

NANCY MANZEROLLE

**USAGE DES MÉDICAMENTS CONTRE LE  
GLAUCOME AU QUÉBEC : DESCRIPTION ET  
IMPACT CLINIQUE**

Essai présenté  
à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval  
dans le cadre du programme de maîtrise en biostatistique  
pour l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)

DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES ET STATISTIQUE  
FACULTÉ DES SCIENCES ET DE GÉNIE  
UNIVERSITÉ LAVAL  
QUÉBEC

DÉCEMBRE 2008

© Nancy Manzerolle, 2008

# Résumé

Le glaucome est une maladie oculaire qui se caractérise par une perte du champ visuel causée par la destruction des fibres du nerf optique. Cette maladie peut entraîner la cécité dans le cas où le patient ne prend pas son traitement tel qu'il lui est prescrit.

Les objectifs principaux de cette étude sont d'identifier les caractéristiques des membres de la cohorte, des traitements et des prescripteurs associées à la persistance à prendre le traitement, à l'observance du traitement et au recours à une intervention contre le glaucome.

La population à l'étude est composée de 11 410 individus ayant reçu au moins une ordonnance d'un médicament contre le glaucome entre le 1<sup>er</sup> janvier 1998 et le 31 décembre 2003. Pour répondre aux objectifs de l'étude, une étude de cohorte ainsi qu'une étude cas-témoin imbriquée dans une cohorte sont utilisées. Les méthodes d'analyse statistique employées sont la régression logistique et la régression logistique conditionnelle pour la première et la deuxième étude respectivement.

Le type de bénéficiaire, la classe du médicament initial, la spécialité du prescripteur initial ainsi que le nombre de médicaments différents acquis durant l'année précédant la date de la première ordonnance excluant les médicaments contre le glaucome sont associés à la persistance au traitement du glaucome. De plus, le sexe, la classe du médicament initial, la spécialité du prescripteur initial et le nombre de consultations médicales dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte influencent l'observance au traitement du glaucome. Finalement, seul le type de bénéficiaire semble avoir un impact sur le recours à une intervention contre le glaucome.

# Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>ii</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>iii</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>v</b>
<b>Table des figures</b> .....	<b>vi</b>
<b>Chapitre 1 Introduction</b> .....	<b>1</b>
1.1 Définition du glaucome .....	1
1.2 Problématique .....	1
1.3 Les différents types de glaucomes .....	2
1.3.1 Le glaucome à angle ouvert .....	2
1.3.2 Le glaucome par fermeture de l'angle .....	3
1.3.3 Autres types de glaucome .....	4
1.4 Facteurs de risques et dépistage .....	5
1.5 Traitement .....	5
1.6 Objectifs .....	6
<b>Chapitre 2 Méthode</b> .....	<b>7</b>
2.1 Devis.....	7
2.1.1 Étude de cohorte .....	7
2.1.2 Étude cas-témoin nichée dans une cohorte.....	7
2.2 Cueillette des données.....	10
2.3 Sélection des individus.....	10
2.4 Variables .....	12
2.4.1 Variables dépendantes .....	12

2.4.2	Variables indépendantes .....	13
2.5	Analyses statistiques .....	15
2.5.1	Régression logistique .....	15
2.5.1.1	<i>Théorie</i> .....	15
2.5.1.2	<i>Sélection du modèle et validation</i> .....	16
2.5.1.3	<i>Interprétation des résultats</i> .....	17
2.5.2	Régression logistique conditionnelle .....	18
2.5.2.1	<i>Théorie</i> .....	18
2.5.2.2	<i>Sélection du modèle</i> .....	19
2.5.2.3	<i>Interprétation des résultats</i> .....	19
	<b>Chapitre 3 Résultats .....</b>	<b>20</b>
3.1	Présentation des données .....	20
3.2	Présentation des résultats .....	21
3.2.1	Persistence.....	21
3.2.2	Observance.....	24
3.2.3	Intervention contre le glaucome.....	27
	<b>Chapitre 4 Interprétation des résultats et discussion.....</b>	<b>30</b>
4.1	Persistence.....	30
4.2	Observance.....	31
4.3	Intervention .....	31
4.4	Discussion .....	32
	<b>Conclusion .....</b>	<b>33</b>
	<b>Bibliographie .....</b>	<b>34</b>
	<b>Annexe A Algorithme de sélection des sujets.....</b>	<b>36</b>

# Liste des tableaux

Tableau 2.1 : Description des variables dépendantes.....	14
Tableau 3.1 : Résultats des analyses univariées.....	22
Tableau 3.2 : Rapport de cotes ainsi que leurs intervalles de confiance à 95 % pour chaque variable appartenant au modèle final.....	24
Tableau 3.3 : Résultats des analyses univariées.....	25
Tableau 3.4 : Rapport de cotes ainsi que leurs intervalles de confiance à 95 % pour chaque variable appartenant au modèle final.....	27
Tableau 3.5 : Distribution de fréquence du nombre de témoins appariés pour chaque cas.....	28
Tableau 3.6 : Résultats des analyses univariées.....	28
Tableau 3.7 : Rapport de cotes ainsi que leurs intervalles de confiance à 95 % pour chaque variable appartenant au modèle final.....	29

# Table des figures

Figure 1.1 : Schéma de l'œil dans le cas d'un glaucome à angle ouvert .....	3
Figure 1.2 : Schéma de l'œil en présence de glaucome par fermeture de l'angle.....	4
Figure 2.1 : Exemple de la méthode de l'échantillonnage de densité d'incidence.....	9
Figure 3.1 : Graphique de la distribution de l'âge des individus de la cohorte.....	20
Figure 3.2 : Pourcentage des fréquences des classes de médicament pour le traitement initial.	21
Figure 3.3 : Courbe ROC du modèle final pour la persistance .....	23
Figure 3.4 : Courbe ROC du modèle final pour l'observance .....	26

# Chapitre 1

## Introduction

### 1.1 Définition du glaucome

Le glaucome est une maladie oculaire qui se caractérise par une perte du champ visuel causée par la destruction des fibres du nerf optique. Le plus souvent, le glaucome est dû à une pression intraoculaire trop élevée. La pression, qui augmente à l'intérieur de l'œil, a pour effet de comprimer le nerf optique puis, peu à peu, les cellules nerveuses, n'étant plus suffisamment approvisionnées en sang, finissent par mourir. Puisque ce sont les nerfs extrêmes qui sont atteints en premier, le champ visuel se perd lentement sur les côtés, tout en laissant une bonne vision au centre.

L'humeur aqueuse est le liquide qui est sécrété en permanence dans l'œil et qui circule à l'intérieur de celui-ci. L'augmentation de la pression intraoculaire peut avoir lieu lorsque la résorption de l'humeur aqueuse est plus lente que la sécrétion ou lorsque la sortie des liquides à l'intérieur de l'œil est limitée.

### 1.2 Problématique

L'identification des facteurs associés à la persistance et à l'observance du traitement prescrit pour le glaucome sont au cœur de la présente étude, tout comme les facteurs associés au recours à une intervention chirurgicale contre le glaucome.

Le glaucome est difficilement détectable dans les phases initiales puisqu'au début la personne ne ressent ni douleur, ni perte de vision, ni sensation accompagnant l'augmentation de la pression intraoculaire, qui se fait très lentement.

Malgré les nombreux traitements existant pour traiter le glaucome, cette maladie est la deuxième cause de cécité au monde, et la première cause de nature irréversible. Ce fâcheux résultat peut être évité par le dépistage et la prise en charge rapide de la maladie. Pour ne pas que la maladie n'entraîne la cécité, il est important que les patients adhèrent au traitement prescrit et qu'ils soient suivis régulièrement par leur ophtalmologiste tout au long de leur vie. Les patients, ayant un diagnostic de glaucome, ne sont généralement pas fidèles à leur traitement puisque, comme cette maladie est asymptomatique, ils ne sont pas convaincus de l'importance de prendre leurs médicaments. La proportion de personnes observantes varie entre 39 % et 92 % selon les études.

### **1.3 Les différents types de glaucomes**

Les deux formes principales de glaucome sont, le glaucome à angle ouvert (glaucome chronique) et le glaucome par fermeture de l'angle (glaucome aigu).

#### **1.3.1 Le glaucome à angle ouvert**

Le glaucome à angle ouvert est la forme la plus fréquente de cette maladie puisqu'il représente 80 % des cas. Il se caractérise par la fermeture progressive du filtre d'évacuation, communément appelé trabéculum. Ce dernier est un tissu de fibres collagènes qui a pour rôle de filtrer l'humeur aqueuse à l'extérieur de l'œil. Si ce tissu est défectueux, il entraînera une augmentation de la pression intraoculaire, puisque le liquide ne sera plus évacué à la même vitesse. L'humeur aqueuse sera alors sécrétée plus rapidement qu'elle ne sera évacuée, ce qui amènera trop de liquide dans la partie antérieure de l'œil, d'où l'augmentation de la pression intraoculaire. La figure 1.1 représente le schéma de l'œil en présence de glaucome à angle ouvert.

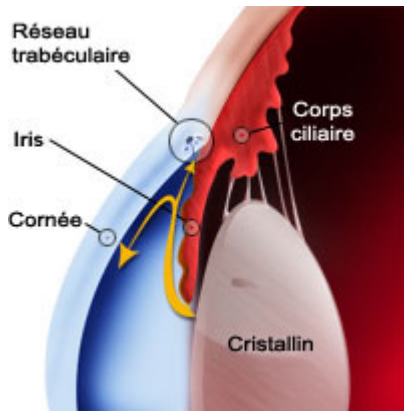


Figure 1.1 : Schéma de l'œil dans le cas d'un glaucome à angle ouvert

L'augmentation de la pression se fait lentement, sournoisement, de sorte que la personne atteinte peut s'apercevoir de sa présence que 10 ans après son commencement. Cela est dû au fait qu'elle est asymptomatique dans les débuts. Cette forme de glaucome est irréversible, c'est-à-dire que peu importe le traitement appliqué, le champ visuel perdu ne peut être retrouvé.

### 1.3.2 Le glaucome par fermeture de l'angle

Le glaucome par fermeture de l'angle est une grande urgence ophtalmologique. C'est la forme la plus sévère ainsi que la plus rare. Ce type de glaucome est dû au rétrécissement ou à la fermeture de l'angle entre l'iris et la cornée, tel qu'illustré à la figure 1.2. Ce rétrécissement ou cette fermeture peut être dû à un cristallin trop gros qui, de ce fait, sera poussé vers l'avant et entraînera la réduction de l'angle irido-cornéen.

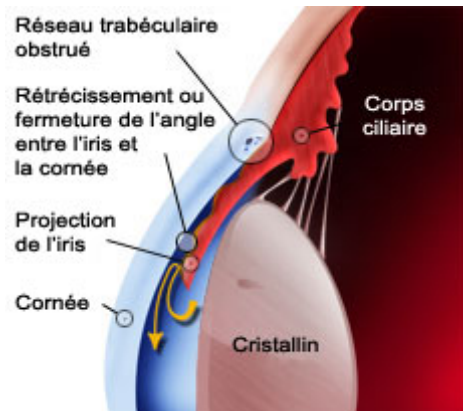


Figure 1.2 : Schéma de l'œil en présence de glaucome par fermeture de l'angle

Dans cette forme de glaucome, la pression intraoculaire augmente rapidement et la personne ressentira quelques symptômes parmi les suivants : céphalées, douleur autour de l'œil, nausées et vomissements, maux de tête violents, rougeur autour de l'œil et vision floue. Contrairement au glaucome à angle ouvert, celui-ci peut être réversible par un traitement au laser ou par une chirurgie. Par contre, des lésions irréversibles seront présentes si le traitement ne se fait pas à temps.

### 1.3.3 Autres types de glaucome

On retrouve d'autres types de cette maladie. Le glaucome congénital apparaît dès la naissance. Il est dû à une anomalie des voies de circulation et de drainage de l'humeur aqueuse. Il est également possible d'avoir un glaucome secondaire. Ce dernier survient suite à une autre maladie de l'œil, comme une inflammation ou un traumatisme ou suite à la consommation de certaines drogues. Ces facteurs résulteront en une réduction du drainage de l'humeur aqueuse. Le glaucome peut survenir chez des personnes dont la pression oculaire est inférieure à 21 mm de mercure, on parle alors de glaucome à pression normale. Ce dernier type de glaucome représente environ 25 % des cas de glaucome à angle ouvert.

## 1.4 Facteurs de risques et dépistage

Plusieurs facteurs de risque, tel que l'hypermétropie, l'âge (supérieur à 40 ans), un début de cataracte, le sexe (féminin plus à risque), le stress, des antécédents de glaucome dans la famille, une forte myopie, le diabète, l'hypertension artérielle, la race (noire) ainsi que des maladies vasculaires sont reliés au glaucome.

Un dépistage précoce de cette maladie peut éviter son évolution. Il est d'autant plus important que les personnes présentant certains facteurs de risques énumérés plus haut passent régulièrement des examens de dépistage du glaucome. Le dépistage de cette maladie se fait au moyen de trois examens : **l'examen de la tête du nerf optique ou papille optique**, qui représente le début du nerf optique véhiculant l'information visuelle de la rétine jusqu'au cerveau, **l'examen du champ visuel** et **la mesure de la pression intraoculaire**. La combinaison de ces trois examens est essentielle pour parvenir à détecter cette maladie.

## 1.5 Traitement

Il existe plusieurs types de traitement contre le glaucome. Ils ont tous le même but, soit de contrôler la pression intraoculaire pour empêcher la progression de la maladie.

Le traitement le plus fréquemment utilisé pour traiter le glaucome consiste en l'application de gouttes ophtalmiques sur la conjonctive de l'œil. Ces gouttes ne peuvent éliminer la maladie, mais elles freinent sa progression vers la cécité. Elles ont pour rôle soit de diminuer la sécrétion de l'humeur aqueuse, soit d'augmenter sa vitesse de drainage. Il existe plusieurs types de gouttes ophtalmiques, dont certaines ont des effets secondaires. Le patient doit parfois en essayer plusieurs avant de trouver celles qui lui conviennent le mieux. Les gouttes ophtalmiques sont généralement prescrites comme

premier traitement. En l'absence de résultats probants ou lorsqu'elles génèrent trop d'effets secondaires, le patient doit avoir recours au laser ou à la chirurgie.

Par contre, certains patients doivent subir une intervention au laser ou une chirurgie en premier lieu, si la maladie est trop avancée ou dans le cas d'un glaucome par fermeture de l'angle par exemple. Dans ces cas, le patient aura tout de même une prescription de gouttes ophtalmiques en attendant de subir son intervention.

Même si ces traitements ne peuvent guérir le glaucome, ils permettent d'en contrôler l'évolution chez les personnes suivies régulièrement par leur ophtalmologiste et pour celles qui observent leur traitement tel que prescrit.

## **1.6 Objectifs**

Le premier objectif de l'étude est de calculer la proportion de nouveaux utilisateurs d'un traitement contre le glaucome qui persistent à prendre leur traitement au bout d'un an. Le deuxième objectif est de calculer la proportion de persistants qui observent le traitement prescrit. Le troisième objectif est d'identifier les caractéristiques des membres de la cohorte, des traitements et des prescripteurs associées à la persistance à prendre le traitement et à l'observance. Finalement, le dernier objectif est d'identifier les facteurs qui sont associés à un recours à une intervention contre le glaucome.

# Chapitre 2

## Méthode

### 2.1 Devis

Pour répondre à ces objectifs, deux devis différents seront utilisés, une étude de cohorte ainsi qu'une étude cas témoins imbriquée dans une cohorte.

#### 2.1.1 Étude de cohorte

Pour répondre au troisième objectif, une étude de cohorte a été menée. Par définition, c'est une étude dans laquelle des individus ayant certaines caractéristiques sont suivis jusqu'à ce qu'ils subissent l'issue d'intérêt ou jusqu'à la fin de l'étude. Les individus inclus dans la cohorte ne doivent pas avoir déjà subi l'issue d'intérêt au moment d'entrer dans l'étude. Les dates de début et de fin d'étude sont fixées. Généralement, ce type d'étude est composé de deux groupes : un groupe exposé et un non exposé à une substance, à une thérapie ou à une intervention.

#### 2.1.2 Étude cas-témoin nichée dans une cohorte

Dans le but de répondre au dernier objectif, une étude cas-témoin nichée dans une cohorte a été menée. Il y a deux raisons pour lesquelles il a été décidé de recourir à ce type d'étude. Premièrement, la puissance informatique requise pour ce type d'étude est moins importante que pour une étude de cohorte. Deuxièmement, cette manière de procéder évite d'utiliser les analyses de Cox avec des variables dépendantes du temps.

L'avantage de ce devis est que, si le processus d'échantillonnage et les procédures d'appariement sont bien menés, les rapports de cotes obtenus dans l'étude cas-témoin nichée dans une cohorte seront un estimé non biaisé du risque relatif obtenu dans une étude de cohorte classique.

Le processus de sélection des cas et des témoins se fait en quatre étapes. Premièrement, la cohorte doit être définie. Deuxièmement, tous les cas sont sélectionnés sans exception. Troisièmement, pour chacun des cas, il faut déterminer l'ensemble des personnes qui pourraient servir de témoin au cas. Par définition, un témoin est un individu qui a survécu aussi longtemps que le cas, mais sans subir l'issue d'intérêt. Une particularité de cette méthode est qu'un cas peut être le témoin d'un autre cas et qu'un individu peut être le témoin de plusieurs cas. La quatrième étape est de choisir aléatoirement un ou plusieurs témoins pour chacun des cas par la méthode de l'échantillonnage de densité d'incidence. Il est possible de choisir les témoins de manière à ce qu'ils soient appariés aux cas pour une ou plusieurs variables.

La figure 2.1 montre un exemple de la méthode de l'échantillonnage de densité d'incidence. Dans cet exemple, la cohorte est composée de 8 personnes. Les individus 2, 4, 6 et 7 représentent les cas. Pour le premier cas survenu, les individus 1, 2, 4, 6 et 8 peuvent servir de témoin à celui-ci puisqu'ils ont survécu aussi longtemps que le cas sans subir l'issue d'intérêt. Pour le deuxième cas survenu, les individus 1, 4, 6 et 8 peuvent servir de cas à ce témoin puisque ceux-ci ont survécu aussi longtemps que le cas sans subir l'issue d'intérêt. Ici, on remarque que les individus 1, 4, 6 et 8 peuvent autant servir de témoin pour le premier cas que pour le deuxième. De plus, les individus 2, 4 et 6 peuvent servir de témoin même s'ils deviennent des cas par la suite. Dans cet exemple, si l'appariement pour le sexe était d'intérêt, les individus devraient avoir le même âge que le cas pour servir de témoin à ce dernier. Plus précisément, pour le premier cas de la figure 2.1, les individus 1, 2, 4, 6 et 8 doivent avoir le même âge que l'individu 7 pour être dans l'ensemble de personnes qui peuvent lui servir de témoin.

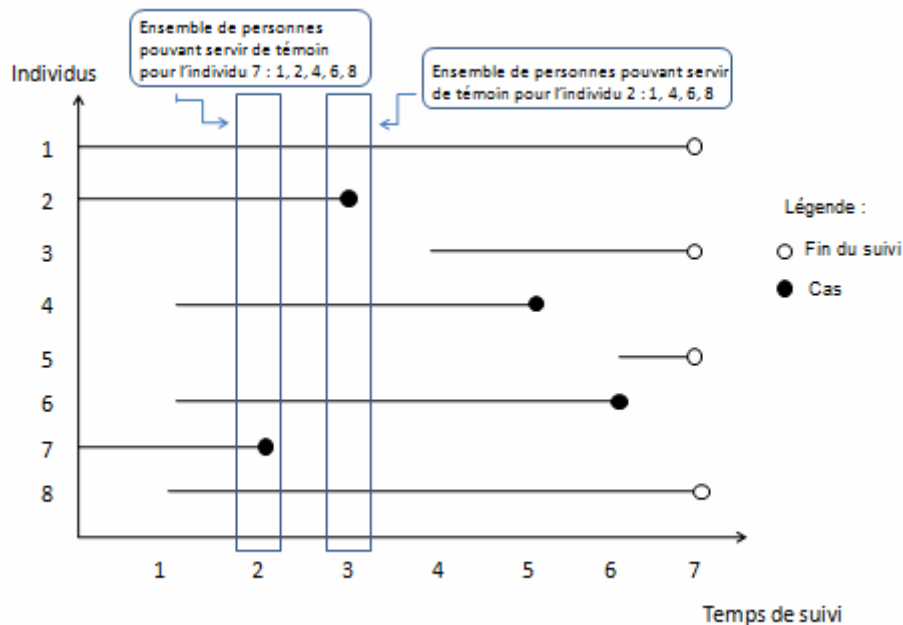


Figure 2.1 : Exemple de la méthode de l'échantillonnage de densité d'incidence

Dans cette étude, l'issue d'intérêt est l'apparition de la première intervention parmi les trois suivantes : trabéculotomie et trabéculectomie avec ou sans iridectomie, trabéculoplastie par photocoagulation ou par laser ainsi que la mise en place d'un implant de Molteno avec ou sans greffe sclérale, avec ou sans trabéculectomie. Il a été choisi de sélectionner cinq témoins par cas appariés pour le sexe, l'âge, l'année de début de traitement et la durée du suivi. Il est important d'apparier les témoins au cas pour la durée du suivi puisque l'exposition dépend de cette variable. Dans la présente étude, le fait qu'un individu puisse être le témoin de plusieurs cas et qu'un témoin puisse devenir un cas ne pose aucun problème. Inclure le même individu à des temps différents ne signifie pas que l'information sur l'exposition se répète puisque cette information change avec le temps. Puisque cette information change, c'est comme si on avait des individus différents. On échantillonne alors des personnes-temps. Dans cette même optique, il n'y a pas de problème à ce qu'un témoin devienne un cas par la suite.

## **2.2 Cueillette des données**

Cette étude a été menée à l'aide de données administrées par la Régie de l'Assurance-maladie du Québec (RAMQ). Les citoyens du Québec bénéficient tous d'une assurance maladie publique et la moitié d'entre eux bénéficient également du régime général d'assurance médicament (RGAM), comme les personnes âgées de 65 ans et plus, les prestataires de l'assistance emploi ainsi que les personnes ne bénéficiant pas d'un programme privé d'assurance médicament. La RAMQ gère toutes les réclamations faites par les médecins et les pharmaciens pour le remboursement des produits et services assurés et les conserve dans des banques de données. Celles-ci sont accessibles aux chercheurs sur demande selon un processus garantissant la confidentialité des données et sur un avis favorable de la Commission d'accès à l'information du Québec. Pour cette étude, des fichiers extraits de quatre banques de données ont été acheminés par la RAMQ : le fichier des personnes assurées, le fichier d'admissibilité au régime public d'assurance médicaments, le fichier des services médicaux et le fichier des services pharmaceutiques et médicaments.

## **2.3 Sélection des individus**

Les individus inclus dans cette étude proviennent d'une population de personnes assurées par le régime général d'assurance médicament et ayant reçu une ordonnance d'un antidiabétique oral entre le 1<sup>er</sup> janvier 1998 et le 31 décembre 2003. Plusieurs étapes ont été nécessaires pour sélectionner la population à l'étude finale.

Premièrement, les personnes ayant au moins une ordonnance d'un des codes de dénomination commune suivants ont d'abord été incluses : 3406, 41915, 46263, 47184, 47255, 46407, 38314, 45440, 45139, 47254, 47436, 47420, 7540, 47621, 47484, 46570, 47325, 46219, 47014, 46868, 47270, 7527, 33920, 1391, 3302, 46306, 47168, 47308, 65, 38717. Ces codes de dénomination commune correspondent à des médicaments qui

peuvent être utilisés dans le traitement du glaucome. Ensuite, certaines personnes ont dû être retirées puisqu'elles répondaient à au moins un des critères d'exclusion. D'abord, les personnes qui avaient reçu pendant toute la période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 1998 et le 31 décembre 2003 que des ordonnances d'épinéphrine (3406) sous forme injectable (2001), de pilocarpine (7527) en comprimés (203), de timolol (38314) en comprimés (203), de carbachol (1391) en comprimés (203) ou sous forme injectable (2146), de l'acétazolamide (65) ou de méthazolamide (38717) ont été exclues. Ensuite, les personnes qui ont reçu l'acétazolamide ou le méthazolamide comme première ordonnance ont été retirées. Ces deux derniers médicaments peuvent être prescrits pour d'autres raisons que le glaucome et ils sont rarement utilisés comme médicament de première intention ou sans un autre médicament contre le glaucome. De plus, les individus âgés de moins de 35 ans à la date de la première ordonnance ont été écartés pour éliminer les cas de glaucome juvénile. Par la suite, les personnes qui, pendant les 365 jours précédant la date de la première ordonnance, n'étaient pas admissibles au régime d'assurance médicament, avaient reçu une ordonnance d'un médicament contre le glaucome ou avaient subi une intervention contre le glaucome ont été exclues. Ces trois dernières exclusions sont appliquées pour n'avoir que des nouveaux utilisateurs, en d'autres mots des personnes nouvellement atteintes de glaucome. Finalement, les personnes qui ont subi une intervention contre la cataracte durant les 42 jours précédant la première ordonnance ont été retirées. Après une intervention contre la cataracte, des médicaments qui sont utilisés dans le traitement du glaucome peuvent être prescrits temporairement pour une période maximale de 6 semaines. Ces personnes ne souffrent pas véritablement de glaucome même s'ils peuvent prendre des médicaments contre cette maladie, d'où leur exclusion. La population à l'étude finale contient donc 11 410 individus. Le détail de la sélection de la population est présenté à l'annexe A.

## 2.4 Variables

### 2.4.1 Variables dépendantes

La persistance à prendre tout traitement pour une période de un an a d'abord été mesurée. On considère qu'une personne est persistante au traitement si on retrouve, dans son dossier, une prescription active d'un médicament contre le glaucome un an plus tard. Une prescription est qualifiée d'active si l'écart entre cette prescription et celle qui la suit est d'une fois et demi la durée de traitement pour cette prescription. Dans cette étude, puisque la durée de traitement pour tous les médicaments est de 30 jours, une prescription est active si l'écart entre cette prescription et celle qui la suit est de 45 jours ( $30 \text{ jours} \times 1,5 = 45 \text{ jours}$ ). Une personne est donc persistante si elle est allée chercher une prescription d'un médicament contre le glaucome entre le 320<sup>e</sup> et le 365<sup>e</sup> jour de son suivi. Cette variable prend la valeur 1 si la personne est persistante et 0 dans le cas contraire.

Ensuite, l'observance pendant un an de tout traitement a été mesurée seulement pour les personnes persistantes. Une personne est considérée observante si le renouvellement des médicaments permet une couverture de 80 % des prises totales prévues. Pendant un an, si une personne avait un médicament contre le glaucome à sa disposition pendant au moins 292 jours, elle est dite observante. Cette variable prend la valeur 1 si la personne est observante et 0 si elle ne l'est pas.

La dernière variable mesurée est l'intervention contre le glaucome. Cette variable prend la valeur 1 si la personne a subi l'une des trois interventions suivantes contre le glaucome : trabéculotomie et trabéculectomie avec ou sans iridectomie, trabéculoplastie par photocoagulation ou par laser ainsi que la mise en place d'un implant de Molteno avec ou sans greffe sclérale, avec ou sans trabéculectomie. En l'absence d'une telle intervention, la valeur attribuée est 0.

## 2.4.2 Variables indépendantes

La définition de toutes les variables explicatives mesurées est présentée dans le tableau 2.1. Sept variables ont été utilisées pour décrire l'individu, soit l'âge, le sexe, la région de résidence, le type de bénéficiaire, le nombre de médicaments différents acquis l'année précédant la date de la première ordonnance et le nombre de consultations médicales (médecin, ophtalmologiste) dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte.

Le traitement initial est décrit à partir des quatre variables suivantes : la classe du traitement initial, l'année de début de traitement, la spécialité du prescripteur initial et le nombre de bouteilles différentes pour le traitement initial. L'usage des médicaments est décrit avec la variable exposition au traitement. Cette variable se définit essentiellement comme l'observance. La première étape à la création de cette variable est de calculer le ratio : nombre de jours où le sujet avait un médicament / nombre de jours de suivi. La deuxième étape est de catégoriser cette variable de la manière suivante :  $\geq 80\%$  (exposition suffisante) et  $< 80\%$  (exposition insuffisante).

Le type de bénéficiaire renseigne sur le niveau socio-économique des individus. Pour des raisons d'interprétation, il a été choisi de catégoriser la variable âge en quartiles. La variable nombre de médicaments différents a été catégorisée en tertiles.

	Nom de la variable	Définition	Valeurs possibles
<b>Variables catégoriques</b>	Âge	Âge de la personne lors de la première ordonnance	35 à 64 65 à 69 70 à 75 76 ans et plus
	Sexe		Homme Femme
	Type de bénéficiaire		Aucun supplément de revenu Supplément de revenu partiel Prestataire de l'aide sociale ou du supplément de revenu maximal
	Région	Région de résidence	Urbaine Rural Manquante
	Classe du médicament initial	Classe du ou des médicaments prescrits à la première ordonnance	Analogue de prostaglandine Agoniste alpha-adrénergique Antagoniste bêta-adrénergique Inhibiteur de l'anhydrase carbonique Myotique Plus d'un agent
	Nombre de bouteilles	Nombre de bouteilles différentes prises par le patient pour son traitement initial contre le glaucome	Une Plus d'une
	Spécialité du prescripteur initial	Spécialiste qui prescrit le médicament initial	Ophthalmologiste Médecin généraliste Autres
	Année de début du traitement	Année de la prescription initiale	1998 1999 2000 2001 2002 2003
	Nombre de médicament	Nombre de médicaments différents acquis durant l'année précédant la date de référence	0 à 6 7 à 11 Plus de 11
	Exposition au traitement		Oui (Médicament disponible au moins 80 % des jours) Non (Médicament disponible moins de 80 % des jours)
<b>Variables continues</b>	Visite chez l'ophtalmologiste	Nombre de visite chez un ophtalmologiste durant l'année précédant la première ordonnance	
	Visite chez un médecin	Nombre de visite chez un médecin autre qu'un ophtalmologiste durant l'année précédant la première ordonnance	

Tableau 2.1 : Description des variables dépendantes

## 2.5 Analyses statistiques

Pour répondre aux objectifs de l'étude, deux types d'analyse ont été utilisés : la régression logistique et la régression logistique conditionnelle.

### 2.5.1 Régression logistique

La régression logistique est utilisée dans le cadre du troisième objectif, soit l'identification des facteurs associés à la persistance et à l'observance du traitement contre le glaucome.

#### 2.5.1.1 Théorie

La régression logistique est utilisée dans le cas où la variable réponse peut seulement prendre la valeur 1 avec une probabilité  $\pi_i$  et 0 avec probabilité  $1 - \pi_i$ . On a que

$$\pi_i = E[Y_i] = \mu_i$$

La fonction de lien canonique pour la régression logistique est le lien logit, qui se définit par

$$g(u) = \ln(u / (1-u))$$

On pose alors

$$\ln[\pi_i / (1-\pi_i)] = \mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}$$

$$\Leftrightarrow \pi_i = \frac{\exp\{\beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip}\}}{1 + \exp\{\beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip}\}}$$

D'autres fonctions de lien peuvent être utilisées dans le cas de la régression logistique, comme le lien probit et le lien log-log complémentaire. Le premier est défini comme l'inverse de la fonction de répartition de la loi normale standard.

$$\Phi^{-1}(\pi_i) = \mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta} \iff \pi_i = \Phi(\mathbf{x}_i^T), \text{ où } \Phi(z) = P[N(0, 1) \leq z]$$

Quant au deuxième lien, il s'exprime comme suit

$$\ln[-\ln(1-\pi_i)] = \mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta} \iff \pi_i = 1 - \exp\{-\exp(\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta})\}$$

Le lien logit est le plus facile à interpréter, d'où sa sélection. Les deux dernières fonctions de lien sont difficilement interprétables quant à leurs rapports de cotes.

### 2.5.1.2 Sélection du modèle et validation

D'abord, pour chaque variable, une analyse univariée a été construite et les variables non significatives au seuil 25 % ont été rejetées. Par la suite, un modèle multivarié contenant les variables retenues à l'étape précédente a été construit et la méthode de sélection backward a été appliquée au seuil de 5 % pour identifier les variables importantes dans le modèle.

Pour la validation de modèle, le test d'ajustement de Hosmer & Lemeshow a été utilisé au seuil de 5 %. L'hypothèse nulle est que le modèle est adéquat contre l'hypothèse que le modèle ne l'est pas ( $H_0$  : Le modèle est adéquat vs  $H_1$  : Le modèle n'est pas adéquat).

Il est également possible de valider le modèle au moyen de la courbe ROC. Le but de cette méthode est essentiellement de comparer la puissance de classification de plusieurs modèles. Il faut cependant comparer des modèles qui sont imbriqués les uns dans les autres. La courbe ROC est une courbe qui débute au point (0, 0) et se termine au point (1, 1). La meilleure courbe ROC est celle qui fait un angle droit de (0, 0) à (0, 1) à (1, 1) et la

pire est celle qui fait un angle de 45 degrés de (0, 0) à (1, 1). Plus l'aire sous la courbe ROC est grande, meilleur est le modèle. Une règle du pouce peut nous indiquer jusqu'à quel point le modèle choisi est bon. Une aire sous la courbe ROC entre 1 et 0,9 témoigne d'un excellent modèle, une aire entre 0,9 et 0,8 est associée à un bon modèle, une aire entre 0,8 et 0,7 à un modèle moyen, une aire entre 0,7 et 0,6 à un mauvais modèle et une aire entre 0,5 et 0,6 représente un modèle très faible. Cette règle du pouce peut être utilisée pour valider le modèle, bien qu'il soit préférable d'utiliser l'aire sous la courbe ROC pour comparer quelques modèles.

### 2.5.1.3 Interprétation des résultats

L'interprétation des résultats obtenus est faite au moyen des rapports de cotes. Les rapports de cotes, sous le lien logit, sont calculés comme l'exponentielle de l'estimation de la variable.

Les rapports de cotes nous permettent seulement de comparer chaque modalité avec la catégorie de référence pour chacune des variables. Puisque les rapports de cotes ne permettent pas de commenter toutes les différences entre les modalités d'une variable, les comparaisons multiples ont été employées. La procédure *Genmod* de SAS a été utilisée pour obtenir les comparaisons multiples. La distribution binomiale a été spécifiée, de même que la paramétrisation glm. Un seuil de 5 % a été choisi. Pour toutes les autres analyses, la procédure *logistic* de SAS a été utilisée avec la paramétrisation qui impose la contrainte  $\beta_{ij} = 0$  pour la catégorie de référence de chacune des variables. Par exemple, avec cette paramétrisation, la variable spécialité du prescripteur initial est définie comme suit :

Ophthalmologiste	0	0
Médecin généraliste	1	0
Autre	0	1

## 2.5.2 Régression logistique conditionnelle

La régression logistique conditionnelle est utilisée dans le cadre du quatrième objectif, soit l'identification des facteurs associés au recours à une intervention contre le glaucome.

### 2.5.2.1 Théorie

La régression logistique conditionnelle est utilisée pour analyser des études cas-témoins imbriquées dans une cohorte. Dans ce type d'étude, les sujets sont appariés pour certaines variables qui semblent être associées à l'issue d'intérêt, ce qui forme des strates. Généralement, chaque strate contient un cas et un ou plusieurs témoins. Si  $k$  strates sont formées, la variable réponse prend la valeur 1 (être un cas) avec probabilité  $\pi_k$  et 0 (être un témoin) avec probabilité  $1 - \pi_k$ . On a que

$$\pi_k = E[Y_k] = \mu_k$$

Comme pour la régression logistique, le lien logit est utilisé. Il est défini par

$$g(u) = \ln(u / (1-u))$$

On pose alors

$$\ln[\pi_k / (1-\pi_k)] = \alpha_k + \boldsymbol{\beta}'\mathbf{x}$$

$$\Leftrightarrow \pi_k(\mathbf{x}) = \frac{\exp\{\alpha_k + \boldsymbol{\beta}'\mathbf{x}\}}{1 + \exp\{\alpha_k + \boldsymbol{\beta}'\mathbf{x}\}}$$

Où  $\alpha_k$  dénote la contribution au logit de tout les termes constants dans la strate  $k$  et  $\boldsymbol{\beta}' = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)$

### **2.5.2.2 Sélection du modèle**

D'abord, pour chaque variable, une analyse univariée a été construite et les variables non significatives au seuil 25 % ont été rejetées. Par la suite, un modèle multivarié contenant les variables retenues à l'étape précédente a été construit et la méthode de sélection backward a été appliquée au seuil de 5 % pour identifier les variables importantes dans le modèle.

### **2.5.2.3 Interprétation des résultats**

L'interprétation des résultats obtenus est faite au moyen des rapports de cotes. Les rapports de cotes, sous le lien logit, sont calculés comme l'exponentielle de l'estimation de la variable.

# Chapitre 3

## Résultats

### 3.1 Présentation des données

La population à l'étude est composée de 11 410 individus atteints de glaucome qui proviennent majoritairement d'un milieu urbain et dont 56 % sont des femmes. L'âge de la population à l'étude varie entre 35 et 98 ans. Par contre, comme le montre la distribution de cette variable à la figure 3.1, la plupart sont âgés entre 64 et 80 ans.

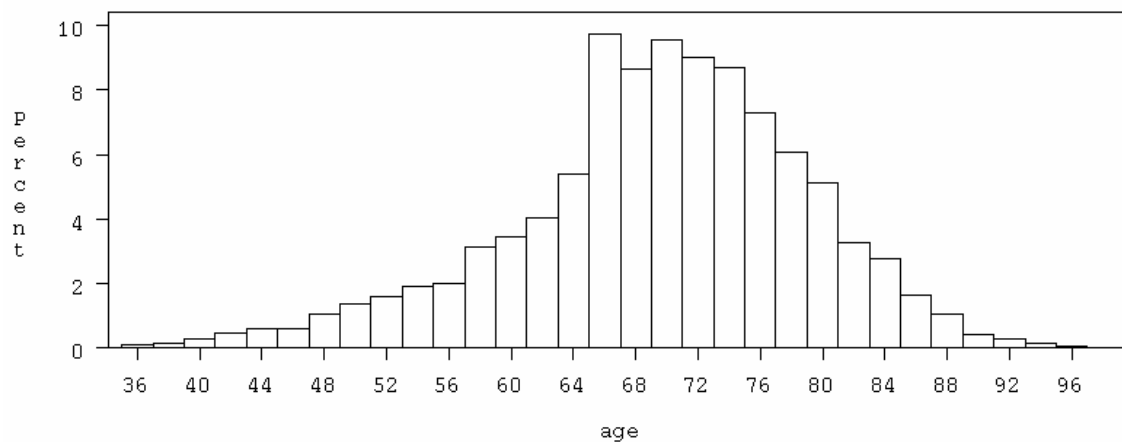


Figure 3.1 : Graphique de la distribution de l'âge des individus de la cohorte

Les médicaments initiaux les plus employés pour la population à l'étude sont de la classe des antagonistes  $\beta$ -adrénergiques. Les médicaments les plus utilisés par la suite sont ceux de la classe des analogues de prostaglandine. Selon le site d'Alcon, les classes de médicaments les plus fréquemment prescrites sont les bêta-bloquants (ou antagonistes bêta-adrénergique), les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et les agonistes alpha. Il est

donc peu surprenant de voir à la figure 3.2 que les bêta-bloquants aient été prescrits comme premier traitement à 55 % des individus à l'étude.

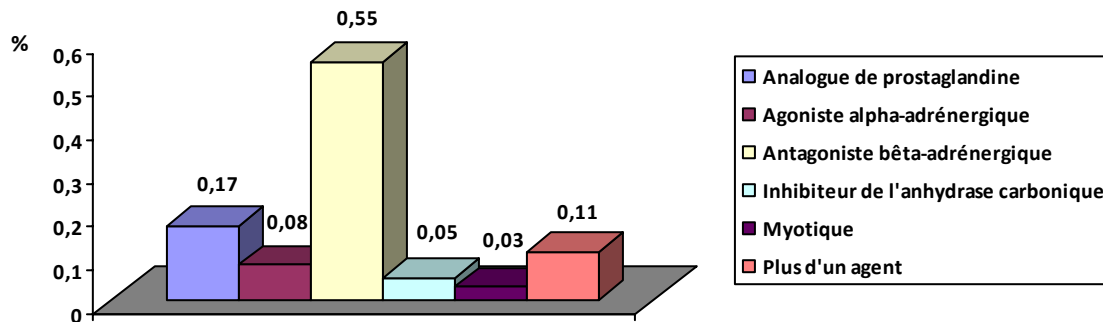


Figure 3.2 : Pourcentage des fréquences des classes de médicament pour le traitement initial

Comme le glaucome est une maladie oculaire, il n'est pas surprenant que 90 % des individus aient obtenu leur première prescription d'un ophtalmologiste. Les individus étudiés sont assez malades puisque la moyenne du nombre de médicaments différents acquis durant l'année précédant l'entrée à l'étude est de 9,4 et le nombre de visites médicales dans l'année précédant la date de la première ordonnance est de 15,2, ce qui est très élevé.

## 3.2 Présentation des résultats

### 3.2.1 Persistance

Pour cette régression logistique, le fait d'être persistant a été modélisé. Parmi les individus à l'étude, 51 % sont considérés persistants.

Les résultats des analyses univariées illustrés au tableau 3.1 montrent que le sexe, le type de bénéficiaire, la classe du médicament initial, le nombre de bouteilles, la spécialité du prescripteur initial, l'année de début de traitement et le nombre de médicaments différents sont associés à la persistance à prendre un traitement contre le glaucome au seuil de 25 %. Les variables énumérées ci-dessus servent donc à construire un modèle de régression logistique multivariée.

<b>Variables</b>	<b>Brève définition</b>	<b>p-value</b>
Âge	Âge	0.3387
Sexe	Sexe	0.0023
Type_ben	Type de bénéficiaire	< 0.0001
Région	Région	0.4809
Classe	Classe du médicament initial	< 0.0001
nb_bouteille	Nombre de bouteilles	< 0.0001
prescripteur_in	Spécialité du prescripteur initial	0.0252
Année	Année de début du traitement	< 0.0001
med_diff	Nombre de médicaments différents	< 0.0001
Visite_oph	Nombre de visites chez l'ophtalmologiste	0.2908
visite_med	Nombre de visites médicales	0.3022

Tableau 3.1 : Résultats des analyses univariées

Les variables retenues dans le modèle final de régression logistique par la méthode backward au seuil de 5 % sont le type de bénéficiaire, la classe du médicament initial, la spécialité du prescripteur initial ainsi que le nombre de médicaments différents acquis durant l'année précédant la date de la première ordonnance excluant les médicaments contre le glaucome. Comme il a été expliqué au chapitre précédent, le test d'Hosmer et Lemeshow a été utilisé pour valider ce modèle. Le modèle contenant ces variables donne un seuil observé pour ce test de 0,8585. On ne rejette donc pas l'hypothèse que le modèle est adéquat au seuil de 5 %.

L'aire sous la courbe ROC de ce modèle est de 0,591 (figure 3.3). En se basant sur la règle du pouce, ce modèle est très faible. Cependant, après avoir comparé les courbes

ROC de quelques modèles, celui-ci donnait soit une aire sous la courbe similaire ou supérieure aux autres modèles testés. De plus, le test d'Hosmer & Lemeshow était de loin supérieur pour le modèle contenant les variables type de bénéficiaire, classe du médicament initial, spécialité du prescripteur initial et nombre de médicaments différents acquis durant l'année précédant la date de la première ordonnance excluant les médicaments contre le glaucome.

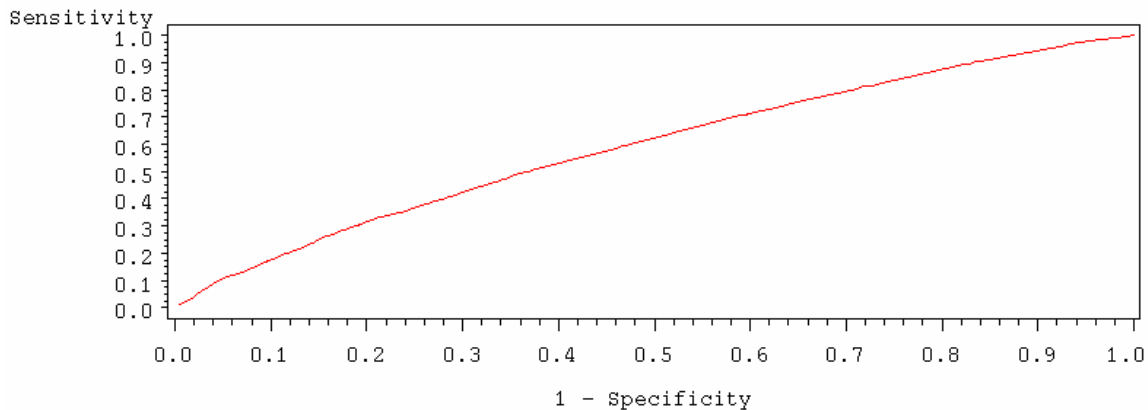


Figure 3.3 : Courbe ROC du modèle final pour la persistance

Le modèle final obtenu est donc :

$$\begin{aligned} \text{Persistance} = & 0.2605 + 0.1137 * 1_{\{\text{type\_ben} = \text{SRG partiel}\}} + 0.2297 * 1_{\{\text{type\_ben} = \text{SRG max ou assistance} \\ & \text{emploi}\}} - 0.2319 * 1_{\{\text{classe} = \text{agoniste alpha-adrénergique}\}} - 0.5621 * 1_{\{\text{classe} = \text{antagoniste bêta-adrénergique}\}} - \\ & 0.6816 * 1_{\{\text{classe} = \text{inhibiteur de l'anhydrase carbonique}\}} - 1.2862 * 1_{\{\text{classe} = \text{myotique}\}} - 0.1709 * 1_{\{\text{classe} = \\ & \text{plus d'un agent}\}} - 0.1383 * 1_{\{\text{prescripteur\_in} = \text{généraliste}\}} - 0.3411 * 1_{\{\text{prescripteur\_in} = \text{autre}\}} + 0.1688 * \\ & 1_{\{\text{med\_diff} = 7 \text{ à } 11\}} + 0.2676 * 1_{\{\text{med\_diff} = \text{plus de } 11\}} + \epsilon_i \end{aligned}$$

Les rapports de cotes qui serviront à interpréter les résultats dans le chapitre suivant sont représentés au tableau 3.2.

<b>Variable</b>	<b>Rapport de cotes</b>	<b>Intervalle de confiance à 95 %</b>
<b>type de bénéficiaire</b>		
Aucun supplément de revenu	Référence	Référence
Supplément de revenu partiel	1,12	(1,01 - 1,25)
Prestataire de l'aide sociale ou du supplément de revenu maximal	1,26	(1,09 - 1,46)
<b>Classe du médicament initial</b>		
Analogue de prostaglandine	Référence	Référence
Agoniste alpha-adrénergique	0,79	(0,64 - 0,98)
Antagoniste bêta-adrénergique	0,57	(0,50 - 0,65)
Inhibiteur de l'anhydrase carbonique	0,51	(0,39 - 0,65)
Myotique	0,28	(0,20 - 0,38)
Plus d'un agent	0,84	(0,70 - 1,02)
<b>Spécialité du prescripteur</b>		
Ophthalmologiste	Référence	Référence
Médecin généraliste	0,87	(0,72 - 1,05)
Autre	0,71	(0,51 - 0,99)
<b>Nombre de médicaments</b>		
0 à 6	Référence	Référence
7 à 11	1,18	(1,05 - 1,33)
Plus de 11	1,31	(1,15 - 1,48)

Tableau 3.2 : Rapport de cotes ainsi que leurs intervalles de confiance à 95 % pour chaque variable appartenant au modèle final

### 3.2.2 Observance

Pour cette régression logistique, le fait d'être observant a été modélisé. L'observance n'est calculée que pour les individus persistants. Le pourcentage de personnes qui ont observé leur traitement contre le glaucome parmi ceux ayant persisté à celui-ci pendant un an est d'environ 40 %.

Selon les analyses univariées (tableau 3.3), le sexe, le type de bénéficiaire, la région de résidence, la classe du médicament initial, la spécialité du prescripteur initial, le nombre de visites chez l'ophthalmologiste et le nombre de visites chez un médecin autre qu'un

ophtalmologiste sont associés à l'observance à prendre un traitement contre le glaucome au seuil de 25 %. Les variables énumérées ci-dessus servent à construire un modèle de régression logistique multivarié.

<b>Variables</b>	<b>Brève définition</b>	<b>p-value</b>
age	Âge	0.3064
sexe	Sexe	0.0007
type_ben	Type de bénéficiaire	0.0254
region	Région	0.0650
classe	Classe du médicament initial	< 0.0001
nb_bouteille	Nombre de bouteilles	0.9367
prescripteur_in	Spécialité du prescripteur initial	0.0008
annee	Année de début du traitement	0.0982
med_diff	Nombre de médicaments différents	0.9872
visite_oph	Nombre de visites chez l'ophtalmologiste	< 0.0001
visite_med	Nombre de visites médicales	0.0003

Tableau 3.3 : Résultats des analyses univariées

Les variables retenues dans le modèle final de régression logistique par la méthode Backward au seuil 5 % sont le sexe, la classe du médicament initial, la spécialité du prescripteur initial, le nombre de visites chez l'ophtalmologiste l'année précédant la date de la première ordonnance, ainsi que le nombre de visites chez un médecin autre qu'un ophtalmologiste l'année précédant la date de l'entrée dans la cohorte. Le modèle donne un seuil observé de 0,4518 pour le test d'Hosmer & Lemeshow et l'hypothèse que le modèle est adéquat n'est pas rejetée.

La courbe ROC de ce modèle, illustré à la figure 3.4, a une aire sous la courbe de 0.6. En se basant sur la règle du pouce, ce modèle est mauvais. Cependant, la comparaison avec les courbes ROC de quelques modèles montrent que l'aire sous la courbe de ce modèle est plus élevée ou semblable aux autres. De plus, le test d'Hosmer & Lemeshow est de loin supérieur pour le modèle contenant les variables sexe, classe du médicament initial, spécialité du prescripteur initial, nombre de visites chez l'ophtalmologiste dans l'année

précédant la date de la première ordonnance et nombre de visites chez un médecin autre qu'un ophtalmologiste dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte.

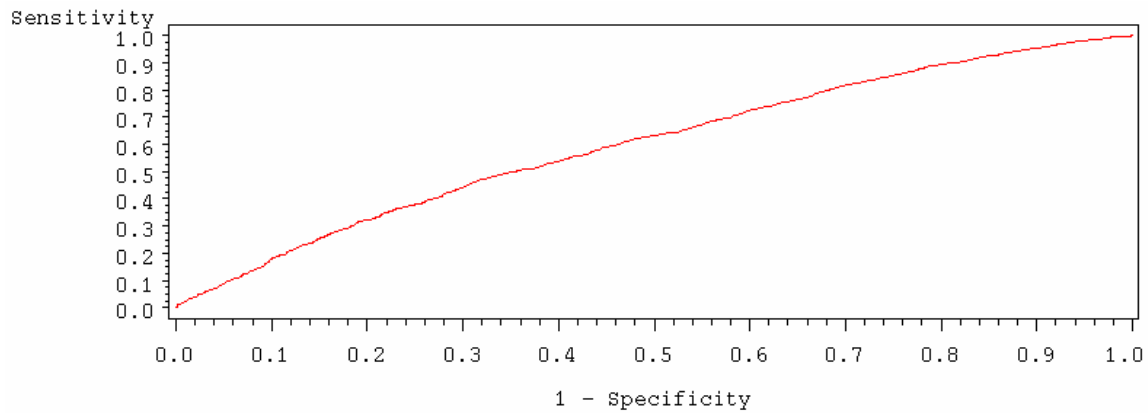


Figure 3.4 : Courbe ROC du modèle final pour l'observance

Le modèle final obtenu est donc :

$$\begin{aligned} \text{Observance} = & 0.1317 + 0.1888 * 1_{\{\text{sexe} = \text{femme}\}} + 0.0271 * 1_{\{\text{classe} = \text{agoniste alpha-adrénergique}\}} - \\ & 0.5579 * 1_{\{\text{classe} = \text{antagoniste bêta-adrénergique}\}} - 0.3324 * 1_{\{\text{classe} = \text{inhibiteur de l'anhydrase carbonique}\}} - \\ & 1.0489 * 1_{\{\text{classe} = \text{myotique}\}} - 0.1679 * 1_{\{\text{classe} = \text{plus d'un agent}\}} - 0.3225 * 1_{\{\text{prescripteur\_in} = \text{généraliste}\}} \\ & - 0.3677 * 1_{\{\text{prescripteur\_in} = \text{autre}\}} - 0.0886 * \text{visite\_oph} - 0.0073 * \text{visite\_med} + \varepsilon_i \end{aligned}$$

Le tableau 3.4 représente les résultats obtenus quant aux rapports de cotes pour chaque variable du modèle final.

<b>Variable</b>	<b>Rapport de cotes</b>	<b>Intervalle de confiance à 95 %</b>
<b>Sexe</b>		
Homme	Référence	Référence
Femme	1,21	(1,05 - 1,39)
<b>Classe du médicament initial</b>		
Analogue de prostaglandine	Référence	Référence
Agoniste alpha-adrénergique	1,03	(0,78 - 1,35)
Antagoniste bêta-adrénergique	0,57	(0,48 - 0,68)
Inhibiteur de l'anhydrase carbonique	0,72	(0,49 - 1,06)
Myotique	0,35	(0,20 - 0,62)
Plus d'un agent	0,84	(0,66 - 1,08)
<b>Spécialité du prescripteur</b>		
Ophthalmologiste	Référence	Référence
Médecin généraliste	0,72	(0,54 - 0,97)
Autre	0,69	(0,41 - 1,17)
<b>Visite chez l'ophthalmologiste</b>	0,91	(0,89 - 0,94)
<b>Visite chez un médecin</b>	0,99	(0,99 - 0,99)

Tableau 3.4 : Rapport de cotes ainsi que leurs intervalles de confiance à 95 % pour chaque variable appartenant au modèle final

### 3.2.3 Intervention contre le glaucome

Parmi les 11 410 personnes incluses dans la cohorte, 556 ont subi une intervention contre le glaucome. L'étude cas-témoin compte donc 556 cas. Il y a 2665 témoins qui ont été appariés à ces cas selon le sexe, l'âge, l'année de début de traitement ainsi que la durée du suivi. L'étude cas témoins contient donc un total de 3221 individus. Normalement, 5 témoins devaient être associés à chaque cas. Ce nombre n'a pas toujours été atteint, principalement chez les sujets les plus jeunes ou les plus âgés en raison du faible nombre de personnes dans ces catégories d'âge. Par contre, comme l'illustre le tableau 3.5, il a été possible d'en trouver 5 dans 93.3 % des cas.

Nombre de témoins	Fréquence	Pourcentage
0	8	1,4 %
1	10	1,8 %
2	5	0,9 %
3	6	1,1 %
4	8	1,4 %
5	519	93,3 %

Tableau 3.5 : Distribution de fréquence du nombre de témoins appariés pour chaque cas

Seuls le type de bénéficiaire, le nombre de médicaments différents ainsi que l'exposition au traitement sont associés à une intervention contre le glaucome au seuil de 25 % (figure 3.6).

<b>Variables</b>	<b>Brève définition</b>	<b>p-value</b>
Type_ben	Type de bénéficiaire	0.0118
Région	Région	0.4866
Classe	Classe du médicament initial	0.5035
nb_bouteille	nombre de bouteilles	0.3378
prescripteur_in	Spécialité du prescripteur initial	0.6676
med_diff	Nombre de médicaments différents	0.1668
Visite_oph	Nombre de visites chez l'ophtalmologiste	0.4113
visite_med	Nombre de visites médicales	0.8404

Tableau 3.6 : Résultats des analyses univariées

Le tableau 3.7 représente les rapports de cotes pour la seule variable étant associée à une intervention contre le glaucome au seuil de 5 %.

<b>Variable</b>	<b>Rapport de cotes</b>	<b>Intervalle de confiance à 95 %</b>
<b>type de bénéficiaire</b>		
Aucun supplément de revenu	Référence	Référence
Supplément de revenu partiel	1,11	(0,99 - 1,23)
Prestataire de l'aide sociale ou du supplément de revenu maximal	1,24	(1,07 - 1,44)

Tableau 3.7 : Rapport de cotes ainsi que leurs intervalles de confiance à 95 % pour chaque variable appartenant au modèle final

# Chapitre 4

## Interprétation des résultats et discussion

### 4.1 Persistance

Les individus ne bénéficiant d'aucun supplément de revenu ont une persistance au traitement du glaucome 1,12 fois moins élevée que les prestataires du supplément de revenu partiel et 1,26 fois plus faible que les prestataires de l'aide social ou du supplément de revenu maximal. De plus, les comparaisons multiples montrent qu'il n'y a pas de différence significative quant à la persistance pour les deux groupes suivants : prestataire de l'aide social ou du supplément de revenu maximal et les bénéficiaires du supplément de revenu partiel.

Les personnes ayant initié leur traitement contre le glaucome avec un médicament de la classe des analogues de prostaglandine ont la meilleure persistance. La persistance n'est pas significativement différente entre celles ayant débuté avec un inhibiteur de l'anhydrase et celles ayant débuté avec un antagoniste bêta-adrénergique.

Les individus ayant reçu leur première prescription d'un ophtalmologiste ont une meilleure persistance que ceux l'ayant reçue d'un médecin généraliste ou d'un autre spécialiste, étant plus élevée respectivement de 1,15 et de 1,41 fois. Il n'y a pas de différence significative pour la persistance que la première prescription ait été faite par un médecin généraliste ou par un autre spécialiste. Les rapports de cotes ainsi que les comparaisons multiples montrent très bien que plus le nombre de médicaments acquis par la personne durant l'année précédant son entrée dans l'étude est élevé meilleure seront ses chances de persister dans son traitement contre le glaucome.

## 4.2 Observance

Les femmes de la cohorte ont une observance à leur traitement contre le glaucome 1.21 fois meilleure que les hommes. Les résultats obtenus par rapport à la classe de médicament du traitement initial différent légèrement de ce qui avait été observé avec la persistance. Les personnes ayant débuté un traitement contre le glaucome avec un médicament de la classe des analogues de prostaglandines ont une meilleure observance que ceux l'ayant commencé avec un médicament autre que les analogues de prostaglandine et les agonistes alpha-adrénergique. L'observance n'est pas différente que l'individu ait commencé avec un médicament de la classe des analogues de prostaglandine ou de la classe des agonistes alpha-adrénergique.

Les individus de la cohorte ayant reçu leur première prescription d'un ophtalmologiste ont une meilleure persistance que ceux l'ayant obtenue d'un médecin généraliste ou d'un autre spécialiste. Il n'y a pas de différence significative de persistance selon que la première prescription ait été faite par un médecin généraliste ou par un autre spécialiste.

Plus le nombre de consultations médicales faites durant l'année précédant son entrée dans l'étude est faible, meilleures seront les chances d'une personne d'observer son traitement contre le glaucome. Pour chaque augmentation d'une unité pour le nombre de consultations faites à un ophtalmologiste l'année précédant la date de la première ordonnance, les chances d'observer le traitement sont 1,10 fois moins élevées. Dans le cas des consultations faites auprès d'un médecin autre qu'un ophtalmologiste, cette diminution se chiffre à 1,01.

## 4.3 Intervention

Les individus ne bénéficiant d'aucun supplément de revenu ont eu plus souvent recours à la chirurgie que ceux bénéficiant d'un supplément de revenu partiel ou que les

prestataires de l'aide sociale ou du supplément de revenu maximal. En fait, les personnes prestataire de l'aide sociale ou du supplément de revenu maximal ont 1,24 fois moins de chances de subir une intervention contre le glaucome que ceux ne bénéficiant d'aucun supplément de revenu.

La proportion de persistants est plus élevée pour les prestataires de l'aide sociale ou du supplément de revenu maximal. Par contre, les résultats montrent que ces derniers ont de plus grandes chances d'avoir recours à une chirurgie. Il est possible que ces personnes consultent plus tard. Dans cette optique, on suppose que la maladie est probablement déjà à un stade assez avancé lorsque la personne consulte, le besoin d'une chirurgie étant alors plus élevé.

#### **4.4 Discussion**

Certaines décisions prises ont eu comme conséquence une sous-estimation de la mesure de l'observance. Premièrement, on a supposé que tous les médicaments avaient une durée de traitement de 30 jours. Deuxièmement, on a supposé que le traitement était appliqué dans un seul œil, plutôt que dans les deux. Les prochaines analyses à venir seront faites en utilisant l'observance mesurée avec une durée de traitement calculée autrement. Pour chaque médicament, la durée de traitement sera calculée à partir de l'information obtenue par les fabricants sur le nombre de gouttes par bouteille. Pour ce qui est de savoir si l'individu utilise son traitement dans un seul œil ou dans les deux, aucune information n'est disponible à ce sujet et la meilleure solution est de supposer comme il a été fait que le traitement était appliqué dans un seul œil.

# Conclusion

Le but de cette étude était principalement d'identifier les caractéristiques des membres de la cohorte, des traitements et des prescripteurs associées à la persistance à prendre le traitement, à observer le traitement prescrit et à subir une intervention contre le glaucome. Pour ce qui est de la **persistance**, le type de bénéficiaire, la classe du médicament initial, la spécialité du prescripteur ainsi que le nombre de médicament différent acquis dans l'année précédant la date de l'entrée dans la cohorte sont des variables qui se sont toutes révélées importantes.

Les variables telles que le sexe, la classe du médicament initial, la spécialité du prescripteur initial, le nombre de consultations à un ophtalmologiste dans l'année précédant la date de la première ordonnance d'un médicament contre le glaucome et le nombre de visites à un médecin autre qu'un ophtalmologiste pendant l'année précédant la date de la première prescription d'un médicament contre le glaucome influencent toutes l'**observance**.

Finalement, seul le type de bénéficiaire influence le **recours à une intervention** contre le glaucome.

# Bibliographie

ESSEBAG V, PLATT R, ABRAHAMOWICZ M, PILOTE L. Comparison of nested case-control and survival analysis methodologies for analysis of time-dependent exposure. BMC Med Res Methodol. 2005 ; 5(1) : 1-6.

ETMINAN M. Pharmacoepidemiology II : The nested case-control study – a novel approach in pharmacoepidemiologic research. Pharmacotherapy. 2004 ; 24(9) : 1105-9.

HOSMER, David W., LEMESHOW, Stanley. (2000). Applied logistic regression. John Wiley & sons, New-York.

RICHARDSON, DB. (2004). An incidence density sampling program for nested case-control analyses. Occupational and Environmental Medicine 61 e59.

ROTHMAN, Kenneth J., GREENLAND, Sander.(1998). Modern epidemiology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphie.

SUISSA, S. Novel approaches to pharmacoepidemiology study design and statistical analysis. In : Strom B, editor. Pharmacoepidemiology, Fourth edition. New York : John Wiley & Sons ; 2005. P. 811-29.

[http://www.alconlabs.com/ca\\_fr/eo/conditions/traitement.jhtml](http://www.alconlabs.com/ca_fr/eo/conditions/traitement.jhtml) (page consultée en décembre 2008)

[http://sante.canoe.com/channel\\_condition\\_info\\_details.asp?disease\\_id=64&channel\\_id=32&relation\\_id=127](http://sante.canoe.com/channel_condition_info_details.asp?disease_id=64&channel_id=32&relation_id=127) (page consultée en juin 2008)

<http://www.institutdelamyopie.com/glaucome.htm> (page consultée en juin 2008)

<http://www.amoq.org/InfoSurMaladies/InfoSurMala-Glucome.htm> (page consultée en juin 2008)

<http://fr.wikipedia.org/wiki/Glaucome> (page consultée en juin 2008)

<http://www.leglaucome.fr/informe-dico.html> (page consultée en juin 2008)

# Annexe A

## Algorithme de sélection des sujets

### Exclusions

