glenn [1993] affirment que les migraineux ont plus de chance d'avoir une dépression que les

autres individus. Avec la matrice de corrélation nous affirmons plutôt que les gens qui transitent rapidement vers la migraine vont hâtivement vers la dépression.

4.2.3 LR Test

Après avoir étudié les deux modèles, il serait intéressant de se demander s'ils sont statistiquement différents. Pour ce faire, le test du rapport de vraisemblances (LR) est effectué.

H_0 : les paramètres d'hétérogénéité sont nuls.

H_A : au moins un des paramètres d'hétérogénéité est différent de zéro.

La statistique LR prend la forme suivante :

$$LR = -2[\ln l^{SH} - \ln l^{AH}] \sim \chi^2_{0,05}(9) = 16,92$$

où $\ln l^{SH}$: log-vraisemblance sans hétérogénéité et $\ln l^{AH}$: log-vraisemblance avec hétérogénéité

$LR = 63,26 > 16,92 \Rightarrow$ On rejette H_0 . Ainsi, les deux modèles sont distincts et on devrait considérer celui avec hétérogénéité. Le dernier modèle présente donc un meilleur ajustement aux données que celui sans hétérogénéité.

4.2.4 Simulation

Dans l'analyse précédente, nous avons estimé les paramètres associés à des variables explicatives. Dans ce qui suit, nous utilisons ces estimations pour simuler les trajectoires d'individus représentatifs de notre échantillon entre les divers états considérés dans l'analyse. Pour ce faire, la survie S^* est tirée dans une loi uniforme (0,1) puisque cette fonction est la probabilité de ne pas faire l'événement jusqu'à un point dans le temps $P(X > t)$. La survie d'une loi exponentielle prend la forme suivante :

$$S^* = \exp\{-h_0 \exp(-x\beta) u\}$$

Étant donné que tous les éléments sont connus à part la durée (u), il suffit d'inverser cette fonction pour avoir la durée simulée.

$$u = \frac{\ln S^*}{-h_0 \exp(-x\beta)}$$

Une fois ces résultats connus, il suffit de reproduire une trajectoire qui commence avec la migraine et qui dure trois ans ou 1095 jours, soit le même intervalle de temps considéré dans

ce travail. Pour faire une telle trajectoire, nous calculons la durée de migraine vers l'emploi, puisque le seul état possible dans lequel un individu peut transiter lorsqu'il est initialement en migraine c'est le travail. Ensuite, nous continuons le processus avec le travail, comme état de départ, puis nous considérons les états possibles vers lesquels les personnes peuvent transiter : migraine traitée ou non et la dépression. L'état final observé pour cette transition est celui qui a la plus petite durée. En d'autres termes, les trois durées calculées à partir de l'état travail sont des variables latentes et la durée de l'épisode r d'intérêt s'écrit comme suit :

$$u_r = \min_{k'} u_{r,k'}^* \text{ où } k' = \text{migraine traitée ou non et dépression}$$

Puis à partir de l'état final de ce deuxième épisode, la durée jusqu'au travail est calculée et ainsi de suite. Ce processus se termine lorsqu'on a couvert un intervalle de trois ans. Enfin, on reproduit 1000 fois ce type de trajectoire pour les cas avec et sans hétérogénéité. Il est à noter que quatre types d'hétérogénéité ont été considérés lors des simulations. On explique ce choix pour des raisons pratiques. Plus on étudie de types d'hétérogénéité, plus on se rapproche de la réalité, puisque les gens sont différents entre eux sur divers points. Cependant, si on ajoute trop de types d'hétérogénéité, on peut observer des problèmes d'identification au niveau des paramètres. En effet, si on a un grand nombre de types, la variabilité des données à l'intérieur de chacun peut être minime ce qui cause la non-identification des paramètres.

Les durées simulées permettent de comprendre l'impact d'un changement d'une variable explicative sur la durée et la fréquence moyennes des états à l'étude. Le tableau 20 présente les fréquences et les durées moyennes simulées avec et sans hétérogénéité pour un individu représentatif de l'échantillon, c'est-à-dire qui a les caractéristiques qui reviennent le plus souvent chez l'ensemble des sujets. Les 303 migraineux qui nous intéressent sont majoritairement des hommes (sexe=1) de 40 ans (age=40) qui sont assurés par le BPPO (BPPO=1, BSP=0) et qui vivent en ville (rural=0) dans le Nord-Est (nord=1) des États-Unis. Enfin, plusieurs d'entre eux prennent du sumatriptan (suma=1) et peu de ces gens se font prescrire des antidépresseurs (antidep=0).

Tableau 20 : Simulations selon la nature de l'hétérogénéité (age=40, sexe=1, BPPO=1, BSP=0, rural=0, nord=1, suma=1, antidep=0)*

<i>Résultats par état</i>	<i>Résultats des simulations (fréquences et durées moyennes)</i>				
	<i>Sans hétéro</i>	<i>Hétéro no 1</i>	<i>Hétéro no 2</i>	<i>Hétéro no 3</i>	<i>Hétéro no 4</i>
<i>Fréquence</i>					
Travail	5,681	26,511	21,874	3,508	3,375
Migraine traitée	2,268	6,962	7,284	1,225	1,752
Migraine non traitée	2,588	10,497	11,234	0,410	1,598
Dépression	0,825	9,052	3,356	1,873	0,025
<i>Durée</i>					
Travail	192,188 (180,788)	41,018 (41,037)	49,785 (49,146)	310,405 (273,405)	324,059 (278,228)
Migraine traitée	0,723 (0,875)	0,325 (0,373)	0,315 (0,396)	0,538 (1,513)	0,504 (0,581)
Migraine non traitée	0,444 (0,426)	0,268 (0,265)	0,255 (0,255)	2,435 (2,513)	0,257 (0,261)
Dépression	0,472 (0,476)	0,277 (0,272)	0,255 (0,250)	2,381 (2,444)	0,205 (0,202)
<i>Probabilité</i>	1	0,018 (0,016)	0,059 (0,035)	0,160 (0,039)	0,763 (----)

* (écart-type)

Comme il est possible de le constater, les résultats changent beaucoup avec le type d'hétérogénéité. Les gens des types un et deux ont des fréquences élevées et des courtes durées au niveau de tous les états. Si on regarde les deux autres types d'hétérogénéité et la simulation sans hétérogénéité, on obtient que les durées en travail sont longues et qu'il y a peu de dépression. C'est ce qui est généralement observé dans les données.

Après avoir étudié la personne modale dans l'échantillon, il serait intéressant de faire varier les plans d'assurance pour voir leur impact sur les durées et les fréquences moyennes. Considérons la personne décrite précédemment à l'exception du fait qu'elle est assurée par le BSP au lieu du BPPO, ainsi on obtient, au tableau 21, les résultats suivants :

Tableau 21 : Simulations selon la nature de l'hétérogénéité (age=40, sexe=1, BPPO=0, BSP=1, rural=0, nord=1, suma=1, antidep=0)*

<i>Résultats par état</i>	<i>Résultats des simulations (fréquences et durées moyennes)</i>				
	<i>Sans hétéro</i>	<i>Hétéro no 1</i>	<i>Hétéro no 2</i>	<i>Hétéro no 3</i>	<i>Hétéro no 4</i>
<i>Fréquence</i>					
Travail	3,771	12,415	9,283	2,234	1,931
Migraine traitée	1,624	3,300	3,326	1,076	1,329
Migraine non traitée	1,458	4,042	4,070	0,152	0,591
Dépression	0,689	5,073	1,887	1,006	0,011
<i>Durée</i>					
Travail	287,742 (257,266)	86,745 (86,165)	116,341 (113,806)	484,561 (362,838)	563,814 (381,206)
Migraine traitée	4,003 (4,786)	2,289 (3,349)	2,597 (4,176)	1,204 (3,067)	4,232 (4,713)
Migraine non traitée	1,640 (1,592)	1,165 (1,208)	1,092 (1,089)	9,668 (10,703)	1,082 (1,078)
Dépression	1,511 (1,429)	1,145 (1,180)	1,024 (1,017)	9,768 (9,587)	1,164 (0,954)
<i>Probabilité</i>	1	0,018 (0,016)	0,059 (0,035)	0,160 (0,039)	0,763 (---)

* (écart-type)

Comme on peut le remarquer, les états sont moins fréquents que précédemment et ils durent plus longtemps.

Si on garde toujours le même individu et que l'on change le plan d'assurance pour le SelectCare PPO, on obtient au tableau 22 :

Tableau 22 : Simulations selon la nature de l'hétérogénéité (age=40, sexe=1, BPPO=0, BSP=0, rural=0, nord=1, suma=1, antidep=0)*

<i>Résultats par état</i>	<i>Résultats des simulations (fréquences et durées moyennes)</i>				
	<i>Sans hétéro</i>	<i>Hétéro no 1</i>	<i>Hétéro no 2</i>	<i>Hétéro no 3</i>	<i>Hétéro no 4</i>
<i>Fréquence</i>					
Travail	5,705	122,094	60,145	21,944	3,997
Migraine traitée	2,264	9,900	10,435	1,354	2,171
Migraine non traitée	1,838	9,849	10,467	0,388	1,543
Dépression	1,603	102,345	39,243	20,202	0,283
<i>Durée</i>					
Travail	191,376 (182,218)	8,851 (8,884)	18,089 (17,962)	49,023 (49,005)	273,624 (242,439)
Migraine traitée	0,857 (1108)	0,197 (0,419)	0,194 (0,438)	0,303 (0,593)	0,522 (0,840)
Migraine non traitée	0,370 (0,378)	0,111 (0,110)	0,102 (0,101)	0,881 (0,916)	0,104 (0,107)
Dépression	0,363 (0,359)	0,110 (0,110)	0,101 (0,101)	0,915 (0,908)	0,107 (0,105)
<i>Probabilité</i>	1	0,018 (0,016)	0,059 (0,035)	0,160 (0,039)	0,763 (----)

* (écart-type)

Comparé aux autres plans d'assurance, le SelectCare PPO entraîne les plus grandes fréquences moyennes et les plus petites durées.

Après avoir étudié l'impact des plans d'assurance sur les durées et les fréquences moyennes, on peut maintenant s'intéresser à l'effet homme-femme. Si on suppose que la personne est assurée par le BPPO et qu'elle est de sexe féminin, on observe les résultats qui figurent au tableau 23 :

Tableau 23 : Simulations selon la nature de l'hétérogénéité (age=40, sexe=0, BPPO=1, BSP=0, rural=0, nord=1, suma=1, antidep=0)*

<i>Résultats par état</i>	<i>Résultats des simulations (fréquences et durées moyennes)</i>				
	<i>Sans hétéro</i>	<i>Hétéro no 1</i>	<i>Hétéro no 2</i>	<i>Hétéro no 3</i>	<i>Hétéro no 4</i>
<i>Fréquence</i>					
Travail	5,128	32,548	25,287	4,328	3,620
Migraine traitée	2,029	7,212	7,415	1,210	1,755
Migraine non traitée	2,244	12,046	12,747	0,453	1,830
Dépression	0,855	13,290	5,125	2,665	0,035
<i>Durée</i>					
Travail	213,145 (201,873)	33,380 (33,561)	43,057 (43,484)	251,378 (233,506)	302,184 (267,903)
Migraine traitée	0,464 (0,483)	0,280 (0,295)	0,265 (0,298)	0,402 (1,192)	0,369 (0,396)
Migraine non traitée	0,344 (0,337)	0,256 (0,258)	0,240 (0,242)	2,065 (2,148)	0,239 (0,242)
Dépression	0,328 (0,319)	0,259 (0,257)	0,235 (0,234)	2,109 (2,057)	0,298 (0,280)
<i>Probabilité</i>	1	0,018 (0,016)	0,059 (0,035)	0,160 (0,039)	0,763 (----)

* (écart-type)

En général, les femmes transitent plus fréquemment d'un état à l'autre, puisque les épisodes sont plus courts que chez les hommes. Toutefois, on peut remarquer dans le cas sans hétérogénéité que les fréquences moyennes chez les hommes sont plus élevées que chez les femmes.

Pour un homme qui consomme la combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone au lieu du sumatriptan, les fréquences moyennes et les durées résultantes sont :

Tableau 24 : Simulations selon la nature de l'hétérogénéité (age=40, sexe=1, BPPO=1, BSP=0, rural=0, nord=1, suma=0, antidep=0)*

<i>Résultats par état</i>	<i>Résultats des simulations (fréquences et durées moyennes)</i>				
	<i>Sans hétéro</i>	<i>Hétéro no 1</i>	<i>Hétéro no 2</i>	<i>Hétéro no 3</i>	<i>Hétéro no 4</i>
<i>Fréquence</i>					
Travail	5,603	26,611	22,019	3,497	3,306
Migraine traitée	2,277	7,076	7,230	1,221	1,713
Migraine non traitée	2,505	10,653	11,303	0,424	1,574
Dépression	0,821	8,882	3,486	1,852	0,019
<i>Durée</i>					
Travail	194,543 (186,170)	40,848 (41,220)	49,443 (49,121)	311,369 (279,585)	330,789 (282,718)
Migraine traitée	1,346 (1,950)	0,340 (0,414)	0,336 (0,420)	0,542 (1,506)	0,571 (0,678)
Migraine non traitée	0,574 (0,594)	0,285 (0,285)	0,263 (0,262)	2,248 (2,270)	0,273 (0,274)
Dépression	0,579 (0,584)	0,286 (0,289)	0,261 (0,262)	2,448 (2,537)	0,196 (0,155)
<i>Probabilité</i>	1	0,018 (0,016)	0,059 (0,035)	0,160 (0,039)	0,763 (----)

* (écart-type)

Si on compare avec les résultats obtenus avec le sumatriptan, on peut remarquer qu'il n'y a pas de très grande différence entre les deux. On observe que la combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone procure des durées plus longues dans chaque état et donc des fréquences plus petites dans le cas sans hétérogénéité. En général, les durées et les fréquences sont semblables.

Pour les plans d'assurance, il serait intéressant d'étudier leur impact sur la proportion de temps passé sur le marché du travail. Pour ce faire, il suffit de multiplier la fréquence moyenne par la durée moyenne sur le marché du travail et de diviser ce temps par la durée totale de l'étude, soit 1095 jours. On obtient les résultats du tableau 25.

Tableau 25 : Durée et proportion du temps en emploi pour chaque plan d'assurance selon la nature de l'hétérogénéité

<i>Plan d'assurance</i> - <i>Durée en emploi</i> - <i>Proportion en emploi</i>	<i>Durée et proportion du temps en emploi</i>				
	<i>Sans hétéro</i>	<i>Hétéro no 1</i>	<i>Hétéro no 2</i>	<i>Hétéro no 3</i>	<i>Hétéro no 4</i>
<i>BPPO</i>					
- <i>Durée en emploi</i>	1091,820	1087,428	1088,997	1088,997	1093,699
- <i>Proportion en emploi</i>	0,997	0,993	0,995	0,995	0,998
<i>BSP</i>					
- <i>Durée en emploi</i>	1085,095	1076,939	1079,994	1082,509	1088,724
- <i>Proportion en emploi</i>	0,991	0,984	0,986	0,989	0,994
<i>SelectCare PPO</i>					
- <i>Durée en emploi</i>	1091,800	1080,654	1087,962	1075,761	1093,675
- <i>Proportion en emploi</i>	0,997	0,987	0,994	0,982	0,999

Les proportions sur le marché du travail sont presque identiques pour les trois plans. Cependant, on a vu qu'avec le BSP, on transite moins rapidement vers les autres états que les autres plans. Pour le SelectCare, on observe que les gens restent généralement moins longtemps dans les divers états qu'avec le BPPO et le BSP.

4.3 Analyse coût-efficacité

Après avoir fait les simulations, on obtient la proportion de jours passés sur le marché du travail pour la personne modale selon qu'elle prend du sumatriptan ou la combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone. Ensuite, on multiplie cette proportion par 1095 jours, le nombre de jours de suivi de cette étude. Ainsi, on obtient les nombres de jours passés sur le marché du travail pour les trois ans qui nous intéressent. Plus les gens travaillent longtemps, plus le médicament est considéré comme efficace. Après avoir calculé notre mesure d'efficacité, il nous reste à considérer les coûts moyens déboursés par l'assureur pour les personnes qui prennent du sumatriptan ou la combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone au cours des trois ans. Les tableaux 26 et 27 présentent les coûts et les mesures d'efficacité pour le sumatriptan et la combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone, respectivement.

Tableau 26 : Analyse coût-efficacité pour une personne modale prenant du sumatriptan selon la nature de l'hétérogénéité*

	<i>Sans hétéro</i>	<i>Hétéro no 1</i>	<i>Hétéro no 2</i>	<i>Hétéro no 3</i>	<i>Hétéro no 4</i>
Coûts (en \$US)	1277,31 (1538,08)	1277,31 (1538,08)	1277,31 (1538,08)	1277,31 (1538,08)	1277,31 (1538,08)
Durée Travail	1091,820	1087,428	1088,997	1088,900	1093,699
Ratio coût-efficacité	1,170\$/jour sur le marché du travail	1,175\$/jour sur le marché du travail	1,173\$/jour sur le marché du travail	1,173\$/jour sur le marché du travail	1,169\$/jour sur le marché du travail

*(écart-type)

Tableau 27 : Analyse coût-efficacité pour une personne modale prenant de la combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone selon la nature de l'hétérogénéité*

	<i>Sans hétéro</i>	<i>Hétéro no 1</i>	<i>Hétéro no 2</i>	<i>Hétéro no 3</i>	<i>Hétéro no 4</i>
Coûts (en \$US)	983,90 (1904,61)	983,90 (1904,61)	983,90 (1904,61)	983,90 (1904,61)	983,90 (1904,61)
Durée Travail	1090,024	1087,006	1088,685	1088,857	1093,588
Ratio coût-efficacité	0,903\$/jour sur le marché du travail	0,905\$/jour sur le marché du travail	0,904\$/jour sur le marché du travail	0,904\$/jour sur le marché du travail	0,900\$/jour sur le marché du travail

*(écart-type)

Comme on peut le constater aux tableaux 26 et 27, la combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone a un ratio coût-efficacité moindre que le sumatriptan dans les cas avec et sans hétérogénéité. Donc ce médicament est plus efficace que le sumatriptan. Cependant, il ne faut pas oublier la présence du biais d'indication causé par l'absence de l'information sur la sévérité de la migraine.

Pour être conforme aux exigences de l'OCCETS, le ratio coût-efficacité incrémental est calculé. Étant donné que la mesure d'efficacité est pratiquement la même pour les deux médicaments, seule la soustraction de coût sera considérée. Ceci entraîne que le ratio incrémenté est le même pour les cas avec et sans hétérogénéité. Le tableau 28 présente le résultat.

Tableau 28 : Analyse coût-efficacité incrémentale

<i>Médicament</i>	<i>Coûts moyens par personne</i>
- Coûts (en \$ _{US})	
Sumatriptan	
- Coûts (en \$ _{US})	1277,31 (1538,08)
Combinaison isométhéptène- acétaminophène- dichloralphénazone	
- Coûts (en \$ _{US})	983,90 (1904,61)
Ratio incrémenté	293,41\$

On obtient alors que la combinaison isométhéptène-acétaminophène-dichloralphénazone est plus efficace que l'autre médicament puisque le ratio incrémenté est positif. En d'autres termes, le coût supplémentaire causé par la prise de sumatriptan n'est pas compensé par son efficacité. Donc il en coûte 293,41\$ de plus pour le sumatriptan pour avoir la même efficacité.

CONCLUSION

La migraine est une maladie qui représente un important fardeau pour les employeurs, les assureurs et les gens qui en souffrent. Pour contrer ce problème, le secteur pharmaceutique a mis au point des médicaments comme le sumatriptan et la combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone. La présente étude a comparé le rendement coût-efficacité, selon le point de vue de l'employeur, de ces deux médicaments en terme de durée sur le marché du travail. On en vient à la conclusion que la combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone est plus efficace que le sumatriptan. En effet, le ratio coût-efficacité incrémenté est de 293,41\$ et ce en faveur de la combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone. De plus, on a remarqué que les plans d'assurance influencent de façon significative les taux de sortie vers les différents états considérés. Pour en arriver à ces conclusions, on a fait l'usage d'une base de données administratives riche en informations et l'emploi d'un modèle de transition. Donc les résultats obtenus sont relativement fiables.

L'approche présentée lors de l'analyse des données est peu utilisée dans les analyses coût-efficacité de la migraine. Elle a pour avantage d'être rigoureuse sur le plan statistique en plus de tenir compte de l'hétérogénéité des individus dans notre population d'intérêt. Cependant, il aurait été intéressant de mesurer les pertes de productivité au travail. L'information pour calculer cette variable est manquante dans la base de données. Cette baisse de rendement est très importante chez les gens souffrant de la migraine. En effet, les gens en crise de migraine sont moins concentrés que les autres employés et ainsi moins productifs pour effectuer leurs tâches. Certains auteurs appellent ce problème le « présentéisme ». Ce dernier constitue un des coûts indirects les plus chers. Ainsi, dans notre analyse, les coûts considérés seront sous-évalués en raison de l'absence de ces pertes.

En plus de cette limite, on compte des biais d'information qui peuvent être causés par une mauvaise classification au niveau des diagnostics dans la base de données (Birnbaum [1999]). En plus de cette lacune, on compte un biais d'indication qui survient dans les études non

expérimentales sur les médicaments (Strom [2000])⁶⁸. Étant donné que la sévérité de la migraine est difficile à mesurer dans la base de données, on ne peut pas contrôler cette variable dans l'analyse. Alors on peut obtenir des résultats qui diminuent le bienfait du sumatriptan, puisque ce dernier est prescrit aux patients les plus atteints de la migraine. Cependant, les patients et les médecins ont souvent de la difficulté à communiquer à propos des limites physiques liées à la migraine (Walter [1999]). Ceci constitue un élément clé pour déceler la sévérité de la maladie. Ainsi, une mauvaise communication de la sévérité peut entraîner une prescription plus ou moins adéquate (Walter [1999]). Le biais d'indication peut être diminué en raison du manque de justesse dans les diagnostics.

Comme on l'a vu, les plans d'assurance ont une influence importante sur les taux de transition d'un état vers un autre. Il serait intéressant d'expliquer pourquoi un plan d'assurance entraîne un retour plus hâtif qu'un autre sur le marché du travail. Or, dans la base de données, les franchises et les coassurances payées par les individus ne sont pas connues. Ainsi, si on savait qu'un des plans est plus généreux qu'un autre, alors on pourrait expliquer pourquoi les gens transitent plus rapidement vers les états de maladies. Dans les travaux futurs, il serait intéressant d'étudier l'influence des plans d'assurance, dont on connaît les franchises et les coassurances payées par l'assuré, sur les coûts et les durées sur le marché du travail liés à la migraine.

La généralisation de l'étude se limite aux populations d'employés relativement en bonne santé, puisque aucun de nos sujets est décédé durant les trois ans de l'étude. De plus, les employés proviennent de la compagnie Chrysler qui est généralement composée d'une main-d'œuvre majoritairement masculine (Core database). Ainsi, les résultats de l'étude sont généralisables à une population d'employés en santé composée en majorité par des hommes.

Dans les études à venir, il serait bien de reprendre cette approche et d'inclure les pertes de productivité. De plus, des travaux portant sur les données d'un essai clinique pourraient s'avérer intéressants, puisque ces études sont riches en informations médicales ce qui pourrait

⁶⁸ STROM B.L. [2000], *Pharmacoepidemiology*, 3^e édition, New York, John Wiley & Sons Ltd, p.775.

contrer le biais d'indication présent dans ce travail. Tout ceci aurait pour effet de donner un portrait plus global des économies réalisées avec chacun de ces médicaments.

BIBLIOGRAPHIE

Efficacité des médicaments et fardeau de la migraine

ANONYMOUS [1992], « A Study to Compare Oral Sumatriptan with Oral Aspirin plus Oral Metoclopramide in the Acute Treatment of Migraine », *European Neurology*, 32 (3), p. 177-184.

ANTHEM, Neurological drugs, URL :

http://www.antheminc.com/anthem/affiliates/anthembcbsnv/formulary/neurological_drugs.htm

BOSKIN COMMISSION REPORT [1996], Toward a more Accurate Measure of the Cost of Living, URL : http://www.statistik.admin.ch/stat_ch/ber06/puk/fbosfr02.htm

BRESLAU N. et GLENN C.D. [1993], « Migraine, Physical Health and Psychiatric Disorder: A Prospective Epidemiologic Study in Young Adults », *Journal of psychiatric Research*, 27 (22), p. 211-221.

BIRNBAUM H.G., CREMIEUX P.Y., GREENBERG P.E., LELORIER J., OSTRANDER J., VENDETTI L. [1999], « Using Healthcare Claims Data for Outcomes Research and Pharmacoeconomic Analyses », *Pharmacoeconomics*, 16 (1), p. 1-8.

CARO G., GETSIOS D., CARO J.J., RAGGIO G., BURROWS M., BLACK L. [2001], « Sumatriptan: economic evidence for its use in the treatment of migraine, the Canadian comparative economic analysis », *Cephalalgia*, 21 (1), p. 12-19.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL [1991], « Prevalence of chronic migraine headaches – United States, 1980-1989 », *MMWR Morbidity and mortality weekly report*, 40 (20), p. 331-338.

DEINER C.H. [1994], « A Review of Current Treatments for Migraine », *European Neurology*, 34 Suppl 2, p. 18-25.

EDMEADS J. [1994], « The Diagnosis and Treatment of Migraine :A Clinician's View », *European Neurology*, 34 Suppl 2, p. 2-5.

EVANS R.W., MATHEW N.T. [2000], *Handbook of Headache*, Philadelphie, Lippincott William & Wilkins.

FREITAG F.G., CADY R., DISERIO F., ELKIND A., GALLAGHER R.M., GOLDSTEIN J. et al. [2001], « Comparative Study of Midrin® and Sumatriptan Succinate in the Treatment of Migraine », *Headache*, 41 (4), p. 391-98.

FUCHS V.R. [1998], *Who shall live? Health, Economics and Social Choice*, Singapore, World Scientific.

HAAS D.C. [2001], « Migraine Therapy », URL : <http://www.upstate.edu/neurology/haas/hpmirx.htm>.

HOME PHARMACY, URL : <http://www.homepharmacy.com/homepharmacy/default.asp?mcsid=WK9VPBP1NJS92NV D00J74T49D0WCDJB1>

LAROUSSE [1976], *Dictionnaire Médical tome2*, Paris, Petit Larousse de la médecine, France Loisirs, p. 583.

LEGG R.F., SCLAR D.A., NEMEC N. L., TARNAI J., MACKOWIAK J.I. [1997], « Cost Benefit of Sumatriptan to an Employer », *Journal of occupational and environmental medicine*, 39 (7), p. 652-657.

LIPTON R.B., STEWART W.F. [1993], « Migraine in the United States: a review of epidemiology and health care use », *Neurology*, 43 (6) Suppl 3, p. 6-10.

LIPTON R.B., STEWART W.F., CELENTANO D.D., REED M.L. [1992], « Undiagnosed Migraine Headaches: A Comparison of Symptom-Based and Reported Physician Diagnosis », *Archives of Internal Medicine*, 152 (6), p. 1273-1278.

LITAKER D.G., SOLOMON G.D., GENZEN J.R. [1996], « Impact of Sumatriptan on Clinic Utilization and Costs of Care in Migraineurs », *Headache*, 36 (9), p. 538-541.

LOFLAND J.H., KIM S.S., BATENHORST A.S., JOHNSON N.E., CHATTERTON M., CADY R.K. et al. [2001], « Cost-Effectiveness and Cost-Benefit of Sumatriptan in Patients with Migraine », *Mayo clinic proceedings*, 76 (11), p. 1093-1101.

MACNEIL P. [1995], *Étude coût-efficacité du traitement de la crise de migraine aiguë* [mémoire], Québec, Université Laval.

MASTER MARKETING WEBSITE, URL : http://www.mastersmarketing.com/price_e_f.htm#e

MATHEW N.T., ASGHAMEJAD M., PEYKAMIAN M., LAURENZA A. [1997], « Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine », *Neurology*, 49 (6), p. 1485-1490.

MOSER G. [1992], *Les stress urbains*, Paris, A. Colin.

NATIONAL HEADACHE FOUNDATION [2002], 28 Million American Suffer from Migraine, Here's How They Might Be Prevented, URL : <http://www.headaches.org/consumer/press%20releases/release011802.html>

NDAYISHIMIYE M. [2001], *Analyse coût-efficacité de deux triptans contre la crise aiguë de la migraine* [mémoire], Québec, Université Laval.

OCCETS [1997], « Évaluation économique du sumatriptan dans le traitement des crises migraineuses aiguës », *Aperçu technologique : produits pharmaceutiques*, (6), 13 pages.

OCCETS [1998], *Les lignes directrices pour l'évaluation économique des produits pharmaceutiques au Canada*, Ottawa, L'office.

PRYSE-PHILLIPS W., FINDLAY H., TUGWELL P., EDMEADS J., MURRAY T.J., NELSON R.F. [1992], « A Canadian Population Survey on the Clinical, Epidemiologic and Societal Impact of Migraine and Tension-Type Headache », *Le journal canadien des sciences neurologiques*, 19 (3), p. 333-339.

SAVRX, URL : <http://admin.savrx.com/external/rx/index.php3>

SCHULMAN E.A., CADY R.K., HENRY D., BATENHORST A.S., PUTNAM D.G., WATSON C.B., et al. [2000], « Effectiveness of Sumatriptan in Reducing Productivity Loss Due To Migraine: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial », *Mayo clinic proceedings*, 75 (8), p. 782-789.

SCHULMAN K.A., YABROFF R., KONG J., GOLD K.F., RUBENSTEINS L.E., EPSTEIN A.J., et al. [1999], « A Claims Date Approach to Defining an Episode of Care », *Health Services Research*, 34 (2), p. 603-621.

SCHWARTZ B.S., STEWART W.F., LIPTON R.B. [1997], « Lost workdays and decreased work effectiveness associated with headache in the workplace », *Journal of occupational and environmental medicine*, 39 (4), p. 320-327.

SOLOMON G.D., CADY R.K., KLAPPER J.A., EARL N.L., SAPER J.R., RAMADAN N.M. [1997], « Clinical efficacy and tolerability of 2.5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine », *Neurology*, 49 (5), p. 1219-1225.

SOLOMON S. [2002], « Primary Headache Management », *Primary Care Special Edition*, 6 (1), p. 38-42.

STEWART W.F., LIPTON R.B., SIMON D., LIBEREMAN J., KORFF M.V. [1999], « Validity of an illness severity measure for headache in a population sample of migraine sufferers », *Pain*, 79 (2-3), p. 291-201.

STROM B.L. [2000], *Pharmacoepidemiology*, 3^e édition, New York, John Wiley & Sons Ltd, 858 pages.

US DEPARTMENT OF AGRICULTURE [2002], « Measuring rurality : rural-urban continuum codes », URL : <http://www.ers.usda/briefing/rurality/RuralUrbCon/>

US HEADACHE CONSORTIUM [2000], *Evidence-Based Guidelines for Migraine Headache in the Primary Care Setting: Pharmacological Management of Acute Attacks*, American Academy of Neurology.

VISSER W.H., TERWINDT G.M., REINES S.A., JIAND K., LINES C.R., FERRARI M.D. [1996], « Rizatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine », *Archives of Neurology*, 53 (11), p. 1132-37.

VOGENBERG R.F. [2001], *Introduction to applied pharmacoeconomics*, New York, McGraw-Hill, Medical Pub. Division.

WELCH K.M.A. [1993], « Drug therapy of migraine », *The New England Journal of Medicine*, 329 (20), p. 1476-1483.

WINNER P., RICALDE O., LE FORCE B., SAPER J., MARGUL B. [1996], « A double-blind study of subcutaneous dihydroergotamine vs sumatriptan in the treatment of acute migraine », *Archives of Neurology*, 53 (2), p. 180-184.

YUILL G.M., SWINBURN W.R., LIVERSEDGE L.A. [1972], « A double-blind crossover trial of isometheptene mucate compound and ergotamine in migraine », *The British journal of clinical practice*, 26 (2), p. 76-79.

Modèle économétrique

AALEN O.O., FAREWELL V.T., DE ANGELIS D., DAY N.E., GILL O.N. [1997], « A Markov model for HIV disease progression including the effect of HIV diagnosis and treatment: Application to Aids prediction in England and Wales », *Statistics in Medicine*, 16 (19), p. 2191-2210.

ANDERSEN K., HANSEN L.S., KEIDING N. [1991], « Assessing the influence of reversible disease indicators on survival », *Statistics in Medicine*, 10 (7), p. 1061-1067.

FORTIN B., FOUGÈRE D., LACROIX G. [1999], « Hausse des barèmes et sorties de l'aide sociale », *Revue Économique*, 50 (3), p.451-463.

GILBERT L., KAMIONKA T., LACROIX G. [2001], « Les effets des dispositifs publics d'insertion en emploi destinés aux jeunes hommes défavorisés au Québec », *Économie et Statistique*, (345), p. 55-94.

KLEIN J.P., MOESCHBERGER M.L. [1997], *Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data*, New York, Statistics for Biology and Health, Springer.

MARSHALL G., JONES R.H. [1995], « Multi-state models and diabetic retinopathy », *Statistics in Medicine*, 14 (18), p. 1975-1983.

PEREZ-OCÓN R., RUIZ-CASTRO J.E., GAMIZ-PÉREZ M.L. [2001], « A piecewise Markov process for analysing survival from breast cancer in different risk groups », *Statistics in Medicine*, 20 (1), p.109-122.

VAN DEN BERG G.J., HOLM A., VAN OURS J.C. [2001], « Do stepping-stone jobs exist? Early career paths in the medical profession », *Population Economics*, p.648-665.

ANNEXE A

TYPES DE CÉPHALÉE⁶⁹

	<i>Migraine</i>	<i>Maux de tête</i>	<i>Maux de tête groupés</i>
Type de douleur	Pulsatif	Stable	Ennuyeux
Lieu de la douleur	unilatéral	bilatéral	Une orbite de la tête
Intensité	Modérée à sévère	Légère à modérée	insupportable
Durée	4 heures à 3 jours	variable	30 minutes à 3 heures
Fréquence	2/sem à 2/an	Journalière à 2/an	Journalière pour des semaines ou des mois
Facteurs aggravant la douleur	Menstruation, activité physique, alcool, chocolat, changements climatiques et dans les habitudes de sommeil	Stress, surutilisation d'analgésiques	Alcool, changement dans les habitudes de sommeil
Facteurs réduisant la douleur	Noirceur, tranquillité et repos	Compresse d'eau froide ou chaude	Activité physique
Symptômes			
Nausée	Habituelle	Rare	Rare
Phonophobie	Habituelle	Rare	Rare
Photophobie	Habituelle	Rare	Rare
Congestion nasale	Rare	Non présente	Habituelle
Yeux rouges ou larmoyants	Rare	Non présente	Habituelle
Aura	Occasionnelle	Non présente	Rare
Histoire familiale	Habituelle	Occasionnelle	Rare
Sexe	Femme > Homme	Femme > Homme	Homme >> Femme

⁶⁹ SOLOMON S. [2002], *op. cit.*, p. 38-42.

Distinction entre la migraine commune et celle classique⁷⁰

	<i>Migraine commune</i>	<i>Migraine classique</i>
Type de douleur	Pulsatif	Pulsatif
Lieu de la douleur	Unilatéral	Unilatéral
Intensité	Modéré à sévère	Modéré à sévère
Durée	4 heures à 3 jours	Plus de 24 heures
Fréquence	2/sem. à 2/an	Plus rare
Symptômes		
Nausée	Habituelle	Habituelle
Phonophobie	Habituelle	Habituelle
Photophobie	Habituelle	Habituelle
Prodrome :	Inexistant	Habituelle
• Fatigue ;		
• Irritabilité ;		
• Perte de concentration.		
Aura :	Inexistant	Présent
• Points scintillants ;		
• Aveuglement.		
Postdrome :	Inexistant	Habituelle
• Fatigue ;		
• Épuisement.		
Histoire familiale	Habituelle	Habituelle
Sexe	Femme > Homme	Femme > Homme

⁷⁰ EVANS R.W., MATHEW N.T. [2000], *op. cit.*, p. 26-29.

ANNEXE B

MÉDICAMENTS POUR LE SOULAGEMENT DE LA MIGRAINE^{71 72 73}

Stade léger à modéré de migraine

<i>Analgésiques</i>	<i>Caractéristiques des analgésiques</i>		
	<i>Dose initiale</i>	<i>Effets indésirables</i>	<i>Contre-indications</i>
Acétaminophène	1000 mg	Irritation gastro-intestinale	Maladie hépatique
Acide acétylsalicylique	1000 mg		Ulcère gastrique, acouphène, gastrite
Ibuprofène	600-800 mg		Ulcère, maladie rénale
Ketoprofène	30-60 mg		
Naproxène	500 mg		

<i>Combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone</i>	<i>Caractéristiques de la combinaison isométheptène-acétaminophène-dichloralphénazone</i>		
	<i>Dose initiale</i>	<i>Effets indésirables</i>	<i>Contre-indications</i>
Acétaminophène avec de l'isométheptène et du dichloralphénazone	65 mg x 2 capsules	Éruption cutanée, étourdissement, somnolence, nausée	Maladie coronaire ou vasculaire, incluant une hypertension incontrôlée

⁷¹ *Ibid.*, p. 38-42.

⁷² US HEADACHE CONSORTIUM, *op. cit.*, p. 46-54.

⁷³ DEINER C.D. [1994], *op. cit.*, p. 18-25.

Stade modéré à sévère de la migraine

<i>Alcaloïdes de l'ergot</i>	<i>Caractéristiques des alcaloïdes de l'ergot</i>		
	<i>Dose initiale</i>	<i>Effets indésirables</i>	<i>Contre-indications</i>
Dihydroergotamine	Forme nasale : 1 dose dans chaque narine au 15 min	Diarrhée, crampes musculaires, nausée, vomissement,	Maladie coronaire ou vasculaire, incluant une hypertension incontrôlée
Ergotamine tartrate	Forme sous-cutanée : 1 mg	paresthésie	
Ergotamine tartrate plus caféine	2 mg	Crampes musculaires, nausée, vomissement, paresthésie, somnolence, vertige	
	1 mg plus 100 mg de caféine		

<i>Triptans</i>	<i>Caractéristiques des Triptans</i>		
	<i>Dose initiale</i>	<i>Effets indésirables</i>	<i>Contre-indications</i>
Naratriptan (comprimé)	1 et 2,5 mg	Sensations atypiques (pression, chaleur, frisson), somnolence, nausée, malaise, étourdissement	Cardiopathie ischémique et autre maladie vasculaire, incluant une hypertension incontrôlée
Rizatriptan (comprimé)	5 et 10 mg	idem	
Sumatriptan (nasal)	5 et 20 mg	Mauvais goût et idem	
Sumatriptan (sous-cutané et comprimé)	6 mg SC	SC : réaction cutanée	
Zolmitriptan (comprimé)	25, 50 et 100 mg	où injection, idem	
	2,5 et 5 mg	idem	

ANNEXE C

ICD-9 DE MIGRAINES CONSIDÉRÉS DANS L'ANALYSE

<i>ICD-9</i>	<i>Migraine</i>
346	Migraine
346.0	Migraine classique
346.1	Migraine commune
346.9	Migraine non spécifiée : <ul style="list-style-type: none">• Migraine idiopathique• Hémicrânie• Mal de tête vasomoteur

DÉFINITIONS :

Migraine idiopathique : migraine qui n'est pas causée par une autre maladie.

Hémicrânie : mal de tête vasculaire et périodique, habituellement temporaire et unilatéral, communément associé avec l'irritabilité, la nausée, les vomissements, la constipation ou la diarrhée, et souvent la photophobie.

Mal de tête vasomoteur : céphalée survenant le matin, située près du front et fréquemment accompagnée d'une forte pression sanguine occasionnant des étourdissements lorsque l'individu se lève trop rapidement.

ANNEXE D

AVIS DE CONFIDENTIALITÉ

Confidentiality Agreement

In consideration of my collaboration with Analysis Group/Economics ("AGE"), I hereby agree with AGE as follows:

1. Proprietary Information

I agree that all copyrights, trade secrets, client lists, business methods, computer programs, computer databases, financial and cost data, AG/E client studies and similar technical or proprietary information (collectively, "Proprietary Information") or other resources belonging to AG/E revealed to me during my collaboration with AG/E, shall be the property of AG/E.

2. Confidentiality

I recognize that all of AG/E's Proprietary Information, whether developed by me or made available to me, other than information that is generally known to the public, is a unique asset of AG/E's business which is of a confidential nature, the disclosure of which would be damaging to AG/E. I also recognize that AG/E is often provided access to confidential information (including proprietary information and confidential business information, such as business plans, and collectively "Confidential Information") of persons doing business with AG/E, the disclosure of which would be damaging to such other persons and to AG/E. I will not at any time during or after my employment with AG/E, directly or indirectly, disclose to any person any Confidential Information of AG/E or any client or former client of AG/E with which AG/E does business, other than information which is already known to the public, except as may be required in the ordinary course of business of AG/E. I further agree to be bound by the provisions of any confidentiality or similar agreement with any other person to which AG/E is a party of which I am given notice.

Promptly upon the termination of my collaboration with AG/E for any reason, and at any other time upon request of AG/E, I agree to return to AG/E any and all documents, memoranda, drawings, notes, customer lists, mailing lists, computer programs and listings, computer databases, AG/E client studies, and other papers and items embodying any Confidential Information of AG/E or any client or former client of AG/E which are in my possession or control, all of which materials shall be the property of AG/E.

3. Remedies

I recognize that AG/E's damages from any breach of the above agreements would be extremely difficult to measure and that AG/E's legal remedy for any such breach is accordingly inadequate. I agree that upon any actual or threatened violation of the said agreements, an order may be entered by any court of competent jurisdiction in an action brought by AG/E for the purpose of enjoining any violation of said agreements.

Accepted as of the date set forth below.

Signature Date

Print Name: _____

Analysis Group/Economics
By
Pierre-Yves Crémieux
Principal
Analysis Group, Inc.