

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

**Utilisation de la détermination hypothétique de la
Disposition à Payer comme méthode d'évaluation des
préférences des patients :
Application au traitement antibactérien de courte durée dans
l'Otite Moyenne Aiguë de l'enfant.**

par

Delphine Gueylard Chenevier

Département des Sciences Biomédicales

Faculté des Etudes Supérieures

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de PhD
en Sciences Biomédicales

Mars, 2009

© Delphine Gueylard Chenevier, 2009



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Utilisation de la détermination hypothétique de la disposition à payer comme méthode
d'évaluation des préférences des patients :
Application au traitement antibactérien de courte durée dans l'Otite Moyenne Aiguë de
l'enfant.

présentée par :

Delphine Gueylard Chenevier

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Jean Lachaine, président-rapporteur
Jacques LeLorier, directeur de recherche
Sylvie Perreault, membre du jury
Elham Rahme, examinateur externe
Pierre Durand, représentant du doyen de la FES



Résumé

La détermination hypothétique de la Disposition à Payer (DAP) ou Evaluation Contingente (EC) est un outil d'évaluation des préférences qui permet une mesure des bénéfices utilisable dans une évaluation économique. Elle n'est pas recommandée en première intention par l'Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de la Santé du fait d'un certain nombre de difficultés méthodologiques qui mettent en doute sa fiabilité et sa validité. Cette méthode présente cependant certains atouts (appui sur la théorie économique du bien être, valorisation monétaire du critère de jugement) qui font qu'elle est toujours largement utilisée notamment dans le cadre de l'évaluation des préférences des patients. La cause des difficultés méthodologiques de la DAP étant intimement liée à son contexte hypothétique, nous avons formulé l'hypothèse que l'utilisation d'un *scenario* simple et réaliste proposé à une population ciblée ayant l'expérience récente de la pathologie considérée limitait le biais hypothétique. Associée à une étude qui s'appuie sur des critères de jugement de qualité, ce *scenario* devrait améliorer la fiabilité et la validité de ces évaluations. Le modèle expérimental choisi afin de vérifier cette hypothèse consiste en l'évaluation de la préférence des parents pour un antibiotique de courte durée utilisé dans le traitement de l'Otite Moyenne Aiguë de l'enfant. Outre le fait de montrer la préférence des parents pour des traitements courts qui améliorent non seulement l'observance au traitement mais aussi la qualité de vie des enfants pendant la durée du traitement, cette évaluation a permis de montrer que notre hypothèse était vérifiée : en dehors du biais de protestation, les différents tests effectués montrent que notre étude est acceptable, applicable, qu'elle semble valide et que ses résultats sont logiques.

Mots-clés : Pharmaco-économie, Préférences, Evaluation contingente, Disposition à payer, Otite moyenne aiguë

Abstract

A Willingness-to-pay method (i.e. contingent valuation study) is a tool that allows us to measure health benefits in economics. It is not recommended as a first line by the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health because of some methodological difficulties which create a lack of reliability and validity. Nevertheless this method remains interesting: it is founded in welfare economics and it authorizes the monetary valuation of the criteria for judgement. WTP is also used to value patients' preferences. Since the methodological difficulties are caused by the hypothetical context of such studies, we hypothesized that, by encouraging the realism of the *scenario* hypothetical bias can be limited. The experimental chosen model consists of measuring of parents' preferences for a shorter duration treatment of Acute Otitis Media in children. This model showed that parents prefer shorter duration treatments that improve compliance and the quality of life of children during therapy. Furthermore, this study shows that our hypothesis is verified: except for the protest bias, the different tests that have been done show that our study is acceptable, applicable, seems to be reliable and show that results are consistent.

Keywords: Pharmacoeconomics, Preferences, Contingent valuation, Willingness to pay, Acute otitis media

Table des matières

Introduction	14
PARTIE I	19
I. Fondements théoriques de l' Evaluation Contingente : la théorie économique du bien être.....	21
I.1. Disposition à payer (DAP)	22
I.2. Détermination hypothétique de la Disposition à Payer (DAP).....	24
II.Place de la DAP au sein de l'évaluation des préférences.....	25
II.1. Définitions	25
II.2. Méthodes d'évaluation des préférences	27
III.Place de la DAP au sein de l'évaluation médico-économique	34
III.1. Définitions.....	34
III.2. Différents types d'analyse pharmaco-économique	35
III.3. Utilisation de la DAP dans l'Analyse Coût-Avantages	37
IV.Développement d'un instrument de mesure (questionnaire) de la DAP	39
IV.1. Mise au point et validation d'un instrument de mesure de la qualité de vie ...	39
IV.2. Mise au point et validation d'un instrument de mesure de la DAP	42
V.Critères de jugement de la détermination hypothétique de la DAP.....	46
VI.Introduction.....	49
V.II.Origine et développement de l'évaluation contingente	50
V.III.Critères de jugement de l'évaluation contingente.....	51
V.III.1. Acceptabilité	51
V.III.2. Applicabilité.....	52
V.III.3. Reproductibilité.....	52
V.III.4. Logique interne	53
V.III.5. Validité.....	54
V.III.6. Biais	55
V.IV.Conséquences du biais hypothétique	58
V.V.Méthodes d'estimation et de correction du biais hypothétique.....	59

V.V.1. Utilisation du degré de certitude des réponses.....	60
V.V.2. « Cheap Talk design ».....	63
V.V.3. Utilisation de modèles statistiques de calibration (ajustements).....	65
V.V.4. Approches non expérimentales	65
V.V.5. Choix de la méthode.....	66
VI. Conclusion	67
PARTIE II	71
Introduction	72
Méthodologie	75
I. Options méthodologiques retenues.....	76
I.1. Choix du modèle.....	76
I.2. Développement du questionnaire	80
II. Enquête.....	85
II.1 Mise en place.....	85
II.2 Déroulement	86
II.3 Population cible.....	86
II.4 Modalités des entretiens	87
Résultats	89
Article 1 : Utilisation de la DAP comme méthode d'évaluation de la préférence des parents pour un traitement de courte durée de l'OMA chez l'enfant.	90
Pharmacoeconomics 2005; 23 (12): 1243-1255.	90
Commentaires de l'article I	122

Article 2 : L'utilisation de la DAP pour juger de la durée d'un traitement médicamenteux, est-elle fiable ?	124
Article soumis	124
Commentaires de l'article 2.....	151

PARTIE III..... 153

Discussion et Conclusions..... 153

ANNEXES..... I

L'Otite Moyenne Aigue de l'enfant.....	I
I. Rappels	II
I. 1. Physiopathologie.....	II
I. 2. Germes en cause	III
I. 3. Traitement antibactérien des OMA.....	V
II. Des définitions de l'OMA non consensuelles et un diagnostic otoscopique généralisé .	VI
III. Une stratégie de prise en charge variable	VIII
III.I. Une thérapeutique antibiotique parfois remise en cause	VIII
III.2. Un traitement chirurgical contestable	XI
III.3 Une antalgie insuffisante ?.....	XI
III.4. Une prophylaxie efficace ?	XII
III.5. Des traitements similaires malgré des recommandations différentes	XIII
IV. Une pratique quotidienne toutefois relativement éloignée des recommandations	XV
Conclusion	XVI

Annexe 2 : Formulaire d'information et de consentement éclairé Page XVIII

Annexe 3 : Questionnaire (exemple B30) Page XXIII

Annexe 4 : Résumé exécutif Page XXX

Annexe 5 : Fiche d'inclusion Page XXXI

Liste des tableaux

Tableau I

Principales étapes de l'élaboration d'un questionnaire de qualité de vie p 41

Article 1

Tableau I	Questions de DAP	p 112
Tableau II	Caractéristiques démographiques des répondants	p 113
Tableau III	Caractéristiques démographiques des enfants	p 114
Tableau IV	Description du traitement antibiotique reçu lors du dernier épisode d'OMA	p 115
Tableau V	Questions utilisées pour déterminer la perception de l'impact du traitement	p 116
Tableau VI	Dispositions à Payer (DAP) pour la Mono-dose et la Tri-dose	p 117
Tableau VII	Dispositions à Payer (DAP) pour la Mono-dose et la Tri-dose en fonction du traitement antibiotique reçu	p 118
Tableau VIII	Analyse multivariée ($R^2 = 12\%$) pour la Mono-dose dans l'OMA	p 119

Article 2

Tableau I	Questions de DAP	p 143
Tableau II	Caractéristiques démographiques des répondants en fonction des formats de questions	p 144 -145
Tableau III	DAP (en dollars Canadiens 2002) en fonction de l'ordre des questions	p 146
Tableau IV	DAP (en dollars Canadiens 2002) par formats de questions	p 147
Tableau V	DAP (en dollars Canadiens 2002)	p 148 -150

Liste des figures

- Figure 1** p 23
Théorie du consommateur
(Bien privé, Marché de concurrence pure et parfaite)
- Figure 2** p 81
Scenario proposé aux répondants, question ouverte forme mono-dose (a) et question ouverte forme tri-dose (b).
- Figure 3** p 82
Répartition des répondants dans les différents groupes correspondants à des formats de questions différents
- Article 1**
- Figure 1** p 120 - 121
Rang et distribution des DAP (en dollars Canadiens 2002) pour la Mono-dose et la Tri-dose dans le traitement de l'OMA.

Liste des abréviations

De langue française

ACA : Analyse Coût-Avantage

ACC : Analyse Coût-Conséquences

ACE : Analyse Coût-Efficacité

ACU : Analyse Coût-Utilité

AMC : Analyse de minimisation des Coûts

ACMTS : Agence Canadienne des médicaments et des technologies de la santé

CES : Collège des économistes de la santé (français)

DAP : Disposition à Payer

EC : Evaluation Contingente

OMA : Otite Moyenne Aiguë

QALY : Années de vie pondérées par la qualité

QO : questions ouvertes

QVAS : Qualité de vie appliquée à la santé

RAMQ : Régie de l'Assurance Maladie du Québec

De langue anglaise

AOM: acute otitis media

BG: bidding game

CVM: contingent valuation method

FDA: Food and drug administration

OE: open-ended (questions)

WTP: willingness-to-pay

A Philippe, Pierre, Julie et Bérénice,
Cette thèse, c'est aussi nos années passées au Québec,
ces moments inoubliables qui changent une vie.

Remerciements

A Mr le Docteur Jacques LeLorier, pour m'avoir fait confiance en m'accueillant dans votre unité de recherche. J'ai découvert à vos côtés le monde de l'évaluation. J'ai tant appris de vous et de votre équipe. Votre vision « mondialiste » de la pharmaco-épidémiologie restera toujours pour moi un exemple.

A Mr le Professeur Jean Lachaine, pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie pour vos commentaires, votre aide ces derniers mois et vos précieux conseils. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Mesdames les professeures Elham Rahme et Sylvie Perreault. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci également pour vos commentaires et avis constructifs.

Un grand, grand Merci à Anita Massicote pour sa disponibilité constante tout au long de ces six années. Beaucoup rêveraient d'avoir une assistante comme toi. Tu m'as aidée à maintenir ce lien permanent entre le Québec et la France et tu as toujours été présente dans les moments difficiles. Je ne sais si sans toi ce travail se serait finalisé.

A Carole Brabant, cela me fait plaisir de te retrouver après tout ce temps. Merci pour ton aide dans cette ultime étape.

A Amir, mon collègue du PhD, pour tous ces mois passés dos à dos, ton soutien et tes explications de statistiques... Sanaz et toi, soyez assurés de mon amitié.

A Odile et Marc, l'équipe ! Pour tous nos petits « dîners » au resto...

- Odile, quel dynamisme ! Tu es la « superwoman » nord-américaine telle que les petites françaises se l'imaginent...

- Marc, il t'a fallu bien du courage et de la patience pour accepter d'être mon professeur personnel de statistiques. Tu as su me montrer, 12 ans après mon Bac, que les mathématiques servaient à quelque chose ! Cela vaut bien un bon verre de Bordeaux...

A Sophie, c'est bon d'avoir une amie comme toi.

A nos amis de Montréal,

A Anne-Claude et Didier pour m'avoir aidée dans l'impression de cette thèse. Tout est plus compliqué lorsqu'on est loin et l'aurait été bien plus encore sans vous.

A Séverine pour ton accueil et ton amitié. Tu es indissociable de ces années. A Pascal qui ne s'est sans doute jamais imaginé qu'il serait à l'origine de ce travail, à vos enfants. J'espère que nous nous reverrons.

A Jean-Christophe et Meriam. Merci Jean-Cristophe pour les TP. Une expérience des plus sympathiques partagée avec ma consœur qui se reconnaîtra. A Meriam, tu m'as montrée le chemin.

A Marie-Françoise, nous avons tant partagé lors de notre retour commun. Tu m'as aidé à tenir dans cette dernière ligne, longue et sinueuse. Merci. A Eric, Stéphanie et Thierry, je me souviens du premier jour de l'an... 2004 !

A notre famille,

A nos amis,

Pour tous les bons moments dont cette thèse nous a privé.

Introduction

Avec les progrès de la science et de la médecine, de nouvelles stratégies thérapeutiques ne cessent d'apparaître rendant le choix d'un traitement par rapport à l'autre de plus en plus complexe, le dernier en date n'étant pas obligatoirement le meilleur. Le choix d'une stratégie plutôt qu'une autre ne repose pas uniquement ni obligatoirement sur une **efficacité théorique**^a supérieure, démontrée par exemple lors des phases de développement d'un médicament. De plus en plus fréquemment, les décideurs ont à leur disposition des évaluations qui s'appuient sur des données d'**efficacité pratique**^b obtenues après la commercialisation des médicaments impliqués dans la stratégie étudiée ainsi que sur des données économiques. Nous parlons également aujourd'hui de l'**efficience**^c d'une stratégie thérapeutique, la stratégie choisie devant être celle qui est la plus efficiente. Ainsi, en plus des études d'efficacité et de sécurité indispensables, de nombreux pays dont l'Australie et le Canada demandent des résultats d'études de pharmaco-économie avant de décider du remboursement des médicaments.^{3, 4} Ceci a entraîné le développement des études de pharmaco-économie qui ont pour objectif d'aider les décideurs à prendre les bonnes décisions. Elles sont donc destinées aux pouvoirs publics qui les analysent en se plaçant selon une perspective sociétale, aux structures d'hospitalisation et bien évidemment aux médecins qui pourront être amenés à faire des choix différents en fonction des patients.

L'évaluation des préférences des patients s'inscrit dans ce contexte de développement en intervenant elle aussi à ces trois niveaux :

^a **Efficacité théorique** : mesure dans laquelle une intervention procure des avantages à une population de patients donnée dans des conditions contrôlées ou idéales; comparer avec l'efficacité pratique.

^b **Efficacité pratique** : mesure dans laquelle une intervention procure des avantages à une population de patients donnée dans la pratique courante ou des situations de monde réel; comparer avec l'efficacité théorique.

^c **Efficience** : mesure dans laquelle l'avantage optimal est obtenu à partir des ressources disponibles (soit, bon rapport qualité-prix) ; il existe deux types d'efficience capacité technique et efficacité d'allocation.

D'après 2. Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada [3e édition]. Ottawa :Agence Canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2006. In.

- au niveau sociétal en permettant aux décideurs de choisir en accord avec les préférences de la collectivité ;
- au niveau des établissements de soins en permettant aux directeurs d'adapter l'offre de soins à la demande des patients ;
- au niveau de l'individu en permettant au médecin, mieux informé des attentes de ses patients, d'y répondre.

Enfin, l'évaluation des préférences n'a pas comme seul objectif d'améliorer la satisfaction de la collectivité ou de l'individu, elle améliore l'efficacité pratique des thérapeutiques. En effet, ne pas prendre en compte les préférences d'un patient c'est s'exposer à un échec de la stratégie thérapeutique envisagée.⁵ Le succès d'une stratégie thérapeutique dépend bien entendu de l'observance du patient à cette thérapeutique. Plus on prendra en compte la demande des patients, plus celui-ci acceptera le traitement et respectera les doses et les rythmes d'administration prescrits.⁶

L'évaluation des préférences repose sur deux grandes catégories de méthodes, directes et indirectes. Les méthodes indirectes sont basées sur des actions observées. A titre d'exemple, si des individus sont prêts à payer des coûts de transport élevés pour la visite d'un site particulier, cela signifie que ce site a une valeur élevée pour ces individus. Les méthodes directes, en revanche, consistent en la réalisation d'enquêtes au moyen de questionnaires. Elles sont utilisées lorsque l'observation est compliquée ou impossible. Un exemple bien connu est celui du naufrage du pétrolier « Exxon Valdez » sur les côtes de l'Alaska. Afin de calculer le montant des dommages réclamés à Exxon, la justice américaine a eu recours à une évaluation directe auprès d'un échantillon d'américains.⁷

L'évaluation contingente (EC) que l'on nomme aussi «Détermination hypothétique de la Disposition à Payer (DAP)» est une méthode directe d'évaluation des préférences. C'est une méthode d'enquête conçue dans le but d'amener les individus à révéler leurs

préférences. Elle a été imaginée comme moyen de donner une valeur à des biens tels que l'environnement ou la santé qui n'ont pas de prix sur le marché. Elle consiste à créer un marché fictif (ou contingent) c'est-à-dire à élaborer un *scenario* dans lequel on propose à l'enquêté d'acquérir le bien que l'on souhaite évaluer. Le montant qu'il est prêt à payer pour l'obtenir -sa disposition à payer (DAP)- reflète la valeur qu'il attribue à ce bien. Cette valorisation quantitative des préférences peut être mesurée auprès de tous les individus de la population, malades ou sains, dans un contexte d'assurance ou non. Développée dans la seconde moitié du 20^{ème} siècle dans le domaine de l'environnement, on l'utilise dans le domaine de la santé depuis la fin du siècle dernier. C'est une méthode qui offre deux intérêts majeurs. C'est la seule méthode de révélation des préférences fondée sur la théorie du bien être et c'est une des rares approches qui permet de valoriser le résultat sous forme monétaire. Ceci offre deux avantages en matière d'aide à la décision. Dans le cadre de l'Analyse Coût-Avantage (ACA), il est possible de calculer un résultat net (avantage moins coût) qui est un critère simple d'aide à la décision.⁸ L'agrégation des préférences individuelles en préférence collective permet également de comparer la stratégie envisagée ou le programme de santé prévu à une autre action dans un autre domaine. L'EC intéresse donc non seulement les économistes de la santé et de l'environnement mais aussi les décideurs politiques. Malgré cela, les différents organismes d'évaluation économique comme l'Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de la Santé (ACMTS)² et le Collège des Economistes de la Santé (CES)⁹ français ne recommandent pas l'utilisation de l'ACA en première intention en raison de son manque de fiabilité et de validité. L'EC est particulièrement sensible à un certain nombre de biais, c'est à dire à des paramètres qui, en théorie, ne devraient pas avoir d'influence sur la réponse de la personne interrogée mais qui, en pratique, modifient la valeur donnée. Le biais principal de l'EC est lié à son contexte hypothétique (biais hypothétique).

Paradoxalement, la littérature concernant la DAP ne cesse de s'accroître¹⁰ probablement du fait de l'intérêt grandissant pour l'évaluation des préférences dans une

période où le législateur accorde aux patients un véritable droit à l'information et à la participation aux décisions qui concernent sa santé.⁵

En matière de méthodologie, la littérature est abondante. Elle porte sur différents points critiques précis et il n'existe pas à notre connaissance de recommandation officielle concernant la mise en œuvre de ces évaluations. Un travail de synthèse des travaux publiés s'avère nécessaire car il pourrait permettre d'une part aux chercheurs désireux de travailler dans ce domaine de connaître les principaux écueils à éviter et d'autre part au lecteur non-spécialiste d'avoir une compréhension éclairée des articles publiés. Enfin, les travaux concernant la fiabilité et la validité des EC doivent être poursuivis et différentes hypothèses doivent être testées car si la littérature est relativement fournie en ce qui concerne la mise en évidence des biais, celle avançant des solutions est plus pauvre notamment dans le domaine de la santé.

C'est dans ce contexte que nous avons bâti notre recherche. Le principal reproche de la DAP étant lié au contexte hypothétique de l'évaluation, nous faisons l'hypothèse que l'utilisation d'un *scenario* simple et réaliste proposé à une population ciblée qui a l'expérience récente d'une pathologie limite le biais hypothétique et ce faisant, améliore la fiabilité et la validité de ces évaluations. Répondre à cette interrogation suppose de développer un outil (questionnaire) qui permette d'évaluer les préférences des patients en matière de choix de médicament ou pour utiliser des termes plus proches de la pharmaconomie, un outil qui mette en évidence les avantages d'un médicament du point de vue des patients. Le médicament évalué ici est un traitement antibiotique de courte durée utilisé dans le traitement de l'otite moyenne aiguë (OMA) de l'enfant, pathologie très fréquente dont les conséquences en santé publique sont loin d'être négligeables dans la mesure où une mauvaise observance peut être à l'origine de l'émergence de bactéries résistantes.

Ce travail comporte deux parties. La première est une revue de la littérature qui se veut synthétique, l'objectif étant de comprendre ce qu'est la DAP, quelles sont ses

applications et quels sont les problèmes méthodologiques qui lui sont rapportés. Après avoir explicité les fondements théoriques de la DAP, nous essaierons de la positionner au sein de l'évaluation des préférences et de l'évaluation économique des produits de santé qui constituent les deux grandes applications de la DAP. Nous expliquerons ensuite comment on met au point un questionnaire d'évaluation des préférences en comparaison avec un questionnaire de qualité de vie et enfin nous nous attacherons à faire le point sur les problèmes de validité de l'EC. Quels sont-ils ? Quelles en sont les conséquences ? Est-il possible d'y remédier ? Comment ? Ce dernier point sera traité sous la forme d'un article soumis à publication dans une revue française. La seconde partie présente le travail expérimental. Un premier chapitre présente les options méthodologiques retenues pour la construction du modèle mis au point et le déroulement de l'enquête. Par la suite les résultats sont présentés sous la forme de 2 articles. Le premier, publié dans «*PharmacoEconomics*», a pour objectif de présenter les résultats obtenus sans discuter dans le détail les options méthodologiques retenues. Le second, en revanche, d'ordre méthodologique, se veut davantage axé sur notre hypothèse de recherche. L'objectif est de savoir si l'utilisation d'un *scenario* simple et réaliste permet d'éviter l'apparition d'un biais hypothétique et de ce fait, procure à l'étude une fiabilité et une validité satisfaisantes. Enfin, nous concluons ce travail en discutant à la fois nos résultats et les options méthodologiques retenues et nous présenterons les pistes de recherches futures que nous avons identifiées.

PARTIE I

Revue de la littérature

Introduction

L'évaluation contingente^d (EC) est une méthode d'enquête conçue dans le but d'amener les individus à révéler leurs préférences. Elle a été imaginée comme moyen de donner une valeur à des biens tels que l'environnement ou la santé qui n'ont pas de prix sur le marché. Elle consiste à créer un marché fictif (ou contingent) c'est-à-dire à élaborer un *scenario* dans lequel on propose à la personne interrogée d'acquérir le bien que l'on souhaite évaluer. Le montant qu'elle est prête à payer pour l'obtenir -sa disposition à payer (DAP)- reflète la valeur qu'elle attribue à ce bien. Elle exprime ainsi l'avantage qu'elle accorde au bien proposé ou sa préférence pour ce bien par rapport à un autre produit ou service.

Développée dans la seconde moitié du 20^{ème} siècle dans le domaine de l'environnement, il aura fallu attendre la fin du siècle dernier pour assister à son application dans le domaine de la santé. Malgré une littérature abondante, différents organismes d'évaluation économique, dont l'Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de la santé (ACMTS) suggèrent de n'utiliser cette méthode que dans certaines circonstances particulières. Les économistes de la santé semblent, en effet, partagés entre l'intérêt représenté par la valorisation monétaire du bénéfice et les difficultés méthodologiques qui entachent la crédibilité de la DAP. La revue de la littérature proposée ci-après a pour objectif de faire le point sur cette situation en tentant d'apporter des réponses aux différentes questions soulevées.

Les économistes de la santé s'accordent pour dire que l'intérêt majeur de la DAP réside dans le fait que cette méthode trouve ses fondements dans la théorie du bien être. Mais quelle est cette théorie, en quoi cela est-il intéressant ? Quelles sont les applications pratiques de la DAP ? Comment se situe-t-elle au sein des autres méthodes d'évaluation des préférences et de façon plus générale au sein de l'évaluation médico-économique ?

Comment doit-on procéder si l'on souhaite réaliser une évaluation contingente ? Comment construire un questionnaire ? Autant de questions auxquelles nous allons dans les chapitres qui suivent tenter de répondre en nous appuyant sur les données de la littérature.

Le reproche qui est fait à la DAP est son manque de fiabilité et de validité qui constituent un frein logique à son développement. Quelles sont ces difficultés méthodologiques ? Est-il possible d'y remédier ? Comment avoir une lecture critique des articles publiés dans la littérature ? Les réponses à ces questions font l'objet d'un article soumis à publication qui sera intégré à cette revue.

Enfin, nous concluons en essayant de répondre à la question suivante : Y-a-t-il toujours aujourd'hui un intérêt à réaliser des évaluations contingentes ? Quels axes de recherche faudrait-il développer ?

I. Fondements théoriques de l' Evaluation

Contingente : la théorie économique du bien être^e

Les préférences des consommateurs ou le degré de satisfaction que les individus retirent de la consommation d'un bien ou d'un service (« utilité » au sens économique du terme) sont généralement évaluées, selon la théorie économique de l'offre et de la

^d L'Evaluation Contingente (EC) est aussi appelée « Détermination hypothétique de la disposition à Payer (DAP) »

^e La théorie du bien être postule que la situation de tous est améliorée quand l'addition de tous les bénéfices individuels l'est, quelle que soit la distribution de ces bénéfices. Peu importe que certains gagnent moins que d'autres ou y perdent si le solde est positif. Le fonctionnement de l'économie doit permettre d'organiser les compensations nécessaires.

9. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de Santé. Paris : Collège des économistes de la santé; 2003. In.

demande, à partir de la demande observée dans la réalité.^f Selon cette théorie, dans un marché de concurrence pure et parfaite (marché compétitif) lorsque la consommation et la production sont en équilibre, l'économie est dans une position appelée « optimum de Pareto ». Dans cette position, la répartition des biens est optimale. Elle est telle que toute amélioration du bien être de certains n'entraîne pas une détérioration de la satisfaction des autres. Au delà de cet « optimum de Pareto », la situation d'un membre de la société ne peut s'améliorer qu'au détriment d'un autre.¹¹ La théorie du bien être repose donc sur la notion de variation compensatoire. L'idée est qu'un arbitrage existe entre différentes composantes. La variation d'une composante (par exemple, une baisse du temps de loisirs) peut être compensée par la variation d'une autre (par exemple, une hausse de revenu). Dans le domaine de la santé, l'arbitrage consiste à amener l'individu à révéler ses préférences entre deux biens,¹¹ c'est-à-dire l'amener à définir la quantité d'un bien qu'il serait prêt à céder en échange d'une amélioration donnée de sa santé.

I.1. Disposition à payer (DAP)

La DAP est évaluée d'après ce que les consommateurs seraient prêts à payer même si en réalité, ils ne sont pas obligés de payer la totalité du montant révélé. Ce concept est fondé sur l'analyse d'un marché compétitif. Il repose sur le principe de la théorie du consommateur et peut se schématiser selon la figure 1.

L'axe vertical de la figure représente le **prix d'achat** d'un médicament (ou coût de production). L'axe horizontal représente la **quantité** de médicament achetée par le patient. La courbe D représente la fonction mathématique de la demande en médicaments. Elle dépend du prix et de la quantité de médicament achetée. La courbe O représente la fonction mathématique de l'offre en médicaments. L'état d'équilibre est donné par le croisement des 2 courbes. Dans ces conditions, il existe un équilibre parfait entre l'offre et la demande qui fait en sorte qu'un excès de demande entraîne une augmentation des prix et qu'un excès de

^f D'après 1. Clewer A, Perkins D. Economics for health care management; 1998.

l'offre entraîne une diminution des prix. Au prix p_2 , les quantités demandées et les quantités produites sont équivalentes et égales à q_2 . Au prix p_1 , la quantité demandée est q_1 et la quantité offerte est q_3 ⁸.

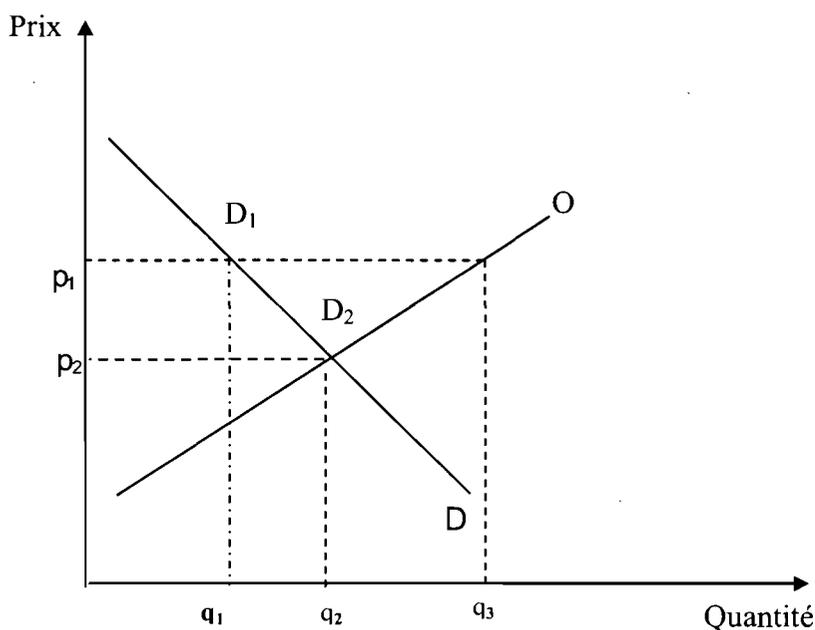


Figure 1 : Théorie du consommateur
(Bien privé, Marché de concurrence pure et parfaite).
d'après « Financial analysis and economic appraisal »

(¹)

- Si la quantité achetée passe de q_1 à q_2 , le prix diminue de p_1 à p_2
- Pour une quantité q_2 de médicament achetée au prix p_2 , la **dépense financière** assumée par le consommateur est représentée par l'aire « origine, p_2 , D_2 , q_2 ».
- Certains consommateurs sont prêts à payer davantage que p_2 , par exemple p_1 : la somme dont ils sont alors bénéficiaires se nomme **le surplus du consommateur**. Elle est représentée par l'aire « p_1 , D_1 , D_2 , p_2 »
- La **DAP** comprend à la fois la dépense financière et le surplus du consommateur.

La règle d'agrégation employée pour dériver la DAP de la collectivité à partir des DAP individuelles diffère selon que le bien est privé ou public :¹²

⁸ Lorsque la quantité offerte est supérieure à la quantité demandée, il y a un surplus de production; on parle de « surplus du producteur ».

- Dans le cas d'un bien privé, l'agrégation consiste à reconstituer une courbe de demande de la collectivité à partir de demandes individuelles. L'aire de la courbe agrégée dans ce cas correspond à la somme des aires obtenues pour chacune des courbes individuelles. Autrement dit, la DAP de la collectivité résulte de la somme des DAP individuelles.
- Dans le cas d'un bien public, la moyenne des DAP individuelles d'un sous-groupe représentatif de la population peut être attribuée à l'ensemble de la population, en la multipliant par le nombre de citoyens.

I.2. Détermination hypothétique de la Disposition à Payer (DAP)

Lorsque les marchés ne fonctionnent pas parfaitement ou en présence de distorsions, il convient d'utiliser une autre approche dite « méthode de détermination hypothétique de la DAP » ou « évaluation contingente », basée sur la construction de marchés hypothétiques. Stiglitz distingue 5 catégories de défaillances de marché, chacune d'elle ayant un impact difficile à évaluer : concurrence imparfaite, marchés incomplets, présence d'externalités, présence de biens publics, asymétrie d'information.¹³

Le marché des médicaments et celui de la santé en général n'est pas un marché de concurrence pure et parfaite. Les externalités constituent une des principales causes de distorsions de ce marché. Une externalité survient par exemple dans les situations dans lesquelles le comportement du patient en achetant un médicament et celui des compagnies pharmaceutiques en produisant un médicament affecte d'autres individus. Il existe deux sources principales d'externalités dans le domaine de la santé : les interdépendances et la valeur d'option ou incertitude.¹⁴

- Les **interdépendances** viennent du fait que l'utilisation d'un médicament par un individu influence la satisfaction d'autres individus qui ne le prennent pas. Par exemple, la prise d'anti-infectieux peut avoir un effet bénéfique pour d'autres individus en empêchant la propagation de la maladie. La vaccination en est également un bel exemple. En revanche la prise

d'antibiotique peut être à l'origine de l'apparition de résistances, ce qui aura un effet négatif sur de nombreux autres individus.

- La **valeur d'option** ou **incertitude** est de 2 types. D'une part, les résultats d'un programme de santé, comme l'efficacité d'une thérapeutique sont incertains et d'autre part, il existe une incertitude sur la maladie et la demande de soins.

II. Place de la DAP au sein de l'évaluation des préférences

En demandant directement aux patients, à partir de *scenarii* hypothétiques, la somme qu'ils seraient prêts à payer^h pour bénéficier de l'intervention proposée, la DAP constitue une approche directe de **révélation des préférences**. L'utilité est une mesure de préférence. Le concept d'utilité est différent du concept de qualité de vie, la qualité de vie n'étant pas un élément de mesure mais un état. Leurs descriptions s'appuient sur des définitions qu'il est nécessaire de rappeler, des variations d'interprétation étant parfois retrouvées dans la littérature.

II.1. Définitions

Ces définitions sont extraites des Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada.²

II.1.1. Qualité de vie appliquée à la santé (QVAS)

«Aspects physiques, sociaux et émotionnels contribuant de façon importante au bien-être d'une personne. »

^hOn parle aussi de disposition à accepter (DAA) qui correspond à la somme qu'un individu serait prêt à accepter en compensation d'une détérioration possible de leur état de santé.

II.1.2. Utilité

«Mesure cardinale de la préférence d'un résultat particulier sur le plan de la santé ; techniquement, l'utilité traduit les préférences obtenues par les méthodes faisant intervenir l'incertitude (comme le pari standard).»

II.1.3. Préférence

«Caractère désirable d'une situation ou d'un résultat particulier ; les termes préférence et utilité se rapportant à la mesure de la QVAS sont généralement synonymes

- L'utilité traduit les préférences obtenues par les méthodes faisant intervenir l'incertitude (comme le pari standard),
- La valeur correspond aux préférences obtenues par les méthodes ne faisant pas intervenir l'incertitude (comme l'arbitrage temporel) ;

L'utilité et la valeur constituent des préférences.»

II.1.4. Années de vie pondérées par la qualité (QALY)

«Les QALY (pour quality-adjusted-life year) mesurent un résultat sur le plan de la santé qui associe l'effet de l'intervention sur la durée de la vie à celui sur la qualité de vie; les QALY se calculent en multipliant le nombre d'années de vie que l'intervention permet de gagner par un coefficient de pondération standard qui reflète la QVAS au cours de cette période. (...) La clarté, la simplicité, la facilité d'application et la validité apparente de cette mesure en font la mesure privilégiée pour une analyse Coût-Utilité (ACU)».

II.2. Méthodes d'évaluation des préférences

Ces méthodes doivent être utilisées lorsque l'on constate des différences significatives entre l'interprétation et les solutions de rechange sur le plan de la QVAS et lorsqu'on dispose de données sur les préférences. Elles comprennent des mesures spécifiques, des mesures génériques et des mesures de préférences (utilité).²

Les mesures des préférences peuvent être directes ou indirectes selon que l'on s'adresse directement ou non aux patients atteints de la maladie étudiée. Certaines fournissent un résumé des indices reflétant la QVAS sous forme numérique, constituant ainsi les seules méthodes convenant à une ACU,² tandis que d'autres mesurent les préférences en unité monétaire.

Bien que standardisées, d'utilisation simple et de faible coût, les mesures spécifiques et génériques ont généralement une valeur assez limitée sur le plan économique car leurs résultats s'expriment en « états de santé » et non en unité numérique ou monétaire.

II.2.1. Mesures spécifiques

Elles consistent en l'utilisation de questionnaires standardisés portant sur la perception qu'a un individu de son état de santé. Ces questionnaires sont spécialement créés pour l'évaluation de la qualité de vie de patients concernés par une pathologie donnée. Parmi ceux-ci, on peut citer le MSQOL (migraine specific quality of life questionnaire), l'AQLQ (adult asthma quality of life questionnaire), le VAQ (Visual Activities Questionnaire). Ces mesures peuvent s'appliquer à des populations de faible effectif mais elles ne permettent pas de comparer des dimensionsⁱ, des populations ou des états de santé différents⁹.

ⁱ Dimension ou domaine : regroupement de toutes les questions se rapportant à un même concept (environnement, industrie, santé...).

II.2.2. Mesures génériques

Ces échelles sont applicables à différentes populations indépendamment de la pathologie. La plus connue, le SF-36 (Short Form with 36 questions) est un questionnaire auto-administré qui évalue la santé physique et mentale des individus. Très largement utilisé, il se remplit en moins de 10 minutes. Citons également, le SF-20, le SIP (Sickness impact profile) qui comprend 136 items, le SWED-QUAL (Swedish health related quality of life survey) qui en comprend 61. De faible sensibilité, ces mesures nécessitent souvent de gros échantillons mais elles permettent de détecter les effets différentiels d'une intervention sur les différentes dimensions de la vie et elles autorisent les comparaisons entre différents états de santé ou de populations.

II.2.3. Mesures des préférences qui génèrent des indices de qualité de vie

Contrairement aux scores obtenus à partir des mesures génériques et spécifiques qui ne peuvent pas être transformés en une valeur comprise entre 0 et 1, les mesures de préférences qui fournissent des indices (encore appelés coefficients de qualité de vie ou coefficients de pondération) peuvent être utilisées dans le cadre d'une ACU.¹⁷ Choisir entre une méthode directe ou indirecte suscite la controverse du fait que l'on ne s'adresse généralement pas à la même catégorie de répondants². Les méthodes de mesures indirectes s'appuient sur des enquêtes réalisées auprès du grand public tandis que les méthodes directes s'adressent généralement à des patients atteints d'une affection précise¹⁸.

Les méthodes de mesure directe consistent à révéler, pour chaque situation décisionnelle particulière, les préférences pour des *scenarii* décrivant des états de santé

15. Baudouin C, Béchettoille A, Bron A, et al. Intérêt de la mesure de la qualité de vie (QDV) et de l'observance thérapeutique chez les patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert. Groupe d'étude Glaucome et Qualité de vie. Journal Français d'Ophtalmologie 2000 23(10):1057-64, 16. Baudouin C, Bechettoille A, Bron A, et al. [Relevance of quality of life and treatment compliance measurement in patients with chronic open-angle glaucoma]. J Fr Ophtalmol 2000;23(10):1057-64.

considérés comme pertinents. Ces exercices complexes et coûteux², reposent sur des protocoles ou techniques d'évaluation élaborés de façon spécifique pour chaque étude. Ils ne sont généralement développés que de façon prospective et supposent que le nombre d'états soumis au jugement des personnes dont on veut connaître les préférences soit limité. On distingue 3 méthodes :

- L' **échelle visuelle analogique** (EVA) ou «rating scale» dont certains considèrent que les fondements théoriques sont plus faibles¹⁷ consiste en une ligne dont les extrémités sont clairement identifiées. La personne interrogée doit isoler les 2 états qu'elle considère comme le meilleur (100) et le pire (0) et les utiliser comme bornes. Elle doit ensuite situer l'état de santé évalué de manière à ce que sa distance à l'état de santé parfait reflète la gravité perçue de la maladie. Le chiffre obtenu est ensuite divisé par 100 pour obtenir un coefficient compris entre 0 et 1¹⁹.
- Le **pari standard** ou «standard gamble » repose sur la théorie de l'utilité de von Neumann et Morgenstern⁷. Encore appelée méthode de *l'équivalent probabiliste*, le pari standard consiste à proposer au patient de choisir entre deux options, l'option 1 représentant une loterie avec la probabilité p d'être en parfaite santé et la probabilité 1-p de mourir, l'option 2 consistant à conserver le même état (par exemple une maladie chronique). La probabilité p varie jusqu'à ce que le répondant accorde la même valeur aux options 1 et 2. Cette probabilité p constitue le coefficient de pondération utilisé dans le calcul des QALY.
- L'**arbitrage temporel** ou « time trade-off », parfois appelé *marchandage temps* a pour objectif de déterminer la valeur que donne la personne interrogée à un état de santé "i" différent du pire état possible (qui peut être la mort) et du meilleur. Il consiste à mesurer combien de temps en bonne santé est équivalent à une période en mauvaise santé. Un exemple classique est celui développé par Torrance qui proposait aux personnes interrogées de choisir entre vivre pendant 30 ans dans l'état

de santé actuel (patients asthmatiques) ou de vivre moins longtemps mais en pleine santé. Différentes durées étaient proposées. Le coefficient était obtenu en divisant le nombre d'années en pleine santé par 30²⁰.

Les méthodes de mesure indirecte, reposent sur l'utilisation d'instruments prêts à l'emploi faciles à obtenir. Leurs résultats sont simples à comparer et à interpréter. L'état de santé du patient doit être classé selon le système prévu et l'utilité est calculée à l'aide de la formule indiquée. Cet indice représente une estimation de l'utilité moyenne qui serait attribué à l'état de santé par un échantillon aléatoire du grand public. La sensibilité obtenue est donc moindre qu'avec des méthodes directes.² Il existe plusieurs instruments qui diffèrent généralement par le nombre et le type de dimensions retenues pour décrire la notion d'état de santé et par le nombre d'états qu'ils contiennent. Trois d'entre eux sont plus particulièrement connus et utilisés par les économistes : le *Quality of Well-Being Scale* (QWB) ou index de bien être, le *Health Utility Index* (HUI)²¹ et l'EuroQol (EQ-5D).²² Ces outils, notamment le HUI et l'EQ-5D sont recommandés par l'Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de la Santé (ACMTS).²

- Le *Quality of Well-Being Scale* (QWB)

Son développement s'est inscrit, dès ses débuts dans la perspective de construire un modèle général d'évaluation des politiques de santé. Il produit un index qui isole 3 domaines (mobilité, activité physique et activité sociale) et un ensemble de symptômes.

- Le *Health Utility Index* (HUI)

Sa première version, publiée en 1982, ne distinguait que 4 dimensions déclinables en quatre à huit niveaux soit au total 960 états de santé. Dix ans plus tard, le HUI2 reposait sur sept dimensions (sens, mobilité, émotion, cognition, capacité à prendre soin de soi, douleur et fertilité), chaque dimension comptant de trois à cinq niveaux soit 24 000 états. Le HUI3 publié en 1995 au Canada retient huit dimensions (vue, ouïe,

élocution, mobilité, dextérité, état psychologique, cognition, douleur) avec chacune cinq à six niveaux soit 972 000 états.

- *L'European Quality of Life (EuroQol)*

L'EuroQol est un instrument dont le développement a été, dès ses débuts, mené simultanément dans plusieurs pays d'Europe. L'objectif était de pouvoir procéder aux comparaisons internationales de valeurs nationales obtenues sur des états de santé identiques. Il s'est d'abord appuyé sur un système de classification à 6 dimensions (mobilité, autonomie, activité principale, relations sociales, douleur, humeur) soit 216 états de santé. Plus récemment une seconde version a été publiée, l' **EQ-5D** qui repose sur 5 dimensions (mobilité, autonomie, activité courante, douleur/gêne, anxiété/dépression), chacune ayant 3 niveaux soit 243 états auxquels sont ajoutés l'état mort et l'état inconscience.

II.2.4. Méthodes de mesure des préférences en unité monétaire

Trois méthodes permettent d'évaluer un résultat de santé en terme monétaire⁷ : l'approche du capital humain, l'approche indirecte de la révélation des préférences et l'approche directe de la révélation des préférences ou évaluation contingente (EC) :

- **L'approche du capital humain** consiste à assimiler les dépenses de santé à un investissement permettant aux individus de mieux participer à la production de biens et de services dans la société. L'estimation monétaire des effets d'une intervention se fait à partir des impacts sur le marché du travail. Un exemple ancien concerne la vaccination contre la rubéole : les conséquences ont été définies par les coûts évités grâce au programme de vaccination. Les auteurs ont intégré dans le coût du programme de vaccination, en sus des coûts médicaux évités, ceux de la valeur de production perdue résultant d'une incapacité ou d'une mort prématurée. Cette diminution de production a été calculée à partir des revenus moyens sur la

durée de vie^{7, 23}. Cette technique qui ne prend pas en compte la qualité de vie est de moins en moins utilisée.

- **L'approche indirecte de la révélation des préférences**, consiste à observer les choix réels des individus face aux risques pris par rapport à la santé. Bien que reposant sur des arbitrages réels les résultats de ces études sont souvent peu généralisables, les choix faits n'étant pas toujours rationnels et les résultats pouvant être affectés par les imperfections du marché du travail ou des biais de perception en matière de risque et de sécurité au travail. Un exemple classiquement utilisé à titre didactique est celui proposé par Fisher et repris par Drummond^{7, 24} : soient 2 activités identiques A et B, les personnes qui travaillent dans A ont un risque de décès de plus par an pour 10 000 personnes mais elles gagnent 500 \$ de plus par an que les travailleurs de B. La valeur implicite de la vie humaine est alors de 5 millions \$ pour les travailleurs de B : chacun d'entre eux renonce à 500 \$ pour diminuer son risque de 1/10 000.
- **L'approche directe de la révélation des préférences ou évaluation contingente (EC)**, consiste à demander directement aux répondants, à partir de *scenarii* hypothétiques, la somme qu'ils seraient prêts à payer pour bénéficier de l'intervention proposée (Disposition à Payer ou DAP) ou la somme qu'ils seraient prêts à accepter en compensation d'une détérioration possible de leur état de santé (Disposition à Accepter ou DAA). Il faut citer deux variantes de cette méthode :
 - la «méthode des choix discrets» (ou «Analyse conjointe») : elle consiste à demander aux répondants de faire des choix discrets entre une série de caractéristiques propres à une technologie. En incluant le coût de la technologie dans la série de caractéristiques, on peut indirectement déterminer la DAP.

- la «méthode des enchères» (bidding game) : elle consiste en général à déterminer la disposition maximale d'une personne à payer pour avoir accès à une technologie donnée (ou le dédommagement minimal qu'elle accepterait en contrepartie si elle n'y avait pas accès). Cette approche est de loin la méthode de mesure des préférences en unité monétaire la plus utilisée.²⁵

Bien que les méthodes de mesure des préférences en unité monétaire permettent toutes trois une évaluation des préférences ou utilités, elles ne produisent pas d'indices ou de coefficients de pondération utilisables dans le calcul de QALY et le lien avec la qualité de vie est moins évident qu'avec les méthodes précédemment décrites. Seule l'évaluation contingente, via la DAP, permet d'attribuer une valeur à de la qualité de vie lorsque celle-ci est la conséquence étudiée.²⁶ Dans une perspective de prise de décision, l'attribution d'une valeur monétaire à un index de qualité de vie serait pourtant particulièrement intéressant.²⁷ Certains articles publiés relatent quelques travaux sur le sujet^{19, 27} : Blumenschein a étudié, dans une population d'asthmatiques, la relation qui existe entre la QVAS mesurée par des instruments génériques et spécifiques, les mesures directes de l'utilité (pari standard, arbitrage temporel et EVA) et la DAP.¹⁹ Cette étude a montré que la DAP était corrélée à la QVAS et produisait des résultats au moins aussi valides que le pari standard ou l'arbitrage temporel. Le coefficient de corrélation obtenu n'est cependant pas très élevé (0.25), ce qui peut, peut-être s'expliquer par la taille relativement faible de l'échantillon (n=69). De même, Lachaine a mis en évidence une corrélation entre DAP et QVAS avec là aussi un coefficient de corrélation relativement faible (0.11) en dépit d'un échantillon de sujets plus élevé (294).²⁷ La corrélation permet d'attribuer une valeur pécunière à un résultat de santé exprimé en qualité de vie et de comparer les coûts et les conséquences sur une base monétaire. L'interprétation de ces résultats reste cependant difficile et des recherches complémentaires doivent se poursuivre. En revanche, contrairement aux méthodes de mesure des préférences, précédemment citées au II.2.3, qui posent le problème de

l'agrégation des préférences individuelles en une préférence collective (du fait qu'aucune procédure ne permettant de la faire n'existe)⁹, les méthodes permettant d'attribuer une valeur monétaire au résultat d'une intervention de santé autorisent de procéder à l'agrégation des préférences individuelles. Elles peuvent donc s'intégrer dans des analyses coût-avantages.

III. Place de la DAP au sein de l'évaluation médico-économique

III.1. Définitions

III.1.1. Evaluation économique, Médico-économie et Pharmaco-économie

Une **évaluation économique** consiste en l'application de méthodes analytiques pour déterminer, mesurer, valoriser et comparer les coûts et les répercussions des solutions étudiées ; elle étudie la question de l'efficacité pratique afin d'aider les responsables dans leurs décisions relatives à la répartition des ressources.²

Lorsque l'évaluation économique est appliquée au domaine de la santé, on parle de **médico-économie**²⁸. Certains exemples sont classiquement utilisés à titre didactique :

- Un hôpital doit-il être agrandi ou faut-il en construire un autre ?
- Le dépistage du cancer du sein doit-il être systématique pour toutes les femmes de plus de 40 ans ?
- Doit-on centraliser l'activité de cancérologie ou au contraire faut-il traiter les patients cancéreux dans différentes structures réparties sur toute une région ?
- Faut-il augmenter le nombre de lits de soins intensifs et si oui de combien ?

Lorsque l'évaluation médico-économique concerne plus spécifiquement les stratégies thérapeutiques médicamenteuses, on parle de **pharmaco-économie**.

III.1.2. Aide à la décision

L'approche « d'aide à la décision » est souvent comparée à l'« approche explicative » utilisée en évaluation clinique.²⁸ Dans ce domaine, l'objectif est de comparer un produit A à un produit B sur la base du critère principal d'efficacité (efficacité théorique).²⁹ Cette démarche est dite explicative car elle permet de dire qui de A ou de B est le plus efficace. A la différence, en médico-économie ou en pharmaco-économie, le choix ne se fondera pas sur la base d'un seul critère mais sur la base d'un ensemble de critères comme l'efficacité, la tolérance, la qualité de vie, le coût, etc... Ces méthodes « multicritères » sont dites « d'aide à la décision » car elles permettent de répondre à la question « Quel est le produit que je dois choisir ? »³⁰.

III.1.3. Analyse financière et incidence budgétaire²

L'évaluation économique doit être distinguée de l'**analyse financière**. Cette analyse des incidences budgétaires fournit des renseignements complémentaires sur les dépenses et les questions de capacité financière.² L'objectif est de mesurer les dépenses totales (habituellement à court terme) afin de répondre à la question « Est-ce abordable ? » tandis que l'évaluation économique, habituellement à long terme a pour objectif d'évaluer le coût ajouté par unité d'avantage ou de résultat des différentes solutions de rechange afin de répondre à la question « s'agit-il du meilleur rapport qualité/prix ? ».

III.2. Différents types d'analyse pharmaco-économique

En médico ou pharmaco-économie, il est habituel de distinguer 5 types d'évaluation dont les définitions sont reprises dans les lignes directrices rédigées par l'Agence Canadienne des médicaments et des technologies de la santé au Canada.²

- **Analyse de minimisation des coûts (AMC)** : type d'évaluation économique dans le cadre de laquelle l'intervention et les solutions de rechange sont

considérées comme équivalentes quant aux facteurs pertinents servant à la prise de décisions (autre que le coût); on retient ensuite la solution la moins coûteuse.

- **Analyse coût-efficacité (ACE)** : type d'évaluation économique dans le cadre de laquelle on mesure les résultats en unités naturelles (santé), comme le nombre d'années de vie gagnées ou les manifestations cliniques évitées; on emploie aussi parfois ce terme pour désigner tous les types d'évaluation économique.
- **Analyse coût-utilité (ACU)** : type d'évaluation économique dans le cadre de laquelle les résultats sont mesurés en tant que préférences appliquées à la santé et souvent exprimées en années de vie pondérées par la qualité.
- **Analyse coût-avantages (ACA)** : type d'évaluation économique dans le cadre de laquelle on mesure les coûts et les résultats en termes nominaux. L'interprétation du principe de Pareto constitue la base opérationnelle de l'ACA, les bénéfices d'un programme étant évalués à l'aide d'un test de compensation et selon les principes de la DAP.⁷ La notion de « collectif » constitue le point central de l'ACA, ce qui revient à admettre que les consommateurs ne sont pas tous bénéficiaires et que certains peuvent y perdre et demander une compensation. L'ACA constitue ainsi le seul type d'évaluation économique qui s'intéresse directement à l'efficacité de la répartition des ressources entre différents secteurs.² Le recours à une ACA pour éclairer une prise de décisions dans le domaine de la santé est cependant peu fréquent du fait de difficultés méthodologiques (difficulté à convertir un résultat de santé en argent) et éthique (attribution d'une valeur pécuniaire à un résultat de santé).³¹ Les lignes directrices canadiennes proposent de réserver l'ACA à certaines situations notamment lorsque le

résultat d'une intervention est difficile à valoriser à l'aide des QALY (maladies de courte durée, caractère rassurant ou anxiété liés au traitement), à l'aide d'un résultat sur le plan de la santé (traitement plus court, moins fréquent, schéma posologique plus pratique) ou lorsque le résultat de l'intervention est un critère subjectif comme la satisfaction.³²

- **Analyse coût-conséquence (ACC)** : type d'évaluation économique dans le cadre de laquelle les coûts et les résultats sont présentés séparément de façon détaillée, sans les agréger ensuite (habituellement exprimés en un rapport coût-efficacité différentiel).

III.3. Utilisation de la DAP dans l'Analyse Coût-Avantages

La DAP qui est une méthode utilisée pour déterminer la somme d'argent maximale qu'une personne est disposée à payer pour un résultat ou un avantage particulier, est souvent utilisée dans le cadre d'une ACA pour quantifier le résultat en termes nominaux.² Encore appelée, approche directe de la révélation des préférences, elle représente avec l'approche dite du capital humain et l'approche indirecte de la révélation des préférences l'une des 3 méthodes qui permet d'évaluer un résultat de santé en terme monétaire (cf. II.2.4)⁷. La DAP est celle qui est le plus utilisée. Comme cela a été expliqué au point I, la mesure de la DAP peut être considérée comme une tentative pour remplacer un marché inexistant par un marché hypothétique. C'est l'agrégation des surplus des consommateurs, qui individuellement peuvent être grands ou petits, positifs ou négatifs qui doit permettre de mesurer la demande du consommateur en bien non marchand tel qu'un médicament. Par analogie avec la théorie du consommateur, la théorie du producteur permet de définir un coût de production et un surplus du producteur. Le « surplus social » est la valeur qui permet de mesurer les bénéfices globaux réalisés par l'ensemble des parties impliquées soit le surplus du consommateur et le surplus du producteur. Il correspond à l'**Avantage Net**, résultat recherché dans l'ACA. ¹ Utiliser la DAP dans le cadre d'une ACA n'est cependant

pas sans inconvénient car il faut être certain que les individus interrogés répondront à ce qu'on leur demande. En effet, si la DAP mesure les bénéfices intangibles attendus (**DAP restreinte**) comme par exemple, l'amélioration de l'état de santé plus précoce, le répondant peut prendre en compte, en sus, d'autres bénéfices (autres que des bénéfices de santé) comme par exemple le coût associé à l'absence au travail (**DAP globale**). Si ces bénéfices sont pris en compte par ailleurs, ils peuvent être comptés 2 fois et modifier ainsi les résultats de l'analyse.⁷

Mishan a montré que l'approche par le capital humain n'est pas cohérente avec l'économie du bien être car les conséquences de l'intervention se limitent aux effets sur la productivité du travail.³³ L'approche indirecte de révélation des préférences, en revanche, est compatible avec la théorie économique du bien être car elle est fondée sur des préférences individuelles basées sur l'arbitrage revenu/risque. Elle offre, en outre, l'avantage de se fonder sur les choix réels des consommateurs plus que sur des *scenarii* hypothétiques. Les valeurs estimées varient cependant beaucoup et l'on est toujours confronté au problème d'isoler les nombreux facteurs de confusion qui entrent dans la relation revenu/risque.⁷

Ainsi, même si la DAP reste la méthode de référence de l'ACA, les difficultés liées notamment à la compréhension du *scenario* hypothétique proposé sont source de biais et limitent le développement des ACA. Dans le contexte d'aide à la prise de décision collective, du fait de son ancrage dans la théorie économique du bien être, l'ACA a une portée plus large que l'ACE et l'ACU puisqu'elle peut être utilisée pour l'allocation des ressources soit à l'intérieur d'un secteur de l'économie soit entre différents secteurs.^{7,34} Des travaux d'ordre méthodologique sont encore nécessaires notamment en ce qui concerne le biais hypothétique de la DAP afin d'améliorer la crédibilité de l'ACA.

IV. Développement d'un instrument de mesure (questionnaire) de la DAP

Tout comme il existe différentes méthodes de mesure de la qualité de vie et des préférences, il existe différents types d'instruments qui sont des questionnaires remplis par le patient seul (auto-administré) ou à l'aide d'un tiers (médecin, infirmière, parent, interviewer...). La littérature concernant la mise au point de ces questionnaires est surtout orientée sur les instruments de mesure de la QVAS spécifiques. Celle concernant la mise au point et la validation de questionnaires utilisés dans l'évaluation contingente est nettement moins prolifique et un travail de synthèse s'impose. Certaines caractéristiques sont néanmoins communes au développement d'un instrument quelle que soit la méthode de mesure utilisée.

IV.1. Mise au point et validation d'un instrument de mesure de la qualité de vie

La mise au point d'un questionnaire est un long travail de recherche qui nécessite des compétences pluridisciplinaires (médecins, psychologues, statisticiens,...).¹⁵ En matière de qualité de vie, ce travail est aujourd'hui bien codifié^{35, 36} : le choix du type de questionnaire (auto-administré ou non), le choix des domaines à étudier et des questions pour chaque domaine ainsi que le nombre de questions dépendent des objectifs du questionnaire. Après avoir généré les questions à intégrer dans le questionnaire et réduit leur nombre en éliminant les questions redondantes ou peu sensibles, les questionnaires font l'objet d'une validation psychométrique qui vérifie leur fiabilité et leur validité. Leur reproductibilité dans le temps et leur sensibilité aux changements sont également vérifiées.³⁶ Enfin la transposition d'une langue à l'autre d'un questionnaire nécessite une nouvelle validation.⁹

Les principales étapes de l'élaboration d'un questionnaire de qualité de vie sont résumées dans le tableau I.

En dépit de l'existence d'une méthode d'élaboration d'un outil de mesure de la qualité de vie bien définie, Gill et ses collaborateurs ont montré, dans une revue de la littérature, que la majorité des travaux présentent des défauts méthodologiques importants.³⁷

Tableau 1 : Principales étapes de l'élaboration d'un questionnaire de qualité de vie d'après C. Baudouin et coll. ¹⁶

Etapes		Définition et Synonymes
Elaboration des questions (item generation)	=	Première étape correspondant à l'élaboration d'une liste de questions à partir de discussion avec des experts de la pathologie étudiée et d'entretiens (interviews) avec des patients. L'utilisation des questions auprès d'autres patients et des analyses statistiques permettent de ne conserver que les questions les plus pertinentes dans la population cible (item réduction).
Validation Psychométrique (psychometric validation)	=	Seconde étape de la mise au point du questionnaire. Elle inclut des tests de mesure de la fiabilité (reliability), de la validité (validity) et de la sensibilité (responsiveness over time or sensitivity) du questionnaire.
Fiabilité (reliability)	=	Capacité de l'instrument à donner des résultats comparables dans des situations comparables. Elle est évaluée en testant la cohérence interne (internal consistency reliability) et la reproductibilité (reproducibility) du questionnaire.
Reproductibilité (reproducibility)	=	Capacité du questionnaire à produire un résultat identique lorsqu'il est administré à plusieurs reprises à une population stable. Pour les questionnaires auto-administrés, la reproductibilité est généralement évaluée en faisant remplir le questionnaire à des patients jugés cliniquement stables 2 fois à au moins 15 jours d'intervalle (test/re-test reproducibility).
Validité (validity)	=	Un dispositif de mesure est valide quand il mesure bien ce qu'il est sensé mesurer, et ne mesure pas ce qu'il n'est pas sensé mesurer. La validité est vérifiée notamment en analysant la validité clinique (clinical validity) et la validité courante (concurrent validity) du questionnaire qui comparent les résultats obtenus, respectivement, à la sévérité des signes cliniques et aux résultats obtenus avec un questionnaire connu, validé.
Sensibilité (sensitivity ou responsiveness)	=	Capacité du questionnaire à répondre aux changements de la qualité de vie dans le temps.

Les termes les plus utilisés sont expliqués et leur équivalent en anglais présenté entre parenthèse.

IV.2. Mise au point et validation d'un instrument de mesure de la DAP

L'évaluation des préférences des patients fait appel à des méthodes qui reposent sur l'interrogatoire des patients eux-mêmes ou sur l'interrogatoire de personnes à qui l'on demande d'imaginer qu'ils sont les patients concernés par le sujet étudié. La variabilité individuelle est évidente ce qui nécessite d'utiliser des outils (questionnaires) les plus standardisés possibles. Leur élaboration ne peut se faire sans avoir au préalable procéder à une revue exhaustive de la littérature et sans soumettre ensuite le questionnaire à l'avis d'experts.

La structure des questionnaires est standardisée. La partie centrale est constituée par le marché contingent qui se compose d'une description du bien à évaluer, du *scenario* et d'une procédure de révélation de la valeur de la DAP, éléments exposés ci-après. D'autres questions portent sur les caractéristiques de la personne interrogée. Le choix de ces variables exploratoires a pour objectif d'expliquer les éventuelles variations de DAP obtenues entre individus.

IV.2.1. Description du bien ou service à évaluer

Cet élément est particulièrement utile lorsque le répondant ne connaît pas la pathologie concernée par l'étude. Une fiche décrivant la maladie et ses conséquences est remise au répondant. Cette fiche joue un rôle capital car c'est sur la base de ces informations que le répondant fondera son jugement.

IV.2.2. Scenario

Il consiste en la description d'une situation hypothétique destinée à mettre la personne interrogée en position d'accepter, de refuser ou de donner une valeur au marché proposé. Il peut être bref ou au contraire très détaillé.¹⁰ Dans la littérature médicale les *scenarii* se déclinent généralement selon deux modalités :

- La perspective « *ex-post* » (au point de consommation ou « user based »). Les répondants sont les malades (ou supposent qu'ils sont malades) et ils sont

interrogés sur un *scenario* d'intervention ou un traitement médicamenteux dont le résultat sur la santé est incertain. On évalue alors leur disposition à payer en attribuant des probabilités de succès ou d'échec à l'intervention en question.

- La perspective « ex ante » (actuarielle ou « insurance based » encore appelée valeur d'option). Les répondants sont des individus non atteints par la pathologie étudiée. On introduit la probabilité d'être atteint par la maladie en sus de la probabilité de succès ou d'échec de l'intervention en question.³⁸ Les questions posées relèvent généralement d'un contexte d'assurance. Par exemple : « Combien êtes-vous prêts à payer pour inclure ce médicament dans votre assurance ? »

En théorie, le fait que la DAP soit mesurée selon une perspective ou l'autre, ne change pas la nature des conclusions de l'étude, le critère essentiel étant la clarté du *scenario*. L'estimation de la DAP est toutefois plus élevée dans la perspective « ex ante » puisque les personnes interrogées incluent dans leur appréciation de l'accès à une intervention, leur aversion pour le risque.^{7, 39} Une des principales difficultés des études d'évaluation contingente est cependant de rendre le *scenario* réaliste pour la personne interrogée, ce qui amène certains auteurs à privilégier la perspective *ex ante*. Sur un plan pratique, celle-ci est moins contraignante car les répondants ne sont pas nécessairement malades. L'étude peut donc se faire sous la forme d'un sondage ou d'un référendum. En revanche, les *scenarii* doivent être extrêmement précis en ce sens qu'il faut donner au répondant le risque de la maladie (probabilité de survenue) et la lui décrire, ce qui est à l'origine du biais hypothétique.

I V.2.3. Procédure de révélation de la valeur de la DAP

Les questions destinées à estimer la DAP peuvent être formulées de différentes manières. On parle de « format de questions ».

Les **questions ouvertes** sont du type : « Quel montant maximum êtes-vous prêts à payer pour avoir accès à telle intervention ou pour avoir tel bien ? ». Cette méthode est la plus simple. Elle permet d'obtenir la DAP maximale mais elle est souvent assortie d'un taux élevé de non-réponses et de valeurs aberrantes. Par ailleurs, dans un contexte de système public de santé, les utilisateurs sont peu au courant du coût réel des interventions et peuvent confondre la valeur d'une intervention et son coût d'où une sous-estimation possible de la véritable DAP.⁴⁰

Les **questions fermées** peuvent être formulées sous le type référendaire ou peuvent prendre la forme d'un algorithme :

La formulation référendaire (ou binaire) à savoir, « Êtes-vous prêts à payer tel montant pour avoir accès à cette intervention ? oui ou non » est facile à utiliser mais elle présente deux inconvénients. Tout d'abord, le montant proposé peut servir de point d'ancrage et il est donc nécessaire de calibrer les montants proposés dans la question et deuxièmement, l'information recueillie étant moins précise (oui ou non), il est nécessaire de disposer d'un plus grand nombre d'observations.

Sous la forme d'un algorithme (bidding game), un montant de départ est assigné à chaque répondant qui doit dire s'il est prêt ou non à payer ce montant pour le bien ou service en question. Dans l'affirmative, le jeu continue en augmentant le montant. Dans la négative, le montant est diminué jusqu'au consentement à payer maximal. Le principal inconvénient de cette méthode est que le premier montant proposé sert souvent de référence au répondant (biais de point de départ).

Dans les deux cas, il est nécessaire de proposer plusieurs annonces pour approcher la DAP maximale.

Enfin, il faut citer une autre procédure de révélation de la DAP : la **carte de paiement**. Il s'agit d'un support visuel constitué d'une liste de montants allant de zéro à un maximum fixé de manière à couvrir l'échelle attendue des paiements. Les répondants indiquent la

somme qui leur convient le mieux. L'étendue et la structure de la carte de paiement peuvent influencer le choix des répondants.

Quel que soit le format des questions utilisé, des biais de mesure sont toujours possible, du fait des montants proposés (questions fermées) ou parce que la DAP est contrainte par la capacité à payer des individus.⁷

L'élaboration d'un questionnaire contingent nécessite de nombreux choix méthodologiques rendus malaisés par l'absence d'une option clairement supérieure à une autre. La solution retenue est souvent un compromis entre les avantages et les inconvénients des différentes approches qui peuvent varier selon le projet et la population étudiée.

I V.2.4. Choix des variables exploratoires

Le choix des variables exploratoires est un temps capital dans l'élaboration d'un questionnaire de DAP. La présence d'une variable qui serait déterminante pour la DAP peut être un signe de validité interne de l'étude (cf III.5.2) mais peut aussi être le signe de la présence d'un biais. On distingue deux catégories de variables exploratoires :

- Les variables qui ont pour objet de déterminer les caractéristiques socio-démographiques des personnes interrogées. Certaines sont généralement présentes dans toutes les études de façon systématique : âge, sexe, niveau d'éducation, revenu.

D'autres sont présentes si l'on juge qu'elles peuvent avoir un impact sur la DAP : statut marital, nombre d'enfants, fratrie...

- Les variables spécifiques de l'EC envisagée. Leur détermination nécessite de bien connaître le sujet à l'étude. Elles sont choisies à la suite d'une revue de la littérature la plus exhaustive possible. A titre d'exemple, dans une étude visant à déterminer l'intérêt d'une prise en charge de l'asthme par des

pharmaciens, des variables telles que l'ancienneté de l'asthme et sa sévérité (faible, modérée ou sévère) sont indispensables car ces caractéristiques peuvent tout à fait expliquer les variations de DAP obtenues.⁴¹

En pratique, après avoir déterminé quelles sont les variables qui ont une influence sur la DAP, on procède généralement à l'ajustement de la DAP sur ces variables, et éventuellement sur d'autres, déterminants potentiels de la DAP. On met ainsi au point un modèle qui est prédictif de la DAP. Par ailleurs, lorsque l'EC comporte une comparaison entre 2 ou plusieurs groupes ces variables peuvent servir de variables d'ajustement afin de contrôler les différences qui existent entre les groupes.

Bien que recommandés par les directives du NOAA panel,^{j42} ces tests d'ajustement ne sont pas encore systématiques.

V. Critères de jugement de la détermination hypothétique de la DAP.

La standardisation des questionnaires utilisés dans l'évaluation contingente est indispensable afin de limiter la variabilité observée dans les réponses qui pose un problème de validité discriminante des questionnaires. Par ailleurs, les choix réalisés en matière de méthodologie de recueil des données influencent les résultats obtenus et posent également des problèmes de fiabilité et de validité. A notre connaissance, il n'existe pas à ce jour de revue de la littérature synthétique qui présente clairement les différents biais liés à l'EC et qui puisse servir de guide à la lecture critique d'articles. Il nous a donc semblé intéressant de présenter la revue de la littérature que nous avons effectuée sur ce point précis sous la

^j Groupe d'experts mandaté par la *National Oceanic and Atmospheric Administration* qui avait pour mission de se prononcer sur la validité de la DAP.

forme d'un article que nous soumettons pour publication dans une revue française. Notre objectif est que ce travail puisse être utile à la fois à la conception des futures études utilisant la DAP mais aussi à la lecture critique des articles traitant de ce sujet.

EVALUER LES PREFERENCES DES PATIENTS : CRITÈRES DE JUGEMENT DE LA
DÉTERMINATION HYPOTHÉTIQUE DE LA DISPOSITION À PAYER.

Delphine Gueylard Chenevier, PharmD^{1,2} et Jacques LeLorier, MD, PhD, FRCPC²

¹ Département des Sciences Biomédicales, Université de Montréal, Montréal, Canada

² Centre de recherche en Pharmaco-économie et en Pharmaco-épidémiologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal - Hôtel Dieu, Montréal, Canada

Auteur en charge de la correspondance :

Dr. Delphine Gueylard Chenevier

Centre Hospitalier de Cognac

Boulevard Montesquieu

BP 15

16 108 Cognac cedex

Téléphone: (33) 5 45 36 75 83

fax: (33) 5 45 36 76 36

E-mail: 

Delphine Gueylard Chenevier effectue un PhD à l'Université de Montréal. Elle a obtenu pour ce travail une bourse de recherche du « Fonds de Recherche en Santé du Québec ».

I. Introduction

L'évaluation contingente (EC), ou détermination hypothétique de la disposition à payer (DAP), permet d'estimer la valeur accordée à un bien ou un service dans un domaine dans lequel l'on ne dispose pas de marché pour révéler ses préférences. C'est une méthode d'enquête qui consiste à créer un marché fictif ou contingent c'est-à-dire à élaborer un *scenario* dans lequel on propose à la personne interrogée d'acquérir le bien ou le service que l'on souhaite évaluer. Le montant que cette personne est prête à payer pour l'obtenir - sa disposition à payer (DAP) - reflète la valeur qu'elle attribue à ce bien ou service.

La DAP, qui trouve ses fondements dans la théorie économique du bien être, permet d'évaluer la demande des consommateurs. A l'origine développée dans le domaine de l'environnement, la détermination hypothétique de la DAP est particulièrement intéressante dans le domaine de la santé dans lequel les biens et les services sont pour leur grande majorité non marchands. En Médico-économie, la DAP est utilisée comme méthode d'évaluation des préférences et peut s'intégrer dans les études coût-avantage.^k Son utilisation en tant qu'outil d'aide à la décision n'est cependant pas recommandée en première intention ni par l'Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de la Santé² ni par le Collège des Economistes de la Santé Français.⁹ Cette décision s'explique par le manque de crédibilité qui lui est bien souvent accordé, crédibilité inhérente à des difficultés méthodologiques tant dans sa mise en œuvre que dans sa validation.

Quoi qu'il en soit, en s'adressant directement aux patients, l'EC permet de prendre en compte ses préférences et ses demandes dans une période dans laquelle le législateur accorde aux patients un véritable droit à l'information et à la participation aux décisions qui concernent sa santé.⁵ Cet intérêt se traduit par un nombre croissant de publications dans des revues internationales (11 entre 1985 et 1990, 32 de 1991 à 1996 et 68 de 1997 à 2002¹⁰). Dans ce contexte, il nous est paru intéressant d'éclairer le lecteur non averti sur les difficultés méthodologiques liées à l'évaluation contingente et de proposer une synthèse des méthodes de validation existantes qui pourrait constituer un outil utile à la conception d'une EC.

Après un rappel concernant l'origine et le développement de l'EC, nous passerons en revue les critères de jugement d'une EC puis nous présenterons les différents biais rencontrés dans les études de DAP. Enfin, le principal inconvénient de l'EC étant lié au contexte hypothétique de la DAP, le biais hypothétique sera particulièrement détaillé. Nous expliciterons ses conséquences et présenterons les méthodes qui permettent non seulement d'estimer son ampleur mais aussi éventuellement de le corriger.

II. Origine et développement de l'évaluation contingente

Développée au début des années 1960, la DAP a été utilisée dans de nombreux domaines comme ceux de l'environnement, de la sécurité routière ou de la sécurité au travail.⁴³ Au départ très controversée, cette méthode a gagné en crédibilité grâce à son adoption par le CERCLA¹ et, suite à la marée noire provoquée par l'Exxon Valdez en 1989, la constitution du NOAA panel^m qui a conclu que l'EC donnait une estimation suffisamment fiable des dommages causés à l'environnement pour servir de base aux organes administratifs et judiciaires.⁴² Sa diffusion a été plus lente en Europe. En France, par exemple, ce n'est qu'au milieu des années 1990 que le gouvernement, par le soutien de projets de recherche, a montré un intérêt pour l'évaluation monétaire des biens environnementaux.

Dans le domaine de la santé, à l'exception de Jan Acton en 1973, la DAP est peu utilisée jusqu'au milieu des années 1980.⁴⁴ La majorité des études (80%) provient des pays anglo-saxons et scandinaves.⁴⁵ Entre 1984 et 1996, Diener et ses collaborateurs²⁵ dénombrent un peu plus d'une cinquantaine de publications médicales qui traitent de sujets

^k En France, il est habituel d'utiliser le terme « étude coût-bénéfice » de la traduction anglaise « cost benefit analysis »

¹ *Comprehensive environmental Response, Compensation and Liability Act* plus connu sous le nom de *Superfund law*, le CERCLA prévoit que les responsables de dommages à l'environnement indemnisent la collectivité. Cette loi est la première à reconnaître l'évaluation contingente comme méthode de calcul des dommages.

^m Groupe d'experts mandaté par la *National Oceanic and Atmospheric Administration* qui avait pour mission de se prononcer sur la validité de la DAP.

très diversifiés comme la fécondation *in vitro*, les soins dispensés aux personnes âgées, le traitement de l'arthrite ou la prévention des maladies cardiovasculaires.⁴⁶⁻⁴⁹ Depuis, le nombre de ces évaluations ne cesse d'augmenter mais parmi l'ensemble des évaluations économiques, leur proportion reste faible dans un domaine largement dominé par les études coût-efficacité et coût-utilité. Sur la période 1991-1997, Olsen et Smith ont recensé 1863 études de coût-efficacité et 624 de coût-utilité contre 71 applications de l'évaluation contingente.⁴⁵ Il faut noter que la littérature est beaucoup plus abondante sur le plan méthodologique puisque l'on dénombre environ 150 articles traitant de ces questions pour une cinquantaine d'applications.²⁵ Ceci est le reflet des difficultés rencontrées, difficultés qui constituent probablement un frein à l'utilisation de la DAP en pharmaco-économie.

III. Critères de jugement de l'évaluation contingente

Plusieurs critères permettent d'évaluer la performance de l'instrument de mesure de la DAP. Brazier et ses collaborateurs¹⁸ ont décrit l'acceptabilité, l'applicabilité, la reproductibilité et la validité, critères auxquels Ryan et ses collaborateurs⁵⁰ ont ajouté la logique interne des réponses. Il faut également rajouter, l'absence d'erreur systématique ou de biais.

Lorsqu'une EC a satisfait au test de logique interne et que ses résultats sont reproductibles, on dit qu'elle est fiable.

III.1. Acceptabilité

Une évaluation acceptable montre généralement que les questions posées sont plausibles. Elles ne suscitent ni réactions négatives ni réponses complexes. Ce critère est évalué par le taux de participation et le taux de réponses aux questions. La DAP est généralement bien acceptée par les répondants. Le taux de réponses varie cependant en fonction du mode d'enquête et de la technique de révélation de la valeur. Les enquêtes menées en face à face obtiennent souvent un taux de réponses plus élevé que les envois par

poste. De même, les cartes de paiement et les questions fermées suscitent moins de non-réponses et de réponses de protestationⁿ que les questions ouvertes.⁵⁰

III.2. Applicabilité

Une évaluation applicable est une évaluation utilisable en pratique : sa mise en œuvre ne doit donc pas être trop complexe, trop coûteuse, ni trop consommatrice de temps. Il n'existe pas à notre connaissance d'éléments permettant de juger de l'applicabilité ou non de l'évaluation. Le fait même qu'une évaluation soit menée à son terme et que le nombre de répondants prévus soit effectivement inclus dans la limite du budget autorisé nous paraît constituer un élément pertinent de jugement de l'applicabilité d'une évaluation. Le nombre élevé d'EC publiées montre clairement l'applicabilité de cette méthodologie.

III.3. Reproductibilité

Une évaluation est qualifiée de reproductible lorsque, réalisée à plusieurs reprises sur une population stable, les résultats retrouvés sont identiques. Ce critère s'évalue en proposant par exemple deux fois le même questionnaire au même répondant à quelques semaines d'intervalle (test-retest). A notre connaissance, dans le domaine de la santé, il n'existe que peu d'EC qui ont fait l'objet d'un test de reproductibilité. En 1999, dans une revue de la littérature, Klose en a répertorié 4⁵². Depuis nous en avons retrouvé 2 dont celle de Shiell et Hawe⁵³. La reproductibilité s'évalue en mesurant le coefficient de corrélation entre les 2 DAP obtenues à plusieurs jours d'intervalle. Ce coefficient varie en fonction du délai qui sépare les deux interrogatoires : Thompson et ses collègues ont trouvé un coefficient de 0.25 dans une population de patients atteints d'arthrite qui avaient été ré-interrogés au bout d'un an⁴⁸. En revanche, chez des patients atteints de tuberculose, avec un délai de 4 semaines entre 2 interrogatoires, O'Brien et ses collègues ont trouvé un coefficient de corrélation de 0.66⁵⁴. De même, O'Connor et ses collègues ont trouvé, pour

ⁿ Les réponses de protestations surviennent quand les répondants souhaitent montrer leur désaccord avec ce type d'étude. Elles se traduisent par un taux élevé de DAP égales à zéro ou au contraire de DAP très élevées 51. Johannesson M, Jonsson B. Economic evaluation in health care: is there a role for cost-benefit analysis? Health Policy 1991;17(1):1-23..

un délai de 2 semaines, un coefficient de 0.80 dans une population d'infirmières interrogées sur l'intérêt de la vaccination contre l'hépatite B.⁵⁵ Shiell a retrouvé un coefficient de corrélation de 0.50 qu'il qualifie d'acceptable pour 2 interrogatoires distants de 5 semaines. Il a toutefois démontré que les DAP moyennes obtenues aux deux périodes étaient différentes, probablement du fait que l'information des sujets étaient différente.⁵³ Ainsi, l'EC n'apparaît pas encore comme étant une méthode parfaitement reproductible.⁵²

III.4. Logique interne

La logique interne d'une évaluation est attestée si les individus interrogés répondent de façon logique aux différentes questions posées. Plusieurs tests permettent de juger de la logique interne d'une étude.

- L'inclusion d'une option dominante est relativement simple de mise en œuvre : ce test consiste à proposer aux répondants un état de santé (bénéfice) clairement supérieur à l'autre. Le résultat obtenu avec cette option doit être logiquement supérieur à l'alternative qui présente un bénéfice inférieur.
- Il est également possible de tester la stabilité des résultats en faisant apparaître deux fois la même question.
- Enfin, la « transitivité des préférences » constitue également un test de logique interne : dans ce cas, on vérifie que si l'option A est préférée à l'option B elle-même préférée à l'option C, l'option A doit également être préférée à l'option C.

Il n'existe là aussi que peu d'études testant la logique interne d'une EC. Certaines montrent l'absence de logique interne, le montant de la DAP étant plus faible pour le traitement préféré.^{40, 56} Ceci peut s'expliquer par le fait que certains répondants donnent comme DAP le coût présumé d'une intervention ou d'un traitement au lieu d'exprimer leur préférence.⁵⁷ La compréhension de l'EC et donc du *scenario* hypothétique semble donc avoir un impact majeur sur la logique interne de l'évaluation.

III.5. Validité

Une mesure est dite valide lorsque la part du biais (l'erreur systématique de mesure) est faible.⁹ Dans l'absolu, pour juger de la validité d'un instrument de mesure, il faudrait comparer les valeurs qu'il produit à la réalité. Dans le domaine de la santé, il n'est pas possible d'observer directement les préférences des individus dans la mesure où le choix d'une stratégie thérapeutique n'est pas réalisé par le patient lui-même mais par un prescripteur. La validité d'une EC va donc reposer sur plusieurs tests dont la combinaison permettra d'estimer la validité. Les travaux de synthèse concernant la validité des EC sont encore peu nombreux.⁵²⁻⁵⁸ La littérature fait état de deux types de validité : la validité de contenu et la validité de construction.⁵⁹

III.5.1 Validité de contenu

Examiner la validité de contenu d'une EC équivaut à porter un jugement sur la pertinence des options méthodologiques retenues par rapport au bien ou au service que l'on souhaite valoriser. Il s'agit de se demander si les informations fournies sont pertinentes, le *scenario* présenté plausible, les questions compréhensibles et sans ambiguïté, le format de paiement choisi approprié.⁵⁹ Il n'existe évidemment pas de test permettant d'évaluer cette validité mais cette approche qualitative permet de juger de la pertinence des choix pendant la phase d'élaboration du questionnaire.

III.5.2 Validité de construction

Elle porte sur la cohérence des résultats obtenus par rapport aux résultats attendus. Deux types de tests permettent de l'estimer : l'étude de la convergence et l'étude de la validité interne.

- L'étude de la convergence consiste à comparer les résultats obtenus par l'EC à ceux obtenus dans d'autres études : études similaires (méta-analyse),⁶⁰ études à méthodologies différentes (pari standard^o, analyse conjointe^p...),⁶¹ valeurs obtenues

^o Pari standard – technique utilisée pour évaluer la préférence d'une personne quant aux résultats ou aux états de santé donnant lieu à des différences dans la durée de la vie ou sa qualité.

sur des marchés simulés⁶² et éventuellement sur des marchés réels. Les corrélations obtenues entre DAP simulées (ou réelles) et DAP hypothétiques sont généralement bonnes, les DAP hypothétiques étant cependant un peu supérieures. En revanche, l'analyse conjointe et les méthodes de préférences révélées produisent des valeurs généralement plus élevées que la DAP.⁵⁸ L'intensité de l'association entre les résultats valide les différents instruments. L'inconvénient de cette approche est que les résultats convergents de deux études peuvent toutefois résulter de deux études non valides.

- L'étude de la validité interne consiste à vérifier que les résultats obtenus sont conformes aux axiomes de la théorie sur laquelle la méthode est fondée. Il convient donc de s'assurer que la DAP est fonction du revenu des répondants⁵² et que sur le mode référendaire, lorsque le montant proposé augmente, le nombre de personnes acceptant de la payer diminue.⁵⁹ Par ailleurs, la DAP est sensée varier avec l'intensité de l'avantage proposé (test of scope). Ces caractéristiques ne sont cependant pas toujours retrouvées de façon constante.⁵² Notons également que, bien que recommandés par les directives du NOAA panel,⁴² ces tests ne sont pas encore systématiques.

III.6. Biais

Un biais constitue une erreur systématique qui affecte toutes les observations c'est-à-dire tous les individus répondant au questionnaire, de façon identique (direction connue) mais dont l'ampleur varie avec le nombre de mesures.⁹ Dans le contexte de l'évaluation contingente, le mot biais est souvent utilisé au sens large pour désigner à la fois les erreurs systématiques de mesures définies ci-dessus et les processus qui conduisent à des résultats

2. Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada [3e édition]. Ottawa : Agence Canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2006. In.

^P Analyse conjointe – ou méthode des choix discrets – technique de valorisation des avantages des technologies de la santé qui consiste à demander aux répondants de faire des choix discrets entre une série de caractéristiques propres à une technologie. En incluant le coût de la technologie dans la série de caractéristiques, on peut indirectement déterminer la DAP.2. Ibid. In.

⁹ Quand le nombre de mesures augmente, la moyenne des DAP doit se rapprocher de la réalité.

biaisés.^{52r} A titre d'exemple, on parle de biais de l'interviewer quand les résultats obtenus diffèrent d'un interviewer à l'autre. L'un d'eux peut interroger des personnes qui donneront des DAP identiques aux DAP réelles, un autre peut paraître enthousiaste et inciter les répondants à donner des DAP plus élevées et un troisième au contraire très prudent dans son discours peut faire en sorte que les personnes interrogées donnent des valeurs de DAP basses. Les résultats obtenus sont entachés d'une erreur qui n'est pas systématique et qui ne varie pas dans le même sens. Le terme «biais» de l'interviewer est donc impropre.

Une classification, basée sur la source des biais potentiels de mesure de la DAP a été proposée par Mitchell et Carson en 1989.⁶³ En dehors du biais lié à la conception de l'échantillon^s et du biais statistique^t, les deux biais principaux sont les biais liés à l'instrument de mesure et le biais hypothétique.

III.6.1. Biais liés à la conception de l'instrument de mesure (Questionnaire)

III.6.1.1. Incitation à donner de mauvaises réponses

III.6.1.1.1. Biais stratégique

Ce biais apparaît lorsque le répondant a le sentiment qu'il n'est pas dans son intérêt de donner une valeur qui représente la valeur réelle du bien en question. Si le répondant pense que la mise sur le marché ou la mise à disposition du bien dépend de son évaluation mais que son prix sera indépendant de sa réponse, il aura tendance à exagérer sa DAP. En revanche, s'il pense que le prix du bien dépendra de la valeur qu'il va lui attribuer et que cela n'a pas de rapport avec sa disponibilité, il aura tendance à diminuer la valeur de sa DAP. Une autre forme du biais stratégique est le biais de l'offre protestataire. Le répondant donne des valeurs aberrantes, très élevées ou égales à 0, afin de protester contre cette investigation ou parce qu'il pense que le bien ou le service proposé devrait être pris en

^r Le terme "biais" sera utilisé ici au sens large.

^s Ce biais apparaît lorsque la population sur laquelle porte l'étude n'est pas représentative de la population qui pourra bénéficier du bien ou du service ou lorsque l'échantillon n'a pas été constitué de façon aléatoire.

charge par l'état. Bien que le biais stratégique apparaisse de façon intuitive comme étant évident, il n'a pas été mis en évidence de façon claire.⁶⁴

III.6.1.1.2. Biais d'observance

Aussi connu sous le nom de « biais de l'interviewer », ce biais résulte du fait que le répondant surestime ou sous estime la valeur de sa DAP afin de plaire à l'interviewer. On parle aussi du « biais de sponsor » lorsque le répondant modifie sa réponse afin de plaire au sponsor connu ou présumé de l'étude.

III.6.1.2. *Incitation implicite des valeurs*

Ce biais existe lorsque l'information contenue dans le questionnaire sous-entend une certaine valeur pour le bien. On parle, par exemple, de « biais de point de départ » ou de « biais de rang ». Le « biais de point de départ » se retrouve dans les questionnaires avec système d'enchères (« bidding game ») dans lesquels la première offre peut influencer la réponse du répondant. Le « biais de rang » est similaire à ceci prêt que ce sont les différentes valeurs proposées dans le questionnaire qui orientent le répondant dans sa réponse. Le système par « carte de paiement » qui présente par écrit différentes offres au répondant en sont un bel exemple. Dans les questionnaires qui comportent plus d'une évaluation, la réponse à la première question peut entraîner un biais dans la réponse à la deuxième question. Enfin un biais dit « biais d'importance », peut également apparaître lorsque le *scenario* présenté dans le questionnaire ou d'autres questions sous-entendent l'importance du bien à évaluer.

III.6.1.3. *Mauvaise compréhension du scenario*

Ce biais apparaît lorsque les questions ne sont pas suffisamment claires et précises ou lorsque le répondant ne comprend pas les questions posées. Le répondant peut, par

⁶⁴ Un biais statistique peut apparaître lorsque les méthodes ou tests employés ne répondent pas aux conditions d'application nécessaires.

exemple, exprimer davantage une attitude ou une croyance face au bien ou au service en question, plutôt que l'évaluation monétaire de ce bien ou service s'il comprend la question de façon symbolique. Le répondant peut aussi percevoir le bien ou service comme une bonne cause et utiliser la possibilité de donner sa DAP comme une bonne action. Il peut également se méprendre sur la qualité ou la quantité du bien en question.

III.6.4. Biais hypothétique

La détermination de la DAP implique que l'on demande au répondant le montant qu'il serait prêt à payer pour obtenir l'avantage proposé. Cette question se fait dans un contexte hypothétique au moyen d'un *scenario*, le répondant n'ayant pas besoin de déboursier le montant annoncé. De ce fait, la valeur révélée peut être différente de celle que le répondant paierait dans des conditions réelles. Cette différence est due à ce que l'on appelle le biais hypothétique. Autrement dit, le « biais hypothétique » est un terme utilisé dans la littérature consacrée aux EC pour désigner la différence qui existe entre les réponses obtenues dans des conditions réelles et celles obtenues dans des conditions hypothétiques.

IV. Conséquences du biais hypothétique

Les auteurs s'accordent à dire que les montants de DAP obtenus dans des conditions hypothétiques sont supérieurs à ceux obtenus dans des conditions réelles notamment lorsque les questions posées le sont sous forme dichotomique.⁴¹ Ceci, est pourtant à nuancer pour deux raisons. Premièrement, ces résultats proviennent pour la plupart d'études expérimentales visant à comparer deux groupes de répondants, le premier dit « hypothétique » auquel on a posé une question de DAP dans un contexte hypothétique usuel et le second dit « réel », à qui l'on a réellement proposé d'acheter le bien. Deuxièmement, la magnitude du biais varie en fonction du type de question posée et des études publiées :

Question dichotomique.

Les questions de détermination de la DAP posées qui utilisent généralement l'approche dite de « choix dichotomique » consistent à proposer une valeur au répondant qui l'accepte ou la refuse.⁶⁵⁻⁷⁰ Ces études ont conclu à la présence d'un biais hypothétique bien que les résultats ne soient pas toujours significatifs.

Question ouverte.

Bothello et Pinto ont mené une étude expérimentale avec des questions ouvertes dans deux groupes, hypothétique et réel, afin de déterminer la DAP des répondants pour la réalisation d'un prospectus d'information sur les loutres de la rivière Neiva. Malgré le faible nombre de répondants (22 au total), ils ont mis en évidence la présence d'un biais hypothétique.⁷¹ Cependant, Johannesson et ses collaborateurs, dans une étude expérimentale utilisant des questions ouvertes n'ont pas mis en évidence de biais hypothétique.⁷² Cette étude a toutefois fait l'objet d'une controverse dans la mesure où, dans le groupe réel, la « vente » utilisait un système d'enchères.⁷³

Enchères.

Quelques études utilisant des questionnaires avec système d'enchères ont été réalisées.^{72, 74, 75} Loomis et Blumenschein ont trouvé des différences entre les DAP réelles et hypothétiques tandis que le Johannesson n'a pas mis en évidence de différence.

V. Méthodes d'estimation et de correction du biais hypothétique

La détermination de l'ampleur de l'effet du biais hypothétique n'est pas simple et est la source de controverse entre différents chercheurs depuis de nombreuses années.⁴¹ La littérature sur ce sujet provient en grande majorité du domaine de l'environnement. On peut la synthétiser en distinguant trois catégories de méthodes expérimentales : celles qui cherchent à s'assurer que les réponses données correspondent réellement au choix des personnes interrogées (utilisation du degré de certitude des réponses) ; celles qui cherchent

à obtenir d'emblée des réponses non biaisées en informant les répondants (cheap talk design) ; celles qui cherchent à ajuster les réponses obtenues (approche de calibration).

V.1. Utilisation du degré de certitude des réponses

V.1.1. Procédé « définitivement sûr » (Definitely sure design)

Cette technique consiste à faire suivre la question de la DAP d'une autre question dite « définitivement sûr » visant à déterminer le degré de certitude de la réponse du répondant. Après que le répondant a répondu à la question concernant la DAP, on lui pose une autre question du genre : « Etes-vous certain(e) de la réponse que vous venez de me donner ? » Si la réponse est « oui », le montant de la DAP est maintenu, si la réponse est non, un autre montant est proposé.

Deux études comportant des questions dichotomiques, l'une réalisée par Johannesson et l'autre par Blumenschein ont montré que cette technique permettait d'éliminer un certain nombre de « oui » à la première question.^{68, 69} Afin de savoir si cette technique permettait de se rapprocher de la réalité, leurs études comportaient deux groupes, l'un « hypothétique » et l'autre « réel ». Dans le groupe « hypothétique » la question de DAP était suivie d'une question dite « définitivement sûr » ; dans le groupe « réel », les répondants achetaient réellement le bien en question. Les résultats ont cependant été différents : Johannesson a conclu que l'élimination d'un certain nombre de "oui" avait amené à une sous estimation du nombre réel de "oui", tandis que Blumenschein a conclu à l'absence de différence entre les 2 groupes donc à l'intérêt de cette méthode.

V.1.2. Approche dite de « Dissonance-minimizing »

L'idée est de proposer au répondant d'autres types de questions en sus de la question de DAP afin de lui donner la possibilité de s'exprimer sur l'intérêt d'un bien ou d'un service. Cette technique proposée par Blamey, part du postulat qu'un sujet peut trouver un programme intéressant sans pour autant être disposé à donner de l'argent pour sa

réalisation. Dans la mesure où il n'aura jamais à déboursier le montant de la DAP qu'il révèle, il a tendance surévaluer le montant donné entraînant ainsi une surestimation des DAP moyennes ou médianes obtenues.⁷⁶ Une étude concernant la prise en charge de la maladie d'Alzheimer, réalisée en 2002 par Nocera et ses collègues illustre ce propos. Deux méthodologies ont été proposées : dans la première les DAP étaient évaluées à partir d'une question dichotomique (avec comme réponses possibles « oui ou non ») tandis que dans le second cas, cette question était précédée d'une autre question plus générale : « considérez-vous que la prise en charge de la maladie d'Alzheimer soit un projet intéressant ? », avec comme réponse possible « oui ou non ». Cette question était ensuite suivie de la question de la DAP qui cette fois-ci pouvait avoir 3 réponses possibles « oui, non ou «"je ne sais pas"»^u. Ainsi un répondant peut tout à fait trouver un projet intéressant mais donner une DAP nulle. Nocera a montré une différence de DAP entre les 2 groupes, les moyennes de DAP obtenues avec l'approche de « Dissonance-minimizing » étant plus faibles mais plus proches des DAP réelles.⁷⁷ Cette technique permet également de limiter le biais de protestation, les personnes contre le projet pouvant l'exprimer sans pour autant donner une valeur de DAP abhérente.⁷⁸

V.1.3. Calibration des DAP hypothétiques

Dans la mesure où les DAP hypothétiques sont généralement plus élevées que les DAP réelles, il serait intéressant de trouver une méthode de calibration (ou d'ajustement) de ces DAP.⁷⁸ Dans le domaine de l'environnement la fonction de calibration qu'il est recommandé d'appliquer par la NOAA^v est de 0.5 mais celle-ci est discutée et ne peut s'appliquer à d'autres domaines.

Certains chercheurs ont calibré les réponses en l'absence de groupes témoins :

- Ready et ses collaborateurs ont eu l'idée de proposer plusieurs réponses aux questions de DAP : oui, plutôt oui, non, plutôt non... Ils créent ainsi une

^u Les personnes répondant « je ne sais pas » sont considérés comme étant des non répondants.

variable « certitude » et proposent d'ajuster les DAP obtenues avec cette variable.⁷⁹

- Blumenschein a également eu l'idée d'ajuster les résultats de DAP obtenus à la **variable « définitivement sure »** décrite au point V.1.1.⁶⁹
- Dans le même ordre d'idée, Johannesson a eu l'idée d'utiliser une variable d'ajustement à partir d'une échelle continue de certitude (entre 0 et 10) et du montant de la DAP. (Chaque valeur de DAP est associée à un coefficient de certitude)⁸⁰ On parle de « fonction de calibration de Johannesson ».

D'autres équipes ont essayé de mettre au point des techniques de calibration en s'appuyant sur des études dites "témoins" c'est à dire en proposant aux sujets interrogés d'acheter réellement le produit ou le service proposé.

- Fox et ses collaborateurs ont proposé à un groupe de personnes d'acquiescer deux produits : un sandwich réalisé avec du jambon irradié mais très bon ou un sandwich plus classique. Tous ont donné leurs DAP hypothétiques pour chacun des sandwiches. Par la suite, un échantillon de sujets a été tiré au sort. Les produits en questions leur ont été réellement proposés et les sujets les ont achetés. Les résultats des DAP hypothétiques et réelles obtenues dans cet échantillon ont permis d'établir des fonctions de calibration (0.28 pour le porc irradié et 0.86 pour le porc non irradié) qui, par la suite, ont été utilisées pour ajuster les DAP hypothétiques de la population étudiée. Dans cette étude la différence entre DAP hypothétique et réelle était plutôt faible et la population étudiée d'effectif plutôt petit (73).⁸¹
- List et Schogren avec une méthodologie similaire concernant des cartes de base-ball ont trouvé des fonctions de calibrations du même ordre.⁸²

^v NOAA : *National Oceanic and Atmospheric Administration*

V.2. « Cheap Talk design »

Proposée par Cummings et Taylor, cette méthode d'élimination du biais hypothétique consiste à expliquer, aux répondants à qui on va soumettre un *scenario* hypothétique, le problème du biais hypothétique et ses conséquences. Ceci, afin de les inciter à bien réfléchir à leur question avant de donner une réponse qui soit la plus fiable possible. Dans une étude expérimentale comprenant des questions dichotomiques et comportant un groupe « hypothétique » et un groupe « réel », Cummings et Taylor ont montré qu'il n'y avait pas de différence entre les deux groupes et que cette technique avait permis d'éliminer le biais hypothétique⁷⁰ : ils ont proposé 4 types de programme : 1- l'acquisition d'une terre permettant le maintien d'espèces menacées ; 2- l'acquisition d'un guide concernant le traitement des eaux de boisson polluées ; 3- l'acquisition d'un acre de forêt au Costa Rica ; 4- le développement de l'utilisation de bicyclettes dans la région d'Atlanta. Deux groupes de sujets ont été constitués : ceux à qui on a réellement proposé le bien et ceux à qui on a demandé de donner leur DAP (hypothétique). Un biais hypothétique a été mis en évidence avec les 3 premiers programmes. Un discours explicatif (cheap talk) a ensuite été appliqué à tous les sujets puis les questions concernant les 3 premiers programmes ont été reposées. Les biais hypothétiques n'ont pas été retrouvés. L'explication était cependant relativement longue et les auteurs ont précisé que cette technique était difficilement utilisable pour des interrogatoires téléphoniques.

D'autres études utilisant cette technique ont permis de diminuer ce biais hypothétique mais sans l'éliminer complètement.

- Dans une étude récente relativement complexe, Murphy et ses collaborateurs ont testé l'efficacité du « cheap talk ». ⁸³ Les répondants étaient divisés en 3 groupes. Le premier devait répondre à une question dichotomique hypothétique suivie d'une question ouverte, le second devait répondre aux mêmes questions après un « cheap talk » et le troisième se voyait réellement proposer le « bien », en l'occurrence se voyait demander de l'argent pour

financer un programme d'information sur la localisation de certaines espèces animales dans une réserve. Tous les participants devaient répondre également à une série de questions concernant leurs caractéristiques démographiques. Le « cheap talk » a permis de réduire le biais sans l'annuler. Ils ont ensuite créé un modèle comprenant toutes les variables de l'étude afin de savoir si certaines d'entre elles pouvaient modifier la réponse. Ainsi, après contrôle des différentes variables du modèle, il y avait toujours une différence entre le groupe hypothétique et le groupe « réel » mais plus de différence entre le groupe « cheap talk » et le groupe hypothétique, la réduction du biais n'étant pas significative. Dans cette étude 44% des sujets interrogés ont précisé que le « cheap talk » n'avait pas modifié leur décision car ils avaient déjà réfléchi au service à évaluer (service public). Ceci va dans le sens de ce qu'avance List qui dit que ce procédé est sans effet chez les sujets qui ont une bonne expérience du bien ou du service à propos duquel ils sont interrogés, les répondants ayant déjà une opinion sur la question⁸⁴ : dans cette étude portant sur des cartes de baseball avec des sujets habitués à les utiliser ou non, 3 groupes étaient constitués : le premier groupe se voyait proposer le bien sous la forme d'une enchère de Vickrey^w réelle, le second avec une enchère de Vickrey hypothétique et le troisième, une enchère de Vickrey hypothétique associée à un « cheap talk ». Les DAP hypothétiques ont été supérieures aux DAP réelles, preuve de l'existence du biais. Sans l'annuler, le « cheap talk », a diminué son amplitude mais seulement chez les sujets qui n'avaient pas l'habitude du bien.

- Loomis et ses collaborateurs ont utilisé un « cheap talk » particulier, en ce sens qu'ils demandaient aux répondants de donner une valeur de DAP « comme si la proposition était réelle » en réfléchissant bien à leur contrainte

^w Une enchère de Vickrey ou enchère au second prix, est un système d'enchères à plis fermé où le lot est attribué au plus offrant mais au prix donné par le second plus offrant.

de budget. Un biais hypothétique a également été mis en évidence mais là aussi de façon moindre chez les sujets qui avaient bénéficié du « cheap talk ». ⁷⁴

Ainsi, même si la technique du « cheap talk » n'a pas clairement démontré son efficacité, elle offre certainement l'avantage de permettre aux personnes interrogées de réfléchir davantage au problème posé et donc d'avoir une attitude qui se rapproche de la réalité. Des travaux sont encore certainement nécessaires notamment dans la façon de formuler ce discours.

V.3. Utilisation de modèles statistiques de calibration (ajustements)

Cette méthode, mise au point par Blackburn et ses collaborateurs⁸⁵ a été réalisée à partir de l'étude menée par Cummings et Taylor (cf. V.2.). Ils ont étudié la population des sujets qui avaient participé aux 2 interrogatoires (sans cheap talk puis avec cheap talk) et ont regardé si leurs caractéristiques notamment sociodémographiques (âge, sexe, revenu) permettaient de prédire quels seraient les sujets qui modifieraient leurs valeurs de DAP après avoir reçu cet entretien. Ils ont ainsi mis au point un modèle qu'ils ont appliqué à un autre échantillon de la population pour un projet différent. Les résultats étaient plutôt positifs dans la mesure où les DAP hypothétiques moyennes obtenues à partir du modèle étaient proches des DAP moyennes réelles mais certaines valeurs de DAP obtenues étaient très surestimées ou au contraire sous estimées. Il semble donc encore difficile de conclure quant à l'utilisation de cette technique. ⁷⁸

V.4. Approches non expérimentales

Ces approches ne cherchent ni à prévenir ni à corriger le biais hypothétique mais plutôt à apporter un jugement sur la possibilité de son existence ou non.

V.4.1. Comparaison des résultats de la DAP avec ceux des études de préférence révélée

Les études de préférence révélée portent sur l'arbitrage revenu/risque. Leur objectif est d'étudier, par exemple, la relation entre certains risques sur la santé (liés par exemple à un travail dangereux) et les niveaux de salaires que les individus exigent pour accepter ce travail. Cette approche a l'avantage de se fonder sur les choix réels des consommateurs entre santé ou autre bien proposé et revenu, plus que sur des *scenarii* et des préférences hypothétiques. Cependant, les valeurs estimées varient beaucoup et les estimations semblent très liées au contexte.⁷ Une méta-analyse a montré que dans 89% des cas, les résultats des études contingentes sont similaires à ceux des études de préférence révélée.⁶¹ Ces comparaisons ont cependant des limites. Elles ne sont pas applicables à l'évaluation de biens non marchands et sont difficiles à mener car elles nécessitent généralement d'impliquer des institutions spécialisées dans l'étude du comportement des consommateurs.

V.4.2. Evaluation de la validité de construction des études de DAP

Actuellement, de nombreuses équipes de recherche se contentent de cette solution notamment de l'étude de la validité interne (cf. III.5.2). Sur un plan pratique, ceci implique la construction d'un modèle de régression comprenant toutes les variables indépendantes de l'étude. Après ajustement, les signes des variables sont alors observés et comparés aux signes observés dans des études empiriques. On sait, par exemple que le revenu familial est lié de façon positive avec la DAP. L'absence de la mise en évidence de cette relation peut être le signe d'un biais hypothétique. L'utilisation d'autres facteurs spécifiques à certains biens ou services est également possible, chaque cas étant particulier.

V.5. Choix de la méthode

Ainsi, il existe un certain nombre de méthodes qui permettent non seulement de mettre en évidence le biais hypothétique mais aussi de le limiter. Le choix de l'une ou l'autre est cependant difficile, aucune d'elles ne faisant aujourd'hui l'unanimité. Dans une

étude visant à déterminer la DAP de 172 patients asthmatiques pour une prise en charge de l'asthme par des pharmaciens, Blumenschein et ses collaborateurs ont toutefois cherché à savoir si l'une ou l'autre des méthodes de correction envisagées dans la littérature permettait de corriger le biais hypothétique.⁷⁵ Les sujets ont été partagés en deux groupes. Dans le premier dit « réel », les patients se voyaient réellement proposer le service tandis que dans le second, dit « hypothétique », les patients devaient répondre à une question dichotomique de DAP puis à une autre question demandant aux répondants s'ils étaient « à peu près sûrs » ou « définitivement sûrs » de leur réponse et enfin à une troisième question visant à déterminer le degré de certitude de la réponse à l'aide d'une échelle visuelle analogique allant de 0 (pas du tout sûr) à 10 (tout à fait sûr). Ce degré de certitude a permis l'obtention de réponses calibrées. Les réponses « oui » du groupe réel ont été comparées à celles de 3 autres sous groupes du groupe hypothétique : les réponses oui ("oui à peu près" et "oui définitivement"), les réponses "oui définitivement" et les réponses "oui calibrées". Un biais hypothétique a été mis en évidence. Il n'y a pas eu, en revanche, de différence entre le sous-groupe "oui définitivement" et le groupe réel démontrant ainsi que le fait d'ajouter une question « définitivement sûr » à la question de DAP permettait de corriger le biais de même que l'utilisation de la fonction de calibration de Johannesson (degré de certitude). En terme de magnitude, les auteurs concluent que l'utilisation des questions « définitivement sûr » est une méthode plus efficace que la calibration à l'aide de l'échelle visuelle.

VI. Conclusion

Ainsi la DAP présente un certain nombre de difficultés méthodologiques tant sur le plan de la conception des études qu'au niveau de la méthodologie d'évaluation de ces études. Le biais hypothétique reste le point principal de discussion puisqu'il constitue l'essence même de ces évaluations.

La plupart des études présentées dans cet article ont été conçues pour l'évaluation de biens ou de services publics marchands touchant le plus souvent à l'environnement. La

motivation des répondants est dans ce cas certainement différente de ce qu'elle peut être lorsqu'on demande d'évaluer un bien d'ordre privé ou touchant au domaine de la santé pour lequel on considère généralement qu'il doit être financé par un tiers. Par ailleurs, il est tout à fait concevable d'imaginer que le biais hypothétique soit plus important lors de l'évaluation d'un bien public que lors de l'évaluation d'un bien privé dans la mesure où la valeur donnée est sensée avoir des répercussions sur autrui (externalité). Des travaux au niveau de l'individu sont nécessaires afin de déterminer avec plus de précision les facteurs prédictifs du biais hypothétique. Dans ce cadre, la modélisation qui permet de prendre en compte les caractéristiques socio-démographiques des sujets pourrait s'avérer utile.

A ce jour, aucune des méthodes d'estimation et de correction du biais hypothétique proposée ne fait l'unanimité car aucune n'a été testée et validée de façon large. De ce fait, il n'existe pas de recommandation particulière. Il est par ailleurs tout à fait possible que les différences observées, dans certaines comparaisons de DAP réelles et hypothétiques soient davantage liées à une mauvaise conception de l'étude qu'à un manque de validité de l'évaluation contingente dans son ensemble ou qu'elle soit le fruit du hasard.

L'avenir passe certainement par la réalisation d'études de DAP qui ont des *scenarii* crédibles et qui, dans la mesure du possible, impliquent des répondants qui ont déjà l'expérience du type de bien ou de service proposé. Dans le domaine de l'évaluation des médicaments, par exemple, il semble, en effet, important que les personnes interrogées soient les sujets susceptibles de bénéficier des traitements proposés. Aucune méthode n'étant parfaite mais chacune apportant une avancée, l'association de plusieurs méthodes relativement simples comme le « definitely sure design » ou le « cheap talk » pourrait s'avérer intéressante. Enfin, on assiste depuis quelques temps à la mise en place d'études expérimentales du type « approches de calibration » qui essaient de réduire ou d'éliminer la différence observée entre valeurs réelles et hypothétiques si la conception de l'évaluation n'a pût l'éviter.

Conclusion

Les difficultés méthodologiques rencontrées tant dans l'élaboration de l'Evaluation Contingente (EC) que dans sa validation constituent non seulement un frein à son développement mais entretiennent aussi un doute concernant sa fiabilité et sa validité.

La détermination hypothétique de la DAP reste néanmoins la méthode de valorisation monétaire des bénéfices qui est la plus utilisée. Ses fondements dans la théorie du bien être continuent à séduire les économistes mais contrairement à ce qui se passe en matière d'environnement, son emploi n'est pas très répandu pour les décisions relatives à la répartition des ressources de santé. L'Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de la Santé (ACMTS) recommande d'ailleurs d'entreprendre d'autres recherches et de n'utiliser l'Analyse Coûts Avantages qu'à titre d'analyses secondaires.² La littérature concernant l'évaluation des préférences reste cependant conséquente et il est indispensable de comprendre et de connaître les critères de jugement d'une EC pour juger de la pertinence ou non des résultats présentés. Ceci est d'autant plus important que dans le contexte actuel de prise en compte de la demande des patients en matière de soins, il est possible que ce domaine d'évaluation se développe. Sur un plan théorique, la DAP ne manque pas d'atouts : en plus de permettre au patient lui-même de se prononcer sur la désirabilité du bénéfice espéré c'est à dire sur l'utilité qu'il en retirerait, la DAP permet une mesure quantitative du degré de satisfaction utilisable pour comparer des médicaments entre eux et la détermination du prix à payer pour une amélioration de la qualité de vie.⁸⁶ Cette technique permet également d'intégrer la demande individuelle comme un indicateur de l'importance d'une pathologie ou d'un problème de santé et offre la possibilité de prendre en compte des éléments intangibles comme la souffrance. Par ailleurs, la DAP est la seule méthode qui permet de mesurer les préférences accordées par des individus sains au traitement des patients ainsi que la valeur d'un médicament dans la perspective de

l'assurance (prix d'option).^{38, 87} Enfin, il apparaît nécessaire de connaître et de faire connaître les différents critères de jugement de l'EC et de travailler à la maîtrise des différents biais qui existent pour pouvoir réaliser des EC de qualité, fiables et valides.

Ainsi nous pensons qu'il y a toujours un intérêt à réaliser des EC et nous identifions 2 axes de recherche. La cause des difficultés méthodologiques de la DAP est intimement liée au contexte hypothétique de l'évaluation car en effet, comment faire pour savoir si les réponses des personnes interrogées ne sont pas le fruit du hasard ? Est-on certain que ces personnes ont bien compris ce qu'on leur demandait ? Comment faire pour s'en assurer ?

Certains facteurs comme le revenu sont certainement prédictifs de la réponse et il faudrait développer des recherches sur l'identification précise des facteurs qui influencent la DAP ce qui sous-entend de travailler au niveau du comportement des individus. La connaissance de ces facteurs permettrait de procéder à des ajustements et à la mise au point de modèles qui permettent de s'affranchir du biais hypothétique.

Par ailleurs, l'utilisation d'un *scenario* simple réaliste proposé à une population ciblée qui a l'expérience récente de la pathologie étudiée devrait réduire considérablement le biais hypothétique dans la mesure où le contexte aujourd'hui hypothétique l'était beaucoup moins quelques jours auparavant. La compréhension du *scenario* ne peut théoriquement qu'être meilleure. La réduction ou la suppression du biais hypothétique associée à une étude qui s'appuie sur des critères de jugements de qualité devrait se traduire par une amélioration de la fiabilité et de la validité de l'EC.

C'est cette dernière hypothèse que nous avons choisi de tester dans le travail présenté dans les chapitres suivants.

PARTIE II

Travail expérimental

Introduction

La revue de la littérature a montré que malgré les difficultés méthodologiques rencontrées qui entachent sa crédibilité, l'évaluation contingente a sa place en médico-économie, notamment au sein de l'évaluation des préférences, et présente même certains atouts. Son appui sur la théorie du bien être et la valorisation monétaire du critère de jugement devraient lui permettre, en effet, d'être un outil d'aide à la décision important.

Par ailleurs, la prise en compte des attentes des patients se développe non seulement pour des raisons éthiques mais aussi parce qu'un traitement bien accepté est logiquement bien suivi et donc plus efficace. On demande au médecin d'entendre et de prendre en compte la part de mal être qui est autour de la maladie, que ce soit son retentissement psychologique ou ses conséquences familiales et sociales.⁸⁸ Or beaucoup d'instruments de mesure des préférences s'intéressent à la qualité de vie mais peu prennent en compte l'impact psychosocial d'une affection, la satisfaction par rapport au traitement et encore moins l'observance thérapeutique.¹⁶

Il est donc intéressant de disposer d'outil permettant d'évaluer les préférences des patients et pour avoir des résultats valides, il faut poursuivre les recherches qui amènent des éléments de compréhension et d'amélioration de la DAP. Nous avons décidé de cibler notre travail sur le biais principal de l'évaluation contingente, c'est à dire le biais hypothétique. Nous avons formulé l'hypothèse qu'un *scenario* simple réaliste proposé à une population ciblée qui a l'expérience récente de la pathologie étudiée réduit considérablement le biais hypothétique, la compréhension du *scenario* ne pouvant théoriquement qu'être meilleure. La fiabilité et la validité de l'EC devraient s'en trouver améliorées.

Pour tester cette hypothèse, nous avons eu besoin de mettre en place une Evaluation Contingente. Il nous a donc fallu choisir un domaine médical de recherche. En tant que pharmacien, notre désir était de trouver un sujet autour de l'évaluation des médicaments et plus précisément autour de leur efficacité pratique car nous savons que celle-ci diffère de

l'efficacité théorique sur laquelle nous nous contentons encore bien trop souvent de baser nos conseils. Cette différence s'explique en grande partie par une différence d'observance (ou adhérence ou compliance) entre ce qui se passe lorsqu'un patient est inclus dans un essai et lorsque le médicament est prescrit en pratique courante.⁸⁹ Dans un article didactique ancien (1985) Dahan et ses collaborateurs ont montré combien la non observance pouvait parfois être grande (supérieure à 50%) et à quel point elle expliquait l'échec de certaines thérapeutiques.⁹⁰ Des travaux récents montrent qu'il est toujours nécessaire d'alerter sans cesse les professionnels de santé afin qu'ils insistent sur ce point.⁸⁹ Cette mauvaise observance dépend non seulement de la maladie mais elle dépend aussi des patients (âge, niveau socio-économique...), de leurs relations avec leur médecin et, bien entendu du médicament prescrit.⁹⁰ Les facteurs liés au médicament sont :

- Le schéma posologique : plus il est complexe, plus le nombre de médicaments prescrits et plus le nombre de prises médicamenteuses est élevé, moins l'observance est bonne.⁹¹⁻⁹³
- La durée du traitement : l'observance diminue avec la durée du traitement ou la durée de la surveillance.⁹⁰
- Le délai de mise en route et de surveillance du traitement : une prise en charge rapide associée à une fréquence élevée et régulière des consultations de suivi améliore l'observance.⁹⁴
- L'acceptabilité du traitement : un traitement est d'autant plus accepté et donc suivi par le patient qu'il est bien toléré,^{92, 95-97} qu'il est gratifiant médicalement⁹⁸ ou socialement,⁹⁹ et que la relation maladie-médicament est bien comprise.⁹⁸
- L'efficacité du traitement : un malade peut considérer qu'il est guéri ou au contraire considérer que le médicament est inefficace et arrêter le traitement précocément.^{96, 100}

Nous souhaitons également que le médicament impliqué dans notre *scenario* ne soit pas trop technique et soit prescrit dans une pathologie courante pour en faciliter la compréhension.

Notre choix s'est donc porté sur l'Otite Moyenne Aiguë qui se caractérise par le fait qu'il s'agit d'une maladie bénigne mais très fréquente et traitée par antibiotiques. La pression antibactérienne est donc importante et il est indispensable de limiter au maximum l'émergence de résistances. Dans ce contexte, l'observance du traitement antibiotique revêt une importance capitale, une mauvaise observance entraînant un risque d'apparition des résistances, un risque de rechutes et donc une augmentation des dépenses. En pédiatrie, l'observance d'un traitement dépend des parents qui administrent le médicament. La population de répondants que nous avons choisie d'interroger a donc été celle des parents d'enfants atteints d'otite.

Le chapitre qui suit a pour objet de décrire la méthodologie que nous avons utilisée pour mener notre évaluation. Nous présenterons ensuite les résultats sous la forme de deux articles puis nous discuterons de l'ensemble dans un dernier chapitre. La bibliographie concernant l'Otite Moyenne Aiguë que nous avons effectuée et sur laquelle nous nous sommes appuyés pour construire notre méthode est présentée en annexe 1.

METHODOLOGIE

I. Options méthodologiques retenues

Partant du principe que les patients pouvaient exprimer leurs choix en matière de thérapeutique médicamenteuse, l'objectif clairement fixé au début de ce travail était d'utiliser la DAP comme élément supplémentaire de l'évaluation des médicaments. C'est ce critère qui a servi de point de départ à notre réflexion. Toute autre stratégie thérapeutique, non médicamenteuse, n'a pas été envisagée.

I.1. Choix du modèle

Concernant ce choix, nous nous sommes posés la question de savoir quelle préférence évaluer, dans quelle pathologie, avec quel médicament, selon quelle stratégie et avec quelle population.

I.1.1 Quel avantage ?

L'objectif de la thèse étant d'évaluer la préférence des consommateurs en matière de médicament, nous avons établi une liste de critères auquel cet avantage devait répondre :

- 1) L'efficacité thérapeutique théorique du médicament ne devait pas être un facteur qui aurait pu influencer le répondant car nous sommes partis du principe que le patient n'est généralement pas en mesure de porter un jugement éclairé sur les critères d'efficacité, celui-ci étant laissé au jugement du médecin.
- 2) Le médicament devait être pris en charge par un système d'assurance, le marché étudié ne devant pas être compétitif.
- 3) La pathologie concernée devait être commune et de compréhension simple pour le répondant.
- 4) Le médicament en question devait apporter un avantage sur des produits similaires afin de permettre une comparaison. Les avantages possibles que nous avons identifiés étaient les suivants : la qualité de vie, les effets indésirables, la posologie (nombre de prises quotidiennes et durée du traitement), la facilité d'administration et le goût.

Bien que certaines études ont montré que l'amélioration de la qualité de vie était corrélée à la DAP,⁸⁶ nous n'avons pas souhaité retenir ce critère qui nécessitait soit de

reprendre des échelles de qualité de vie génériques ou spécifiques déjà publiées (ce qui revenait à refaire une étude probablement déjà faite) soit de concevoir une échelle de mesure de la qualité de vie ce qui ne correspondait pas à notre objectif. Nous avons également décidé de ne pas retenir comme avantage l'absence ou la diminution des effets indésirables pour plusieurs raisons. D'une part, parce qu'il s'agit d'un critère non indépendant car souvent lié au critère d'efficacité, et d'autre part parce que, souvent subjectif, il est bien évalué dans les études de qualité de vie. Nous avons également éliminé le facteur goût, celui-ci relevant généralement d'études spécifiques utilisées lors de la formulation des médicaments.

Les critères retenus ont donc été la posologie et la facilité d'administration.

- 5) Le prix réel des médicaments de la même classe pharmacologique que le médicament hypothétique devait être dans une fourchette crédible afin de pouvoir proposer des montants raisonnables qui ne remettent pas en cause la crédibilité du *scenario* hypothétique.

Nous avons donc finalement décidé d'évaluer l'avantage suivant : **la diminution du nombre de prises de médicaments et plus précisément la diminution de la durée du traitement**. Ce critère nous paraît par ailleurs, sur un plan médical et pharmaceutique extrêmement important car il permet d'améliorer considérablement l'observance au traitement qui conditionne l'efficacité des médicaments.^{89,90}

I.1.2 Quelle pathologie ? Quel médicament ?

L'avantage retenu étant la durée de traitement, ceci impliquait tout naturellement d'en ajouter un autre : l'absence de poly-médication. Ceci nous a amené à «exclure» la plupart des maladies chroniques. Notre choix s'est donc porté sur une pathologie aiguë. Nous avons décidé de retenir l'otite moyenne aiguë (OMA) car c'est une pathologie très fréquente et parce que contrairement à beaucoup d'autres infections aiguës qui sont d'origine virale, elle nécessite très souvent l'instauration d'un traitement, en l'occurrence un antibiotique, d'une durée de prescription fixe. On sait, par ailleurs, que le manque

d'observance en matière d'antibiothérapie est un facteur qui favorise l'émergence de bactéries résistantes, ce qui amène un intérêt supplémentaire à cette étude.

I.1.3 Quelle stratégie ?

Comme cela a été décrit au point IV.2, un bien de santé peut être évalué selon la perspective *ex-ante* (dans un contexte d'assurance, en interrogeant un individu non malade) ou *ex-post* (le répondant étant le malade). Nous avons choisi de réaliser l'étude selon la perspective *ex-post* pour plusieurs raisons :

1) En s'adressant à une population tout venant, il aurait fallu connaître la probabilité pour le répondant d'avoir un enfant et la probabilité de survenue de l'otite.

2) Une étude de faisabilité réalisée en interrogeant quelques parents de notre entourage nous avait montré que les parents ne savaient pas très bien quel était le montant de leur prime d'assurance ni même le montant remboursé.

3) Nous avons souhaité favoriser le réalisme du *scenario*, à savoir s'adresser à des personnes réellement concernées par le problème et qui avaient une excellente expérience de la maladie afin que leur réponse soit la plus fiable possible.

En faisant ce choix, nous nous exposons à un biais de protestation et à une sous estimation des résultats. Au Québec, en effet, les médicaments des enfants sont entièrement couverts soit par une assurance privée soit par la Régie d'Assurance Maladie du Québec (RAMQ). Il est donc possible d'imaginer que certains parents considèrent qu'ils n'ont pas à payer de médicament pour leur enfant et attribuent alors la valeur 0 à la DAP. Il s'agit là d'une forme de biais stratégique, connu sous le nom de « biais de l'offre protestataire » (ou « protest bid »).⁶⁴ De ce fait, la DAP évaluée dans l'étude peut être sous évaluée par rapport à la DAP évaluée dans un autre contexte.

Nous avons considéré le médicament comme un bien privé. Nous sommes cependant conscients qu'une polémique subsiste et que, du fait de certaines externalités

notamment en antibiothérapie (diminution de la transmission entre individus, sélection de souches résistantes), il aurait été possible de le considérer comme un bien public. Ceci nous aurait obligé à informer le patient en lui expliquant ce qu'était par exemple le phénomène de résistance, ce qui aurait pu créer un biais du fait de difficultés de compréhension et nous aurait éloignés de notre souhait de proposer un *scenario* le plus simple et le plus crédible possible. Par ailleurs, notre objectif étant d'évaluer la préférence des parents en matière de durée de traitement, nous ne souhaitons pas qu'un autre critère comme celui de l'externalité soit pris en compte. Ainsi, afin de limiter au maximum cet effet, nous n'avons jamais évoqué ce problème lors de l'interrogatoire du répondant.

I.1.4 Quelle population?

En accord avec la perspective *ex-post*, l'objectif de l'évaluation des préférences dans le domaine de la santé est de prendre en considération les préférences des patients eux-mêmes. L'Otite Moyenne Aiguë étant une pathologie pédiatrique, ceci n'a pas été possible. Il est cependant fort probable que les critères de choix des parents et des enfants divergent. Il se pourrait par exemple que le critère principal pour un enfant soit le goût et on pourrait imaginer que si le goût est particulièrement agréable, l'enfant puisse considérer le médicament comme une sucrerie et décider d'en prendre le plus souvent et le plus longtemps possible... Nous avons donc décidé de prendre en compte non pas l'opinion des enfants mais celle de leurs parents. Ceci nous a paru d'autant plus justifié que c'est en accord avec la théorie de la micro-économie. En effet, dans un contexte de marché hypothétique, le patient peut être considéré comme étant un « consommateur » au sens large du terme. Dans notre cas, ce sont les parents qui décident d'acheter un bien (ici, un médicament) pour leurs enfants et qui sont donc considérés comme des consommateurs. C'est leur opinion qui importe et non celle de leurs enfants.

A notre connaissance, il n'existe pas d'études d'évaluation des préférences des enfants dans le domaine de la santé. Deux autres études visant à déterminer les préférences des parents en pédiatrie ont, en revanche été publiées. La première consistait à mesurer la

DAP des parents pour éviter les événements liés à l'otite (complications des otites non traitées ou effets indésirables liés aux traitements).¹⁰¹ La seconde avait pour objectif d'évaluer la préférence des parents pour différents médicaments anti-épileptiques destinés à diminuer le nombre de crises.¹⁰²

I.2. Développement du questionnaire

I.2.1 Fiche d'information au répondant

Nous n'avons pas réalisé de descriptif de la maladie étudiée sciemment. Nous avons fait l'hypothèse que l'une des façons d'éviter le biais hypothétique était de s'adresser aux personnes qui étaient les véritables « consommateurs » du bien proposé à savoir ici, un médicament administré sur une très courte durée. Nous avons donc remis au patient une fiche d'information uniquement pour des raisons éthiques. Cette fiche d'information et de consentement (annexe 2) a été avalisée par les comités d'éthique de l'Hôtel Dieu de Montréal et de l'hôpital Sainte Justine de Montréal. Afin d'éviter toute externalité (cf. point I.1.3), nous avons positionné ce médicament « théorique » comme n'étant pas encore disponible sur le marché (ce qui à l'époque était le cas). En ne fournissant pas d'explications sur l'OMA et ses conséquences mais en expliquant l'intérêt des études de DAP, nous avons espéré limiter le biais stratégique.

I.2.2 *Scenario*

Le *scenario* présenté devait être simple, réaliste, et ne devait pas faire appel à des tâches cognitives trop complexes de mise en situation puisque notre hypothèse de recherche était de tester un *scenario* qui soit compris de tous. L'avantage évalué étant la diminution de la durée de traitement, il était indispensable d'isoler cet effet. Nous avons donc intégré dans le *scenario* une phrase précisant que la durée des symptômes et le délai de guérison seraient les mêmes afin d'éviter tout biais d'interprétation. De même, pour rester ancré dans la perspective *ex-post*, il était demandé aux parents de se mettre dans une situation hypothétique d'absence d'assurance, que ce soit par la RAMQ ou par une assurance privée.

Afin de vérifier la logique interne de cette étude, nous avons évalué un autre « avantage », la DAP augmentant avec le bénéfice de l'alternative proposée (scope test). Deux médicaments hypothétiques ont donc été proposés. Le premier correspond à une durée de traitement de trois jours en une prise par jour, médicament que nous avons appelé la « Tridose », et le second est administré une seule fois (une seule prise en un jour), la « Monodose ».

Deux *scenarii* différant uniquement sur l'ampleur de l'avantage proposé ont donc été soumis au répondant (Figure 2.).

a « Admettons qu'un nouveau médicament, un antibiotique, soit mis à votre disposition. Ce médicament serait aussi efficace que celui que votre enfant a reçu, la durée des symptômes et le délai de guérison seraient les mêmes, mais vous n'auriez à lui donner qu'une seule fois. Si ce médicament, n'était pas couvert par une assurance, quel montant maximum seriez-vous prêt(e) à payer pour pouvoir en bénéficier ? ».

b « Admettons qu'un nouveau médicament, un antibiotique, soit mis à votre disposition. Ce médicament serait aussi efficace que celui que votre enfant a reçu, la durée des symptômes et le délai de guérison seraient les mêmes, mais vous n'auriez à lui donner qu'une fois par jour pendant trois jours. Si ce médicament, n'était pas couvert par une assurance, quel montant maximum seriez-vous prêt(e) à payer pour pouvoir en bénéficier ? ».

Figure 2 : *Scenario* proposé aux répondants, question ouverte forme Monodose (a) et question ouverte forme Tridose (b).

En réalité, le médicament correspondait à l'azithromycine qui était classiquement prescrite pour une durée de 5 jours mais dont, au moment de la conception de cette étude, une forme en trois jours venait d'être commercialisée au Canada et dont la forme monodose venait d'être approuvée par la FDA. Le nom de ce médicament n'a cependant été annoncé au répondant à aucun moment. La commercialisation de la forme tridose ayant eu lieu avant

la fin de l'étude, nous avons tout de même été obligés d'exclure les répondants dont les enfants avaient reçu la tridose.

I.2.3 Procédure de révélation de la valeur de la DAP

La littérature n'ayant pas mis clairement en évidence de format de question idéal, nous avons décidé d'en utiliser plusieurs et d'étudier l'impact du format des questions sur la DAP. Les répondants ont donc été randomisés en deux groupes (Figure 3). Le premier recevait des questions ouvertes et le second se voyait attribuer un bidding game. Au sein du bidding game, les sujets étaient randomisés en 5 valeurs de points de départ. Les réponses aux premières annonces du bidding game ont également été analysées comme étant des réponses dichotomiques (oui ou non). Cette méthode permet d'évaluer une autre technique, la formulation référendaire communément appelée TIOLI (Take it or Leave It).

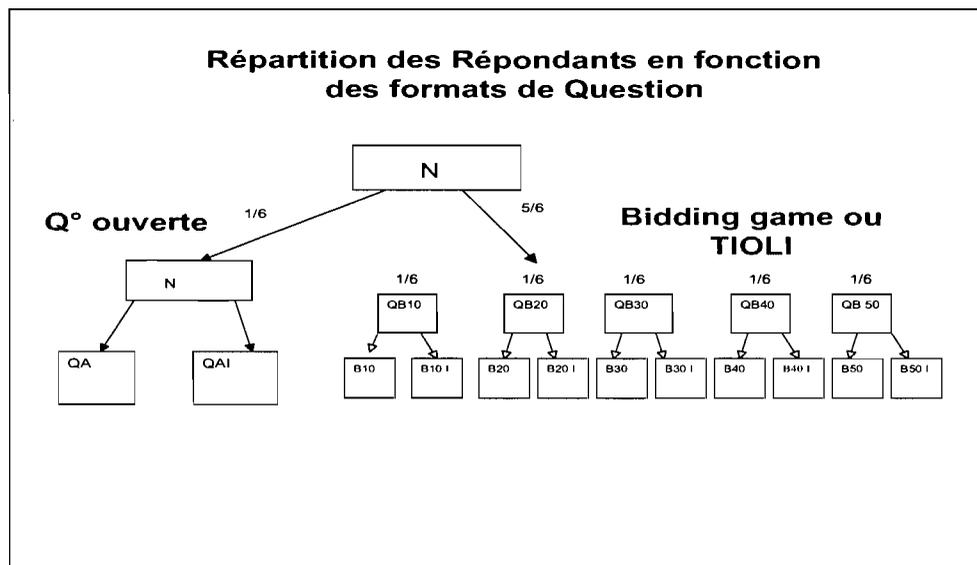


Figure 3 : Répartition des répondants dans les différents groupes correspondants à des formats de questions différents

Afin de proposer des montants compatibles avec les prix réels des antibiotiques, le prix moyen d'un traitement antibactérien a été calculé pour un enfant de 15 Kgs traité pendant 10 jours avec les antibiotiques usuels classiquement utilisés dans le traitement de l'OMA et référencés à la RAMQ en prenant en compte le conditionnement minimum. Ce montant étant de 30 dollars^x, 5 valeurs autour de ce prix moyen ont été proposées : 10, 20, 30, 40 et 50 dollars. Dans le bidding game, pour chaque valeur de point de départ, le montant défini par tirage au sort était proposé puis en fonction de la réponse positive ou négative une somme d'un montant supérieur ou inférieur de 5 dollars était proposée jusqu'à atteindre les valeurs limites de 0 et de 65 dollars. En cas de réponse positive à la première offre, à la première réponse négative atteinte, le montant inférieur proposé était considéré comme étant la DAP. En revanche, en cas de réponse négative à la première offre, le premier montant proposé qui était accepté était considéré comme étant la DAP.

1.2.4 Choix des variables exploratoires

1.2.4.1 Choix des variables explicatives de la DAP.

En plus des variables socio-démographiques classiques qui ont pour objectif de caractériser la population des personnes interrogées nous avons posé des questions concernant les caractéristiques de l'enfant (âge, sexe) afin de juger de la représentativité de notre population d'enfants. Nous nous sommes également appuyés sur la revue de la littérature concernant l'OMA que nous avons réalisée pour déterminer les variables susceptibles de modifier la DAP : facteurs de risques de la maladie (statut scolaire, mode de garde, nombre d'enfants dans la fratrie) ; facteurs concernant le vécu de l'enfant en relation avec le traitement prescrit à savoir, sa facilité à prendre des médicaments, l'observance, l'apparition des effets indésirables et la qualité de vie estimée pendant la durée du traitement.

1.2.4.2 Choix des questions qui permettent de juger de la fiabilité de l'évaluation.

En l'absence de DAP réelles qui permettraient de valider les DAP obtenues, certaines questions ont été introduites afin de juger de la fiabilité de notre évaluation.

- La logique interne est évaluée par le « test of scope » qui doit montrer une augmentation de la DAP avec le bénéfice proposé (cf. point I.2.2). Ce résultat pouvant être biaisé par un effet ordre, celui-ci a été contrôlé par la randomisation de l'ordre des deux questions concernant la DAP. Sur le mode référendaire, le nombre de répondants acceptant de payer les montants les plus élevés doit également diminuer.
- La validité interne a été vérifiée par l'intégration de la variable revenu qui devait permettre de vérifier que la DAP augmentait avec le revenu des répondants. Le revenu est toujours délicat à obtenir. Afin d'avoir le plus de réponses possibles, nous avons proposé six catégories de revenu.
- L'étude de différents biais a nécessité l'introduction de certaines questions spécifiques :
 - Un biais de l'offre protestataire étant possible, des questions concernant le statut d'assuré ont été ajoutées (répondant non assuré, possédant une assurance publique ou privée)
 - Afin de contrôler l'« incitation implicite des valeurs » c'est-à-dire afin de savoir si le fait de connaître ou non le prix réel de l'antibiotique prescrit pouvait modifier la DAP, nous avons demandé au répondant s'il connaissait ce prix. Nous lui avons ensuite communiqué le prix moyen d'un traitement antibactérien pour l'otite puis nous avons reposé les questions de DAP.

^x Dollars canadiens 2000

- La connaissance de la maladie et de son vécu constituent un élément primordial du contrôle du biais hypothétique. En choisissant d'interroger les répondants juste à la fin de la période de traitement nous avons fait le pari que ce biais serait négligeable. Nous avons tout de même souhaité savoir si les antécédents d'otites, théoriquement corrélés à l'expérience de la maladie étaient un prédicteur de la DAP. Les répondants ont donc été interrogés sur ce point.

Ainsi, afin de répondre aux exigences que nous nous sommes fixées, 12 questionnaires ont été réalisés. Deux avec une question ouverte : dans le premier (nommé QO) la question concernant la monodose était posée en premier, celle concernant la tridose en seconde position. Dans le deuxième, la question concernant la tridose précédait celle concernant la monodose. Il est nommé QOI, I pour inversé. De la même manière, chacun des questionnaires avec point départ était noté I quand l'ordre des questions était inversé. L'annexe 3 présente le questionnaire concernant un point de départ à 30 dollars dans l'ordre non inversé.

II. Enquête

II.1 Mise en place

Ce travail nécessitant d'interroger les parents d'enfants atteints d'une OMA, le projet de cette évaluation devait être soumis au Comité d'évaluation scientifique de la recherche puis au Comité d'éthique de l'Hôtel Dieu, siège du centre de recherche dans lequel il était réalisé, ainsi qu'au Comité d'éthique de Sainte Justine, Hôpital pédiatrique impliqué dans cette étude par l'intermédiaire de son service d'Urgences. Dans cet objectif, un protocole de recherche et des documents annexes ont donc été rédigés en Français et en Anglais, certains pédiatres et donc parents étant anglophones (Annexes 2 à 4). Les détails du budget de cette étude ont également été soumis pour approbation à ces différents

comités. Celui-ci s'élevant à 50 000 dollars canadiens, cette étude a été subventionnée par une compagnie pharmaceutique privée (Pfizer Canada). Une convention a donc été signée, laissant toute liberté aux chercheurs dans la façon de mener cette étude et d'en exploiter les résultats (Independent Research Grant).

II.2 Déroulement

Le choix des pédiatres s'est fait de façon aléatoire à partir de la liste des pédiatres exerçant à Montréal. Afin d'accélérer le recrutement et pour des raisons de représentativité, certains médecins des urgences de Sainte Justine ont aussi participé à l'étude. Les pédiatres ont été recrutés sur la base du volontariat après contact téléphonique. Une visite de mise en place était ensuite proposée aux pédiatres libéraux tandis qu'une réunion d'information a été réalisée à Sainte Justine. Un résumé du protocole leur était remis ainsi qu'un résumé exécutif, leur précisant les actions à mener (Annexe 4).

Après avoir posé un diagnostic d'OMA chez un enfant âgé de 1 mois à 15 ans, les pédiatres participants présentaient l'étude aux parents. Ils leur expliquaient l'objectif et si les parents acceptaient de participer, ils leur faisaient signer un formulaire d'information et de consentement éclairé. Le nombre de sujets refusant de participer devait être noté. Le médecin remplissait alors un formulaire d'inclusion et le faxait au centre de recherche (Annexe 5). Les parents avaient la possibilité de préciser l'heure de l'appel qui semblait la plus opportune.

II.3 Population cible

Dans une évaluation contingente, il n'existe pas de règle définissant la taille de la population qui doit être interrogée. En cas de comparaison d'une variable entre deux ou plusieurs groupes de la population c'est ce critère qui doit être retenu pour le calcul de la taille de l'échantillon. Dans notre cas nous souhaitions comparer 12 sous-groupes (correspondants aux 12 formats de question) ce qui nécessitait d'inclure 30 personnes par sous groupe afin de réaliser les tests statistiques appropriés. Dans la mesure où nous ne

connaissions pas le taux de refus de participation ou le taux des sujets qui finalement n'accepteraient plus de répondre après inclusion nous avons établi un budget qui permettait l'inclusion de 500 sujets.

Avec un échantillon de cette taille, nous nous situons au-delà de la médiane des EC qui est plutôt autour de 200 personnes.⁴⁵

Les critères d'inclusions des répondants étaient d'avoir un enfant avec un diagnostic d'OMA traité par un antibiotique. Les parents ne pouvaient être inclus qu'une seule fois et afin de s'assurer qu'ils avaient une bonne expérience de la maladie, l'interrogatoire a été réalisé à la fin de la période de traitement de l'OMA.

II.4 Modalités des entretiens

Cette enquête a été réalisée au moyen d'entretiens téléphoniques. La modalité la plus simple aurait été d'adresser des questionnaires par la poste ou même de demander aux pédiatres de les remettre directement aux répondants. Ce choix, bien que plus économique, n'a pas été retenu pour deux raisons :

- La littérature s'accorde pour relater le faible taux de réponse (entre 50% et 70%) et surtout le biais d'auto sélection (les répondants se sentant davantage concernés par le problème que les non-répondants)⁴⁵ des questionnaires écrits;
- Notre objectif étant de se placer dans les meilleures conditions possibles pour que le *scenario* soit le plus réaliste possible, l'interrogatoire devait être réalisé le dernier jour du traitement.

Des entretiens face à face auraient pu être possibles mais bien que ce soient ceux qui permettent l'obtention de la meilleure qualité des informations recueillies,⁶³ ils sont longs et

coûteux et ne pouvaient donc pas être réalisés pour 500 personnes avec le budget que nous avons obtenu pour cette étude.

L'attribution du questionnaire se faisait au moment de la réception du fax d'inclusion à partir d'une liste de randomisation. Le planning des appels était établi et les interrogatoires étaient réalisés à plus ou moins 24 heures du dernier jour de traitement. Ils avaient lieu tous les jours sauf le dimanche. Trois personnes nous ont aidées dans les interrogatoires. Elles ont toutes été informées de l'intérêt de ces études et ont été familiarisées avec le contenu et la structure des questionnaires. Elles ont également été sensibilisées au biais potentiel que peut représenter l'enquêteur. L'interrogatoire durait entre 15 et 30 minutes.

RESULTATS

Utilisation de la DAP comme méthode d'évaluation de la préférence des parents pour un traitement de courte durée de l'OMA chez l'enfant.

Les résultats obtenus, présentés de façon détaillée, font l'objet d'un article publié dans la revue *PharmacoEconomics*.

A WILLINGNESS-TO-PAY ASSESSMENT OF PARENTS' PREFERENCE FOR SHORTER DURATION TREATMENT OF ACUTE OTITIS MEDIA IN CHILDREN

Pharmacoeconomics 2005; 23 (12): 1243-1255.

Delphine Gueylard Chenevier, PharmD^{1,2} and Jacques LeLorier, MD, PhD²

¹ Department of Biomedical Sciences, University of Montreal, Montreal, Canada

² Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology Research Unit, CHUM Hôtel Dieu, Montreal, Canada.

Corresponding Author and Request for Reprints:

Dr. Jacques LeLorier
Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology Research Unit
3850 St. Urbain Street
Montreal, Quebec
Canada H2W 1T8
Phone: 514-890-8000 (ext. 14080)
Fax: 514-412-7174
E-mail: 

Sponsorship: This research was supported by an independent research grant provided by Pfizer Canada Inc. The funding agreement ensured the author's independence in designing the study, interpreting the data, writing and publishing the report.

This study is part of Delphine Gueylard Chenevier's thesis. She has conducted the literature review, studied different methodologic approaches and written the protocol. She coordinated the recruitments and interviews, analysed the results and wrote this manuscript. As mentioned at the end of this manuscript she was helped with statistics and interviews. Dr Jacques LeLorier is the Director of this thesis. He conducted the research and corrected the manuscript.

Dr. Jacques LeLorier has worked as paid consultant for Pfizer Canada Inc.

Delphine Gueylard Chenevier is a PhD candidate and the recipient of a grant from the "Fonds de Recherche en Santé du Québec":

Key words: otitis media; economics; anti-bacterial agents; patient satisfaction

Abbreviated Title: WTP for a shorter duration treatment in AOM

Abstract

Objective: To assess parental willingness to pay (WTP) for a shorter course of antibacterial treatment versus conventional antibacterial therapy for acute otitis media (AOM).

Methods: The study population consisted of 562 parents of children who had been seen and treated by a paediatrician for an episode of AOM between February and November of 2002 in Montreal, Quebec, Canada. At the end of the AOM treatment, a questionnaire that included demographic information about the parents and child, details of the child's AOM history, a global wellbeing (i.e. quality of life) assessment, an evaluation of treatment compliance and a scripted WTP question was administered over the telephone. Descriptive analyses were performed in addition to a multivariate analysis to estimate possible predictors of parental WTP.

Results: The children with AOM were representative of the AOM patient population, with 46% being less than 2 years of age and the majority attending day-care or school. Parents were willing to pay a median of \$Can31.66 (2002 values) for a mono-dose (one dose, on 1 day) and \$Can26.63 for a tri-dose (one dose daily, for three days) antibacterial treatment. Regression analyses demonstrated that the amount parents' were willing to pay was positively associated with increasing household income, increasing number of AOM episodes during the previous year and experiencing adverse effects of treatment.

Conclusion: Parents of children with AOM were willing to pay more for their child to benefit from a shorter duration of antibacterial treatment than for a standard course. Short duration of treatment appears to be associated with better compliance and parents' perception of better general wellbeing for their child.

Acute otitis media (AOM) is one of the most common medical problems in childhood, and is a diagnosis that is often recurring. Currently, AOM is the main reason for physician visits, antibacterial use and surgery for children in the developed countries of the world.^[103] Most children have at least one documented episode of AOM by the age of 3 years, with the incidence peaking between 6 and 11 months of age.^[103]

Beyond the immediate medical concerns inherent in the acute episodes of AOM and the painful earaches experienced during an episode, evidence continues to mount that AOM can lead to serious sequelae, including hearing loss, speech difficulties and resultant developmental delays.^[104, 105] As a result of the short- and long-term medical concerns, in combination with the possibility of developmental consequences, the use of antibacterials for treatment is common and is often a recommended practice in most of the world.^[106] However, antibacterial therapy in children with AOM can be problematic.

Poor compliance with treatment is a well recognized phenomenon in the treatment of many infectious diseases and has been associated with treatment failure in AOM ^[107, 108] It is speculated that poor compliance results in incomplete resolution of the infection ^[109] and subsequent recurrence. Recurrence is an important determinant of AOM treatment costs, in that antibacterial treatment is usually reinstated with each recurrence. Given the impact of recurrence, it is not surprising that those therapies associated with low recurrence rates in AOM are proving to be the most cost effective.^[110] It has also been established that a longer treatment period with a more frequent administration schedule (more administrations per day) has a negative impact on compliance,^[108] while fewer days on

antibacterial therapy is associated with better patient acceptance of treatment and enhanced compliance.^[111, 112]

An additional concern with the treatment of AOM is the increasing incidence of antibacterial resistance; new resistant strains of bacteria have proliferated with the increased usage of antibacterials. It has been demonstrated that longer courses of antibacterial therapy are associated with an increased risk of the development of resistant strains ^[113] in the AOM patient population. In parallel with these observations a prospective randomized study in children has demonstrated that a shorter course of therapy, compared with the traditional 10 day treatment regimen, results in a significantly lower occurrence rate of penicillin non-susceptible pneumococci (PNSP).^[114] In addition, in a recent study, Toltzis et al. ^[115] showed the increasing incidence of nasopharynx colonization with PNSP among children treated with amoxicillin for 10 days compared with shorter duration treatments (azithromycin for 5 days or ceftriaxone as a single intramuscular dose).

Whilst a myriad of concerns regarding the efficacy and tolerability of treatment for AOM are recognized in the literature, there is a lack of definitive information about the associated economic and humanistic effects of AOM and its treatment. Clearly, the direct monetary costs associated with AOM can be large. Such direct costs include physician visits and antibacterial treatment costs. In the US, direct costs associated with AOM treatment approximate \$US3 to 4 billion annually (1990 values).^[116, 117] Whilst there is a paucity of definitive knowledge regarding the indirect costs associated with AOM, researchers have concluded that of a total cost of \$US1330 (1996 values) attributable to an

AOM episode, 87-92% of these costs were indirect costs including parental time lost from work.^[118]

In light of the high costs associated with AOM and its prevalence in children, it is important to identify mechanisms that will increase compliance with treatment and therefore reduce the potential of long-term sequelae for children who experience AOM, and their families. It is also important to establish the preferences of parents for treatment schemes that will be efficacious and which will meet the needs of the family involved in caring for the sick child.

It has been hypothesized that care strategies involving a shorter duration of treatment could result in improved compliance^[109] and patient acceptance of antibacterial treatment, and therefore better overall long-term outcomes.^[119] However, there is a lack of knowledge regarding the value that parents place on the new shorter duration of treatments for AOM. The current study was designed to establish what parents of children with AOM were willing to pay for a shorter duration of treatment with a mono-dose (one single dose only) or tri-dose (defined as once daily for 3 days) medication, versus traditional antibacterial treatments.

Methods:

Willingness to Pay

There are several approaches that allow the quantification of the perceived significance of the benefits of treatments for a specific illness.^[50] These methods include

the measurement of utilities and quality-adjusted life years (QALYs).^[120] An additional approach used to assign monetary values to intangible benefits is the willingness-to-pay (WTP) methodology, which has a foundation in welfare economics.^[25] One of the benefits of the WTP design is its simplicity and that it allows a comprehensive valuation of all benefits, beyond health benefits alone, in a manner that mimics everyday financial decision-making.^[87, 121]

While most economic analyses, including WTP studies, assess the patient's own preferences, the parental preferences are usually captured in case of paediatric illnesses such as AOM. This study was designed to utilise WTP as a means to assess the parents' perception of the monetary value of a shorter duration of antibacterial treatment for their child with AOM. The WTP question in our study adopted an *ex-post* perspective, in that the respondents were at the point of consuming the good in question.

In a typical WTP evaluation, the participants are provided with a *scenario* that is designed to represent an improvement over the currently available state of treatment for the disease or situation under study, and are then asked to indicate what their maximum WTP is for that improvement. In this study, the intangible benefit under consideration was the reduction in the time to complete the course of treatment. The WTP question can be posed as an open-ended estimate or can be presented in the form of a "forced choice" through a kind of auction exercise.

Study Population

The parents of children aged between one month and 15 years who had a paediatric consultation with participating paediatricians for a current diagnosis of AOM were considered for and approached regarding study participation. The focus of the study was the parental response and parents could only respond to the interview once. Therefore, parents who already had children included in the study previously were excluded from participating a second time. Similarly, parents of siblings who developed a subsequent episode of AOM were excluded if they had already participated.

Study Design

The study was designed as a contingent valuation survey, and was approved by the research and ethics boards of the *Centre Hospitalier de l'Université de Montréal* (CHUM) and Ste-Justine Hospital, both in Montreal, Quebec, Canada. At the time of paediatric consultation for AOM the physician provided an explanation of the study to the parents, along with an information letter about the study. Informed consent was obtained if the parent agreed with the requirements of the study. The physician then notified the pharmacist interviewers at the CHUM about each consenting parent and provided contact information. A telephone interview was arranged for a time that was convenient for the parent(s) at the end of the AOM treatment period.

All parents were asked to answer a series of questions about themselves and their child. Demographic information including age, sex, marital status, occupation, level of education attained, household income, medical insurance coverage, language and ethnicity was collected. The participating parent was also asked about the child's past medical

history (with regard to AOM) including the number of previous AOM episodes, previous treatments and the course of the most recent episode of AOM, together with the name of the drug prescribed. Additionally, each parent was asked a global question designed to assess the parent's perception of the child's overall wellbeing, in terms of quality of life (QOL) throughout the treatment time for AOM. This question was presented as the choice of a response on a simple numeric scale from "0" to "10" where "0" corresponds to very bad health combined with bad mood, and "10" represents normal health and normal mood for the child.

A standardized *scenario* was designed and used consistently by all interviewers to present the WTP question. In an attempt to limit hypothetical bias, the study was designed so that participants were all those who had recent experience with a child's AOM, and who therefore had recent experience to inform the decision regarding the monetary value assigned to the choices.

Prior to the telephone interview, parents were randomly assigned to one of two groups: in the first one, respondents were asked to respond to a questionnaire with open-ended questions (table 1), while in the second group, parents participated in a "bidding game" interview. These quantitative techniques were recommended by Ryan and al. ^[50] in a systematic review of techniques for eliciting public views.

Using the open-ended technique, individuals were asked directly what the maximum amount of money was that they would be willing to pay. The bidding game included five starting point \$Can values that were randomly assigned to parents. Here, respondents were asked if they would be willing to pay a specified amount (starting point

dollar value). If they answered 'yes', the interviewer increased the bid until they reached amounts that the respondents were not willing to pay. If they answered 'no', the interviewer lowered the bid until they said 'yes'. Offered bids ranged from \$Can0 to \$Can65.

There is documentation that maximum WTP can be influenced by the amount of the first bid of the auction process.^[52] To address this potential problem, starting point values were chosen that were close to \$Can30 (\$10, \$20, \$30, \$40, \$50), which is consistent with the range of actual acquisition costs of usual treatments for AOM, based on a calculation of a 15kg weight child, treated for 10 days, with an oral suspension of an antibacterial.

All currency values are based on 2002 dollar values.

Statistical Considerations

All analyses were performed using SAS software.^[122] The sample size was calculated to allow statistical analyses appropriate to methodological aspects of the study (data not shown). All enrolled subjects were included in the statistical analysis. Demographic data and data concerning the AOM history and treatments were compared using the t-test or nonparametric Wilcoxon sum-rank test, as appropriate, for continuous variables, and the Chi-square test for proportions. In addition, analysis of variance (one way ANOVA) was performed to assess a global difference among the study groups concerning a particular outcome. The distributions of WTP regarding hypothetical mono- and tridose-therapies were also compared using the nonparametric Wilcoxon signed-rank test.

A stepwise multivariate analysis, using the SAS statistical procedure GENMOD was performed to establish the impact of various potential predictors on the WTP. Variables were retained in the model if the level of significance was found to be $\leq 5\%$.

Results:

Participating Investigators

Parents of children being seen and treated for AOM were enrolled in this study between February and November 2002. Most of the paediatricians who participated as investigators worked in private offices (77%), while the remainder provided paediatric care in the emergency department of a paediatric hospital (i.e., Ste-Justine's Hospital).

Disposition of Study Population

Initially, 595 parents were included in the study, indicating interest and consent to participate. However, the analysis is based on 562 respondents (95%). Of the original 595 who had provided informed consent to participate, at the time of telephone contact some respondents refused to participate in the telephone interview (n=12), some had not given the prescribed AOM treatment to the child (n=7) and some were not able to be contacted by telephone for the interview (n=14). The interview was available in both French and English languages.

The demographic features of the parents comprising the study group are presented in Table II. The majority of respondents were mothers (83%), and most were part of two

parent family relationships (91%). When asked about household income, 37 respondents (7%) refused to answer this particular question. The highest proportion of respondents (23%) had a family income of \$60,000 - \$80,000 per year. The vast majority of respondents had private health insurance (71%) that covered drug acquisition costs. Eighty-one percent had a college diploma or higher.

The demographic variables of the children with AOM, including their AOM history and treatment are presented in Table III. The mean age of the children involved in the study was 3.14 years (SD=2.15), with 48% of the children being under 2 years of age. The children were predominantly male (57%) and 72% of them had attended either a day care or school.

Treatment of Most Recent Acute Otitis Media Episode

A high proportion of the children (46%) had been treated with at least one antibacterial regimen for AOM (in addition to the most recent prescription) within the previous 6 months of study participation. Approximately 36% of the children had received one to three antibacterial regimens for treatment of AOM in that time frame and approximately 10% had received more than three treatment regimens, indicating either persistent AOM that had not resolved or recurrent AOM.

The most recent episode of AOM was described by the paediatrician as “persistent” in 13% of the children, and a tympanic perforation during this episode was detected in 5% of the children. Description of the antibacterial treatment for the most recent episode of AOM is summarised in table IV.

The series of questions (see table V) that pertain to the parent's perception of the impact of the most recent episode of AOM on the child demonstrated that 30% of the children had difficulties in taking the medication. These difficulties (tears and refusal to take the prescribed medication) were most often reported for those taking amoxicillin/clavulanic acid or clarithromycin, while those taking amoxicillin alone were reported to have the least difficulties. Similar trends were seen with the adverse effect profiles of antibacterial treatment. Overall, 21% experienced adverse effects (diarrhoea, cramping and nausea) attributable to the treatment. Amoxicillin/clavulanic acid and clarithromycin were associated with the highest degree of adverse effects (34% and 32%, respectively). Amoxicillin appeared to be well tolerated in terms of adverse effects.

Compliance with treatment was defined as having no missed doses before completion of the prescribed antibacterial regimen. Overall, an acceptable compliance rate was observed in this study, with 78% of children missing no treatment doses. However, the treatment schedule was not adhered to in a large proportion of cases, with only 66% of the parents reporting giving the medication at the correct time. This indicates that while all doses of the regimen may have been given, they were not all given on the prescribed schedule. The most favourable compliance (91%) and adherence to the treatment schedule (79%) was reported by the group taking azithromycin.

The global wellbeing question, presented as a QOL question to the parent about the child's mood and general health during treatment, suggested a relatively high QOL (mean 8.21, SD=1.78).

Willingness to Pay

The high response rate to this study (95%) is likely indicative of the high level of importance parents place on the treatment of AOM for their child. The 100% response rate to the WTP question (table I), indicated that respondents clearly understood the hypothetical situation presented to them.

With all respondents combined, the mean WTP for the hypothetical mono-dose option was found to be \$Can31.66 versus \$Can26.63 for the Tri-Dose. The mean difference was \$Can5.03 (95% CI 4.05, 6.01; $p < 0.0001$) [see table VI]. Figure 1 delineates the frequency distributions of WTP values for each hypothetical treatment for all respondents. A large proportion of parents (13% for the mono-dose and 18% for the tri-dose) provided a "\$Can0" WTP value. Around 30% (29% for the monodose and 33% for the tri-dose) assigned a WTP value between \$Can0 and \$Can20, while 60% of parents provided a WTP value that ranged between \$Can0 and \$Can40 for both the mono-dose and the tri-dose.

One of the factors that we explored was the role of the antibacterial used for the most recent episode of AOM in the value that a parent was willing to pay for shorter duration treatment. These data are presented in table VII. The lowest WTP values for the new shorter duration therapy were obtained when azithromycin was the most recent prescription (\$Can24 for mono-dose and \$Can19 for tri-dose) versus the highest WTP values being seen when the child was receiving cefprozil (\$Can35 for mono-dose and \$31Can for tri-dose).

Table VIII presents results of a multivariate analysis to determine those variables in the questionnaire most influential on the WTP value for the mono-dose treatment. Among

all variables entered in the analysis, WTP values were significantly affected by annual household income, adverse-effects, number of previous AOM episodes, QOL and taking azithromycin. A family income of > \$Can60,000 per year, or a child presenting with an adverse effect, led to an increase in the WTP value by about \$7.50Can. For each unit increase in the number of previous AOM episodes, the WTP value increased by \$Can4.20, while for each point increase in the well-being score, the WTP value decreased by \$Can2.90. Concerning antibacterials currently used, if we compare each drug with amoxicillin (the reference), only azithromycin affected WTP values leading to a decrease of \$Can8.20.

Discussion:

As was anticipated *a priori* the WTP values were found to be higher for the treatment strategy perceived by parents to have the highest benefits, and to have the largest degree of difference in benefits versus the current treatment. This confirmed the validity of the assessment since it established that WTP measured was positively associated with the scope of health gain (higher WTP for the mono-dose than for the tri-dose). Similarly, it is well known that WTP is influenced by ability to pay;^[52] therefore, the significant positive correlation of WTP with ability to pay further supports the validity of our assessment.

For any illness involving children, the preferences expressed necessarily reflect the preferences of the parents' circumstances, constraints, familial concerns and demands. It is important to understand that most parents are more concerned for, and protective of, their

children than themselves. As a result, during times of childhood illness the parental response may be expected to elicit a high WTP.^[101] Therefore, in any study eliciting parent preferences for an outcome in a childhood illness there is the possibility that the event and outcomes will be magnified, even in the case of minor illnesses.

There is general agreement that face to face interviewing is the preferred approach in a WTP study.^[42, 45] However, only 38% of WTP studies reported in the literature use the face-to-face method, with an increasing use of telephone and postal surveys.^[45] The time constraints of participants, as well as the logistic details of arranging face-to-face interviews, are partly responsible for this increase in telephone interviews. Additionally, the face-to-face approach is much more expensive to conduct. In this study, a decision was made to use a telephone approach in recognition of the time constraints of parents as well as study budgetary constraints. By using the telephone approach it was possible to increase the number of respondents that could be interviewed and decrease the time needed to complete the study. This design decision was made with the recognition that a face-to-face design is viewed as methodologically superior.

A further limitation of the study is that telephone interviews were restricted to participants in the greater Montreal area. Therefore, our specific urban study population may not have been representative of the wider population of parents across Canada. The income levels were generally high and there was a high proportion of respondents with university or college education, which again may not be representative of the adult Canadian population. In contrast, the children involved in the study were found to be very representative of the population at risk for the development of AOM. The majority of the

children was < 5 years of age, attended either a day-care centre or school and had a previous history of AOM that had been treated with antibacterials in the previous 6 months. These features are explicitly representative of children with the illness.^[123]

The compliance with treatment reported by parents in this study is similar to that seen in another study conducted in Europe where a correlation was also established between which antibacterial the child was taking and the compliance rates for treatment. Consistent with the results in the current study, Hoppe and al.^[124] found that lower compliance rates for treatment of AOM were associated with use of penicillins and cephalosporins, while good compliance was observed with the use of macrolides. In the current study, the poorest compliance with treatment was seen with amoxicillin, and the best compliance was seen with the use of azithromycin. It is likely that the superior compliance with azithromycin treatment is because it is prescribed once daily for only 5 days versus two or three times daily for 7-10 days for amoxicillin. Similarly, in our study, the low WTP of parents of children prescribed azithromycin suggests a higher level of satisfaction with this shorter duration treatment, such that parents did not see the relative value of the new treatment options of a mono-dose or tri-dose treatment. The level of compliance/adherence that is necessary to get the full benefits of an antibacterial treatment is not established and the consequences of non-compliance are often not fully appreciated. However, non-compliance/adherence could result in underutilisation of the drug, thereby depriving the patient of its therapeutic benefits and possibly resulting in a progressive worsening of the condition being treated.^[125]

With respect to difficulties in taking the medicine, amoxicillin was reported to be associated with the lowest number of difficulties. It is possible that since amoxicillin is available in a wide range of flavours, from which a child is often asked to choose, the range of flavours and the element of choice may make the medication more palatable to children, at least initially. As such, with the child participating in the treatment decision as to the choice of flavours, difficulties in taking the medication would be ameliorated in the short term. However, over the entire treatment regimen, adherence to the treatment schedule, even for those drugs that are associated with few difficulties in their consumption, may be low when they are of long duration and frequent administration.

Previous studies have examined WTP of parents for treatments of several childhood illnesses. In one study of AOM,^[101] parents were found to be willing to pay \$US50 (1995 value) to avoid giving their children a course of antibacterials, whilst in another study they were found to be willing to pay \$US30.28 to avoid one vaccine injection in children (1999 values).^[126] The absolute WTP values in the study reported herein were lower than those reported in the study of WTP in AOM by Sorum.^[101] However, the relative WTP values in the current study are quite large when evaluated in the context of the Quebec health care system, probably because in this system people do not actually pay any amount for their medication. As such, the WTP (\$Can31.66) value reported for a shorter duration of treatment is quite large. Similarly, the difference in mean WTP (\$Can5.03) for the mono-dose versus the tri-dose suggests the importance of a shorter duration treatment to parents.

The mean and median WTP values in this study were impacted by the relatively large number of parents (20%) who provided WTP values equal to zero. These values are

considered, for the most part, to likely represent the “protest answers” since as previously described, the Quebec healthcare insurance system covers all treatment for all children in the province. Parents may have been opposed to fixing the price of a service that they believe should be provided free by the Government. Alternatively, the assignment of a zero value could indicate parents not wanting to set a price on their child’s health and wellbeing. However, it remains possible that these zero answers did in fact represent these parents’ true perception of the value of a shorter duration treatment.

The results of the multivariate analysis regarding income are in keeping with WTP values being dependent on ability to pay (income). Similarly, the number of AOM episodes experienced by the child had an expected positive relationship with WTP. The severity of adverse effects experienced during treatment is an important factor in the amount a parent is willing to pay to lessen the duration of treatment. This could reflect the desire of parents to avoid a repeat of the problems caused by adverse effects by paying more for a different drug. The global question to assess wellbeing and health was thought to encompass familial QOL and demonstrated that the lower parents perceived wellbeing to be, the more they were willing to pay in monetary terms to shorten the duration of treatment. This likely reflects the sense of stress experienced in the family setting when a child is ill and must be treated. Additionally, the relationship between the use of azithromycin and a negative correlation to WTP corroborates the hypothesis that parents prefer a shorter duration treatment such as azithromycin.

Although this study did not quantify parental time lost from regular activities, including work, there is evidence^[127] that one of the large drivers of indirect costs

associated with AOM is the amount of time that parents must take from work and regular activities and responsibilities when a child is sick with AOM. A Canadian study regarding the economic costs of AOM concludes that about one fifth of the total costs of the illness relate directly to caregiver time loss from work and related concerns.^[127] One study demonstrated that there is a definite linear relationship between healthy children in a control group for whom these parents devoted 0.62 days to “extra” care that took them away from work or regular activities, children recovering from AOM who required 3.83 days in extra care and those with an active episode of AOM who required a full 6.12 days of time away from normal activities in parental care.^[118] This suggests that at least to some degree, the high WTP values seen in the current study may be related to the high indirect costs associated with parental time away from work, including the inconvenience and the need for parental rescheduling when a child is being treated for AOM, or experiences frequent recurrences.

Conclusion:

The results of this study support the conclusion that in childhood episodes of AOM where several antibacterials may be clinically effective and safe to use, short term antibacterial regimens should be considered based on parental preferences for shorter duration treatment and their perception of a better QOL during shorter courses of treatment and to achieve better compliance with treatment.

Acknowledgements

The authors would like to thank the staff of Ste. Justine's Hospital and Benoit Bailey MD for coordinating the study. We are grateful to the following physician investigators for enrolling parents into the study: Aly Attye, Jean-Luc Doray, Jean-Pierre Doray, Boris Subic, Stephen Treherme, Pierre Urbanski, Gaelle Vekemans, and John Yaremko.

We thank the study interviewers: Severine Delmas, Sanaz Nowrouzzahra and Liliane Roucolle, as well as Marc Dorais and Amir Abbas Tahami Monfared for their assistance with statistics.

Finally, we would like to thank the parents involved in the study and who gave their time to complete the interviews, and without whom this study would not have been possible.

Table I. Scripted willingness-to-pay question	
Dose	Question
Mono-dose	<i>Imagine that a new drug, an antibiotic for otitis, had recently been introduced. This drug has the same efficacy as the antibiotic that your child currently uses. The duration of symptoms and time to recovery are the same. The only difference is that you would have to give it only once (once a day, one day). If this medication was not covered by any insurance plan, how much would you be willing to pay for this drug?</i>
Tri-dose	<i>Imagine that a new drug, an antibiotic for otitis, had recently been introduced. This drug has the same efficacy as the antibiotic that your child currently uses. The duration of symptoms and time to recovery are the same. The only difference is that you would have to give it three times (once a day for three days). If this medication was not covered by any insurance plan, how much would you be willing to pay for this drug?</i>

Table II. Demographics of respondents (i.e. parents [n= 562]).

Demographic	n (%)
Age (y)	
18 – 24	25 (4)
25 – 34	272 (48)
35 – 44	247 (44)
45 – 54	17 (3)
> 54	1 (<1)
Female sex	469 (83)
College-or university-level attained	457 (81)
Family Situation	
two parent family	514 (91)
single parent family	48 (9)
Income (\$Can, 2002 values)	
< 20,000	42 (8)
20,000 – 40,000	57 (10)
40,000 – 60,000	104 (19)
60,000 – 80,000	131 (23)
80,000 – 100,000	98 (17)
> 100,000	93 (17)
refused to answer	37 (7)
Health Insurance	
private	396 (71)
public	141 (25)
not covered	25 (4)

Table III. Demographics of children (n = 562)

		N (%)
Age		
	0 – 2 years	268 (48)
	2 – 5 years	192 (34)
	> 5 years	102 (18)
Sex	female	240 (43)
Attendance at day care/school		406 (72)
Acute otitis media (AOM) history		
	antibacterial in previous 6 months	256 (46)
	1 – 3 antibacterials in previous 6 months	203 (36)
	> 3 antibacterials in previous 6 months	53 (9)
	diagnosis of persistent AOM	75 (13)
	tympanic perforation	28 (5)
Current treatment experience		
	difficulty in taking medication	167 (30)
	adverse effects	121 (22)
	Compliance with treatment regimen ^a	439 (78)
	Adherence to dose schedule ^b	368 (66)

^aCompliance was defined as having no missed dose.

^bAdherence to dose schedule was defined as taking medication on time.

AOM = acute otitis media.

Table IV. Description of the antibacterial treatment for the most recent episode of acute otitis media

Antibacterial	n (%)	Difficulty taking medication (%)	Adverse effects (%)	Compliance (%) ^a	Adherence to dose Schedule (%) ^b
Amoxicillin	249 (45)	24	14	74	59
40 mg/Kg/day ^c	169 (68)				
45 mg/Kg/day ^d	80 (32)				
Amoxicillin/clavulanic acid	62 (11)	40	34	85	66
40 mg/Kg/day ^c	12 (19)				
45 mg/Kg/day ^d	50 (81)				
Azithromycin ^e	102 (18)	28	19	91	79
Cefprozil ^f	119 (21)	36	29	71	64
Clarithromycin ^g	22 (4)	36	32	81	77
All drugs combined	554	30	21	78	65
Specific antibacterial not reported	8 (1)	--	--	--	--
p-Value ^h (Pearson chi-square)		0.04	0.0004	0.0014	0.005

^aCompliance was defined as having no missed dose.

^bAdherence to dose schedule was defined as taking medication on time.

^c given in three divided daily doses for 10 days.

^d given in two divided daily doses for 10 days.

^e10 mg/kg on day 1 followed by 5 mg/kg for 4 days.

^f30 mg/kg/day in 2 divided doses for 10 days.

^g15 mg/kg/day in 2 divided daily doses for 10 days.

^h Pearson chi-square, testing overall statistical significance of frequency distributions to antibacterial treatment for the most recent episode of AOM.

Table V. Questions used to assess parents' perception of the impact of an acute otitis media episode on their child

Question	Possible answers
Do you think that your child suffers from otitis frequently?	Yes / no / refusal to answer
Do you think that she/he has this complication three times or more in a period of 6 months?	Yes / no / refusal to answer
Do you know approximately how many times she/he has otitis each year?	I don't know / between 1 and 3 per year / between 3 and 6 per year / more than 6 per year / refusal to answer
In general, do you think that your child easily takes the medication? (your child takes the medication with no problem)	Yes / partially / no / refusal to answer
During the last few days when your child was taking the medication, how do you estimate her/his quality of life?	Please use a scale from zero to 10, where zero means very bad health combined with very bad mood and 10 means normal health and normal mood?
During this treatment period, did your child experience any adverse effect?	Yes (specify) / no / refusal to answer
During the treatment period, did he/she ever forget to take the medication? Did you miss one dose or more?	Yes / no / refusal to answer
Did your child always take the medication on time?	Yes / no / sometimes / refusal to answer

Table VI. Willingness to pay (WTP) for mono-dose or tri-dose alternative treatments for acute otitis media

Parameter	Mono-dose	Tri-dose	<i>p</i> value*
Mean \pm SD	31.66 \pm 25.56	26.63 \pm 23.17	< 0.0001 ^a
Quartiles			
25% Q1	15.00	10.00	
50% Median	30.00	20.00	
75% Q3	50.00	40.00	0.0007 ^b

^a Two-sided two sample t-test.

^b Wilcoxon signed-rank test.

Table VII. Willingness to pay (WTP) for mono-dose or tri-dose alternative treatments for acute otitis media (AOM) according to antibacterial treatment for the most recent episode of AOM

Current antibacterial	n	Mono-dose	Tri-dose
		[mean WTP (95% CI)]	[mean WTP (95% CI)]
Amoxicillin	249	32.31 (29.42, 35.20)	27.60 (24.83, 30.37)
Amoxicillin/clavulanic acid	62	32.83 (22.67, 43.00)	29.08 (21.49, 36.67)
Azithromycin	102	24.05 (19.75, 28.34)	18.93 (14.97, 22.88)
Cefprozil	119	35.42 (31.47, 39.37)	30.78 (26.93, 34.63)
Clarithromycin	22	29.55 (18.49, 40.60)	22.73 (13.55, 31.91)
All antibacterials	562	31.66 (29.42, 33.65)	26.63 (24.84, 28.67)
p-Value ^b		p = 0.0016	p <.0001

^a \$Can, 2002 values.

^b One-way ANOVA, testing overall statistical significance of mean WTP change for mono-dose or tri-dose treatments according to antibacterial treatment for the most recent episode of AOM

Table VIII. Multivariate analysis^a ($R^2 = 12\%$) for the mono-dose treatment alternative for acute otitis media (AOM)

Covariates	Parameter estimates (\$Can, 2002 values)	p-Value
Annual income (\geq \$Can60 000)	7.52	0.0003
Presenting with any adverse effects	7.48	0.0036
AOM episodes in the previous year ^b	4.21	0.0026
Child's quality of life lower during an AOM episode ^c	-2.88	< 0.0001
Prescribed antibacterial for the most recent episode of AOM:		
amoxicillin	Ref	Ref
amoxicillin-clavulanic acid	-2.72	NS
azithromycin	-8.18	0.0053
cefprozil	1.36	NS
others	-4.52	NS
Sex (child) - male	-3.21	NS
Age (child) ^d	-0.13	NS

a Adjusted for age and sex of children.

b Per episode of AOM experienced.

c Per each point increase in the wellbeing score.

d Per 1 year of age.

NS = not significant; Ref =reference drug

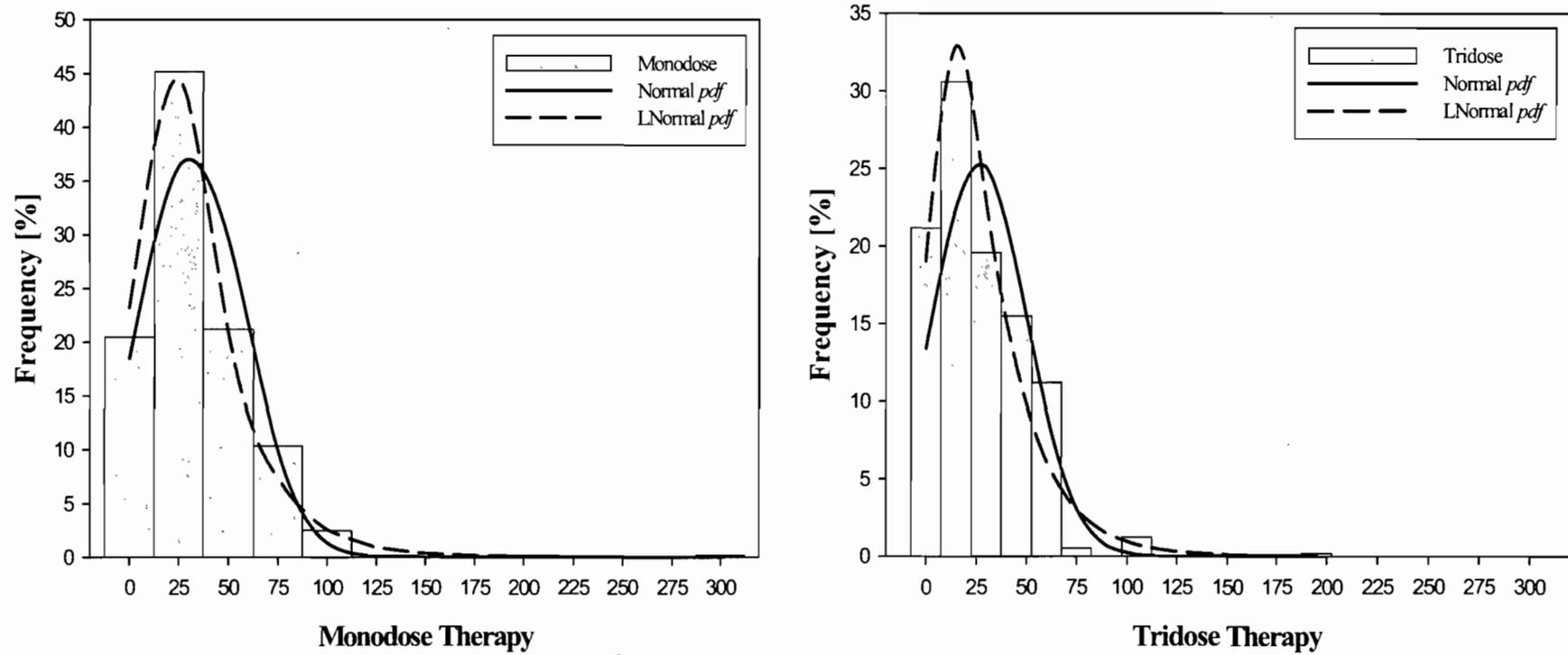


Fig. 1: Range and distribution of willingness to pay (WTP) values (\$Can, 2002 values) for (a) mono-dose and (b) tri-dose acute otitis media treatment.

Commentaires de l'article 1

Les résultats de cette étude n'ont pas été extrapolés à la population générale québécoise, notre échantillon de répondants n'en étant pas représentatif. Tel n'était de toutes façons pas notre souhait puisque nous souhaitions au contraire cibler la population réellement concernée par la problématique choisie afin d'éviter le biais hypothétique.

Le nombre de répondants recrutés a été supérieur à nos attentes puisque 595 personnes ont accepté de participer à cette étude en 10 mois au lieu des 12 prévus. Parmi elles, 33 n'ont finalement pas répondu à l'interrogatoire (taux de non-réponses 5%). Tous les résultats présentés portent donc sur les données recueillies auprès de 562 parents.

Les données socio-démographiques des enfants observés sont similaires à celles des enfants classiquement atteints d'OMA. Sur un plan clinique, nous avons montré que 30% des enfants éprouvent des difficultés à prendre leur médicament et que 22% d'entre eux ont des problèmes de tolérance. Sur une période de traitement de 10 jours plus de 20% des enfants ont omis de prendre leur traitement au moins une fois et les horaires de prise ne sont respectés que dans 66% des cas. Les enfants traités par l'azithromycine, médicament nécessitant la durée de traitement la plus courte (5 jours), sont beaucoup plus observants^y (91%) et respectent les horaires des prises dans près de 80% des cas. En dehors de toute considération de l'ordre des préférences, ces résultats montrent l'intérêt, sur un plan clinique, des médicaments permettant des durées de traitement courtes.

En termes de DAP, les valeurs retrouvées montrent l'intérêt des parents pour des antibiotiques qui s'administrent sur des courtes durées (31.66 Can\$ pour la monodose; 26.63 Can\$ pour la tridose). Les valeurs obtenues sont en accord avec celles de la littérature concernant des pathologies comparables. Une analyse multivariée a permis de mettre en évidence les facteurs prédictifs de la DAP. Ainsi, le revenu, la survenue d'effets indésirables et le

^y L'observance (ou compliance) était définie comme le respect complet de la prescription en terme de prises de médicament. Un patient qui aurait oublié une prise était considéré comme étant non observant.

nombre d'épisodes antérieurs d'otites sont des variables d'influence de la DAP : un revenu supérieur à 60 000 Can\$ annuel et la présence d'effets indésirables entraînent tous deux une augmentation de la DAP d'environ 7.50 Can\$. Chaque épisode antérieur d'OMA entraîne une augmentation de 4.20 Can\$ tandis que l'augmentation du score de qualité de vie (d'une unité sur une échelle de 0 à 10) entraîne une diminution de la DAP de 2.90 Can\$. En ce qui concerne les antibiotiques utilisés, seule l'azithromycine qui a une durée de prescription plus courte modifie la DAP entraînant une diminution de sa valeur de 8.20 Can\$.

Les résultats présentés montrent donc que dans le traitement de l'OMA de l'enfant, lorsque qu'il est possible de prescrire plusieurs antibiotiques aussi efficaces et sûrs les uns que les autres, il serait préférable de considérer ceux qui ont une durée d'administration la plus courte possible.

L'utilisation de la DAP pour juger de la durée d'un traitement médicamenteux, est-elle fiable ?

USING A WILLINGNESS-TO-PAY METHOD TO ASSESS PREFERENCES FOR A DRUG THERAPY:

HOW RELIABLE IS IT?

Delphine Gueylard Chenevier, PharmD,^{1,2} Amir Abbas Tahami Monfared, PhD³ and Jacques LeLorier, MD, PhD²

¹ Department of Biomedical Sciences, Université de Montréal, Montreal, Canada

² Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology Research Unit, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) Hôtel-Dieu, Montreal, Canada

³ Research Institute, Division of Clinical Epidemiology, McGill University Health Centre, Montreal, Canada

Corresponding Author and Requests for Reprints:

Dr. Delphine Gueylard Chenevier

Centre Hospitalier de Cognac

Boulevard Montesquieu, BP 15

16 108 Cognac cedex

France

Téléphone: (33) 5 45 36 75 83

fax: (33) 5 45 36 76 36

E-mail: 

Sponsorship: This research was supported by an independent research grant from Pfizer Canada Inc. The funding agreement ensured the authors' independence in designing the study, interpreting the data, writing and publishing the report.

The following author is a PhD candidate and the recipient of a grant from “Fonds de la recherche en santé du Québec”: Delphine Gueylard Chenevier

Key words: Willingness to pay; pharmacoeconomics; validity; patient satisfaction, treatment adherence

Abbreviated title: Using a WTP method to assess preferences for drugs.

Abstract

Objective:

To investigate the reliability of a contingent valuation method to assess preferences. Based on an already-published study that describes a willingness-to-pay assessment of parents' preference for shorter duration treatment of acute otitis media, we examine the reliability of this method to value the duration of a drug therapy.

Methods:

The study, including 562 parents of children with AOM, was designed with an *ex-post* perspective to limit hypothetical bias. The telephone interviews used a standardized *scenario* with the questionnaire including specific questions to control for or to examine different potential biases and to allow the use of different tests of validation. WTP values were elicited by 2 methods. Respondents were randomly assigned to 1 of 2 groups: the first group was asked to respond to an open-ended (OE) question while the second group participated in a bidding game (BG) interview. The reliability was assessed using the study of five criteria (acceptability, applicability, reproducibility validity and internal logic) and examination of biases.

Results:

This CVM responds to the acceptability criterion since response rate to the study (95%) and to the WTP question (100%) are high. It also seems to respond to the applicability criteria since the study was performed as it was previously described. We failed to find a test or a co-variate indicating the absence of validity and the three tests that have been done were in accordance with the validity of the results: internal logic with a positive scope test; positive correlation of WTP with income and bid offered. Concerning biases, we failed to find an order effect or any

intensive to misrepresent responses but we do not exclude the possibility of a strategic bias. We also failed to find a hypothetical bias. There are no differences between the two bidding game and open-ended formats of questions.

Conclusion:

To adopt a credible scenario, an *ex-post* perspective and to conduct interviews during the period of the treatment is the best way to avoid hypothetical bias. The results are consistent and based on the tests that have been done, reliable. This methodology could then be useful for the valuation of other characteristics of a drug, particularly therapeutic schemes, including the route of administration.

Introduction

Originally developed in environmental evaluations, the willingness-to-pay (WTP) technique is used for the valuation of health benefits.^{25, 52, 63, 64} By directly asking subjects to give their monetary valuations of the benefits perceived, this contingent valuation method (CVM), which has a foundation in welfare economics, is used as a tool for assessing the non market goods, e.g. drug therapy.²⁵ Although, it is up to researchers to state the efficacy of a drug therapy, many factors, such as quality of life (QOL) during therapy or treatment schemes contribute to its success. For example, it has been stated that a shorter duration of treatment is associated with better compliance.¹²⁸ Poor compliance is a well recognized phenomenon in the treatment of many infectious diseases. Considering acute otitis media (AOM), it is speculated that poor compliance results in incomplete resolution of the infection.¹⁰⁹ Assessing the benefit of shorter treatment duration by a WTP method seems also particularly interesting because it allows the valuation of intangible benefits associated with a drug. In the case of AOM, which is the most frequent disease in childhood, WTP can serve to establish the preferences of parents for treatment schemes that will be effective and that will meet the needs of families involved in caring for sick children.¹²⁹

While WTP applications in health evaluation have proliferated, there is no official guidelines concerning the elaboration of a CVM and the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health do not recommend the use of Cost Benefit analysis as first line². This decision is explained by the weakly reliability of the method. First, the scenario which is used in

the CVM is hypothetical that could lead to what is called “hypothetical bias”^z which is difficult to control for.⁷⁸ Second, there is a lack of knowledge concerning biases and choices of methodological options that contribute to scepticism in the method.⁶³ It is still unclear whether the WTP valuations obtained are invariant to the elicitation method or format.¹³⁰

Under the open-ended (OE) format, respondents are directly asked what the maximum amount of money is that they would be willing to pay, whereas under a bidding game (BG) format, they are asked if they would be willing to pay a specified amount (starting point dollar value). If the respondents answer ‘yes’, the interviewer increases the bid until they reach amounts that they are not willing to pay. If they answer ‘no’, the interviewer lowers the bid until they answer ‘yes’. Although each of these formats has been tested extensively in other health contexts, the OE approach may be a difficult question to answer, especially if the good is an unfamiliar one. For this reason, WTP data collected by such an approach are sometimes characterized by outliers, or refusal to answer the question. The inconvenience of the BG is the starting point bias, i.e. the final WTP amount is related to the choice of the initial figure.

Another reason for controversies of WTP concerns the construct validity of the method. In some studies, WTP fails to increase with the quantity of the good valued. However, this “scope test” is a well-recognized parameter of internal validity of the CVM. When the questionnaire given to respondents is not well-elaborated, incentives to misrepresent responses may occur. Zero WTP values and/or implausibly large values may be evidence of strategic behaviour, of attempts by respondents to misrepresent WTP in order to influence the outcome of the survey. Zero values may also represent protest bids, indicating that respondents do not think they should have to pay for the good and do not agree to participate in the study.

^z Hypothetical bias : the contingent valuation questions are hypothetical and may therefore yield hypothetical

While most economic analyses, including WTP studies, assess the patient's own preferences, in the case of pediatric illnesses, parental preferences are usually captured.^{102, 126, 131, 132} A WTP investigation to assess parents' preferences for shorter duration treatment of AOM in children has already been undertaken.¹²⁹ This study was designed to utilize WTP as a means of assessing the parents' perception of monetary value for a shorter duration of antibiotic treatment of their child with AOM. It elicited WTP valuations fewer than 2 different formats offered to respondents on a random basis, the OE and a BG algorithm. The questionnaire was elaborated to test for possible biases. The choice of an *ex-post* perspective (meaning the respondents were at the point of consuming the good in question) was made more realistic and to limit hypothetical bias.

The study results presented in the first published paper concerned medical, social and economical aspects. Here, we want to examine the specific methodological concerns of the WTP method as a tool to value the advantage of a medication, such as the duration of therapy. The hypothesis of this research is that using a credible scenario in a population that experiences the disease limits hypothetical bias and consequently enhances reliability and validity of CVM. Other specific research methodological questions are the following: First, do WTP valuations elicited by the BG differ significantly from those obtained by questionnaire using the OE format? Second, do BG incentives misrepresent the responses? Is there any strategic bias? And, finally, how reliable is this survey? Incidentally, the aim of this paper is to present evidence of a WTP method for valuing the advantage of a medication.

Methods:^{aa}*Study design*

The study population comprised the parents of children who had consulted for a current diagnosis of AOM with participating pediatricians. The study was designed as contingent valuation survey, and was approved by the Research Ethics Boards of the CHUM and Hôpital Sainte-Justine, both in Montreal, Quebec, Canada. At the time of paediatric consultation for AOM, the physician provided an explanation of the study to the parents, along with an information letter about the study goals. Informed consent was obtained if the parents were in agreement with the study requirements. The physician then notified pharmacist interviewers at the CHUM about each consenting parent and provided contact information. A telephone interview was arranged for a time that was convenient for the parent(s) at the end of the AOM treatment period. The interview was available in both the French and English languages. The main objective of the interview was to assess parents' WTP for a hypothetical AOM treatment, with a mono-dose (1 dose on 1 day) or a once-daily dose for 3 days (tri-dose), compared to the current treatment that their children were exposed to recently.

Prior to the telephone interview, the parents were randomly assigned to one of the following 2 groups: in the first group, respondents were asked to answer a questionnaire with OE questions whereas in the second group parents participated in a BG interview. Offered bids ranged from Can\$ 0 to 65. The starting point values chosen were close to Can\$ 30 (\$10, \$20, \$30, \$40, \$50), which was consistent with the range of actual acquisition costs of usual

^{aa} For more details, please refer to 129. Gueylard Chenevier D, LeLorier J. A willingness-to-pay assessment of parents' preference for shorter duration treatment of acute otitis media in children. *Pharmacoeconomics* 2005;23(12):1243-55.

treatments for AOM, based on the calculation of a 15-kg child treated for 10 days with an oral antibiotic suspension.

All currency values in the WTP results are presented in Can\$ and are based on 2002 dollar values.

Questionnaire

A standardized *scenario* was designed and used consistently by all interviewers to present the WTP question (Table I). In an attempt to limit hypothetical bias, the study was designed for participants who had recent experience with a child's AOM, and who therefore had recent experience with informed decisions regarding the monetary value assigned to the choices. Internal validity, which allows the construct validity of a study to be stated, can be evaluated by the "scope test" showing that the WTP values obtained increase with the benefit of the offered alternative. Nevertheless, an order bias^{bb} can appear. To control it, the order of the 2 WTP questions was changed and was randomly assigned to the parents. Another criterion was the lower number of parents who accepted to pay higher bids offered.

Covariates were inserted within the questionnaire for 3 reasons:

- To explain the WTP values obtained. Demographic data on parents, including age, sex, marital status, occupation, education level attained, household income, medical insurance coverage, language and ethnicity, were collected. The participating parent was also asked about the child's past medical history (with regard to AOM), including the number of previous AOM episodes, previous treatments, and the course of the most recent AOM episode including the name of the drug prescribed for treatment. Additionally, each parent

was asked a global question designed to assess his or her perception of the child's overall wellbeing in terms of QOL during AOM treatment. To study risk factors of the disease, all parents were asked to answer a series of questions about their child, such as sex, age, frequenting day care centre or school, etc.

- To check criteria of study validity. Since WTP is influenced by ability to pay,⁵² parents were asked to respond to the question on household income. This covariate is often difficult to get. Therefore, we asked respondents to choose among 6 income classes. According to economic theory, results should also be validated by studying the impact of various potential predictors on WTP values, using multivariate analysis including demographic data.
- To examine potential biases. To detect strategic bias, particularly concerning protest bids, a question about medical insurance coverage was added: since in Quebec all are covered by any insurance, a negative answer to that question could sign a strategic bias. To control implied value cues, we asked respondents whether they knew the price of the prescribed antibiotic their child was currently receiving. This price was then given, and WTP was again questioned. Despite the fact that we tried to control hypothetical bias through a clear scenario and an *ex-post* perspective, we asked parents about antecedents of AOM to know if this variable was associated with WTP.

Evidence considerations

The investigation of the evidence of CVM implied the examination of different criteria, such as those described by Brazier and collaborators,¹⁸ i.e. acceptability, applicability, reproducibility and validity, and those added by Ryan and collaborators,⁵⁷ i.e. internal logic and examination of biases. For more details, please refer to Gueylard Chenevier and collaborators.¹³³

^{bb} An order bias appears when WTP values of the first question differ in the same direction from WTP values of the

Statistical considerations

All analyses were performed with SAS software.¹²² For more details, please refer to Gueylard Chenevier and collaborators.¹²⁹

Results:

Disposition of the study populations

Disposition of the study and the demographic features of the parents comprising the study group have already been presented.¹²⁹ There was no evidence of significant differences between the 6 sub-samples (OE and 5 starting-points BG) for any comparisons of characteristics except for the level of education attained. These results are presented in table II.

Reliability of the CVM^c

The high response rate in this study (95%) was likely indicative of the high level of importance that parents place on the subject of treatment for AOM in their child. The 100% response rate to the WTP question indicated that the respondents clearly understood the hypothetical situation as presented to them. The low percentage of respondents, refusal to answer the income question demonstrated parents' motivation in participating to the study.

With all respondents combined, the comparison of data obtained with the mono-dose and for the tri-dose showed a mean difference [95%CI] of Can\$ 5.03 [4.05; 6.01] ($p < 0.0001$) indicating a positive scope test. The order of the WTP questions i.e. question concerning the

second question.

^c For more data, please refer to 129.Gueylard Chenevier D, LeLorier J. A willingness-to-pay assessment of parents' preference for shorter duration treatment of acute otitis media in children. *Pharmacoeconomics* 2005;23(12):1243-55.

mono-dose before that of the tri-dose or reversely, did not change the data obtained, indicating the absence of an order effect that could have biased this scope test (Table III). When information about acquisition cost was provided, parents agreed to pay more. The mean differences were \$1.14 [0.47; 1.81] ($p=0.0009$) for the mono-dose and 1.26 [0.6; 1.89] ($p<0.0001$) for the tri-dose. Multivariate analysis^{dd} to determine variables in the questionnaire most significantly associated with WTP values for the unique dose showed, as expected, that WTP values were significantly associated with annual household income, which, again, is a sign of the internal consistency of this study. For each unit increase in the number of previous AOM episodes, the WTP value rose Can\$4.20 suggesting that better experience with the disease led to a larger WTP value.

Comparison of formats

Table IV and V present summary statistics of WTP values obtained for both the mono- and the tri-dose by formats. Despite the apparent difference between WTP means, when testing with the appropriate non-parametric Wilcoxon test, there was no evidence of significant difference between the OE format and the BG (Table IV). The starting bids did not skew the corresponding WTP distribution. Within the BG, for each offered bid, the percent of final WTP amount that was equal to the initial offered bid was similar. With the exception of a slight aberration between the 40 and 50 bids for the tri-dose, it is important to note that the percentage responding 'Yes' decreased monotonically as the offer amount went up. This is always a key marker of CVM validity. In the same way, zero values, as a marker of strategic bias or protest

^{dd} For more details, please refer to 129. Ibid.

bids, were not different from one format to the other. Zero WTP values ranged from 6 to 18% for the mono-dose and from 10 to 20% for the tri-dose.

Discussion:

The aim of this paper was to investigate the reliability of a CVM that is realised with a clear scenario, and an ex-post perspective to limit hypothetical bias. Based on a study conducted to value the preferences of parents for a shorter duration of AOM treatment,¹²⁹ we investigated these different criteria to know whether the methodological hypothesis were consistent and produced valid responses.

There is general agreement that face-to-face interviewing is the preferred approach in a WTP study.^{42, 45} However, only 38% of WTP studies reported in the literature adopted the face-to-face method, with increasing use of telephone and postal surveys.⁴⁵ The time constraints of participants as well as the logistical details of arranging face-to-face interviews are in part responsible for this increase in telephone interviews. Additionally, the face to face approach is much more expensive to conduct. In this study, a decision was made to take a telephone approach in recognition of the time constraints of parents as well as budgetary considerations for study conduct. With the telephone approach, it was possible to increase the number of respondents who could be interviewed, and to decrease the time needed to complete the study. Our interview study responded to the acceptability criterion, since response rates to this study (95%) and to the WTP question (100%) were high. Moreover, it standardized the WTP questions, the information flow to respondents and the bidding processes; while the

characteristics of the 6 sub-samples were essentially similar that is a sign of the applicability of the study.

Comparison of formats and incentives to misrepresent responses

The first conclusion to be drawn from this study relates to comparison between the OE and BG formats. Contrary to what was usually said,¹³⁰ it was not difficult to answer the OE questions, since the response rate was equal to 100% in both formats. The BG format, administered on a random basis, produced more equivalent WTP valuations than did the OE format. There was no refusal to answer the question in both formats. Nevertheless, the OE format provided an outlier value that increased the mean (300 Can\$). In contrast, within the BG format, the maxima were fixed. Hence, comparison of the medians seemed to be a better method of comparing WTP values. A debate is ongoing in the literature concerning the most appropriate summary statistic for use as a point estimate of WTP.¹³⁴⁻¹³⁶ The mean is sensitive to slight changes in the shape of the distribution resulting from different estimation methods or outliers, while the median is relatively robust.¹³⁴ The mean is still the correct statistic to compare the projects expected aggregate costs and benefits, i.e. when multiplied by the number of persons in the population who received a good or program under evaluation, it yielded the total population (societal) WTP.¹³⁷

The choice of random allocation was made to avoid selection bias, and incidentally interviewer biases whereby respondents might be unwilling to offer low values (especially zero) to an interviewer evidently positively disposed towards the service being valued or to protest against the idea of valuation.⁶³ As noted earlier, the existence of starting point bias in the BG format remains a subject of debate among those concerned with the CVM in healthcare. Some

analysts^{138, 139} have failed to detect it in their results, although slightly more researchers seem have done so.^{130, 140, 141} The bidding approach has long been vilified for being subject to possible starting point bias^{63, 142} particularly the concern that an initial bid in the BG format will anchor the respondent. The problem of starting point bias is that it will bias the mean value toward the starting bid, narrow the distribution around the mean and cause loss of efficiency.¹⁴³ We think that the choice of 5 different starting bids associated with random allocation explains that the study described here was not affected by such a bias. Another form of bias of particular importance is due to “yea-saying,” whereby respondents wish to agree with the interviewer regardless of their “true” WTP.¹⁴⁴ We also failed to find this kind of bias. Knowledge of the acquisition cost of the proposed drugs increased WTP by approximately \$1-\$1.5 that is consistent with the absence of implied value cues.

Strategic bias

The mean and median WTP values in this study were impacted by the number of parents who provided WTP values equal to “0”. These “0” values are considered, for the most part, to likely represent “protest answers” since, as described previously, the Quebec healthcare insurance system covers all treatments for all children in the province. This would mean that parents may have been opposed to fixing the price of a service which they believe should be provided free by the Government. Alternatively, the assignment of a “0” value could be considered as these parents not wanting to set a price on their child’s health and wellbeing. However, it remains possible that these \$0 answers did, in fact, represent these parents’ true perception of the value of a shorter duration treatment. These “0” values are not different from one format to the other. Nevertheless, since in Quebec all are covered by any insurance the

parents (4%) who explained not to be covered might probably be those who protest against the study.

Hypothetical bias

In a typical WTP valuation, the participants are provided with a *scenario* that is designed to represent an improvement over the currently-available state of treatment for the disease or situation under study, and are then asked to indicate what their WTP is for that improvement. In this study, the intangible benefit under consideration was the reduction in the time to complete the course of treatment. We choose to adopt an *ex-post* perspective so that participants were all those who had recent experience with a child with AOM, and who therefore had recent experience with the decision regarding the monetary value assigned to it choices. The 100% response rate to the WTP question indicated that the respondents clearly understood the hypothetical situation presented to them. The number of AOM episodes experienced by the child had an expected positive relationship to WTP, suggesting that our choice of perspective was a good one. We did not insert a question to evaluate this potential hypothetical bias, but we think that the second WTP valuation (questioned after having given the acquisition cost) could be considered as a “definitely sure design.” This method, which consists of determining the certitude degree of responses, has been suggested by Johannesson and Blumenschein.^{68, 69} Here, the WTP values before and after the information were consistent. Moreover, the data obtained were in accordance with those provided by other studies (see the section on convergence below).

Construct validity

It was studied using three tests. First, the internal logic was assessed, since, as anticipated *a priori*, the WTP values were found to be higher for the treatment strategy perceived by parents to have the highest benefits, and to have the largest degree of difference in benefits compared to the current treatment (higher WTP for the mono-dose than for the tri-dose) without any order effect that could have biased this test. (Scope test). Second, it is well-known that WTP is influenced by ability to pay,^{52, 145} therefore, the significant positive correlation of WTP with income in our study further supports the internal validity of our assessment. Third, the percentage responding 'Yes' decreased monotonically as the offer amount went up, which again is a sign of validity.⁵⁹

Moreover, the impact of other independent variables on WTP that have been described elsewhere, is consistent and is another argument to support the validity of this study.¹²⁹

Convergence

Previous studies have examined WTP in parents of children with several illnesses. Parents were found to be willing to pay \$US 50 to avoid a course of antibiotics in one study of AOM,¹¹⁸ and in another investigations they were willing to pay \$US 30.28 to avoid 1 vaccine injection in children.¹²⁴ The absolute WTP values in our work were lower than those reported by Sorum for WTP in AOM.¹³¹ However, the relative WTP values in the current study are actually quite large, when evaluated in the context of the Quebec healthcare system because in this system people do not actually pay any amount for their medication. As such, when compared to the true expense of medication in Quebec (zero), the relative WTP (\$31.54) values reported for shorter duration treatment are quite significant. Similarly, the difference in mean WTP (\$5.03) for the mono-dose compared to the tri-dose confirms the importance of shorter duration

treatment to parents. For any illness involving children, the preferences expressed necessarily reflect the preferences of the parents' circumstances, constraints, familial concerns and demands.

Conclusion:

WTP is based on market interactions and preferences and, as such, is an appealing method when indirect costs associated with individual preferences for an outcome are examined. The values established in this study are, therefore, anticipated to be representative of the value parents of this specific urban population place on a shorter duration treatment for AOM. It clearly appears that this CVM responds to the acceptability criterion and seems to respond to the applicability one. Nevertheless, from a methodological point of view, a limitation to our study is the absence of test-retest reliability so that we can not state about the reproducibility criterion. Only a few studies have investigated the reproducibility of the CVM, often because of budgeting constraints since the test implies a second interview.⁵² Concerning the validity criterion, as it is explained elsewhere,¹³³ it can not be assessed without any comparison with other similar studies. Nevertheless we did not find a test or a co-variate indicating the absence of validity. Moreover, the three tests that have been done were in accordance with the validity of the results. Concerning biases, we failed to find an order effect or any intensive to misrepresent responses but we do not exclude the possibility of a strategic bias. We also did not find a hypothetical bias. Nevertheless, here too, this bias can not be assessed without any comparison with true WTP values. In our opinion, to adopt an *ex-post* perspective and conducting interviews during the period of the treatment is the best way to avoid hypothetical bias.

Concerning WTP elicitation techniques that will objectively determine consumer valuations of healthcare goods and services, we think that a BG with 5 starting points is a good way to elicit WTP. This conclusion is the same as that of O'Brien and collaborators.⁵⁴ It allows the use of construct validity tests. Nevertheless, it is still useful to combine this method with an OE format to know if starting bid values are comprised within elicited WTP values and/or to define these starting point values.

Thus, the use of a credible scenario (associated with an *ex-post* perspective) and the methodological options chosen were adapted to the assessment of patients' preference for duration of treatment. These choices conduct to results which are consistent and based on the tests that have been done, reliable. This methodology could be useful for the valuation of other characteristics of a drug, particularly therapeutic schemes, including the route of administration.

Table I: Scripted WTP question	
Dose	Question
Mono-dose	<i>Imagine that a new drug, an antibiotic for otitis, had recently been introduced. This drug has the same efficacy as the antibiotic that your child currently takes. The duration of symptoms and time to recovery are the same. The only difference is that you would have to give it only once (once a day for 1 day). If this medication was not covered by any insurance plan, how much would you be willing to pay for this drug?</i>
Tri-dose	<i>Imagine that a new drug, an antibiotic for otitis, had recently been introduced. This drug has the same efficacy as the antibiotic that your child currently takes. The duration of symptoms and time to recovery are the same. The only difference is that you would have to give it three times (once a day for 3 days). If this medication was not covered by any insurance plan, how much would you be willing to pay for this drug?</i>

Table II: Demographics of respondents by format of questions (total N=562)

Characteristic		Open-ended Questions	Bidding-game by starting bid (Can\$)					p-value*
			10	20	30	40	50	
N (%)		93 (16.55)	93 (16.55)	96 (17.08)	94 (16.73)	92 (16.37)	94 (16.73)	0.09
Age	18 – 24 years	4 (4.3)	4 (4.3)	7 (7.3)	3 (3.2)	2 (2.2)	4 (4.3)	0.50
	25-34 years	47 (50.5)	44 (47.3)	52 (54.2)	38 (40.4)	42 (45.7)	46 (49)	
	35-44 years	38 (40.9)	44 (47.3)	35 (36.5)	52 (55.3)	45 (49)	39 (41.5)	
	45-54 years	4 (4.3)	1 (1.1)	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (3.3)	4 (4.3)	
	> 54 years	0	0	0	0	0	1 (1)	
Sex: female		73 (78.5)	80 (86)	84 (87.5)	78 (83)	71 (77.2)	82 (87.2)	0.30
Education attained College or University		65 (69.9)	76 (81.7)	77 (80.2)	82 (87.2)	79 (85.9)	77 (82)	0.03
Family situation								

Two parent family		61 (92.5)	84 (90.3)	84 (87.5)	85 (90.4)	86 (93.5)	90 (95.7)	0.85
Single parent family		7 (7.5)	9 (9.7)	12 (12.5)	9 (9.6)	6 (6.5)	4 (4.3)	
Income (Can\$)	< 20,000	8 (8.6)	6 (6.45)	9 (9.4)	8 (8.5)	4 (4.4)	7 (7.5)	
	20,000-40,000	9 (9.7)	10 (10.7)	9 (9.4)	6 (6.4)	10 (10.9)	11 (11.7)	
	40,000-60,000	11 (11.8)	17 (18.3)	19 (19.8)	14 (14.9)	18 (10.9)	19 (20.2)	
	60,000-80,000	27 (29)	23 (24.7)	25 (26.1)	18 (19.2)	23 (25)	21 (22.3)	0.50
	80,000 -00,000	16 (17.2)	21 (22.6)	13 (13.6)	21 (22.3)	15 (16.3)	16 (17)	
	> 100,000	13 (14)	10 (10.7)	13 (13.6)	20 (21.3)	17 (18.5)	18 (19.1)	
	Refused to answer	9 (9.7)	6 (6.4)	8 (8.3)	7 (7.5)	5 (5.4)	2 (2.1)	
Health insurance	Private	64 (68.8)	64 (68.8)	68 (70.1)	68 (72.3)	69 (75)	65 (69.2)	
	Public	22 (23.7)	24 (25.9)	26 (27.1)	22 (23.4)	23 (25)	23 (24.5)	0.78
	Not covered	7 (7.5)	5 (5.4)	2 (2.1)	4 (4.3)	0	6 (6.4)	

* Pearson's Chi-square testing overall significance of frequency distributions

Table III: Willingness to pay (Can\$, 2002 values) by order of questions

	Mono-dose alternative		p-value	Tri-dose alternative		p-value
	Mono-dose before tri- Dose	Tri-dose before mono- dose		Mono-dose before tri- Dose	Tri-dose before mono-dose	
Mean + SD ^a	31.19±22.37	32.10±28.26	^a	26.20±21.8	27.03±24.42	0.668 ^b
25 Q1	15	15		10	10	
Median	25	30	0.951 ^c	20	20	0.8622 ^c
25 Q3	50	45		40	40	

^a variances of the means differ (Bartlett's test: $p < 0.0001$)

^b Two-sided 2-sample t-test

^c Two-sided Wilcoxon signed rank test

Table IV: Willingness to pay (Can\$, 2002 values) by formats

	Mono-dose alternative			Tri-dose alternative		
	Open-ended	Bidding game	p-value	Open-ended	Bidding game	p-value
N	93	469		93	469	
Mean + SD ^a	40.5±41.9	29.9±20.5		30.9±32	25.8±20.9	
25 Q1	20	15		15	10	
Median	30	25	0.20 ^b	20	20	0.40 ^b
25 Q3	50	45		40	40	
0 values (%)	10.75	13.86	0.51 ^c	18.98	15.05	0.46 ^c

^a Variances of the means differ (Bartlett's test: $p=0.001$ for the mono-dose and $p=0.0001$ for the tri-dose)

^b Two-sided Wilcoxon signed rank test

^c Pearson's Chi-Square test

Table V: Willingness to pay (Can\$, 2002 values).

Mono-dose alternative							
	Open- ended	Starting point bid (\$Can)					p-value
		10	20	30	40	50	
N	93	93	96	94	92	94	
Mean + SD ^a	40.5±41.9	25.4±18.9	29.6±19	32.9±19.8	28.4±21.1	33.1±22.8	-
Min	0	0	0	0	0	0	
25 Q1	20	15	20	20	10	15	
Median	30	20	25	30	20	30	0.049 ^c
25 Q3	50	30	40	50	40	55	
Max	300	65	65	65	65	65	
0 values, n (%)	10 (10.75)	14 (15)	10 (10.4)	9 (9.6)	19 (20.6)	13 (13.8)	0.23 ^d
% WTP=offered bid ^b N (%)	-	6 (6.45)	15 (15.6)	17 (18.9)	14 (15.22)	8 (8.51)	0.077 ^d
% Yes ^e N (%)	-	78 (83.87)	73 (76.04)	58 (61.70)	36 (39.13)	32 (34.04)	

Tri-dose alternative

	Open-ended	Bidding game by starting bid (Can\$)					p-value
		10	20	30	40	50	
N	93	93	96	94	92	94	
Mean + SD ^a	30.9+32	21.5+18.9	24.4+19.1	30+20.6	23.7+20.7	29.2+24	-
Min	0	0	0	0	0	0	
25 Q1	15	10	10	15	0	10	
Median	20	20	20	30	20	20	0.044 ^c
25 Q3	40	30	30	45	40	50	
Max	200	65	65	65	65	65	
0 values, N (%)	14 (15)	20 (21.5)	15 (15.6)	12 (12.8)	25 (27.2)	17 (18)	0.13 ^d
% WTP=offered bid ^b N (%)	-	10 (10.75)	19 (19.79)	11 (11.70)	11 (11.96)	10 (10.64)	0.285 ^d
% Yes ^e N (%)	-	71 (76.34)	59 (61.46)	49 (52.13)	28 (30.43)	30 (31.93)	

^a We are not allowed to compare means since variances differ (Bartlett's test: p=0.0001 for both the mono-dose and the tri-dose)

^b Number of respondents answering 'yes' to the bids offered over the number of respondents answering 'no'. $WTP = \text{offered bid}_i$

^c Kruskal-Wallis test

^d Pearson's Chi-Square test

^e Number of respondents answering 'yes' to the bids offered over the number of respondents answering 'no'. $WTP \geq \text{offered bid}_i$

Commentaires de l'article 2

Afin de juger de la qualité de cette EC, nous nous sommes appuyés sur les critères de jugement que nous avons décrits dans l'article présenté au point 5 de la revue de la littérature intitulé « Evaluer les préférences des patients : critères de jugement de la disposition à payer ». Nous avons donc étudié l'acceptabilité, l'applicabilité, la logique interne et la validité et nous avons recherché la présence éventuelle de biais. Nous avons par ailleurs, souhaité tester deux techniques de révélation de la DAP, à savoir les questions ouvertes et le "bidding game". En revanche, nous n'avons pas pu étudier la reproductibilité puisqu'il aurait fallu refaire cette étude.

Avec un taux de participation à l'EC de 95% et un taux de réponse à la question de détermination de la DAP de 100%, il apparaît clairement que cette évaluation a été acceptée et donc qu'elle remplit le critère d'acceptabilité. Elle semble également applicable dans la mesure où elle s'est déroulée comme cela avait été prévu. La logique interne a été testée par la méthode du « scope test » qui a montré logiquement une DAP plus élevée pour le médicament présentant l'avantage le plus grand (la monodose). En dehors du revenu, les variables susceptibles de modifier la DAP sont au nombre de quatre et sont logiques (effets indésirables, nombre d'otites antérieures, qualité de vie, traitement de courte durée). Bien qu'en l'absence d'études similaires qui conduisent aux mêmes résultats, il ne soit pas possible de statuer définitivement sur la validité, les trois tests que nous avons effectués ont été positifs : augmentation de la DAP avec le bénéfice proposé (scope test) sans effet ordre, augmentation de la DAP avec le revenu, diminution du nombre de personnes répondant "oui" avec l'augmentation de l'offre. En ce qui concerne la méthodologie proprement dite de révélation des DAP, nous n'avons pas observé de différence entre les "questions ouvertes" et le "bidding-game".

Cependant, avec une DAP égale à 0 dans 13% des cas pour la monodose et dans 18% des cas pour la tridose, nous ne pouvons écarter la possibilité d'un biais de protestation. Ceci, d'autant plus que 4% des répondants déclarent ne pas être couverts par une assurance. Quoi qu'il en soit, s'il existe, il n'est pas très important et n'est pas de nature à invalider cette étude.

Il n'a pas été possible de mettre en évidence clairement l'absence de biais hypothétique puisque la comparaison à des valeurs de DAP réelles n'est pas possible mais l'absence de valeurs abhéroentes et les critères de jugement étudiés vont dans ce sens.

Dans l'ensemble, en dehors du biais de protestation, les différents tests effectués montrent que cette étude est acceptable, applicable, qu'elle semble valide et que ses résultats sont logiques. L'hypothèse selon laquelle, le fait de proposer un *scenario* crédible, de compréhension simple, selon la perspective *ex-post* à une population qui expérimente la maladie, limite le biais hypothétique et par conséquent produit une étude dont les résultats sont fiables nous semble vérifiée.

Le modèle présenté pourrait donc être utilisé pour évaluer notamment d'autres caractéristiques des traitements médicamenteux comme la voie d'administration.

PARTIE III

DISCUSSION et CONCLUSIONS

Dans un contexte de ressources limitées et alors que la prise en compte de la demande des individus en matière de soins et donc l'évaluation des préférences suscite de nombreux travaux, la DAP et l'ACA apparaissent comme des méthodes de second rang qui n'ont pas les faveurs des sociétés savantes. Cette réticence est probablement multifactorielle. Elle est certes, liée à leurs manques de fiabilité et de validité du fait en grande partie de leur contexte hypothétique mais elle s'explique aussi par un manque de recommandations claires concernant le choix des options méthodologiques. Elle est également liée, comme Gafni l'explique, à des problèmes « émotionnels » : certains considèrent qu'il est inacceptable ou non éthique de tenter d'attribuer une valeur monétaire à la vie, à la maladie ou à la qualité de vie et beaucoup considèrent qu'il est inconcevable de prendre des décisions en matière de santé en se basant sur des considérations économiques.¹⁴⁶ Cette réticence s'explique aussi peut être simplement par la méconnaissance par une partie du corps médical des fondements théoriques et des applications de la DAP ainsi que des critères de jugement et de validation de cette méthode. Dans ce contexte, les économistes de la santé s'accordent pour dire que des travaux de recherche qui permettraient de statuer sur l'avenir de la DAP sont nécessaires.

Notre premier objectif était d'étudier les connaissances en matière d'utilisation de la DAP dans le domaine de la santé. Afin de cibler notre recherche et pour participer à la diffusion de l'information concernant la détermination hypothétique de la DAP, nous avons effectué une revue de la littérature que nous avons souhaitée la plus didactique possible afin de comprendre ce qu'est la DAP, ses intérêts, ses limites et ses applications tant dans le cadre de l'évaluation des préférences que dans celui de l'ACA. Nous avons ensuite souhaité axer notre propos sur les critères de jugement de l'EC et plus particulièrement sur le biais hypothétique parce qu'il constitue l'essence même de l'Evaluation Contingente (EC) en étant à la fois son point d'intérêt et son point de discorde. Par ailleurs, mettre cette synthèse constituée en grande partie de revues ayant trait à l'environnement à la disposition du corps médical, nous paraissait être d'un intérêt supplémentaire.

Après lecture d'un certain nombre d'articles, nous nous sommes dits que les grandes variabilités observées d'un individu à l'autre s'expliquaient probablement par le fait que les personnes interrogées ne comprenaient pas le *scenario* proposé. La formulation de ce *scenario* devait probablement être un point capital de l'EC qui conditionnait la qualité de l'EC et donc sa fiabilité. Notre hypothèse de recherche a donc été la suivante : l'utilisation d'un *scenario* le plus simple possible proposé à des sujets qui ont toutes les chances de le comprendre, doit conduire à l'obtention de résultats fiables. Ce faisant, nous avons conscience que cela nous obligeait à adopter une perspective au point de consommation (*ex-post*) et que cela était contraire aux recommandations de l'Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de la Santé (ACMTS) qui préconise d'adopter la perspective du système public de santé (*ex-ante*) dans le *scenario* de référence.² L'argumentaire de ce choix est que ce sont les citoyens qui sont les payeurs finaux du système public de santé. L'ACMTS, précise malgré tout que les patients qui ont une expérience directe des états de santé constituent une source acceptable à condition de décrire la population à l'origine des préférences.²

Le second objectif de ce travail était d'apporter des éléments de réponse à un problème de santé publique. Au cours de notre réflexion concernant le choix du modèle, nous avons été particulièrement intéressés par l'idée de travailler sur l'observance médicamenteuse (parfois encore improprement appelée adhérence ou compliance) car, en tant que pharmacien, nous sommes convaincus de l'importance du bon usage des médicaments dans l'efficacité des thérapeutiques. Une diminution de l'observance est logiquement associée à une augmentation de la morbidité et à une efficacité moindre.^{89, 147} A titre d'exemple, il a été démontré que les patients traités par statines qui observaient plus de 90% des prescriptions avaient un risque de maladie coronarienne significativement diminué.⁸⁹ Bien que la définition d'une « mauvaise observance » (oubli de certaines prises, prise retardée de certains médicaments ou arrêt prématuré du traitement) varie d'une étude à l'autre, elle concerne 30 à 50% des patients.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ L'amélioration de l'observance passe notamment par une diminution de la fréquences des prises et de la durée du traitement.¹⁵⁰ Les traitements qui modifient les habitudes de vie¹⁴⁷ ou la qualité de vie¹⁶ ont aussi été

identifiés comme diminuant l'observance. Le rythme d'administration des médicaments fait cependant l'objet d'un débat. S'il est clairement établi que les schémas posologiques en 3 ou 4 prises par jour entraînent une augmentation de la non-observance, certains avancent qu'il n'y a pas de différence avec des posologies en une ou 2 prises par jour alors que sur le plan pharmacologique les conséquences sont différentes.¹⁵⁰ D'autres pensent que plus le nombre de prise est faible, meilleure est l'observance.^{90, 148} En antibiothérapie, la mauvaise observance se traduit rapidement par un échec du traitement amenant souvent le médecin à modifier sa prescription. En augmentant ainsi la pression en antibiotiques, cette mauvaise observance est une cause d'émergence de bactéries résistantes. La mauvaise observance peut aussi entraîner des conséquences cliniques à plus long terme comme par exemple, un rhumatisme articulaire aigu suite à une infection à streptocoques au cours de laquelle l'antibiothérapie n'a pas été correctement suivie.¹⁵⁰

Modèle

Nous avons choisi comme modèle un traitement hypothétique de courte durée de l'Otite Moyenne Aiguë (OMA) car il s'agit d'une maladie traitée par antibiotiques, bénigne mais courante et de compréhension plutôt facile. A l'époque à laquelle nous avons fait le choix d'évaluer l'avantage procuré par un médicament de courte durée dans l'OMA, les dernières lignes directrices de l'ACMTS n'étaient pas publiées. Or ces dernières, qui recommandent de n'utiliser l'ACA qu'en seconde intention, précisent aujourd'hui que l'ACA convient tout de même lorsqu'il s'agit de valoriser un traitement plus court, moins fréquent ou une forme posologique plus pratique dans des pathologies aiguës (plus difficiles à valoriser à l'aide des QALY que les maladies chroniques). Cette recommandation apporte donc un élément de crédibilité à notre EC.

L'inconvénient lié à ce choix est que, comme dans toutes les études de DAP de pédiatrie, les répondants ne sont pas les personnes qui sont atteintes par la maladie.^{124, 126} Néanmoins, le véritable consommateur au sens économique du terme étant le payeur, la population cible de notre étude est bien celle des parents. Cependant, comme toujours lorsqu'il s'agit d'enfants, les parents ont tendance à vouloir ce qu'il y a de mieux pour eux.

Il se peut donc que les DAP obtenues soient plus élevées que si les destinataires du médicament proposé étaient les parents eux-mêmes.¹⁰¹ Il se peut également que les DAP obtenues soient sous évaluées car nous nous exposons à la possibilité d'un biais de protestation qui est une forme de biais stratégique⁶⁴ : au Québec, en effet, les médicaments des enfants sont entièrement couverts soit par une assurance privée soit par la Régie d'Assurance Maladie du Québec (RAMQ). Il est donc possible d'imaginer que certains parents considèrent qu'ils n'ont pas à payer de médicament pour leur enfant et attribuent alors la valeur 0 à la DAP. Afin de détecter les éventuelles réponses abhéroentes nous avons demandé aux parents s'ils étaient ou non couverts par une assurance. Tous auraient dû répondre "oui". Or 4% d'entre eux nous ont dit qu'ils n'étaient pas couverts. Ce pourcentage pourrait correspondre au pourcentage de parents dits « protestataires ». Nous pensons tout de même que sur ce point notre questionnaire n'était pas suffisamment clair et qu'il n'a pas permis d'établir avec certitude, le pourcentage de parents qui a attribué une valeur nulle à la DAP pour cette raison. Nous aurions probablement dû ajouter une question, sur le modèle de ce qui se fait dans l'approche dite de « Dissonance-minimizing », comme : considérez-vous que les traitements des enfants doivent être intégralement financés par une assurance privée ou par l'état ? ». Le pourcentage de parents qui a donné des valeurs de DAP égales à 0 est de 13% pour la monodose et 18% pour la tridose. Il se peut que ces DAP représentent réellement la valeur que les parents attribuent à la DAP. Ainsi, un biais de protestation ne peut être exclus.

Questionnaire

Le *scenario* a été conçu afin d'isoler l'avantage étudié : en demandant aux parents d'imaginer que le médicament hypothétique avait la même efficacité et le même profil d'effets indésirables, nous voulions focaliser notre propos sur le nombre de prises médicamenteuses et la durée du traitement. On peut toutefois imaginer que le parent d'un enfant qui aurait été traité par un antibiotique non efficace propose une DAP plus basse que le parent d'un enfant traité par un antibiotique efficace. Les traitements des enfants étaient donc tous relevés et ont été étudiés afin de voir s'ils influençaient la DAP. L'analyse

multivariée a montré que seule l'azithromycine avait une influence sur la valeur de DAP. Or, l'azithromycine étant l'antibiotique qui était prescrit pour la durée la plus courte, nous pensons que c'est plutôt la durée de traitement qui modifie la DAP. De la même manière, on aurait pu imaginer que le parent d'un enfant qui avait des effets indésirables voulait donner moins puisque le médicament proposé était sensé avoir les mêmes effets. Or, les effets indésirables augmentent significativement la DAP. Nous pensons donc que les parents ont bien compris le *scenario* et que par ailleurs les résultats sont logiques. En effet, si le médicament doit être mal toléré autant que cela ne dure pas trop longtemps. Afin de vérifier un élément de logique interne de l'étude, le *scenario* proposait deux médicaments hypothétiques, l'un sous forme de monodose, l'autre sous forme de tridose. La logique veut que la DAP soit plus élevée pour la monodose. C'est ce que nous avons effectivement obtenu. Il y aurait cependant pu y avoir un effet ordre selon que l'on pose les questions toujours dans le même sens, monodose puis tridose ou inversement. Nous avons contrôlé cet effet en inversant l'ordre des questions dans la moitié des questionnaires, l'attribution des questionnaires étant réalisée au hasard. Enfin, il est important de souligner qu'à l'époque à laquelle l'étude a été mise en place, le traitement antibiotique de l'OMA se déroulait sur des durées allant de 5 à 10 jours. Depuis, des formes sur trois jours et une prise unique d'azithromycine ont été commercialisées. Le *scenario* était donc réaliste. Enfin, soulignons que ce *scenario* a été proposé deux fois. En effet, dans la mesure où au Québec, les parents n'ont pas à payer les médicaments de leurs enfants, le fait que certains puissent connaître le prix d'un traitement antibiotique de l'OMA et d'autres pas pouvait modifier les DAP (incitation implicite des valeurs). Nous avons donc demandé aux répondants s'ils connaissaient ce prix. Nous leur avons ensuite communiqué puis nous avons reposé les questions. Les DAP obtenues ne sont pas différentes selon que les répondants connaissent ou non le prix du traitement. De même l'information concernant ce prix, n'entraîne pas de modification de la DAP, montrant ainsi l'absence d'incitation des valeurs.

La littérature concernant les modalités de révélation de la DAP n'étant pas clairement en faveur d'un format de question particulier nous avons décidé d'en comparer

plusieurs. Nous avons donc choisi de proposer des questions ouvertes à un groupe et des questions fermées sous la forme d'un algorithme (bidding game) à un autre. Dans ce dernier, comme cela est recommandé par O'Brien et ses collaborateurs nous avons choisi 5 points de départ. Alors que certains avancent que les DAP sont souvent plus élevées lorsque les choix sont dichotomiques,⁷⁵ nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les différents groupes. Nous n'avons pas non plus mis en évidence de biais de point de départ. Nous pensons donc, comme O'Brien et ses collaborateurs que le "bidding-game" avec 5 points de départ est une bonne méthode et que le fait qu'elle permette de pratiquer certains tests de validité de construction^{cc} doit la faire recommander.⁵⁴ Néanmoins, nous pensons que l'association des 2 méthodes est encore plus intéressante car les questions ouvertes permettent de s'assurer que les offres de départ ont bien été ciblées. Dans notre cas par exemple, même si la différence observée n'est pas significative, les moyennes et les médianes les plus élevées sont obtenues avec les questions ouvertes ce qui pourrait vouloir dire que les valeurs que nous avons obtenues sont peut être un peu sous estimées. Nous aurions probablement dû proposer des offres supérieures à 65 dollars.

Enquête

Le protocole de l'étude et les différents documents s'y référant ont reçu l'approbation du Comité d'évaluation scientifique de la recherche de l'Hôtel Dieu de Montréal et des Comités d'éthiques de l'Hôtel Dieu et de Sainte Justine, préalable indispensable à toute enquête et gage d'une certaine qualité de l'étude. Le choix des pédiatres s'est fait de façon aléatoire à partir de la liste des pédiatres exerçant à Montréal ce qui empêche toute extrapolation de nos résultats à l'ensemble de la population du Québec. Nous n'avons relevé, ni le nombre des pédiatres qui avaient refusé de participer à l'étude, ni leurs caractéristiques, ce qui nous empêche de savoir si notre échantillon de pédiatres était semblable à la population des pédiatres de Montréal. Les pédiatres devaient nous fournir le nombre de patients qui avaient refusé de participer à l'étude. Ce chiffre était égal

à zéro, ce qui signifie que tous les parents à qui le protocole a été proposé ont accepté d'y participer. Nous ne savons pas, en revanche, si les pédiatres ont proposé le protocole à tous leurs patients ou non. Ainsi, en plus de la non représentativité de notre population à l'ensemble de la population québécoise, nous ne pouvons pas exclure la possibilité d'un biais de sélection des répondants. Ceci constitue certainement la principale limite de notre étude. Bien qu'il n'y ait pas de recommandation en terme de nombre de personnes à interroger dans une EC, la médiane des études correspond à 200 sujets. La notre en comporte 500 car nous souhaitions pouvoir réaliser un certain nombre de comparaisons entre différents groupes.

L'objectif de notre étude voulait que nous nous adressions aux personnes les plus concernées par le *scenario* et qui avaient une très bonne expérience de la maladie et du traitement. Nous ne voulions pas intervenir sur la perception qu'ils pouvaient en avoir. De ce fait, la fiche d'information que nous devons remettre aux parents pour des raisons éthiques et pour recueillir leur consentement ne comportait aucune explication sur l'OMA ni sur ses conséquences. Elle expliquait, en revanche ce qu'était le biais stratégique pour tenter de le limiter. Pour éviter tout effort de mémorisation, nous avons décidé d'interroger les parents à la fin de la période de traitement. Bien que les interrogatoires en face à face constituent la méthode de recueil des données la plus performante, la plupart des études se fait par voie postale ou par téléphone.^{42, 45} Pour des raisons matérielles d'organisation et de budget, et afin de ne pas opprimer davantage les parents, nous avons préféré réaliser l'enquête par téléphone. Les interrogatoires ont été réalisés par trois personnes. L'attribution des interrogatoires devait se faire de façon équitable et au hasard mais pour des raisons de disponibilité, ceci n'a pas toujours été possible ce qui peut être une cause de "biais de l'interviewer". La variable « interviewer » n'est cependant pas apparue comme modifiant la DAP. Ces interrogatoires duraient entre 15 et 30 minutes. Nous n'avons pas étudié ce facteur. Dans une autre étude, il pourrait être intéressant de savoir s'il y a une relation entre "durée de l'interrogatoire" et DAP car on peut imaginer que lorsque celle-ci

⁴⁵Le pourcentage de personnes qui répondent oui doit diminuer quand le montant de l'offre augmente.

est plus longue, les répondants réfléchissent davantage. Il serait aussi intéressant de savoir s'il existe des facteurs prédictifs de la durée de l'interrogatoire. Il se pourrait aussi que les interviews plus longs soient réalisés avec des parents qui ont une mauvaise expérience de la maladie ou du traitement à l'origine d'une modification de la DAP ou qui ont des difficultés de compréhension du langage français et anglais. Ce dernier n'a pas étudié car nous pensions que tous au Québec parlaient au moins l'une des deux langues. Quelques émigrants, étaient cependant beaucoup plus à l'aise en langue arabe. L'une des trois interrogatrices parlant l'arabe, la communication qu'elle a pu établir avec eux était certainement meilleure qu'avec les deux autres.

Données médicales

Les caractéristiques socio-démographiques des 562 enfants sont similaires à celles des enfants classiquement atteints d'OMA. Sur un plan clinique, nous avons montré que 30% des enfants éprouvaient des difficultés à prendre leur médicament et que 22% d'entre eux avaient des problèmes de tolérance. Ces chiffres sont élevés et sont connus pour être des causes de mauvaise observance.⁹⁰ Sur une période de traitement de 10 jours plus de 20% des enfants avaient omis de prendre leur traitement au moins une fois et les horaires de prise n'étaient respectés que dans 66% des cas. Ces résultats sont comparables à ceux que l'on retrouve dans la littérature.¹⁶ Il faut tout de même préciser que les études d'observance sont généralement réalisées chez l'adulte et avec des traitements chroniques.¹⁴⁹ On aurait pu s'attendre à ce que l'observance soit meilleure avec des traitements plus courts et surtout en pédiatrie puisque ce sont les parents qui administrent les médicaments. Non seulement des études concernant les déterminants de l'observance en pédiatrie sont nécessaires mais il faut aussi informer les patients de l'importance de l'observance. Cette information doit être largement diffusée. Les enfants traités par l'azithromycine, médicament nécessitant la durée de traitement la plus courte (5 jours), étaient beaucoup plus observants^{ff} (91%) et respectaient les horaires des prises dans près de 80% des cas, ce qui montre l'intérêt

^{ff} L'observance (ou compliance) était définie comme le respect complet de la prescription en terme de prises de médicament. Un patient qui aurait oublié une prise était considéré comme étant non observant.

thérapeutique des traitements courts. Enfin, en terme de préférence, les DAP obtenues montrent l'intérêt des parents pour des antibiotiques qui s'administrent sur des courtes durées (31.66 Can\$ pour la monodose; 26.63 Can\$ pour la tridose). Ces valeurs sont en accord avec celles de la littérature concernant des pathologies comparables.^{101, 126} L'analyse multivariée permet de trouver des explications à cette demande parentale : Une mauvaise tolérance des traitements arrive logiquement en tête de la demande pour un traitement court, puis le nombre d'épisodes et la qualité de vie pendant le traitement. Ceci montre à quel point le fait d'administrer des médicaments à un enfant peut parfois être mal vécu par les parents. Ces facteurs sont probablement des déterminants de l'observance qu'il serait intéressant d'étudier plus précisément à l'aide d'une étude bâtie dans cet objectif. C'est aussi l'avis de Baudouin et de ses collaborateurs qui pensent qu'il faudrait "modéliser les relations complexes" qui existent entre qualité de vie, observance et efficacité thérapeutique.¹⁶

Ainsi, les résultats montrent deux choses :

- Les parents préfèrent que leur enfant ait un traitement antibiotique d'une durée de prescription la plus courte possible
- Pendant la période de traitement, plus la qualité de vie de leur enfant est altérée, plus les parents souhaitent pouvoir bénéficier d'un traitement court qui améliore très probablement l'observance au traitement.

En matière d'aide à la décision, nos résultats ne sont bien entendus pas utilisables pour une prise de décision collective puisqu'ils ne sont pas représentatifs de la population québécoise mais ils constituent un outil d'aide à la décision dans le cadre de la relation médecin-patient. On peut, en effet, conseiller à un médecin qui se trouve face à un enfant qui présente des otites à répétition et chez lequel ces épisodes semblent mal vécus par ses parents, de prescrire un traitement court.

Fiabilité et validité méthodologique

Dans la mesure où il n'est pas possible de démontrer l'absence de biais hypothétique puisque la comparaison à des valeurs de DAP réelles ne peut pas se faire, la détermination de sa présence éventuelle repose sur un ensemble d'arguments qui sont l'absence de valeurs abhéroentes et la positivité des critères de jugement : acceptabilité, applicabilité, logique interne, validité de construction et validité de contenu, absence de biais et reproductibilité

Avec un taux de participation à l'EC de 95% et un taux de réponse à la question de détermination de la DAP de 100%, il apparaît clairement que cette évaluation est "acceptable". Elle semble également "applicable" dans la mesure où elle s'est déroulée dans les conditions prévues et sur une période 10 mois au lieu de 12. Ces deux critères, de compréhension simple, sont souvent peu discutés mais généralement pris en compte tout du moins en ce qui concerne les études publiées. La logique interne a été testée par la méthode du « scope test » qui a montré logiquement une DAP plus élevée pour le médicament présentant l'avantage le plus grand (la monodose). En dehors du revenu, les variables susceptibles de modifier la DAP sont au nombre de quatre et sont logiques (effets indésirables, nombre d'otites antérieures, qualité de vie, traitement de courte durée). Le terme « logique interne » est souvent utilisé à la place de « validité interne » et réciproquement. La logique interne se limite à vérifier que les individus répondent de façon logique aux différentes questions posées tandis que la validité interne consiste à vérifier que les résultats obtenus sont conformes aux axiomes de la théorie sur laquelle elle est fondée. Les trois tests de validité interne de la DAP que nous avons effectués ont été positifs : augmentation de la DAP avec le bénéfice proposé (scope test) sans effet ordre, augmentation de la DAP avec le revenu, diminution du nombre de personnes répondant "oui" avec l'augmentation de l'offre. Même si les évaluations sur le sujet sont peu nombreuses, les DAP obtenues sont comparables à celles de la littérature (convergence). Ces arguments sont en faveur d'une bonne validité de construction de notre EC. La validité de contenu est plus difficile à déterminer car elle consiste à porter un jugement de valeur

qualitatif sur notre travail. Bateman et ses collaborateurs ont défini quelques critères d'aide au jugement : pertinence des options méthodologiques retenues, pertinence des informations fournies, *scenario* plausible, questions compréhensibles, format de paiement approprié.⁵⁹ Sur la base de ces critères nous pensons que notre EC répond au critère de validité de contenu.

Les variables d'influence de la DAP sont seulement au nombre de 5 et ont été modélisées. Par ailleurs, la présence éventuelle d'un biais de protestation ne peut pas être écartée. Cependant, s'il existe, il n'est probablement pas très important puisqu'il ne représenterait qu'une part des 13% et 18% de DAP nulles recueillies (respectivement pour les monodoses et tridoses) et des 4% des patients non assurés.

En revanche, nous n'avons pas étudié la reproductibilité qui est un critère de jugement encore peu étudié.^{48, 52-54} Afin de qualifier une étude de reproductible ou non, il faut reposer le même questionnaire au répondant à quelques jours ou semaines d'intervalles. Les conditions d'application de ces tests restent toutefois à déterminer : doit-on interroger les mêmes sujets ? quel délai entre 2 interrogatoires ?⁵² une évaluation reproductible sur une population donnée le sera-t-elle sur une autre ?⁵³ Toutes choses égales par ailleurs, un questionnaire est davantage reproductible lorsqu'il s'adresse à une population hétérogène puisqu'il existe déjà, à l'origine, de grandes variations entre sujets. De plus, appliqué à une population de sujets malades, la reproductibilité pourrait être faible car l'état de santé évolue.

Perspectives

Notre étude confirme l'intérêt de la DAP dans l'évaluation des traitements médicamenteux. A partir d'une analyse de la littérature médicale complète et approfondie, en adoptant une perspective au point de consommation chez des patients qui ont l'expérience de la maladie et en étant vigilant à respecter les recommandations que nous avons synthétisées lors de notre étude de la littérature, nous avons montré qu'il était

possible de réaliser une Evaluation Contingente valide qui apporte des éléments importants d'aide à la décision dans le choix des stratégies thérapeutiques.

Nous avons également montré que des améliorations pouvaient encore être apportées :

- Lors de la phase de test de l'EC, il est souhaitable d'utiliser des questions ouvertes qui permettent de mieux cibler les montants des offres qui seront proposées dans le « bidding game ».
- Il faudrait également travailler sur les biais de protestation en proposant par exemple des questions qui permettraient au répondant d'exprimer son mécontentement et/ou de lui expliquer les conséquences des biais stratégiques.
- Il serait aussi souhaitable d'étudier la reproductibilité en réalisant des études en 2 ou plusieurs phases distantes de 2 à 5 semaines. Des travaux dans ce domaine sont nécessaires.
- Pour continuer à avancer sur le biais hypothétique, il serait intéressant de développer les approches de calibration et de tester le degré de certitude des réponses. On pourrait, par exemple, bâtir une étude en constituant 4 groupes : l'un sans particularité servirait de référence, le second intégrerait une question « définitivement sûre », le troisième une variable « certitude » et le 4^{ème} se verrait proposer un « cheap talk ».

Enfin, il nous semblerait très intéressant de proposer ce questionnaire à une autre population et encore mieux à un échantillon représentatif des parents qui ont un enfant atteint d'une otite sur l'ensemble de la population canadienne.

Afin de confirmer l'intérêt de ce créneau de recherche, nous pourrions étudier d'autres caractéristiques médicamenteuses comme la voie d'administration d'un médicament.

En conclusion, nous pensons que la détermination hypothétique de la DAP peut être utilisée pour évaluer la préférence des patients en matière de durée de traitement comme probablement en matière de voie d'administration qui sont autant d'éléments qui peuvent influencer l'observance d'une thérapeutique médicamenteuse. La réalisation de telles études pourrait s'avérer utile au médecin qui décide d'une thérapeutique précise pour un patient particulier. L'utilisation de la DAP comme outil d'aide à la prise d'une décision collective n'a cependant pas été étudiée dans cette thèse. Pour ce faire, il faudrait intégrer la DAP dans une analyse Coût-Avantage. Ce type d'évaluation économique passe cependant au second plan car d'une part le concept de DAP reste difficile à comprendre et d'autre part, parce que la transférabilité de telles études sera de toutes façons toujours délicate, les valeurs obtenues dépendant beaucoup trop des caractéristiques socio-culturelles des individus.

Références bibliographiques

1. Clewer A, Perkins D. Economics for health care management; 1998.
2. Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada [3e édition]. Ottawa :Agence Canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2006. In.
3. Commonwealth Department of Human Services Health. Guidelines for the pharmaceutical industry on preparation of submissions to the pharmaceutical benefits advisory committee (including major submissions involving economic analyses). Canberra, Australia: Australian government publishing service; 1995.
4. Torrance GW, Blaker D, Detsky A, et al. Canadian guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals. Canadian Collaborative Workshop for Pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics* 1996;9(6):535-59.
5. Moumjid N, Bremond A. [Patient treatment preferences elicitation process: a French perspective]. *Bull Cancer* 2006;93(7):691-7.
6. Johansson G, Stallberg B, Tornling G, et al. Asthma treatment preference study: a conjoint analysis of preferred drug treatments. *Chest* 2004;125(3):916-23.
7. Drummond FD, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. second edition ed. Oxford: Oxford University Press; 1997.
8. Sloan FA, Hoerger TJ, Picone G. Effects of strategic behavior and public subsidies on families' savings and long-term care decisions. *Dev Health Econ Public Policy* 1996;5:45-78.
9. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de Santé. Paris : Collège des économistes de la santé; 2003. In.
10. Smith RD. Construction of the contingent valuation market in health care: a critical assessment. *Health Econ* 2003;12(8):609-28.
11. Guyot F. *Eléments de micro-économie*; 1985.
12. Townley PGC. *Principles of Cost Benefit Analysis in a canadian context*. Scarborough, Ontario: Prentice Hall; 1998.
13. Stiglitz JE, Greenwald B. Towards a formulation of monetary theory: competitive banking. NBER working Papers, 4117 National Bureau of Economic Research, Inc 1992.
14. Labelle RJ, Hurley JE. Implications of basing health-care resource allocations on cost-utility analysis in the presence of externalities. *J Health Econ* 1992;11(3):259-77.
15. Baudouin C, Béchetouille A, Bron A, et al. Interêt de la mesure de la qualité de vie (QDV) et de l'observance thérapeutique chez les patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert. Groupe d'étude Glaucome et Qualité de vie. *Journal Français d'Ophtalmologie* 2000 23(10):1057-64.

16. Baudouin C, Bechetoille A, Bron A, et al. [Relevance of quality of life and treatment compliance measurement in patients with chronic open-angle glaucoma]. *J Fr Ophtalmol* 2000;23(10):1057-64.
17. Johannesson M, Jonsson B, Karlsson G. Outcome measurement in economic evaluation. *Health Econ* 1996;5(4):279-96.
18. Brazier J, Deverill M, Green C. A review of the use of health status measures in economic evaluation. *J Health Serv Res Policy* 1999;4(3):174-84.
19. Blumenschein K, Johannesson M. Relationship between quality of life instruments, health state utilities, and willingness to pay in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80(2):189-94.
20. Torrance GW, Thomas WH, Sackett DL. A utility maximization model for evaluation of health care programs. *Health Serv Res* 1972;7(2):118-33.
21. Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance G. The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:54.
22. Essink-Bot ML, Stouthard ME, Bonsel GJ. Generalizability of valuations on health states collected with the EuroQolc-questionnaire. *Health Econ* 1993;2(3):237-46.
23. Schoenbaum SC, Hyde JNJBL, Crampton K. Benefit-cost analysis of rubella vaccination policy. *N Engl J Med* 1976;294(6):306-10.
24. Fisher A, Chestnut LG, Violette DM. The value of reducing risks of death: a note of new evidence. *J Policy and Management* 1989;8:88-100.
25. Diener A, O'Brien B, Gafni A. Health care contingent valuation studies: a review and classification of the literature. *Health Econ* 1998;7(4):313-26.
26. McCombs K, Chen SC. Patient preference quality of life measures in dermatology. *Dermatol Ther* 2007;20(2):102-9.
27. Lachaine J, Laurier C, Contandriopoulos AP. Defining monetary values for quality of life improvements: an exploratory study. *Pharmacoeconomics* 2003;21(12):865-74.
28. Beresniak A, Bouvenot G. [Significance of pharmacoeconomics]. *Presse Med* 2000;29(23):1299-301.
29. Bouvenot G, Vray M. *Essais Cliniques, Théorie, pratique et critique*. 3e ed. Paris: Flammarion; 1999.
30. Auray JP, Duru G, Lamure M, Pelc A. *Les fondements théoriques de l'évaluation en économie de la santé*. Lyon: Alexandre Lacassagne; 1990.
31. Cookson R. Willingness to pay methods in health care: a sceptical view. *Health Econ* 2003;12(11):891-4.
32. Ryan M. Using conjoint analysis to take account of patient preferences and go beyond health outcomes: an application to in vitro fertilisation. *Soc Sci Med* 1999;48(4):535-46.
33. Mishan EJ. Evaluation of kife and limb: a theoretical approach. *J Political Economy* 1971;79:687-706.
34. Drummond M, Stoddart G. Assessment of health producing measures across different sectors. *Health Policy* 1995;33(3):219-31.
35. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med* 1998;46(12):1569-85.

36. Juniper EF, Gyuatt GH, Jaeschke R. How to develop and validate a new health related quality of life instrument. In: Spilker B, ed. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. B Spilker Editor ed. Philadelphia; 1996:49-56.
37. Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *Jama* 1994;272(8):619-26.
38. Moto L. *Santé et multidisciplinarité, choix et décisions*. Paris: Editions Hermès; 1995.
39. Johannesson M. A note on the relationship between ex ante and expected willingness to pay for health care. *Soc Sci Med* 1996;42(3):305-11.
40. Donaldson C, Shackley P, Abdalla M. Using willingness to pay to value close substitutes: carrier screening for cystic fibrosis revisited. *Health Econ* 1997;6(2):145-59.
41. Blumenschein K, Johannesson M, Yokoyama KK, Freeman PR. Hypothetical versus real willingness to pay in the health care sector: results from a field experiment. *J Health Econ* 2001;20(3):441-57.
42. Arrow K, Solow R, Portney PR, Radner R, Schuman H. Report of the NOAA panel on contingent valuation. *Federal Register* 1993;58(10):4602-14.
43. Gerking S, de Haan MH, Schulze W. The marginal value of job safety: a contingent valuation study. *Journal of Risks and Uncertainty* 1988;1:185-9.
44. Johannesson M. Theory and methods of economic evaluation of health care. *Dev Health Econ Public Policy* 1996;4:1-245.
45. Olsen JA, Smith RD. Theory versus practice: a review of 'willingness-to-pay' in health and health care. *Health Econ* 2001;10(1):39-52.
46. Neumann PJ, Johannesson M. The willingness to pay for in vitro fertilization: a pilot study using contingent valuation. *Med Care* 1994;32(7):686-99.
47. Donaldson C. Willingness to pay for publicly-provided goods. A possible measure of benefit? *J Health Econ* 1990;9(1):103-18.
48. Thompson MS, Read JL, Liang M. Feasibility of willingness-to-pay measurement in chronic arthritis. *Med Decis Making* 1984;4(2):195-215.
49. Lindholm LA, Rosen ME, Stenbeck ME. Determinants of willingness to pay taxes for a community-based prevention programme. *Scand J Soc Med* 1997;25(2):126-35.
50. Ryan M, Scott DA, Reeves C, et al. Eliciting public preferences for healthcare: a systematic review of techniques. *Health Technol Assess* 2001;5(5):1-186.
51. Johannesson M, Jonsson B. Economic evaluation in health care: is there a role for cost-benefit analysis? *Health Policy* 1991;17(1):1-23.
52. Klose T. The contingent valuation method in health care. *Health Policy* 1999;47(2):97-123.
53. Shiell A, Hawe P. Test-retest reliability of willingness to pay. *Eur J Health Econ* 2006;7(3):176-81.
54. O'Brien B, Viramontes JL. Willingness to pay: a valid and reliable measure of health state preference? *Med Decis Making* 1994;14(3):289-97.
55. O'Connor AM, Boyd NF, Warde P, Stolbach L, Till JE. Eliciting preferences for alternative drug therapies in oncology: influence of treatment outcome description, elicitation technique and treatment experience on preferences. *J Chronic Dis* 1987;40(8):811-8.

56. Krabbe PF, Essink-Bot ML, Bonsel GJ. The comparability and reliability of five health-state valuation methods. *Soc Sci Med* 1997;45(11):1641-52.
57. Ryan M, San Miguel F. Testing for consistency in willingness to pay experiments. *Journal of Economic Psychology* 2000;21:305-17.
58. Hanley N, Ryan M, Wright R. Estimating the monetary value of health care: lessons from environmental economics. *Health Econ* 2003;12(1):3-16.
59. Bateman IJ, Carson RT, Day B, Hanemann N, Hett T, Hanley N. *Economic valuation with stated preference techniques*. Cheltenham; 2002.
60. Brouwer R, Langford I, Bateman IJ, Turner R. A meta-analysis of wetland contingent valuation studies. *Regional Environmental Change* 1999;1(1):47-57.
61. Carson RT, Flores NE, Martin KM, Wright JL. Contingent valuation and revealed preference methodologies comparing the estimates for quasi-public goods. *Land Econ* 1996;72:80-99.
62. Bishop R, Heberlein T, Kealy M. Contingent valuation of environmental assets: comparisons with a simulated market. In: Bishop H, ed. *Natural Resources Journal*; 1983.
63. Mitchell RC, Carson RT. *Using surveys to value public goods: the contingent valuation method*. Washington, DC: Resources for the future; 1989.
64. Blumenschein K, Johannesson M. Use of contingent valuation to place a monetary value on pharmacy services: an overview and review of the literature. *Clin Ther* 1999;21(8):1402-17; discussion 1.
65. Cummings RG, Harrison GW, Rutstrom EE. Homegrown values and hypothetical surveys: is the dichotomous choice approach incentive compatible? *American Economic Review* 1995;85:260-6.
66. Cummings RG, Elliott S, Harrison GW, Murphy J. Are hypothetical referenda incentive compatible? *Journal of Political Economy* 1997;105:609-21.
67. Loomis J, Brown T, Lucero MG, Peterson G. Evaluating the validity of the dichotomous choice question format in contingent valuation. *Environmental and Resource Economics* 1997;10(109-123).
68. Johannesson M, Liljas B, Johansson PO. An experimental comparison of dichotomous choice contingent valuation questions and real purchase decisions. *Applied Economics Letters* 1998;30:643-7.
69. Blumenschein K, Johannesson M, Bloomquist G, Liljas B, O'Connor R. Experimental results on expressed certainty and hypothetical bias in contingent valuation. *Southern economic journal* 1998;65:169-77.
70. Cummings RG, Taylor LO. Unbiased value estimates for environmental goods: a cheap talk design for the contingent valuation method. *American Economic Review* 1999;89:649-65.
71. Bothello A, Costa Pinto L. Hypothetical, real, and predicted real willingness to pay in open-ended surveys: experimental results. *Applied Economics Letters* 2002;9(993-996).
72. Johannesson M, Liljas B, O'Connor R. Hypothetical versus real willingness to pay: some experimental results. *Applied Economics Letters* 1997;4:149-51.
73. Frykblom P. Willingness to pay and the choice of question format: experimental results. *Applied Economics Letters* 2000;7:665-7.

74. Loomis J, Brown T, Lucero MG, Peterson G. Improving validity experiments of contingent valuation methods: results of efforts to reduce the disparity of hypothetical and actual willingness to pay. *Land Econ* 1996;72(4):450-61.
75. Blumenschein K, Johannesson M, Bloomquist G, Liljas B, O'Connor R. Hypothetical versus real payments in Viscrey auctions. *Econ Lett* 1997;56:177-80.
76. Blamey R, Bennett J, Morrisson M. Yea-saying in contingent valuations surveys. *Land Econ* 1999;75:126-80.
77. Nocera S, Bonato D, Telser H. The contingency of contingent valuation. How much are people willing to pay against Alzheimer's disease? *Int J Health Care Finance Econ* 2002;2(3):219-40.
78. Liljas B, Blumenschein K. On hypothetical bias and calibration in cost-benefit studies. *Health Policy* 2000;52(1):53-70.
79. Ready RC, Whitehead JC, Blomquist GC. Contingent valuation when respondents are ambivalent. *J Environ Econ Manage* 1995;29:181-96.
80. Johannesson M, Bloomquist G, Blumenschein K, Johansson PO, Liljas B, O'Connor R. Calibrating hypothetical willingness to pay responses. *Journal of Risk and Uncertainty* 1999;18:21-32.
81. Fox JA, Shogren JF, Hayes JD, Kliebenstein JB. CVM-X: calibrating contingent values with experimental auctions market. *Am J Agric Econ* 1998;80:455-65.
82. List JA, Shogren JF. Calibration of the difference between actual and hypothetical valuations in a field experiment. *J Econ Behav Organization* 1998;37(193-205).
83. Murphy JJ, Stevens T, Weatherhead D. An empirical study of hypothetical bias in voluntary contribution contingent valuation: does cheap talk matter? In: *World Congress of environmental and resource economists; 2002 June, 24-27; Monterey, CA; 2002.*
84. List J, Lucking-Reiley D. Demand reduction in multiunit auctions: Evidence from a sports cards field experiment. *American Economic Review* 2000;90(4):961-72.
85. Blackburn M, Harrison G, Rutstrom E. Statistical bias functions and informative hypothetical surveys. *American Journal of Agricultural Economics* 1994;16:1084 - 8.
86. Piché J, LeLorier J. La propension à payer est-elle une méthode valable pour évaluer un médicament agissant sur le cancer du sein métastatique? *Quebec Pharmacie* 1999;46(2):142-5.
87. O'Brien B, Gafni A. When do the "dollars" make sense? Toward a conceptual framework for contingent valuation studies in health care. *Med Decis Making* 1996;16(3):288-99.
88. Brémond A, Moumjid N, Carrère MO. Décision médicale et révélation des préférences des patients: de l'expérimentation à la routine. *Journal d'économie médicale* 2006;24(5):203-12.
89. Bouchard MH, Dragomir A, Blais L, Berard A, Pilon D, Perreault S. Impact of adherence to statins on coronary artery disease in primary prevention. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(6):698-708.
90. Dahan R, Dahan A, Cadranel J, Caulin C. [Compliance: measurement of adherence to treatment and therapeutic follow-up]. *Thérapie* 1985;40(1):17-23.
91. Parkin DM, Henney CR, Quirk J, Crooks J. Deviation from prescribed drug treatment after discharge from hospital. *Br Med J* 1976;2(6037):686-8.

92. Porter AM. Drug defaulting in a general practice. *Br Med J* 1969;1(5638):218-22.
93. Weintraub M, Au WY, Lasagna L. Compliance as a determinant of serum digoxin concentration. *Jama* 1973;224(4):481-5.
94. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV, Peck C. Differences in serum digoxin concentrations between outpatients and inpatients: an effect of compliance? *Clin Pharmacol Ther* 1974;15(3):239-46.
95. Johnson DA. A study of the use of antidepressant medication in general practice. *Br J Psychiatry* 1974;125(0):186-92.
96. Kellaway GS, McCrae E. Non-compliance and errors of drug administration in patients discharged from acute medical wards. *N Z Med J* 1975;81(541):508-12.
97. Nies AS. Adverse reactions and interactions limiting the use of antihypertensive drugs. *Am J Med* 1975;58(4):495-503.
98. Foo Lin I, Spiga R, Fortsch W. Insight and adherence to medication in chronic schizophrenics. *J Clin Psychiatry* 1961;118:300.
99. Rosenberg CM. Drug maintenance in the outpatient treatment of chronic alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1974;30(3):373-7.
100. Latiolais CJ, Berry CC. Misuse of prescription medication by outpatients. *Drug Intell Clin Pharm* 1969;3:270-7.
101. Sorum PC. Measuring patient preferences by willingness to pay to avoid: the case of acute otitis media. *Med Decis Making* 1999;19(1):27-37.
102. Gordon KE, Dooley JM, Camfield PR, Camfield CS, MacSween J. Treatment of febrile seizures: the influence of treatment efficacy and side-effect profile on value to parents. *Pediatrics* 2001;108(5):1080-8.
103. Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis media. *Lancet* 2004;363(9407):465-73.
104. Shriberg LD, Kent RD, Karlsson HB, McSweeney JL, Nadler CJ, Brown RL. A diagnostic marker for speech delay associated with otitis media with effusion: backing of obstruents. *Clin Linguist Phon* 2003;17(7):529-47.
105. Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope* 2003;113(10):1645-57.
106. Scott EG, Powell KR. Acute otitis media. *Infect Med* 2003;20(5):224-9.
107. Harrison CJ, Belhorn TH. Antibiotic treatment failures in acute otitis media. *Pediatr Ann* 1991;20(11):600-1, 3-8.
108. Pichichero ME, Cohen R. Shortened course of antibiotic therapy for acute otitis media, sinusitis and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(7):680-95.
109. Pichicero M. Short courses of antibiotic in acute otitis media and sinusitis infections. *J Int Med Res* 2000;28 Suppl 1:25A-36A.
110. Kaplan B, Wandstrat TL, Cunningham JR. Overall cost in the treatment of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(2 Suppl):S9-11.
111. Khurana CM. A multicenter, randomized, open label comparison of azithromycin and amoxicillin/clavulanate in acute otitis media among children attending day care or school. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(9 Suppl):S24-9.

112. Cohen R, Levy C, Doit C, et al. Six-day amoxicillin vs. ten-day penicillin V therapy for group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(8):678-82.
113. Ovetchkine P, Cohen R. Shortened course of antibacterial therapy for acute otitis media. *Paediatr Drugs* 2003;5(2):133-40.
114. Schrag SJ, Pena C, Fernandez J, et al. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *Jama* 2001;286(1):49-56.
115. Toltzis P, Dul M, O'Riordan MA, Toltzis H, Blumer JL. Impact of amoxicillin on pneumococcal colonization compared with other therapies for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(1):24-8.
116. Hoppe HL, Johnson CE. Otitis media: focus on antimicrobial resistance and new treatment options. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55(18):1881-97; quiz 932-3.
117. Takata GS, Chan LS, Shekelle P, Morton SC, Mason W, Marcy SM. Evidence assessment of management of acute otitis media: I. The role of antibiotics in treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatrics* 2001;108(2):239-47.
118. Alsarraf R, Jung CJ, Perkins J, Crowley C, Alsarraf NW, Gates GA. Measuring the indirect and direct costs of acute otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125(1):12-8.
119. Wandstrat TL, Kaplan B. Pharmacoeconomic impact of factors affecting compliance with antibiotic regimens in the treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(2 Suppl):S27-9.
120. Lenert L, Kaplan RM. Validity and interpretation of preference-based measures of health-related quality of life. *Med Care* 2000;38(9 Suppl):II138-50.
121. Gafni A. Willingness-to-pay as a measure of benefits. Relevant questions in the context of public decisionmaking about health care programs. *Med Care* 1991;29(12):1246-52.
122. SAS Institute Inc. SAS/STAT user's guide. Version 8.0. Cary (NC): SAS institute Inc; 2000.
123. Pichichero ME, Casey JR. Acute otitis media disease management. *Minerva Pediatr* 2003;55(5):415-38.
124. Hoppe JE, Blumenstock G, Grotz W, Selbmann HK. Compliance of German pediatric patients with oral antibiotic therapy: results of a nationwide survey. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(12):1085-91.
125. Hussar DA. Importance of patient compliance in effective antimicrobial therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6(10):971-5.
126. Meyerhoff AS, Weniger BG, Jacobs RJ. Economic value to parents of reducing the pain and emotional distress of childhood vaccine injections. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(11 Suppl):S57-62.
127. Coyte PC, Asche CV, Elden LM. The economic cost of otitis media in Canada. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;49(1):27-36.
128. Pichichero ME. Short course antibiotic therapy for respiratory infections: a review of the evidence. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(9):929-37.

129. Gueylard Chenevier D, LeLorier J. A willingness-to-pay assessment of parents' preference for shorter duration treatment of acute otitis media in children. *Pharmacoeconomics* 2005;23(12):1243-55.
130. Frew EJ, Wolstenholme JL, Whynes DK. Comparing willingness-to-pay: bidding game format versus open-ended and payment scale formats. *Health Policy* 2004;68(3):289-98.
131. Sorum PC, Shim J, Chasseigne G, et al. Do parents and physicians differ in making decisions about acute otitis media? *J Fam Pract* 2002;51(1):51-7.
132. Kuppermann M, Nease RF, Jr., Ackerson LM, Black SB, Shinefield HR, Lieu TA. Parents' preferences for outcomes associated with childhood vaccinations. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(2):129-33.
133. Gueylard Chenevier D, LeLorier J. Evaluer les préférences des patients : critères de jugement de la détermination hypothétique de la disposition à payer. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*;submitted.
134. Hanemann VM. Welfare evaluations in contingent valuation experiments with discrete responses. *American Journal of agricultural Economics* 1984;August:332-41.
135. Johannsson PO, Kristrom B, Maler KG. Welfare evaluations in contingent valuations experiments with discrete response data: comment. *American Journal of agricultural Economics* 1989;71:1054-6.
136. Hanemann WM. Welfare evaluations in contingent valuations experiments with discrete response data: reply. *American Journal of agricultural Economics* 1989;71:1057-61.
137. Johannesson M. Theory and methods of economic evaluation of health care. In: Publishers KA, ed. Dordrecht, The Netherlands; 1996.
138. O'Brien BJ, Goeree R, Gafni A, et al. Assessing the value of a new pharmaceutical. A feasibility study of contingent valuation in managed care. *Med Care* 1998;36(3):370-84.
139. Onwujekwe O, Nwagbo D. Investigating starting-point bias: a survey of willingness to pay for insecticide-treated nets. *Soc Sci Med* 2002;55(12):2121-30.
140. Stalhammar NO. An empirical note on willingness to pay and starting-point bias. *Med Decis Making* 1996;16(3):242-7.
141. Eastaugh SR. Willingness to pay in treatment of bleeding disorders. *Int J Technol Assess Health Care* 2000;16(2):706-10.
142. Boyle K, Bishop R, Welsh M. Starting point bias in contingent valuation surveys. *Land Econ* 1985;61:188-94.
143. Herriges JA, Shogren JF. Starting point bias in dichotomous choice valuation with follow up questioning. *Journal of Environmental Economics and Management* 1996;30:112-31.
144. Holmes TP, Kramer RA. An independent sample test of Yea-saying and starting point bias in dichotomous-choice contingent valuation. *Journal of Environmental Economics and Management* 1995;29:121-32.
145. Donaldson C. Valuing the benefits of publicly-provided health care: does 'ability to pay' preclude the use of 'willingness to pay'? *Soc Sci Med* 1999;49(4):551-63.
146. Gafni A. Willingness to pay. What's in a name? *Pharmacoeconomics* 1998;14(5):465-70.

147. Hamilton RA, Briceland LL. Use of prescription-refill records to assess patient compliance. *Am J Hosp Pharm* 1992;49(7):1691-6.
148. Cockburn J, Gibberd RW, Reid AL, Sanson-Fisher RW. Determinants of non-compliance with short term antibiotic regimens. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295(6602):814-8.
149. Inui TS, Carter WB, Pecoraro RE, Pearlman RA, Dohan JJ. Variations in patient compliance with common long-term drugs. *Med Care* 1980;18(10):986-93.
150. Urquhart J. Ascertaining how much compliance is enough with outpatient antibiotic regimens. *Postgrad Med J* 1992;68 Suppl 3:S49-58; discussion S9.
151. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis* 1989;160(1):83-94.
152. Joki-Erkkila VP, Laippala P, Pukander J. Increase in paediatric acute otitis media diagnosed by primary care in two Finnish municipalities--1994-5 versus 1978-9. *Epidemiol Infect* 1998;121(3):529-34.
153. Hoberman A, Marchant CD, Kaplan SL, Feldman S. Treatment of acute otitis media consensus recommendations. *Clin Pediatr (Phila)* 2002;41(6):373-90.
154. Froom J, Culpepper L, Grob P, et al. Diagnosis and antibiotic treatment of acute otitis media: report from International Primary Care Network. *Bmj* 1990;300(6724):582-6.
155. Bergus GR, Levy BT, Levy SM, Slager SL, Kiritsy MC. Antibiotic use during the first 200 days of life. *Arch Fam Med* 1996;5(9):523-6.
156. Hoban DJ, Doern GV, Fluit AC, Roussel-Delvallez M, Jones RN. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;32 Suppl 2:S81-93.
157. Leibovitz E, Dagan R. Otitis media therapy and drug resistance-part 1: management principles. *Infect Med* 2001;18:212-6.
158. Brixner DI. Improving acute otitis media outcomes through proper antibiotic use and adherence. *Am J Manag Care* 2005;11(6 Suppl):S202-10.
159. Marcy M, Takata G, Chan LS, et al. Management of acute otitis media. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2000(15):1-4.
160. Froom J, Culpepper L, Jacobs M, et al. Antimicrobials for acute otitis media? A review from the International Primary Care Network. *Bmj* 1997;315(7100):98-102.
161. Del Mar C, Glasziou P, Hayem M. Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. *Bmj* 1997;314(7093):1526-9.
162. Bluestone CD. Pathogenesis of otitis media: role of eustachian tube. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(4):281-91.
163. Klein JO. Review of consensus reports on management of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(12):1152-5.
164. McConaghy JR. The evaluation and treatment of children with acute otitis media. *J Fam Pract* 2001;50(5):457-9, 63-5.
165. Uhari M, Mantysaari K, Niemela M. A meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media. *Clin Infect Dis* 1996;22(6):1079-83.

166. Lieu JE, Feinstein AR. Effect of gestational and passive smoke exposure on ear infections in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(2):147-54.
167. van Buchem FL, Peeters MF, van 't Hof MA. Acute otitis media: a new treatment strategy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290(6474):1033-7.
168. Block SL. Strategies for dealing with amoxicillin failure in acute otitis media. *Arch Fam Med* 1999;8(1):68-78.
169. Vesa S, Kleemola M, Blomqvist S, Takala A, Kilpi T, Hovi T. Epidemiology of documented viral respiratory infections and acute otitis media in a cohort of children followed from two to twenty-four months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(6):574-81.
170. Heikkinen T. Role of viruses in the pathogenesis of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(5 Suppl):S17-22; discussion S-3.
171. Blomqvist S, Roivainen M, Puhakka T, Kleemola M, Hovi T. Virological and serological analysis of rhinovirus infections during the first two years of life in a cohort of children. *J Med Virol* 2002;66(2):263-8.
172. Chonmaitree T. Viral and bacterial interaction in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(5 Suppl):S24-30.
173. Dagan R, Leibovitz E, Leiberman A, Yagupsky P. Clinical significance of antibiotic resistance in acute otitis media and implication of antibiotic treatment on carriage and spread of resistant organisms. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(5 Suppl):S57-65.
174. Gehanno P, Panajotopoulos A, Barry B, et al. Microbiology of otitis media in the Paris, France, area from 1987 to 1997. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(6):570-3.
175. Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, Hayem M. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1):CD000219.
176. Cohen R. The antibiotic treatment of acute otitis media and sinusitis in children. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;27(1-2):35-9.
177. Turner D, Leibovitz E, Aran A, et al. Acute otitis media in infants younger than two months of age: microbiology, clinical presentation and therapeutic approach. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(7):669-74.
178. Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med* 1999;340(4):260-4.
179. Brook I, Gober AE. Reliability of the microbiology of spontaneously draining acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(6):571-3.
180. Brook I, Gober AE. Resistance to antimicrobials used for therapy of otitis media and sinusitis: effect of previous antimicrobial therapy and smoking. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108(7 Pt 1):645-7.
181. Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(9):824-8.
182. Chan LS, Takata GS, Shekelle P, Morton SC, Mason W, Marcy SM. Evidence assessment of management of acute otitis media: II. Research gaps and priorities for future research. *Pediatrics* 2001;108(2):248-54.
183. Wandstrat TL. Pharmacotherapy of otitis media in infants and children. *Am J Pharm Educ* 1995;59(summer):173-80.
184. Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ). Management of acute otitis media; 2001.

185. Chevalier P, et al. Recommandations pour le bon usage des antibiotiques. L'otite moyenne aigue. Bruxelles: Belgian antibiotic policy coordination committee; 2001.
186. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : Otite Moyenne Aigue. Recommandations et Argumentaire; 2001 July.
187. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and treatment of otitis media in children; 2001 July.
188. Prescrire Rédaction. L'otite moyenne aigue chez l'enfant. La Revue Prescrire 2003;23(237):194-208.
189. Weiss JC, Yates GR, Quinn LD. Acute otitis media: making an accurate diagnosis. Am Fam Physician 1996;53(4):1200-6.
190. Barriga F, Schwartz RH, Hayden GF. Adequate illumination for otoscopy. Variations due to power source, bulb, and head and speculum design. Am J Dis Child 1986;140(12):1237-40.
191. Preston K. Pneumatic otoscopy: a review of the literature. Issues Compr Pediatr Nurs 1998;21(2):117-28.
192. Cavanaugh RM, Jr. Pediatricians and the pneumatic otoscope: are we playing it by ear? Pediatrics 1989;84(2):362-4.
193. Leiberman A, Leibovitz E, Piglansky L, et al. Bacteriologic and clinical efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 2001;20(3):260-4.
194. Pichichero ME. Recurrent and persistent otitis media. Pediatr Infect Dis J 2000;19(9):911-6.
195. Arrieta A, Arguedas A, Fernandez P, et al. High-dose azithromycin versus high-dose amoxicillin-clavulanate for treatment of children with recurrent or persistent acute otitis media. Antimicrob Agents Chemother 2003;47(10):3179-86.
196. Klein JO. Antimicrobial prophylaxis for recurrent acute otitis media. Pediatr Ann 1984;13(5):398-403.
197. Rudberg RD. Acute otitis media; comparative therapeutic results of sulphonamide and penicillin administered in various forms. Acta Otolaryngol Suppl 1954;113:1-79.
198. Poole MD. Otitis media complications and treatment failures: implications of pneumococcal resistance. Pediatr Infect Dis J 1995;14(4 Suppl):S23-6.
199. Little P, Gould C, Williamson I, Moore M, Warner G, Dunleavey J. Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. Bmj 2001;322(7282):336-42.
200. Bass JW, Cohen SH, Corless JD, Mamunes P. Ampicillin compared to other antimicrobials in acute otitis media. Jama 1967;202(8):697-702.
201. Prescrire Rédaction. Colites pseudomembraneuses. Une complication grave de l'antibiothérapie à connaître. Rev Prescr 1992;12(116):133-4.
202. Prescrire Rédaction. Antibiotiques et colites pseudomembraneuses. "Journées Françaises de Pharmacovigilance" Rev Prescr 1995;15(149):191.
203. Prescrire Rédaction. Syndrômes de Lyell et de Stevens Johnson : réagir vite. Rev Prescr 2001;21(223):837.

204. Roos K, Hakansson EG, Holm S. Effect of recolonisation with "interfering" alpha streptococci on recurrences of acute and secretory otitis media in children: randomised placebo controlled trial. *Bmj* 2001;322(7280):210-2.
205. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Jama* 1998;279(5):365-70.
206. Leibovitz E, Raiz S, Piglansky L, et al. Resistance pattern of middle ear fluid isolates in acute otitis media recently treated with antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(6):463-9.
207. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004;113(5):1451-65.
208. Kaleida PH, Casselbrant ML, Rockette HE, et al. Amoxicillin or myringotomy or both for acute otitis media: results of a randomized clinical trial. *Pediatrics* 1991;87(4):466-74.
209. Prescrire Rédaction. L'otite moyenne aigue chez l'enfant. *La Revue Prescrire* 2003;23(238):270-86.
210. Bertin L, Pons G, d'Athis P, et al. A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fundam Clin Pharmacol* 1996;10(4):387-92.
211. Flynn CA, Griffin GH, Schultz JK. Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3):CD001727.
212. Black S, Shinefield H. Safety and efficacy of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine: evidence from Northern California. *Eur J Pediatr* 2002;161 Suppl 2:S127-31.
213. Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365(9465):1139-46.
214. Lucero MG, Dulalia VE, Parreno RN, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and pneumonia with consolidation on x-ray in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4):CD004977.
215. Obonyo CO, Lau J. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b vaccination of children: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(2):90-7.
216. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006;367(9512):740-8.
217. Belshe RB, Gruber WC. Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(5 Suppl):S66-71.
218. Ghaffar F, Barton T, Lozano J, et al. Effect of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in the first 2 years of life. *Clin Infect Dis* 2004;39(7):930-8.
219. O'Brien KL, Dagan R. The potential indirect effect of conjugate pneumococcal vaccines. *Vaccine* 2003;21(17-18):1815-25.

220. Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, et al. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 2006;118(3):865-73.
221. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, et al. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance--a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(1):1-9.
222. Pichichero ME. Acute otitis media: part II. Treatment in an era of increasing antibiotic resistance. *Am Fam Physician* 2000;61(8):2410-6.
223. Solis G, Ochoa C, Perez Mendez C. The variability and appropriateness of the antibiotic prescription of acute otitis media in childhood. The Spanish Study Group for Antibiotic Treatments. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;56(3):175-84.
224. Pichichero ME, Marsocci SM, Murphy ML, Hoeger W, Francis AB, Green JL. A prospective observational study of 5-, 7-, and 10-day antibiotic treatment for acute otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124(4):381-7.
225. Garbutt J, Jeffe DB, Shackelford P. Diagnosis and treatment of acute otitis media: an assessment. *Pediatrics* 2003;112(1 Pt 1):143-9.
226. Quach C, Collet JP, LeLorier J. Acute otitis media in children: a retrospective analysis of physician prescribing patterns. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(4):500-5.
227. Vernacchio L, Vezina RM, Mitchell AA. Knowledge and practices relating to the 2004 acute otitis media clinical practice guideline: a survey of practicing physicians. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(5):385-9.
228. Pichichero ME. Diagnostic accuracy, tympanocentesis training performance, and antibiotic selection by pediatric residents in management of otitis media. *Pediatrics* 2002;110(6):1064-70.
229. McEwen LN, Farjo R, Foxman B. Antibiotic prescribing for otitis media: how well does it match published guidelines? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12(3):213-9.
230. Damrikarnlert L, Jauregui AC, Kzadri M. Efficacy and safety of amoxicillin/clavulanate (Augmentin) twice daily versus three times daily in the treatment of acute otitis media in children. The Augmentin 454 Study Group. *J Chemother* 2000;12(1):79-87.

ANNEXES

Annexe 1

L'Otite Moyenne Aigue de l'enfant

L'otite moyenne aiguë (OMA) est une pathologie très commune de l'enfant. Elle constitue le diagnostic primaire le plus fréquent chez les enfants d'âge préscolaire et connaît une recrudescence lors de l'entrée à l'école. Touchant le plus souvent les enfants âgés de 3 mois à 3 ans, le pic d'incidence se situe entre 6 et 11 mois. A l'âge d'un an, 60% des enfants auront eu au moins une OMA, 17% d'entre eux en auront eu trois.¹⁵¹ Des études réalisées en Finlande et aux Etats-Unis ont montré ces vingt dernières années une augmentation du nombre de cas, en relation probablement au fait que les enfants fréquentent de plus en plus souvent des garderies collectives.^{152, 153} L'OMA est une des causes de consultation les plus fréquentes et constitue également l'indication principale à la prescription d'antibiotiques^{154, 155}.

Aux Etats-Unis, un quart des prescriptions annuelles en antibiotiques concernent l'otite.¹⁵⁶ Les coûts directs^{gg} et indirects sont élevés (114 US\$ et 131 US\$ respectivement pour un épisode simple et 404 US\$ et 327 US\$ respectivement pour une rechute).¹⁵⁷ Le coût d'acquisition des antibiotiques représente en moyenne 13% du coût total même s'il existe des variations importantes en fonction des antibiotiques prescrits.¹¹⁰ Dans un article récent, Brixner a publié une revue du coût annuel de l'OMA aux Etats-Unis.¹⁵⁸ Ces dépenses, actualisées en dollars 2006^{hh}, sont comprises entre 2 et 7 milliards de US\$. Les résultats varient en fonction des incidences d'OMA utilisées par les différents chercheurs

^{gg} Coûts directs : valeur de toutes les ressources de soins de santé qui sont utilisées pour la prestation d'une intervention ou pour le traitement des effets indésirables ou d'autres répercussions actuelles ou futures découlant de l'intervention ; ces coûts comprennent habituellement les médicaments, les consultations médicales, les analyses de laboratoire et l'hospitalisation.² Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada [3e édition]. Ottawa : Agence Canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2006. In.

^{hh} L'actualisation a été réalisée grâce au site : <http://mineapolisfed.org/research/data/us/calc/index.cfm>

dans l'évaluation du coût total et en fonction des coûts relevés. D'après Brixner, les résultats les plus pertinents sont ceux de Marcy et de ses collaborateurs qui ont trouvé un coût total de 2.98 milliards de US\$ 1995,¹⁵⁹ ce qui équivaut à 4 milliards de US\$ 2006. Au Canada, Coyte a estimé que le coût total de l'OMA représentait 611 millions de Can\$ 1994 soit approximativement 835 millions de Can\$ 2006.¹²⁷ Comme Coyte le précise, les données publiées, prennent en compte les coûts directs et indirects mais pas les coûts intangiblesⁱⁱ tels que la perte de temps d'éducation ou de loisirs.¹²⁷

Le taux de prescription d'un antibiotique dans l'OMA est variable d'un pays à l'autre, de 31% en Hollande à 98% aux Etats-Unis.^{160, 161} Ces pratiques montrent l'absence de consensus international du fait de certaines différences dans la définition de l'otite et dans les modalités de prise en charge thérapeutique.

Après avoir défini les différentes catégories d'otites et abordé le diagnostic, nous passerons en revue certains éléments de physiopathologie, de microbiologie et de généralités concernant la thérapeutique antibiotique avant d'aborder la problématique du traitement de l'OMA. Les différents arguments en faveur ou non du traitement de l'OMA seront avancés et les modalités de prise en charge thérapeutique présentées.

I. Rappels

I. 1. Physiopathologie

Une congestion de la muqueuse respiratoire haute liée généralement à une infection virale précède le plus souvent l'OMA. Cette congestion inclue le nez et la trompe d'Eustache et provoque son obstruction. La trompe d'Eustache est un canal mettant en communication l'oreille moyenne et le pharynx. Sa congestion peut entraîner son obstruction et un dysfonctionnement de l'activité ciliaire de la trompe ce qui provoque une

ⁱⁱ Les coûts intangibles traduisent la perte de bien-être du patient et de son entourage liée à la maladie (souffrance, douleur, perte de vie...)9. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de Santé. Paris : Collège des économistes de la santé; 2003. In.

III

accumulation des sécrétions de la muqueuse (effusion^{jj}) dans l'oreille moyenne¹⁶². Cette effusion peut être le siège d'une multiplication bactérienne provoquant ainsi une infection : l'OMA¹⁶³. Le dysfonctionnement de la trompe d'Eustache peut être lié à d'autres causes comme par exemple à un problème d'anatomie. Chez certains enfants, cette trompe est plus courte et plus flexible ce qui rend l'élimination des sécrétions plus difficile. Ce phénomène explique que certains enfants sont plus sujets que d'autres aux otites.¹⁶⁴ De même, chez les enfants de moins de 2 ans, la trompe d'Eustache est physiologiquement plus courte ce qui explique la fréquence plus élevée d'otites chez les tout-petits.

Une méta-analyse réalisée en 1996 a retenu comme facteurs de risques les antécédents familiaux, le tabagisme des parents, la vie en collectivité, la présence d'un autre enfant à la maison et l'utilisation d'une « sucette ». A l'opposé, l'allaitement maternel pendant plus de trois mois est apparu comme étant protecteur.¹⁶⁵ Plus récemment, une étude américaine portant sur plus de 10 000 enfants de moins de 12 ans n'a pas montré de lien entre tabagisme passif et OMA (excepté le tabagisme gestationnel).¹⁶⁶

I. 2. Germes en cause

La mise en évidence des micro-organismes impliqués dans l'OMA nécessite de mettre en culture du liquide d'épanchement de l'oreille moyenne. Le prélèvement de ce liquide implique une paracentèse (tympaocentèse). Ce geste n'étant pas anodin, il n'est généralement pas pratiqué en routine. Les données microbiologiques relèvent donc d'études spécifiques. Ainsi, bien que le rôle des virus ait été suspecté depuis longtemps, il a fallu attendre le début des années 1990 et les progrès faits en matière de détection virale pour montrer leur implication dans l'OMA.¹⁶⁷ Les études publiées visant à déterminer la proportion d'OMA virales montrent des résultats différents allant de 6%¹⁶⁸ à 43%¹⁶⁹ en passant par 35%.¹⁶⁴ Les auteurs s'accordent, en revanche, sur le type de virus mis en cause : virus respiratoires syncytiaux (VRS), virus de la famille des *parainfluenzae*, de la famille des *influenzae* et adenovirus. Les entérovirus et les coronavirus sont beaucoup plus

^{jj} Le terme « épanchement » est également utilisé.

rare.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ Ces virus sont dans deux tiers des cas associés à une bactérie.¹⁷² Il semblerait également que la coexistence bactérie-virus prolonge la présence des bactéries dans l'oreille moyenne ce qui pourrait peut être expliquer les rechutes aux traitements.¹⁰⁷ Les bactéries retrouvées dans l'OMA résultent très souvent d'une surinfection. Bien que les germes en cause peuvent évoluer avec le temps, les micro-organismes identifiés sont les mêmes dans toutes ces études :¹⁷³⁻¹⁷⁶

Streptococcus pneumoniae (pneumocoque) :25% - 40%.

Haemophilus influenzae : 20% - 35%.

Moraxella catarrhalis : 5% - 23%.

Streptococcus pyogenes (groupe A) : moins de 3%.

Chez les enfants de moins de 3 mois, on retrouve, en plus des autres germes, de façon plus fréquente, des entérobactéries, des staphylocoques dorés et des streptocoques A.¹⁷⁷ Par ailleurs, la proportion d' *Haemophilus influenzae* diminue avec l'âge des enfants : de 20% chez les enfants de moins de 2 ans, elle passe à 11%-12% chez ceux de moins de 4 ans pour atteindre à peine 6% chez les enfants âgés de 4 à 6 ans.¹⁷⁴ Ainsi, bien que le pneumocoque soit la bactérie la plus fréquemment isolée, elle représente moins de la moitié des cas. Dans 76 % des cas, un seul germe est retrouvé, 2 germes dans 10% à 17% des cas et trois dans 7% des cas.^{174, 178} Environ 7% à 10% des OMA se présentent avec une perforation spontanée du tympan.¹⁶¹ Aucune bactérie particulière ne semble favoriser les perforations.¹⁷⁹

Enfin, il faut noter une évolution dans le profil de résistance de certaines bactéries impliquées. Ainsi, Brook et Gober ont montré que 67% des pneumocoques isolés avaient une sensibilité diminuée à la pénicilline¹⁸⁰ et Cohen que plus de 80% des *M. catarrhalis* et 20 % des *H. influenzae* étaient producteurs de β lactamases.¹⁷⁶ ^{kk} Le réseau de surveillance « SENTRY » a publié en 2001 des données de résistance aux Etats-Unis faisant état de 3.2% de pneumocoques résistants à l'amoxicilline et 26.2% au cefaclor ainsi que 31.5% des

^{kk} Les β lactamases sont des enzymes qui empêchent l'action des antibiotiques de la famille des pénicillines.

H. influenzae résistant à l'amoxicilline et 14.6% au triméthoprim-sulfaméthoxazole.¹⁵⁶ Plus récemment Casey et Pichichero ont publié les résultats de 9 années de surveillance (de 1995 à 2003).¹⁸¹ Ils ont montré une diminution des pneumocoques notamment ceux à sensibilité diminuée à la pénicilline au profit des *H. influenzae* producteurs de β lactamases.

I. 3. Traitement antibactérien des OMA

D'un point de vue pharmacologique, le choix d'un médicament dépend de son efficacité et de son profil de tolérance ainsi que de ses caractéristiques pharmacocinétiques. En matière d'antibiothérapie, ce choix se complique car il faut en plus, prendre en considération le spectre microbien d'activité de l'antibiotique et le profil de résistance des germes habituellement en cause. Par ailleurs, les propriétés de diffusion des antibiotiques sont particulièrement importantes car l'antibiotique doit être capable de diffuser sur le site même de l'infection. De plus, dans certaines infections qui impliquent des bactéries à développement intracellulaire l'antibiotique doit pouvoir se concentrer dans les cellules. Cette capacité de certains antibiotiques de pouvoir pénétrer à l'intérieur des cellules est également intéressante pour les germes qui ne sont pas intracellulaires. En effet, un des mécanismes naturels de lutte contre l'infection implique un type cellulaire particulier, les macrophages. Ces cellules se déplacent « naturellement » sur le site de l'infection et phagocytent les agents pathogènes. Un antibiotique qui présente la capacité de diffuser et de s'accumuler à l'intérieur des macrophages favorise donc l'éradication des bactéries en augmentant la vitesse d'élimination. L'autre point particulièrement important est la prise en compte des concentrations plasmatiques *in situ* de l'antibiotique. Les souches bactériennes sont caractérisées par une CMI (concentration minimale inhibitrice). Plus la CMI s'élève plus la sensibilité des bactéries aux antibiotiques diminue. Au-delà d'un certain stade, on ne peut plus augmenter les doses et de ce fait on ne peut plus atteindre la CMI nécessaire. On dit alors que la bactérie est résistante à l'antibiotique en question.

Tous ces critères font qu'en général, en matière d'antibiothérapie, il est préférable de faire des prélèvements afin d'identifier les germes en cause et de déterminer leur CMI avant d'instaurer un traitement. C'est l'**antibiothérapie documentée**. Lorsque cela n'est

pas possible, on pratique l'**antibiothérapie probabiliste** et dans ce cas on se base sur différents consensus. Ils prennent en considération les germes habituellement rencontrés et leur profil de résistance. Il faut, cependant toujours garder à l'esprit le côté évolutif de la situation et aussi le fait que les spectres varient d'une région ou d'un pays à l'autre.¹¹ En ce qui concerne les OMA, l'antibiothérapie est probabiliste.

II. Des définitions de l'OMA non consensuelles et un diagnostic otoscopique généralisé

La définition de l'OMA la plus récente a été établie par un panel d'experts en 2001 :¹⁸²

“ Le diagnostic d'OMA peut être posé à partir du moment où l'on est en présence d'au moins 2 symptômes : présence de liquide (effusion ou épanchement) au niveau de l'oreille moyenne et apparition rapide (en moins de 48 heures) d'au moins un signe ou symptôme d'inflammation de l'oreille moyenne. Ces derniers peuvent être, soit une otalgie, soit des pincements de l'oreille (« ear tugging »), soit une otorrhée avec de l'irritabilité, soit de la fièvre associée ou non à une perte d'appétit, soit des nausées ou des vomissements. ”

En 1995, Wandstrat avait donné une autre définition de l'OMA et faisait la distinction entre différentes catégories d'otites :¹⁸³

*“ **Otite Moyenne Aiguë (OMA)** : Otite moyenne aiguë suppurante, purulente ou bactérienne ; infection de l'oreille moyenne cliniquement identifiable ; signes d'apparition rapide et présence de symptômes d'inflammation de l'oreille moyenne.*

¹¹ Une autre solution est possible au niveau hospitalier. L'hôpital peut lui-même déterminer son profil de résistance et éditer des recommandations internes. Ceci améliore généralement considérablement l'efficacité de l'antibiothérapie.

Otite Moyenne avec Effusion (OME) : *Otite moyenne, sécrétoire, non suppurante, séreuse ou muqueuse ; otite moyenne sans signes ou symptômes de maladie aiguë, mais avec présence d'effusion dans l'oreille moyenne. Elle peut se diviser en OME aiguë, subaiguë ou chronique en fonction de la durée de l'effusion.*

Otite Moyenne Chronique (OMC) : *Otite chronique suppurante, purulente, ou intractable ; présence d'une pathologie de l'oreille moyenne avec ou sans otorrhée suppurante.^{mm}*

Otite Moyenne Sans Effusion (OMSE) : *Myringite ; présence d'érythème et d'opacification de la membrane tympanique sans effusion. Se rencontre dans les premiers stades de l'OMA ou pendant la guérison. ''*

Bien que précises, ces définitions ne sont pas toujours consensuelles. Aux Etats-Unis, la définition de l'OMA est basée sur la baisse de mobilité tympanique qui résulte d'un épanchement dans l'oreille moyenne¹⁸⁴ tandis que les recommandations belges de 2001, françaises de 2002 et d'autres groupes de médecins américains retiennent la rougeur du tympan comme un élément essentiel.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ Dans la mesure où, en cas de rhinopharyngite, les épanchements du tympan sans rougeur sont fréquents, la définition américaine de l' « Agency for Health Care Research and Quality » semble moins restrictive. Ainsi, les rhinopharyngites, fréquentes et d'évolution spontanément favorables, sont souvent étiquetées OMA.¹⁸⁸

Où que l'on soit, la suspicion d'une OMA est presque toujours suivie d'un examen otoscopique qui permet de retrouver une inflammation et des signes d'épanchements dans l'oreille moyenne. De nos jours, de pratique extrêmement courante, son utilité nécessite cependant certaines conditions : l'extraction du cerumen chez environ un tiers des patients ;¹⁸⁹ l'entretien de l'otoscope¹⁹⁰ et l'utilisation d'un otoscope pneumatique.¹⁹¹ nn Le

^{mm} Le terme « suppurant » indique qu'il y a une infection active, tandis que l'otorrhée signifie qu'il y a un épanchement à travers la membrane tympanique qui est perforée.

ⁿⁿ L'otoscope pneumatique permet de mettre en évidence la diminution de la mobilité tympanique, ce que ne peut réaliser un otoscope classique. Son utilisation pose cependant des problèmes techniques : faux positifs en

diagnostic d'OMA peut donc être subjectif. Par ailleurs, il est souvent impossible de dater la présence de ce liquide. De ce fait, il est tout à fait possible que l'association de la fièvre à un tympan « rouge » conduise au diagnostic d'OMA alors qu'il ne s'agit, en réalité que d'une myringite.

Ainsi, le taux d'otites relevées d'un pays à l'autre peut varier en fonction de la définition et donc du diagnostic retenu. La généralisation de l'otoscopie a également probablement conduit à une surestimation des cas diagnostiqués.

III. Une stratégie de prise en charge variable

III.I. Une thérapeutique antibiotique parfois remise en cause

Les arguments contre l'utilisation d'antibiotiques sont d'une part une évolution habituellement favorable des otites et d'autre par une efficacité limitée de l'antibiothérapie liée en partie à l'émergence de bactéries résistantes.

III.1.1. Une évolution clinique spontanée généralement favorable

La plupart des OMA guérit spontanément. Les chiffres retrouvés dans la littérature varient de 60% à 90%, en fonction des germes impliqués.¹⁹³ En l'absence de traitement, seulement 5% des enfants atteints d'OMA ont encore des symptômes 3 à 4 jours plus tard.¹⁶⁷ La guérison spontanée apparaît généralement chez les enfants de plus de 2 ans. Le taux de « guérison naturelle » varie en fonction des germes et de l'âge des enfants. Il est de 20% pour les infections à pneumocoques, de 50% pour les infections à *H. influenzae* et atteint 80% pour *M. catarrhalis*.¹⁶³ Une étude réalisée sur 126 enfants aux Pays-Bas a montré que 2,7% seulement des enfants ayant consulté pour OMA et non traités avaient encore une forte fièvre et/ou une douleur importante 3 à 4 jours après le diagnostic. Chez

cas de pression appliquée trop forte ou faux négatifs en cas de fuite d'air autour du speculum. (192. Cavanaugh RM, Jr. Pediatricians and the pneumatic otoscope: are we playing it by ear? *Pediatrics* 1989;84(2):362-4. - 191. Preston K. Pneumatic otoscopy: a review of the literature. *Issues Compr Pediatr Nurs* 1998;21(2):117-28.)

ces enfants le streptocoque A était présent dans 39% des cas.¹⁶⁷ En revanche, lorsque les signes cliniques persistent après traitement antibiotique, une infection virale est souvent en cause.¹⁹⁴

Que les enfants soient traités par antibiotiques ou non, les données de la littérature montrent que du liquide est encore présent dans l'oreille (effusion persistante) dans 41% à 85% des cas au bout de 14 jours et dans 5% à 25% des cas au bout de 12 semaines. Ces otites, qualifiées de « persistantes » sont à différencier des otites récurrentes.^{151 oo}

Les OMA peuvent se compliquer et donner des maladies infectieuses graves comme des mastoïdites^{pp} ou des méningites. Décrites comme fréquentes au début du siècle dernier, elles sont rares actuellement. Un essai clinique randomisé contrôlé, réalisé en 1954 a permis d'évaluer le taux de mastoïdites dans 3 groupes d'enfants atteints d'otite : un groupe placebo, un groupe traité par sulfonamides et un groupe traité par pénicilline. Les taux de mastoïdites rapportés ont été de 17% dans le groupe non traité, de 1.5% dans le groupe traité par sulfonamides et de 0% dans le groupe traité par pénicilline.¹⁹⁷ De nos jours, en l'absence de traitement antibactérien l'incidence des mastoïdites est de l'ordre de 1/1000 à 1/2000 enfants atteints d'otite.^{117, 175}

D'autres complications moins graves sont classiquement rapportées (thrombose sinusale latérale, effusion persistante avec diminution de l'audition, retard de langage) mais les études récentes abordent plutôt les conséquences de la résistance aux antibiotiques :

^{oo} Une Otite persistante est le résultat de l'échec du traitement. Le diagnostic est posé lorsque les symptômes sont présents 72 heures après le début du traitement ou si une rechute apparaît dans les 7 jours qui suivent la fin du traitement.¹⁹⁵ Arrieta A, Arguedas A, Fernandez P, et al. High-dose azithromycin versus high-dose amoxicillin-clavulanate for treatment of children with recurrent or persistent acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(10):3179-86.

Une otite est qualifiée de récurrente lorsque l'on observe au moins 3 épisodes pendant 6 mois ou au moins 4 en un an. 196. Klein JO. Antimicrobial prophylaxis for recurrent acute otitis media. *Pediatr Ann* 1984;13(5):398-403.

^{pp} Une mastoïdite est une infection avec destruction des parois des cellules osseuses mastoïdiennes qui communiquent avec l'oreille moyenne. C'est une complication des plus redoutées car elle peut s'étendre localement et se compliquer d'une infection intracérébrale, d'une infection de l'oreille interne (labyrinthite) ou d'une paralysie faciale.

pathologie purulente persistante, augmentation du coût des antibiotiques, augmentation du nombre de visites pour non-guérison, augmentation du nombre de chirurgies.¹⁹⁸

III.1.2 Une efficacité thérapeutique relative

Une étude randomisée contrôlée versus placebo¹⁹⁹ a montré qu'après 72 heures, chez les enfants non traités, le score de la douleur était le même que chez les enfants traités par antibiotique et qu'il n'y avait pas plus d'absences scolaires. Dans le groupe traité, on notait, cependant une amélioration des symptômes au bout de 24 heures. Cette stratégie qui consistait à observer les enfants pendant 72 heures et à ne les traiter que s'il n'y avait pas d'amélioration, a entraîné une diminution de 76% de la consommation d'antibiotiques. Glazsiou a également montré qu'au bout de 24 heures 2/3 des enfants, traités ou non, montraient une amélioration des symptômes de l'otite, et que 80% d'entre eux étaient considérés guéris au bout de 2 à 7 jours. L'ajout d'antibiotique permettait cependant de diminuer le risque de douleur de 28% avec un NNT à 17. Le NNT ou « number needed to treat » signifie qu'il fallait traiter 17 enfants pour observer une diminution de la douleur chez un enfant. Il n'y avait pas de différence en terme de difficultés d'audition entre les deux groupes mais l'usage des antibiotiques était associé à une augmentation des événements indésirables.¹⁷⁵ Les effets indésirables sont également un facteur à prendre en compte dans la décision ou non de traiter une otite. Ils apparaissent avec les antibiotiques courants dans 5% à 29% des cas.²⁰⁰ Les effets indésirables graves sont rares : anaphylaxie, syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson, colite pseudomembraneuse, hépatite médicamenteuse...²⁰¹⁻²⁰³

L'antibiothérapie ne semble pas modifier la fréquence des perforations spontanées et des otorrhées.¹⁶¹ Par ailleurs, selon une méta-analyse d'un groupe du réseau Cochrane⁹⁹, l'effet antalgique apparaît dans les 24 heures qui suivent le diagnostic, qu'il y ait ou non prise d'antibiotiques et l'antibiothérapie n'aurait pas d'effet préventif sur les complications infectieuses.¹⁷⁵ Ces auteurs montrent également que l'antibiothérapie ne modifie pas la

fréquence des récurrences.¹⁷⁵ Au contraire, chez les enfants qui présentent fréquemment des récurrences, les traitements antibiotiques répétés pourraient modifier la flore bactérienne locale contribuant ainsi à la sélection de bactéries pathogènes.²⁰⁴ Une enquête française a d'ailleurs montré que, chez les enfants, le portage nasopharyngé de pneumocoques résistant à la pénicilline était corrélé à l'utilisation de β lactamines dans le mois précédent. Ce risque, multiplié par 3, apparaît plus élevé en cas de faibles posologies ou de traitement de plus de 5 jours.²⁰⁵ D'autres études ont confirmé ces résultats avec l'amoxicilline, le cefaclor ou le cefuroxime.^{206 114}

Ainsi, du fait du développement du phénomène de résistance aux antibactériens et devant, à la fois leur origine souvent virale et leur évolution généralement favorable, l'intérêt du traitement antibiotique des OMA est parfois remis en cause. Cependant, la gravité des complications potentielles justifie encore l'utilisation des antibiotiques. Leur usage est notamment recommandé par les CDC (Centers for Disease Control) et l'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP).^{163 207}

III.2. Un traitement chirurgical contestable

Dans certaines circonstances, le traitement antibiotique n'est pas suffisant et le drainage de l'oreille moyenne infectée est nécessaire. Il faut alors procéder à une perforation du tympan (paracentèse) et éventuellement y insérer des tubes qui permettent l'écoulement. Il s'agit d'une procédure invasive dont l'indication doit être restreinte.²⁰⁸ Cette technique, cependant peu évaluée, peut se justifier lorsqu'un prélèvement est nécessaire.²⁰⁹

III.3 Une antalgie insuffisante ?

Bien que la douleur soit le symptôme de l'OMA le plus gênant, la littérature concernant l'utilisation d'antalgiques est assez pauvre. Un essai clinique randomisé

⁹⁹ Cette méta-analyse a inclus tous les essais randomisés antibiotique versus placebo portant chez les enfants de tous âges et publiés entre 1966 et 1998.

acetaminophène^f versus ibuprofène a montré que ces deux médicaments, efficaces dans la douleur de l'OMA étaient équivalents.²¹⁰ Les recommandations américaines de 2004 préconisent l'utilisation de l'acétaminophène.²⁰⁷ Ainsi, l'acetaminophène reste l'antalgique antipyrétique de référence à la posologie de 10 à 15 mg/Kg en 4 prises sans dépasser 60 mg/Kg/jour.²⁰⁹ Il faut noter qu'il existe des antalgiques administrés localement sous forme de gouttes auriculaires. Ces médicaments qui n'ont pas montré d'efficacité ne sont pas prescrits en Amérique du nord. Il en est de même des vasoconstricteurs par voie nasale ou générale qui n'apportent pas de bénéfice clinique.²¹¹

III.4. Une prophylaxie efficace ?

Les dernières recommandations américaines (de 2004) encouragent la mise en place de mesures préventives lorsqu'elles sont possibles :²⁰⁷ alterner des modes de garde (privés/collectifs), promouvoir l'allaitement maternel pendant 6 mois, limiter l'allaitement au biberon, limiter l'usage des sucettes, éviter l'exposition au tabac (tabagisme passif).

L'efficacité des vaccins contre l'*Haemophilus* et le pneumocoque a été largement mise en évidence dans des essais cliniques randomisés²¹²⁻²¹⁶ mais il a fallu attendre quelques années pour commencer à mesurer l'impact de ces vaccinations sur la population. L'immunoprophylaxie contre les virus *influenza* (par voie nasale) a montré une efficacité de 30% pendant la saison à risque (hivernale) chez les enfants de plus de 2 ans.²¹⁷ En ce qui concerne la prophylaxie anti-pneumococcique, les dernières études montrent que l'incidence des pneumocoques résistants a diminué de façon plus importante que ce qui était attendu sur la base des résultats des essais cliniques.²¹⁸ Ceci s'expliquerait par la réduction du portage des sérotypes des vaccins qui entraîne de façon indirecte la protection des individus non vaccinés (immunité collective).²¹⁹ Une étude randomisée sur trois ans (de 1995 à 1998) a montré une diminution des consultations de 7.8% et des prescriptions d'antibiotiques de 5.7%. Très récemment, Grijalva et ses collaborateurs ont montré que le taux d'OMA avait baissé de 24% chez les enfants de moins de 2 ans et de 33% chez ceux

^f L'acetaminophène est appelé paracétamol en Europe.

âgés de 3 à 6 ans. Le nombre de consultations pour OMA chez les enfants de moins de 2 ans a également baissé de 20%.²²⁰ Ces résultats ont été obtenus alors que la vaccination n'était pas proposée à tous les enfants. Dans la mesure où elle est devenue quasi systématique depuis 2005, les résultats des prochaines études devraient montrer une diminution de l'incidence encore plus importante s'accompagnant d'une économie substantielle en dépenses de santé.

III.5. Des traitements similaires malgré des recommandations différentes

Les antibiotiques efficaces sont nombreux. La difficulté du traitement antibactérien réside davantage dans la détermination des situations qui nécessitent la mise en route de ce traitement et dans la détermination des critères de choix des antibiotiques.

En Amérique du nord, un traitement antibactérien est généralement instauré dès lors que le diagnostic est posé. En terme de choix de thérapeutique, on se base actuellement sur les recommandations publiées par le « Center for Disease Control and Prevention » en 1999.²²¹ Elles prennent en compte le problème des résistances ou des sensibilités diminuées des pneumocoques à la pénicilline mais pas l'augmentation des *H. influenzae* et des *M. Catarrhalis* producteurs de β lactamases dont la guérison spontanée est la règle : en l'absence d'antibiothérapie dans le mois précédant l'OMA, le traitement de première intention est l'amoxicilline à doses usuelles (40 à 45 mg/Kg/jour) ou élevées (70 à 90 mg/Kg/jour)^{ss}. En cas d'échec, les antibiotiques proposés sont l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique (40 mg/Kg/jour d'amoxicilline + 10 mg/Kg/jour d'acide clavulanique), le cefuroxime-axétil (30 mg/Kg/jour) ou la ceftriaxone par voie Intra-Musculaire à la posologie de 50 mg/Kg/jour en une seule injection. Si le patient a été traité dans le mois qui précède l'OMA, le traitement de première intention est l'amoxicilline à dose élevée

^{ss} Des doses élevées en amoxicilline sont recommandées chez les enfants les plus à risques d'être infectés par un pneumocoque à savoir ceux déjà traités par un antibiotique dans les 3 mois précédent, les enfants de moins de 2 ans et ceux qui fréquentent des structures d'accueil collectives. (221. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, et al. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance--a report from the Drug-resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J*

éventuellement associée à l'acide clavulanique ou le cefuroxime axetil. En cas d'échec, la ceftriaxone par voie intra-musculaire est proposée en alternative ou en association à une paracétèse. Ces recommandations ont été actualisées en 2004 par l'Académie Américaine de Pédiatrie et l'Académie Américaine des médecins de famille. Elles préconisent des stratégies différentes en fonction de l'âge des enfants.²⁰⁷ Quel que soit le degré de certitude du diagnostic, tout enfant de moins de 6 mois doit être traité par antibiotiques. Lorsque le diagnostic est incertain ou que l'aspect clinique n'est pas sévère^u, il est recommandé d'attendre 24 h à 72 heures avant d'instaurer un traitement. Cette attitude doit également être adoptée chez les enfants de plus de 2 ans lorsque le diagnostic est certain mais que la maladie n'est pas sévère. Lorsque l'enfant doit être traité, ces dernières recommandations préconisent d'utiliser l'amoxicilline à dose élevée en deux prises par jour pendant 10 jours. En cas d'allergie, des alternatives sont possibles avec des céphalosporines ou des macrolides ou en cas de voie orale difficile avec la ceftriaxone en dose unique.

En Espagne, il est recommandé de ne pas traiter les enfants de plus de 18 mois. Pour les autres, le choix de la thérapeutique dépend de la présence ou non de risques de rechutes.²²³ En l'absence de facteurs de risques, l'amoxicilline associée ou non à l'acide clavulanique reste la règle. Les alternatives proposées sont le cefuroxime axetil, le cefpodoxime et en cas d'allergie, un macrolide. En présence de facteurs de risques, l'amoxicilline est recommandée à doses élevées en première intention. Les alternatives sont similaires.

Les durées de traitement sont variables, de 5 jours en Angleterre à 10 jours aux Etats-Unis. Les dernières recommandations suggèrent de traiter pendant 10 jours les enfants de moins de 2 ans et pendant 5 à 7 jours les enfants de plus de 2 ans avec des formes d'otites non compliquées.¹⁶³ En cas de suspicion d'une bactérie à sensibilité diminuée ou résistante un traitement de 10 jours semble préférable.²²⁴

1999;18(1):1-9. - 222. Pichichero ME. Acute otitis media: part II. Treatment in an era of increasing antibiotic resistance. *Am Fam Physician* 2000;61(8):2410-6.)

^u Une OMA est qualifiée de « sévère » lorsque l'otalgie est modérée à sévère ou lorsque la température corporelle atteint ou dépasse 39°C.

En France, les situations justifiant une antibiothérapie ont été définies en 2003 : absence d'évolution favorable après quelques jours, terrain particulier favorisant les complications infectieuses, nourrissons de moins de 6 mois, intensité majeure des symptômes, aspect de l'enfant évoquant une infection sévère. Il est donc recommandé de retarder la décision de prise d'antibiotiques de 48 heures à 72 heures.²⁰⁹

Bien que ne faisant pas partie des recommandations, d'autres antibiotiques ont démontré leur efficacité dans le traitement de l'OMA, les plus courants étant des céphalosporines (cefaclor, cefixime, cefpodoxime, cefprozil et ceftibuten) et des macrolides (erythromycine, clarithromycine et azithromycine).¹¹⁶ Ils constituent des alternatives possibles en cas de résistance.

IV. Une pratique quotidienne toutefois relativement éloignée des recommandations

Aux Etats-Unis, le respect des recommandations éditées par le CDC en 1999 a été évalué deux ans après leur publication.²²⁵ Plus de 60% des otites diagnostiquées et traitées ne répondaient pas aux critères diagnostics. Le diagnostic était fréquemment posé suite à l'observation d'un tympan rouge ou sur une histoire de douleur, les médecins expliquant qu'ils préféreraient traiter un enfant pour rien plutôt que de passer à côté d'un traitement qui pourrait être bénéfique. L'otoscope pneumatique était peu utilisé. Dans deux tiers des cas, l'amoxicilline était bien l'antibiotique prescrit qui était recommandé dans les OMA non compliquées. Dans le tiers restant, l'antibiotique utilisé était un antibiotique à large spectre comme l'azithromycine. Les posologies en amoxicilline étaient étonnamment peu conformes : le dosage usuel avait été prescrit chez 15% des enfants qui étaient en échec ou en rechute et un sous dosage a été administré chez 25% des enfants alors que les conséquences sont importantes : échec du traitement, augmentation de l'émergence de bactéries résistantes. Dans plus de la moitié des cas, la durée de traitement était de 10 jours alors qu'elle aurait pu n'être que de 5 à 7 jours. Une étude réalisée à partir de la base de données de la Régie d'Assurance Maladie du Québec a montré, là aussi, que les

recommandations du CDC n'avaient été suivies que dans 42% des cas.²²⁶ Comme dans l'étude précédente, la posologie de l'amoxicilline était étonnamment insuffisante. A notre connaissance, il n'existe à ce jour qu'une étude publiée visant à évaluer l'impact des recommandations de 2004.²²⁷ Cette étude résultant de 3 mois d'observations a été réalisée avec des médecins appartenant à un réseau (SCOR network). La majorité d'entre eux connaissait le contenu des recommandations (90%) mais les antibiotiques prescrits restaient différents de ceux recommandés, l'amoxicilline à haute dose n'étant prescrite que dans deux tiers des cas qui le nécessitaient et l'association amoxicilline à haute dose acide clavulanique n'était prescrite que dans 18% des cas de maladie sévère.

En Europe, une étude espagnole prospective et multicentrique a retrouvé 27.7% de prescriptions non-conformes en ce qui concerne les antibiotiques de première ligne contre 34.4% pour ceux de seconde ligne avec une très grande variabilité d'un hôpital à l'autre.²²³

Même si l'on peut penser que les taux de non-conformités observés résultent en partie d'une méconnaissance de ces recommandations,²²⁸ les motivations des médecins à prescrire tel antibiotique plutôt que tel autre ont été avancées par McEwen:²²⁹ allergie, intolérance au traitement,²³⁰ mauvaise observance du fait du goût ou d'un schéma thérapeutique lourd,²²⁹ suspicion de germes résistants,¹⁵⁶ échec du traitement précédent.¹⁶⁰

Conclusion

Pendant près de 50 ans, les difficultés liées au diagnostic et au choix des stratégies thérapeutiques de l'OMA n'ont pas suscité un grand intérêt dans la mesure où l'instauration de l'antibiothérapie permettait en quelque sorte de pallier aux éventuels problèmes de complications. Depuis quelques années, cette pathologie suscite un regain d'intérêt pour 3 raisons plus ou moins liées. Tout d'abord, l'augmentation de l'incidence des otites récurrentes (près de 30% en 2000),¹⁹⁴ ensuite le risque de développer des bactéries résistantes à cause de l'utilisation importante d'antibiotiques du fait de l'incidence élevée de l'OMA^{160, 229} et enfin le coût de ces traitements de plus en plus chers du fait, en partie,

de l'évolution des résistances. Deux événements majeurs relativement récents^{uu} devraient avoir des conséquences importantes dans les années à venir : la prophylaxie antipneumococcique quasi systématique dans de nombreux pays et la diffusion large des dernières recommandations (de 2004) suggérant de limiter l'instauration des traitements antibiotiques. Quoi qu'il en soit, l'otite se caractérise toujours par le fait qu'il s'agit d'une maladie bénigne mais très fréquente et traitée par antibiotiques. La pression antibactérienne est donc importante et il est indispensable de limiter au maximum l'émergence de résistances. Dans ce contexte, l'observance (ou compliance) du traitement antibiotique revêt une importance capitale, une mauvaise observance entraînant un risque d'apparition des résistances, un risque de rechutes et donc une augmentation des dépenses.

En pédiatrie, l'observance d'un traitement dépend des parents qui administrent le médicament. Evaluer la préférence des parents en terme de choix d'un traitement est donc primordial.

^{uu} Ces événements n'étaient pas survenus au moment où cette thèse a été élaborée.

Annexe 2

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT ECLAIRE

Enquête pharmacoéconomique coût - bénéfice : Propension à payer et Azithromycine tridose ou monodose dans le traitement de l'Otite Moyenne Aiguë de l'enfant

NUMÉRO DE L'ETUDE :

CHERCHEURS : DR JACQUES LELORIER
DR DELPHINE GUEYLARD CHENEVIER

COMMANDITAIRE : LABORATOIRE PFIZER

Il vous est proposé de participer à une étude car votre enfant présente les signes d'une otite moyenne aiguë.

Avant d'accepter de participer à ce projet, veuillez prendre le temps de lire et de comprendre les renseignements qui suivent. Le présent document peut contenir des termes que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugez utiles à votre médecin et à lui demander de vous expliquer les éléments qui ne seraient pas clairs.

DESCRIPTION DU PROJET

L'objectif de ce projet est d'évaluer l'intérêt (en déterminant sa valeur) que pourrait avoir un antibiotique commercialisé sous forme de tridose ou de monodose. Ce médicament ne s'administrerait qu'en une dose par jour pendant trois jours ou qu'en une seule dose une seule fois mais la durée des signes cliniques et le délai de guérison seraient inchangés.

Si ces médicaments devaient être commercialisés leur prix seraient identiques à ceux des autres médicaments actuellement disponibles. L'objectif de cette étude n'est donc pas du tout de déterminer le prix de ces médicaments mais bien de déterminer la valeur (en unité monétaire) que **vous** accordez à ce type d'avantages.

Si vous acceptez de participer à cette étude, une personne du Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire de Montréal prendra contact avec vous par téléphone dans une dizaine de jours et vous demandera de bien vouloir répondre par téléphone à un questionnaire d'une trentaine de questions qui devrait durer une dizaine de minutes.

Les questions seront d'ordre démographique, concerneront la qualité de vie et auront donc pour objectif de déterminer quel pourrait être pour vous l'intérêt ou la préférence que vous accorderiez à un traitement antibiotique sous forme de tridose ou de monodose de l'otite.

Par ailleurs si vous acceptez de participer à cette étude, votre médecin nous communiquera le traitement qu'il a prescrit à votre enfant ainsi que certaines données concernant ses antécédents d'otite. Pour que votre information soit complète vous trouverez en annexe de ce formulaire (page 5) la copie de tous les renseignements que votre médecin nous transmettra.

AVANTAGE

Vous ne retirerez aucun bénéfice de votre participation à ce projet mais votre opinion est importante car c'est sur la base de l'ensemble des opinions qui seront recueillies dans cette étude que la décision de commercialiser ou pas ces nouveaux médicaments sera prise.

CONFIDENTIALITE

L'information recueillie dans le questionnaire sera entièrement anonyme et ne permettra pas de révéler votre identité.

Les données pourront être remises à des autorités internationales à tout moment après la fin de l'étude et pourront être utilisées pour des publications scientifiques.

PARTICIPATION VOLONTAIRE

Votre participation est tout à fait volontaire et vous êtes tout à fait libre de participer ou non au présent projet de recherche. De plus, vous êtes libre, en tout temps, de vous retirer du projet sans pénalité, sans que cela nuise à vos relations avec votre médecin et sans que la qualité des soins que vous recevez en soit affectée.

PERSONNES RESSOURCES

Vous pouvez communiquer avec Delphine Gueylard Chenevier au numéro de téléphone (514) 890 8000 poste 15091 si vous avez des questions sur cette étude.

Si vous avez des questions concernant vos droits en tant que sujet de recherche, vous pouvez communiquer avec la responsable au traitement des plaintes à l'hôpital Hôtel Dieu, Madame Esther Léonard, au numéro de téléphone (514) 890 8000 poste 12751.

Une copie de ce consentement vous sera remise au moment de la signature.

CONSENTEMENT

Je déclare avoir lu et compris le présent formulaire d'information et de consentement. Je confirme que mon médecin m'a expliqué le but de cette étude et les procédures exigées c'est à dire que je vais devoir répondre à un questionnaire d'une dizaine de minutes à la fin de la durée du traitement de l'otite de mon enfant.

Je consens donc librement et volontairement à participer à ce projet. On me remettra une copie signée du présent formulaire.

En signant le présent formulaire, je ne renonce à aucun de mes droits légaux ni ne libère le chercheur ou le commanditaire de leur responsabilité civile et professionnelle.

Nom du participant :
(titulaire légal de l'autorité parentale ou tuteur)

.....
Signature du participant

.....
Date

Je certifie avoir expliqué à la personne responsable de l'enfant présentant des signes d'otite moyenne aiguë, la nature du projet de recherche ainsi que le contenu du présent formulaire, avoir répondu à toutes ses questions et avoir indiqué qu'il reste à tout moment libre de mettre un terme à sa participation. Je lui remettrai une copie signée du présent formulaire de consentement.

Nom du médecin :

.....
Signature du médecin

.....
Date

FICHE D'INCLUSION

Enquête pharmacoéconomique coût - bénéfice : Propension à payer et Azithromycine tridose ou monodose dans le traitement de l'otite moyenne aiguë de l'enfant

NUMÉRO DE L'ETUDE : HD 01.089

NOM DU PEDIATRE :

DATE D'INCLUSION :

NOM de l'enfant :

Prénom :

Sexe :

Date de naissance :

Numéro de téléphone des parents :

Traitement de l'otite

Médicament :

Posologie :

Durée du traitement actuel :

Cet enfant a-t-il déjà été traité pour une otite depuis 6 mois?

Entre une et trois fois?

Plus de trois fois ?

S'agit-il d'une otite persistante ?

Y-a-t-il eu une perforation tympanique ?

Veillez faxer cette **fiche d'inclusion** accompagnée du **formulaire de consentement** au :

Centre de Recherche en Pharmaco-économie et Pharmaco-épidémiologie

Centre Hospitalier Universitaire de Montréal – Hôtel Dieu

FAX : (514) 412-7174

Tél : (514) 890-8000 extension 14080

Pour tout renseignement, vous pouvez contacter :

Delphine Gueylard Chenevier au (514) 890-8000 poste 15091

Annexe 3

Questionnaire OMA (B 30)

Code :

Date prévue de l'entretien :

Téléphone :

Date de l'entretien :

Heure :

Commentaire :

.....

.....

.....

Introduction

Bonjour, (bonsoir), j'aurais voulu parler à

Je suis..... du centre de recherche du Centre Hospitalier de l'université de Montréal et nous effectuons actuellement une étude concernant le traitement des otites chez l'enfant.

Le Dr m'a donné vos coordonnées et m'a dit que vous accepteriez de participer à notre étude.

Nous vous serions très reconnaissants de bien vouloir nous accorder quelques minutes de votre temps.

1) Tout d'abord, j'aimerais savoir combien de personnes vivent dans votre foyer, en vous incluant vous même?

1 personne.....	1
2 personnes.....	2
3 personnes.....	3
4 personnes.....	4
5 personnes.....	5
6 personnes et plus.....	6

2) Age de vos enfants

de 0 à 6 mois[.....	1
de [6 mois à 12 mois[.....	2
de [12 à 18 mois[.....	3
de [18 à 24 mois[.....	4
de [24 à 36 mois[.....	5
de [3 ans à 5 ans[.....	6
de [5 ans à 10 ans[.....	7
de [10 ans à 15 ans].....	8

- 3) Age de l'enfant actuellement traité pour otite.....
(prendre le chiffre correspondant aux catégories ci dessus)
- 4) Sexe de l'enfant actuellement traité pour otite
Masculin..... 1
Féminin..... 2
- 5) Est-ce qu'il fréquente une école ou une garderie ?
Non..... 1
Ecole 2
Garderie 3
NSP/Refus..... 999
- 6) Considérez vous que votre enfant développe des otites de façon relativement fréquente ?
Oui 1
Non..... 2
NSP/Refus..... 999
- 7) Pensez – vous qu'il en a 3 ou plus sur une période de 6 mois ?
Oui 1
Non..... 2
NSP/Refus..... 999
- 8) Avez-vous une idée du nombre d'otites qu'il a chaque année ?
Non..... 1
Entre 1 et 3 par an..... 2
Entre 3 et 6 par an..... 3
Plus de 6 par an..... 4
NSP/refus..... 999
- 9) D'une façon générale, considérez-vous que votre enfant prend ses médicaments facilement ?
Oui 1
Non..... 2
Cela dépend des jours, des fois..... 3
Refus..... 999
- 10) Au cours de ces derniers jours pendant lesquels votre enfant a suivi son traitement, sur une échelle de 1 à 10, à combien estimeriez-vous votre qualité de vie ?.....
(notez le chiffre donné, entre 1 et 10)
- 11) Considérez-vous que la qualité de vie de votre enfant a été modifiée à cause du traitement ?
Oui 1
Non..... 2
Refus..... 999
- 12) Considérez-vous que votre qualité de vie ou celle de votre foyer a été modifiée à cause du traitement ?
Oui 1
Non..... 2
NSP/Refus..... 999

13) Votre enfant a-t-il eu des effets indésirables à cause du traitement qu'il a reçu ?

Oui 1
 Non..... 2
 NSP/Refus..... 999

14) Au cours de ce traitement, pensez-vous avoir oublié certaines prises de médicaments ?

Oui 1
 Non..... 2
 NSP/Refus..... 999

15) Au cours de ce traitement, considérez –vous que vous avez respecté parfaitement les horaires des prises de médicaments ?

Oui 1
 Non..... 2
 Moyennement..... 3
 NSP/Refus..... 999

16) Actuellement, êtes-vous couvert(e) par une assurance médicaments que ce soit, via votre employeur, une assurance privée, l'assurance de votre conjoint(e) ou le régime d'assurance-médicaments ?

Assurance via l'emploi..... 1
 Assurance privée..... 2
 Assurance publique (du gouvernement)..... 3
 Assurance du conjoint..... 4
 Non couvert..... 5
 NSP/refus..... 999

17) Admettons qu'un nouveau médicament, un antibiotique, soit mis à votre disposition. Ce médicament serait aussi efficace que celui que votre enfant a reçu, la durée des symptômes et le délai de guérison seraient les mêmes, mais vous n'auriez à lui donner **qu'une fois par jour pendant trois jours**. Si ce médicament n'était pas couvert par une assurance, quel montant maximum seriez-vous prêt(e) à payer pour pouvoir en bénéficier ?

30 ?

non : 25 \$?

oui 35 \$?

non : 20 \$? oui : 25 \$

non : 30 \$ oui : 40 \$?

non : 15 \$? oui : 20 \$

non : 35 **oui : 45 \$?**

non ; 10 ? oui : 15 \$

non : 40 **oui : 50 \$?**

non : 5 ? oui : 10 \$

non : 45 **oui : 55 \$?**

non : rien

non : 50 **oui : 60 \$?**

non : 55

18) Et si vous n'aviez à lui donner **qu'une seule fois** quel montant maximum seriez-vous prêt(e) à payer pour pouvoir en bénéficier ?

30 ?

non : 25 \$?

oui 35 \$?

non : 20 \$?	oui : 25 \$	non : 30 \$	oui : 40 \$?
non : 15 \$?	oui : 20 \$	non : 35	oui : 45 \$?
non ; 10 ?	oui : 15 \$	non : 40	oui : 50 \$?
non : 5 ?	oui : 10 \$	non : 45	oui : 55 \$?
non : rien		non : 50	oui : 60 \$?
		non : 55	

Pour terminer, voici quelques questions pour des fins statistiques.

24) Pouvez-vous me dire auquel des groupes d'âge vous appartenez ? Est-ce...

18 – 24 ans.....	1
25 –34 ans.....	2
35 – 44 ans.....	3
45 – 54 ans.....	4
55 – 64 ans.....	5
65 ans et plus.....	6
Refus.....	999

25) Quel est votre statut marital ?

Marié(e).....	1
Vie maritale.....	2
Célibataire.....	3
Refus.....	999

26) Quelle est votre principale occupation ?

salarié : précisez.....	
A la maison à temps plein.....	07
Profession libérale : précisez.....	
Sur le chômage/ à la recherche d'un emploi.....	09
Profession médicale.....	
Etudiant.....	08
Si autre (précisez).....	
.....	
Refus.....	999

Ne pas poser ces questions. CODIFIER

Professionnel (libéral).....	01
Administrateur/gérant.....	02
Ventes.....	03

Cols blancs/personnel clérical/secrétariat.....	04
Cols bleus/ouvriers spécialisés.....	05
Retraité(e).....	06
A la maison à temps plein.....	07
Etudiant(e).....	08
Sur le chômage/ à la recherche d'un emploi.....	09
Autre (précisez).....	960
Refus.....	999

27) SI CONJOINT :*Quelle est la principale occupation de votre conjoint ?*

salarié : précisez.....	
A la maison à temps plein.....	07
Profession libérale : précisez.....	
Sur le chômage/ à la recherche d'un emploi.....	09
Profession médicale.....	
Etudiant.....	08
Si autre (précisez).....	
.....	
Refus.....	999

Ne pas poser ces questions. CODIFIER

Professionnel (libéral).....	01
Administrateur/gérant.....	02
Ventes.....	03
Cols blancs/personnel clérical/secrétariat.....	04
Cols bleus/ouvriers spécialisés.....	05
Retraité(e).....	06
A la maison à temps plein.....	07
Etudiant(e).....	08
Sur le chômage/ à la recherche d'un emploi.....	09
Autre (précisez).....	960
Refus.....	999

28) Quel est le plus haut niveau de scolarité que vous avez complété ?

Elémentaire.....	1
Secondaire non complété.....	2
Secondaire complété.....	3
Collégial non complété.....	4
Collégial complété.....	5
Universitaire non complété.....	6
Universitaire complété (Bac, maîtrise, Doctorat).....	7
Refus.....	999

29) SI CONJOINT :*Quel est le plus haut niveau de scolarité que votre conjoint a complété ?*

Elémentaire.....	1
Secondaire non complété.....	2

Secondaire complété.....	3
Collégial non complété.....	4
Collégial complété.....	5
Universitaire non complété.....	6
Universitaire complété (Bac, maîtrise, Doctorat).....	7
Refus.....	999

30) Dans laquelle des catégories suivantes se situe le revenu annuel total avant impôts et déductions, **de tous les membres de votre foyer, en vous incluant** ? Est-ce...

Moins de 20 000 \$.....	1
20 000 \$ à 40 000 \$.....	2
40 000\$ à 60 000 \$.....	3
60 000 \$ à 80 000 \$.....	4
80 000 \$ à 100 000 \$.....	5
plus de 100 000 \$.....	6
NSP/Refus.....	999

31) Est-ce que vos parents et vos grands-parents sont nés au Canada ?

Oui.....	1
Non.....	2
NSP/Refus.....	999

32) Quelle langue parlez-vous le plus souvent à la maison ?

Français.....	1
Anglais.....	2
Autre (précisez).....	3
Refus.....	999

Merci beaucoup pour votre participation à cette étude.

Au revoir.

33) Sexe du répondant

Masculin.....	1
Féminin.....	2

Annexe 4

Dr Jacques LeLorier

Centre de recherche de l'Hôtel Dieu du CHUM

Unité de recherche en pharmacoeconomie et pharmacoépidémiologie

ENQUETE PHARMACOECONOMIQUE COUT- BENEFICE :

PROPENSION A PAYER ET AZITHROMYCINE TRIDOSE OU MONODOSE

RESUME EXECUTIF

Cette étude, réalisée sous la forme d'un **sondage téléphonique**, a pour objectif de déterminer la valeur accordée, par les parents d'enfants atteints d'Otite Moyenne Aiguë, à un futur traitement antibiotique de courte durée, l'azithromycine en une prise par jour pendant 3 jours ou l'azithromycine monodose.

Elle nous permettra d'obtenir une valeur monétaire reflétant la préférence des parents pour ce traitement antibiotique de courte durée par le biais d'une enquête utilisant une technique appelée la propension à payer.

L'objectif n'est cependant pas de déterminer le coût de ces médicaments qui sera identique à la présentation actuelle sur le marché.

La participation des parents se limite à répondre à un questionnaire par téléphone.

Si vous acceptez de participer à cette étude, nous vous demandons de bien vouloir :

- 1) Au moment où vous initiez un traitement antibiotique à un enfant pour une otite moyenne aiguë, **proposer aux parents de participer à l'étude** et leur expliquer brièvement le protocole. Il faudra notamment leur dire qu'une pharmacienne du Centre de Recherche du CHUM leur téléphonera au moment prévu de la fin du traitement et qu'ils devront répondre à un questionnaire pendant une dizaine de minutes.
- 2) **Demander aux parents de lire puis de signer un formulaire d'information et de consentement en deux exemplaires.**
- 3) **Signer** vous-même les 2 exemplaires d'information et de consentement signés par le parent ou tuteur. En remettre un au père ou à la mère et garder l'autre jusqu'à la fin de l'étude.
- 4) **Remplir la fiche d'inclusion ci-jointe.**
- 5) Envoyer par **télécopieur** au centre de recherche du CHUM la fiche d'inclusion et la partie consentement (feuille 3/5) du formulaire d'information et de consentement.
- 6) Remplir la **fiche de gestion** ci-jointe qui nous permettra de vous rémunérer. Nous vous demandons de bien vouloir nous la faire parvenir à la fin de l'étude. Un chèque émis à votre ordre vous sera alors retourné.

NB : en cas de refus de participation de la part du ou des parents ou tuteur, nous vous demandons de nous en informer par l'envoi par télécopieur d'une copie de la fiche de gestion.

Annexe 5

FICHE D'INCLUSION

Enquête pharmaco-économique coût-bénéfice : Propension à payer et azithromycine tridose ou monodose de l'otite moyenne aigue de l'enfant

NUMÉRO DE L'ETUDE : HD 01.089

NOM DU PEDIATRE :

DATE D'INCLUSION :

NOM de l'enfant :

Prénom :

Sexe :

Date de naissance :

Numéro de téléphone des parents :

Traitement de l'otite

Médicament :

Posologie :

Durée du traitement actuel :

Cet enfant a-t-il déjà été traité pour une Otite depuis 6 mois ?

Entre une et trois fois ?

Plus de trois fois ?

S'agit-il d'une otite persistante ?

Y-a-t-il eu une perforation tympanique ?

<p>Veillez faxer cette fiche d'inclusion accompagnée du formulaire de consentement au Centre de Recherche en Pharmaco-économie et Pharmaco-épidémiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Montréal – Hôtel Dieu FAX : (514) 412-7174 Tél : (514) 890-8000 poste 14080 Pour tout renseignement, vous pouvez contacter Delphine Gueylard Chenevier au (514) 890-8000 poste 15091</p>
