

6

Analyse économique du syndrome fibromyalgique

Si dans le cadre du colloque singulier médecin-patient la santé n'a pas de prix, elle a un coût pour la collectivité. Les dépenses de santé ne cessent de croître depuis plusieurs décennies (Soual, 2017). Et, quelles que soient leurs modalités de financement, par l'assurance sociale en France (système Bismarkien), par l'impôt en Grande-Bretagne (système Beveridgien) ou par les assureurs privés aux États-Unis, les systèmes de santé sont confrontés à une pénurie de ressources¹¹². Le contexte de pénurie implique que les décideurs font face à des choix complexes en ce qui concerne l'allocation de ces ressources limitées qu'ils décideront d'investir (ou non) dans tel domaine de soins, tel établissement, tel traitement ou tel patient. Les outils de calcul économique mis à disposition des économistes de la santé peuvent aider à faire ces choix. Ils permettent de renseigner sur le poids économique de la maladie, de comparer des coûts de mise en œuvre de programmes de santé, ou encore d'analyser l'efficacité productive de ces programmes en rapportant des différentiels de coûts de mise en œuvre à des différentiels d'efficacité dans le cadre d'analyses coût-efficacité ou coût-utilité (Drummond et coll., 2005).

Considérations méthodologiques

Dans toutes ces analyses, le point de vue adopté, celui du patient, de l'organisation de soins (hôpital par exemple) ou de la société et l'horizon temporel choisi, le temps d'un essai clinique jusqu'à vie entière, sont essentiels à préciser. Un autre point de vigilance à prendre en considération dans l'analyse concerne le mode de collecte des ressources consommées. Cette collecte peut être issue de données déclaratives émanant des patients eux-mêmes ou de bases de données assurantielles mises en place par les assureurs publics ou

112. OECD, Focus on Spending on Health : Latest Trends. June 2018. <http://www.oecd.org/health/health-expenditure.htm> (consultée le 17 octobre 2018).

privés à des fins de gestion. Les données déclaratives peuvent être source de biais qu'il est important de signaler. Les ressources consommées sont ensuite valorisées à partir de bases de données tarifaires, de source variable en fonction des pays, et les résultats sont rendus en unités monétaires locales, le plus souvent en dollars américains (USD) ou en euros (EUR).

Les économistes de la santé se sont entendus sur une classification des coûts qu'il est important de rappeler puisqu'ils sont rapportés dans la littérature analysée. On distingue les coûts directs médicaux, les coûts directs non médicaux, les coûts indirects et les coûts intangibles. Les coûts directs médicaux liés aux syndromes de fibromyalgie (SFM) ou aux comorbidités associées, la part des deux, on le verra, n'étant pas toujours simple à faire, comprennent : 1) les consultations médicales (médecins généralistes, rhumatologues, algologues, psychiatres, etc.), 2) les consultations d'autres professionnels de santé (kinésithérapeutes, infirmiers, etc.), 3) les médicaments (ceux dont on parle le plus : la prégabaline et la duloxétine ; aucun de ces traitements n'ayant d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans la prise en charge du SFM), 4) les hospitalisations (en France, le code CIM-10 M79.70, *a priori* très peu utilisé, est associé à la fibromyalgie en diagnostic principal ou associé dans le codage PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information)), 5) les traitements non médicamenteux (psychothérapie, sophrologie, hypnothérapie, chiropractie, chélation orale, etc.), et les cures thermales avec ou sans programme d'éducation thérapeutique. Soulignons qu'en fonction des couvertures assurantielles des patients, les restes à charge sont variables et peuvent représenter une part importante des dépenses de soins. Les coûts directs non médicaux sont ceux liés à la prise en charge des conséquences du SFM sur la vie quotidienne du patient et de son entourage. Il s'agit : 1) du coût du temps passé par les conjoints pour la garde des enfants pendant l'indisponibilité du parent, par une assistance ménagère pour compenser la perte de travail domestique, etc., dont il faut souligner les difficultés de valorisation, notamment dans le cas d'un travail non rémunéré (travail domestique ou temps de personnes inactives), 2) des débours monétaires pour acquérir des biens (réaménagement d'un domicile pour faire face au handicap, dépenses de matériels de suppléance qui ne sont pas considérés comme des dispositifs médicaux, etc.). Les coûts indirects correspondent aux pertes de productivité (impact sur la production de la richesse nationale) liées à la pathologie et à ses comorbidités. Là encore, l'évaluateur se confronte à des difficultés de valorisation du nombre d'heures ou de journées de travail perdues à cause de la pathologie et de sa prise en charge. La méthode du capital humain est la plus souvent évoquée dans la littérature analysée (on multiplie le nombre de journées de travail perdues par la valeur de la production journalière, qui correspond au produit intérieur brut par personne

active rapporté à la journée de travail). La méthode des coûts de friction (*friction costs*) qui considère que la perte de production n'est pas exactement proportionnelle au nombre de journées de travail perdues, les entreprises ayant des capacités d'adaptation, est quant à elle peu utilisée. Enfin, les coûts intangibles sont les coûts liés à la perte de bien-être du patient et de son entourage du fait de la pathologie et de ses comorbidités. Ils représentent un coût humain (souffrance physique, psychologique, stigmatisation) par essence difficile à mesurer et à valoriser.

Dans ce chapitre, nous présentons tout d'abord des travaux qui s'intéressent au poids économique du SFM, puis nous faisons le point sur des analyses comparatives de coûts en fonction de modalités de prise en charge médicamenteuses ou non médicamenteuses et nous terminons par la présentation de résultats d'analyse coût-efficacité ou coût-utilité.

Coût du syndrome de fibromyalgie

Le poids économique de la maladie (*economic burden of illness*)

Le poids économique de la maladie correspond à l'ensemble des coûts annuels médicaux et non médicaux directs et indirects (définis dans le paragraphe qui précède) liés à la maladie et à sa prise en charge qui sont supportés par la collectivité. Ils sont rapportés au niveau national ou en moyenne par individu atteint. Nous n'avons retrouvé qu'une seule étude menée aux États-Unis concernant le SFM (Haviland et coll., 2012). Cette étude longitudinale, effectuée sur la période 1999-2007, s'intéresse aux coûts d'hospitalisation. Elle est basée sur l'échantillon national des patients hospitalisés (*National Inpatient Sample*), représentatif de la population américaine des patients hospitalisés tous payeurs confondus, et a pour objectifs d'estimer les coûts totaux d'hospitalisation des patients atteints de SFM aux États-Unis et d'analyser leurs déterminants. Sur la période d'étude, le nombre de patients hospitalisés avec un diagnostic principal codé 729.1 (myosite et myalgie, ICD-9-M) est estimé à 63 772. Le taux d'inflation sur la période est pris en compte. Les résultats sont rendus en dollars US (USD) 2007. Les coûts totaux d'hospitalisation SFM sont estimés à 950 millions USD, soit un coût moyen par hospitalisation égal à 15 692 USD. Le fait qu'il n'y ait pas de codage spécifique pour la fibromyalgie surestime probablement la prévalence du SFM et les coûts afférents. Dans les modèles d'analyse multivariée mis en œuvre par les auteurs, l'indice de comorbidité de Charlson-Deyo, qui témoigne d'une polymorbidité associée, et le nombre de procédures médicales effectuées lors des hospitalisations sont des facteurs prédictifs très significatifs

de coûts d'hospitalisation élevés. Les procédures les plus fréquentes sont diagnostiques et concernent le système cardiovasculaire (8,5 %), le système musculo-squelettique (6,9 %), et le système digestif (4,6 %). Notons toutefois que la plupart des patients hospitalisés ont un index de Charlson-Deyo égal à 0, c'est-à-dire qu'ils n'ont aucune comorbidité identifiée (55,8 % IC 95 % (55,2-56,4)) et que près des trois quarts ne bénéficient d'aucune procédure diagnostique (70,2 % IC 95 % (70,1-70,3)).

Sur la base des résultats de cette étude, on pourrait être tenté de donner une appréciation sur l'importance de la dépense. Mais, encore faudrait-il être en mesure de pouvoir la comparer à celle retrouvée dans d'autres études réalisées dans des conditions similaires (contexte de soins, temporalité, méthodes de calcul), dans d'autres domaines de la pathologie. Ces conditions sont rarement réunies, et les études qui calculent le poids économique de la maladie restent en général d'un intérêt limité dans un objectif d'aide à la décision d'allocation de ressources.

Comparaison de coûts avant et après diagnostic

Trois études s'intéressent aux ressources consommées par les patients atteints de SFM avant et après que le diagnostic ait été effectué (Hughes et coll., 2006 ; Annemans et coll., 2008 ; Berger et coll., 2010).

Dans l'étude de Berger et coll. réalisée à partir d'une base de données assurantielle aux États-Unis, les auteurs analysent les coûts médicaux directs du point de vue du payeur dans l'année qui précède et celle qui suit le diagnostic (Berger et coll., 2010). Cette étude a aussi pour objectif d'examiner les postes de dépenses. Pour être inclus dans l'étude, les patients doivent avoir au moins 2 diagnostics codés 729.1 (myosite et myalgie, ICD-9-M) par un rhumatologue à 90 jours d'intervalle sur la période d'inclusion (entre 2003 et 2005). Ils sont au nombre de 1 803. Les coûts médicaux directs sont significativement plus élevés après que le diagnostic a été posé, ils sont en moyenne (IC 95 %) de 9 324 USD (8 655-10 092) par patient avant diagnostic et de 11 049 USD (10 245-11 973) après diagnostic soit une augmentation significative de 18 %. Les coûts liés aux consultations médicales représentent le poste de dépenses le plus élevé, sans faire la distinction entre les consultations de médecine générale et les consultations des autres spécialistes : 5 493 USD avant (5 101-5 869) et 6 231 USD après diagnostic (5 857-6 626). Les coûts liés aux hospitalisations arrivent en seconde position sans qu'il y ait de différence significative avant/après : 1 903 USD (1 529-2 354) vs 2 420 USD (1 878-3 046). Enfin les coûts liés aux

médicaments arrivent en dernière position : 1 275 USD (1 189-1 365) vs 1 640 USD (1 533-1 759).

Hughes et coll. quant à eux analysent l'impact du diagnostic de SFM sur l'évolution des consommations de ressources (chiffres non fournis) au Royaume-Uni, à partir de données issues d'une large base de données longitudinale en soins primaires (*Full Feature General Practice Research Database* ou *FF-GPR*) sur une période de 5 ans (Hughes et coll., 2006). Les patients atteints de SFM, repérés par le même code ICD que précédemment, sont suivis de 10 ans avant à 4 ans après le diagnostic. L'étude est effectuée du point de vue du *National Health Service*. Au total, 2 260 patients sont inclus entre 1998 et 2003. Les auteurs montrent que le recours au médecin généraliste croît de façon très significative dans les 3 années qui précèdent le diagnostic de SFM, de même que le recours aux examens complémentaires et l'adressage aux spécialistes (notamment au rhumatologue). Ces recours décroissent dans les 2,5 à 3 ans qui suivent le diagnostic, pour à nouveau augmenter et atteindre des niveaux équivalents à ceux de la période pré-diagnostique.

À partir de ces mêmes données, Annemans et coll. estiment, grâce à des modèles de régression de Poisson, particulièrement adaptés pour prédire la survenue d'événements (en l'occurrence de consultations médicales ou d'exams diagnostiques) en fonction du temps, quelles auraient été les dépenses (exprimées en livres sterling [GBP]) si le diagnostic et la prise en charge afférente n'avaient pas été réalisés (Annemans et coll., 2008). Les auteurs calculent les écarts entre les dépenses observées et les dépenses prédites par patient et par semestre sur une période de 4 ans. Ils concluent à des dépenses moyennes évitées, tous postes de dépenses confondus, de 66 GBP par patient par 6 mois sachant que les dépenses en examens diagnostiques y contribuent pour un peu plus d'un tiers (24 GBP), tandis que les dépenses en consultations de médecine générale y contribuent peu (4 GBP).

En résumé, les dépenses de santé dans les années qui suivent le diagnostic de SFM sont au moins équivalentes, si ce n'est plus élevées, que durant la période qui précède. Il y a sans doute plusieurs façons d'interpréter ces résultats. L'une serait d'imputer l'augmentation des dépenses à des difficultés de prise en charge du SFM une fois diagnostiqué (par manque de formation des médecins, de moyens thérapeutiques adaptés, d'une demande insatisfaite des patients, etc.). L'augmentation des dépenses pourrait tout aussi bien être le témoin d'une bonne prise en charge adaptée aux besoins très importants des patients qui jusqu'alors n'étaient pas satisfaits. À notre connaissance, la littérature ne permet pas d'étayer l'une ou l'autre de ces hypothèses.

Comparaison de coûts dans le cadre d'études cas-témoins

Trois études cas-témoins s'intéressent aux consommations de ressources médicales et sociétales des patients atteints de SFM comparées à celles de patients témoins non atteints, le plus souvent appariés selon l'âge et le sexe (Berger et coll., 2007 ; Sicras-Mainar et coll., 2009 ; Lachaine et coll., 2010).

Dans l'étude américaine de Berger et coll. utilisant une base de données assurantielle, les auteurs comparent 33 176 patients atteints de SFM à un même nombre de témoins (Berger et coll., 2007). Ils montrent des moyennes annuelles de coûts médicaux directs (incluant les hospitalisations) significativement plus élevées pour les patients atteints de SFM : 9 573 USD (écart-type de 20 135) *vs* 3 291 USD (13 643). Cependant, le nombre de comorbidités est également plus élevé (par exemple, pathologie du système cardiovasculaire 22 contre 12 %, dépression 12 % contre 3 %).

L'étude de Lachaine et coll. réalisée à partir des données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) conclut aux mêmes résultats (Lachaine et coll., 2010). Les patients atteints de SFM (16 010) ont des coûts médicaux directs en moyenne plus élevés que les témoins non atteints (rapport de 1:1) : 4 065 dollars canadiens (CAD) (écart-type de 6 797) *vs* 2 766 CAD (5 945). La proportion de patients atteints de SFM ayant au moins une comorbidité est également élevée (87,4 % chez les cas *vs* 60,1 % chez les témoins).

L'étude de Sicras-Mainar et coll., réalisée à partir d'une base de données de soins primaires en Catalogne (Espagne), a la particularité de se placer du point de vue sociétal en examinant les arrêts de travail et les départs à la retraite anticipés liés au SFM (Sicras-Mainar et coll., 2009). Les 1 081 patients n'étant pas appariés aux 62 445 témoins, les auteurs utilisent une analyse de covariance en prenant l'âge et le sexe comme covariables, avec correction de Bonferroni pour comparer les postes de dépenses entre les 2 groupes. Ils montrent un différentiel de nombre de jours d'arrêt de travail supérieur de 23,5 jours (IC 95 % de 18,3-28,7) et un pourcentage de personnes ayant une incapacité totale permanente nécessitant une retraite anticipée de 3,6 % (3,1-4,1) plus élevé chez les patients atteints de SFM comparés aux témoins. Cela correspond à un différentiel de coûts indirects totaux de 5 010 EUR (3 494-6 076).

Ces études concluent à des coûts médicaux directs et indirects plus élevés chez les patients atteints de SFM. Cependant, le SFM était accompagné d'un nombre plus élevé de comorbidités, et les études ne font pas la part de ce qui lui revient spécifiquement.

Influence des comorbidités sur les coûts

Deux études observationnelles s'intéressent, grâce à des modèles d'analyse multivariée, à l'influence des troubles du sommeil et d'autres comorbidités sur les dépenses de santé de patients atteints de SFM (Wagner et coll., 2013 ; Margolis et coll., 2016).

Dans l'étude de Wagner et coll., basée sur des données déclaratives recueillies via une enquête sur internet (2009 *US National Health and Wellness survey*), 2 196 patients représentatifs des patients américains en termes d'âge, de sexe et d'ethnicité rapportent un SFM diagnostiqué par un médecin (Wagner et coll., 2013). Parmi eux, 12,2 % ne rapportent aucun trouble du sommeil (groupe 1), 26,2 % rapportent un seul trouble du sommeil (insomnie ou autre trouble, groupe 2), et 61,6 % en rapportent deux ou plus (groupe 3). On demande à ces patients de rapporter aussi leurs consommations de soins (nombre de consultations externes, nombre de consultations aux urgences, nombre d'hospitalisations) pendant les 6 mois qui précèdent l'enquête. On les interroge par ailleurs sur leur absentéisme (pourcentage de temps absent du travail), leur présentéisme (pourcentage de temps présent au travail mais inefficace) et sur leur déficience globale au travail (pourcentage de temps de travail manqué en raison d'absentéisme ou de présentéisme) dans les 7 jours qui précèdent l'enquête. Toutes ces données déclaratives sont sujettes à des biais de déclaration. Il n'y a toutefois pas de raison de penser que ces biais diffèrent entre les groupes. Les auteurs mettent en œuvre des modèles de régression linéaire pour évaluer les ressources consommées et la productivité au travail des trois groupes étudiés ajustées sur l'âge, le statut tabagique, la sévérité et la fréquence des douleurs. Les résultats montrent que les patients des groupes 2 et 3 ont des taux moyens ajustés de présentéisme et des taux moyens ajustés de déficience globale significativement supérieurs à ceux du groupe 1 (46 % vs 46,3 % vs 37,3 % ; et 51,2 % vs 50,3 % vs 40,9 %, respectivement). Aucune différence significative en termes d'absentéisme au travail n'est retrouvée. Ils montrent également des différences significatives entre les groupes en ce qui concerne le nombre moyen de consultations externes sur 6 mois (respectivement 9,5 vs 9,5 vs 7,6 pour les groupes 1, 2 et 3) et le nombre moyen de consultations aux urgences sur 6 mois (0,5 vs 0,6 vs 0,3). En revanche, il n'y a pas de différence dans le recours à l'hospitalisation (0,2 vs 0,3 vs 0,2) (Wagner et coll., 2013).

Dans l'étude de Margolis et coll., réalisée à partir d'une base de données médico-administrative aux États-Unis, 64 038 patients atteints de SFM sont inclus, pour qui on dispose de données de recours aux soins sur une période de 12 mois qui suit le diagnostic (Margolis et coll., 2016). Des modèles de régression linéaire sont mis en œuvre pour analyser quelles sont les

comorbidités les plus liées à des recours aux soins élevés. Les résultats montrent tout d'abord que les comorbidités les plus fréquemment présentes chez les patients atteints de SFM sont l'hypertension artérielle (53 %), l'hyperlipidémie (47 %), les atteintes articulaires (52 %), les nausées/vomissements (45 %) et la dépression (46 %). Les modèles de régression montrent que plusieurs comorbidités sont associées à un nombre de consultations médicales élevé, allant de 6 % d'augmentation pour des douleurs musculo-squelettiques, ou des symptômes dépressifs ou bipolaires, à 21 % pour des problèmes d'insuffisance cardiaque.

Au total, ces études montrent que les troubles du sommeil et d'autres comorbidités contribuent à un surcroît de dépenses chez les patients atteints de SFM.

Influence de la sévérité de l'affection sur les coûts

Nous rapportons les résultats de trois études qui ont pour objectif d'étudier l'influence de la sévérité de l'affection sur les coûts de la prise en charge du SFM, du point de vue du système de santé et du point de vue sociétal (Winkelmann et coll., 2011 ; Chandran et coll., 2012 ; Luciano et coll., 2016). Ces trois études sont réalisées respectivement en France et en Allemagne, aux États-Unis et en Espagne (Catalogne).

Les deux premières études, réalisées en partie par les mêmes auteurs (Winkelmann et coll., 2011 ; Chandran et coll., 2012) sont des études observationnelles rétrospectives dans lesquelles les patients sont recrutés en cabinet de médecine de ville. La majorité des médecins recruteurs sont des généralistes dans la première étude (33 médecins au total). Dans la deuxième étude, il s'agit à part égale de généralistes et de rhumatologues, mais également de neurologues et psychiatres (20 médecins au total). Tous les patients recrutés ont un diagnostic de SFM effectué par un rhumatologue, un neurologue ou un spécialiste de la douleur, et ont une prise en charge pour SFM depuis au moins 3 mois par le médecin qui les recrute. Les données cliniques, le niveau de sévérité de la pathologie estimé à l'aide du FIQ (*Fibromyalgia Impact Questionnaire*, voir chapitre « Impact sur la qualité de vie des patients ») : de 0 à 38 (léger), de 39 à 58 (modéré) et de 59 à 100 (sévere), et les ressources médicales consommées (médicaments, examens diagnostiques, consultations médicales et hospitalisations) sont recueillis dans le dossier médical de façon rétrospective, sur une période de 3 mois. Le nombre de jours d'arrêt de travail est recueilli dans les 4 semaines qui précèdent la date de point de l'étude. Toutes ces ressources consommées sont valorisées sur la base des tarifs de prise en charge des soins en vigueur dans le pays où le recueil est effectué. Les coûts rapportés en euros 2008 ou en dollars américains 2009 sont annualisés. Au total, 88 patients sont

inclus en France, 211 en Allemagne et 203 aux États-Unis. Nous avons regroupé les résultats de ces deux études dans le tableau 6.I. Elles sous-estiment probablement les dépenses de soins prises en compte étant donné que les informations sont recueillies dans les dossiers médicaux qui peuvent être incomplets. Il n'y a toutefois pas de raison de penser qu'il y ait des biais de déclaration différents en fonction des groupes de sévérité. Toutes les deux confirment que les coûts médicaux directs et indirects augmentent avec la sévérité du SFM, même si les différences ne sont pas statistiquement significatives en France du fait probablement des petites tailles des groupes. Dans les deux études, les coûts indirects liés à l'absentéisme au travail représentent une part importante de l'ensemble des coûts.

Tableau 6.I : Coûts médicaux directs et pertes de productivité des patients atteints de SFM en Allemagne, en France et aux États-Unis par patient et par an en fonction de la sévérité du syndrome (évaluée à l'aide de l'outil FIQ), à partir des études de Winkelmann et coll. (2011) et de Chandran et coll. (2012)

	SFM léger		SFM modéré		SFM sévère		P
	Moyenne (écart-type)	Médiane	Moyenne (écart-type)	Médiane	Moyenne (écart-type)	Médiane	
Allemagne* (nombre patients)	52		66		93		
Coûts médicaux directs	1 133 (737)	989	1 133 (1 098)	876	1 995 (2 534)	1 235	0,0076
Coûts indirects†	786 (2 004)	0	5 004 (11 108)	0	8 466 (15 015)	0	0,0813
France* (nombre patients)	17		33		38		
Coûts médicaux directs	564 (440)	528	949 (1842)	504	794 (636)	595	0,43
Coûts indirects†	4 816 (12 433)	0	5 576 (12 736)	0	9 190 (16 808)	0	0,69
États-Unis‡ (nombre patients)	21		49		133		
Coûts médicaux directs	4 854 (3 509)	4 600	5 662 (4 159)	4 861	9 318 (8 304)	7 040	0,002
Coûts indirects†	5 366 (13 449)	0	20 556 (31 505)	6 719	33 139 (36 570)	28 118	<0,001

* en EUR 2008 ; ‡ en USD 2009. Au 30/06/2008 : 1 EUR = 1,58 USD ; † Pertes de productivité.

Dans l'étude plus récente de Luciano et coll., réalisée en Espagne, 160 patients atteints de SFM confirmé par un rhumatologue sont recrutés dans 14 cabinets de médecins généralistes (Luciano et coll., 2016). Des méthodes de classification (analyses de cluster hiérarchique et en classes latentes) sont utilisées pour : 1) repérer des groupes de sévérité en fonction d'échelles d'évaluation de la dépression (*Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale*, CES-D), du catastrophisme lié à la douleur (*Pain*

Catastrophizing Scale, PCS), de la capacité à contrôler la douleur (*Control over Pain subscale of the Coping Strategies Questionnaire*, CSQ-Control) et de l'anxiété (*Spanish State-Trait Anxiety Inventory*, STAI-form) ; 2) examiner les différences entre les groupes de patients en termes de FIQ et de coûts directs et indirects (liés à l'absentéisme au travail). L'analyse de cluster suggère deux groupes de sévérité différente. Le premier (69,8 % des patients) est composé de patients douloureux, anxio-dépressifs, gérant difficilement leur douleur ; le second (30,2 %) est composé de patients moyennement douloureux avec une détresse psychologique dans l'ensemble modérée. Les scores de FIQ sont en moyenne significativement différents entre ces deux groupes : 38,9 (écart-type de 6,16) vs 27,7 EUR (6,31) (EUR 2011). Les coûts médicaux directs le sont également (3 330 EUR (7 036) vs 1 169 (1 125)), tandis que les coûts indirects ne le sont pas (429 EUR (1 388) vs 270 EUR (1 335)). L'analyse en classes latentes suggère quant à elle trois groupes de sévérité différents. Le premier, qualifié de groupe « fonctionnel » (28,1 %), est composé de patients moyennement douloureux, avec des scores faibles à moyens de dépression, d'anxiété et de capacité à gérer la douleur ; le second, qualifié de groupe « dysfonctionnel » (45,6 %), est composé de patients ayant un seuil de douleur faible avec des scores moyens à élevés de dépression, d'anxiété et de capacité à gérer la douleur ; le troisième est « hautement dysfonctionnel » (26,3 %). Les scores de FIQ sont en moyenne (écart-type) significativement différents entre ces 3 groupes (27,32 (6,35) vs 36,74 (6,28) vs 42,40 (3,91), respectivement). Les coûts médicaux directs sont significativement plus faibles dans le groupe 1 par rapport aux groupes plus sévères 2 et 3 (1 150 EUR (1 139) vs 3 472 EUR (8 141) vs 2 895 EUR (4 081)). Les coûts indirects ne sont pas significativement différents entre les trois groupes (115 EUR (765) vs 490 EUR (1 560) vs 467 EUR (1 494)). Les auteurs pointent la petite taille de l'échantillon comme une des limites possibles de l'analyse en classes latentes, pouvant expliquer l'absence de différentiels de coûts entre les groupes.

Ces études concluent à des coûts médicaux directs et indirects plus élevés chez les patients atteints de formes sévères de SFM. Cependant, la fibromyalgie est accompagnée d'un nombre plus élevé de comorbidités, et les études ne font pas la part de ce qui revient spécifiquement au SFM.

Comparaison des coûts de la fibromyalgie avec ceux de l'arthrose

Dans les dix dernières années, huit études américaines comparent les conséquences sur les coûts médicaux directs et sur les coûts indirects d'être atteint de SFM par rapport à être atteint d'arthrose, la maladie articulaire

douloureuse et invalidante la plus répandue. Nous avons retenu celle de White et coll. qui utilise une base de données assurantielle (White et coll., 2008). Nous avons exclu les autres études parce qu'elles étaient de moins bonne qualité car non appariées, basées sur des effectifs trop faibles, réalisées dans des populations spécifiques (armée) ou à partir de données de coûts déclaratives. Les patients atteints de SFM (38 170) sont appariés à des patients atteints d'arthrose (rapport de 1:1) sur l'âge, sexe, statut d'emploi et région, et à des témoins (rapport de 1:1) sur les mêmes variables. Les ressources consommées sont collectées durant l'année 2005. Les comparaisons entre les trois groupes sont effectuées chez les sous-groupes des personnes ayant le statut d'employés et pour lesquelles des données sur le handicap sont disponibles. Les coûts médicaux directs par patient et par an, comprenant les coûts d'hospitalisation, sont 12 % moins élevés chez les patients atteints de SFM que chez les patients atteints d'arthrose (7 286 USD *vs* 8 324 USD), mais 86 % plus élevés que chez les témoins (7 286 USD *vs* 3 915 USD). Les patients atteints de SFM (8 513) employés sont absents en moyenne 29,8 jours (18,1 jours liés à une incapacité et 11,6 jours liés aux recours aux soins) en 2005 (soit 15 % des jours travaillés) contre 25,7 jours pour les patients atteints d'arthrose ($n = 8\,418$) et 10,4 jours pour les témoins (8 418), correspondant à des coûts indirects respectifs de 2 913 USD, 2 537 USD et 1 359 USD. Au final dans cette étude, les patients atteints de SFM ont des coûts médicaux directs inférieurs à ceux des patients atteints d'arthrose mais des coûts indirects significativement plus élevés.

En résumé, les études retenues dans ce paragraphe dédié à l'analyse des coûts du SFM sont dominées par des études américaines effectuées sur des bases de données assurantielles qui par nature sélectionnent des individus en situation d'emploi. Elles montrent que les patients atteints de SFM sont coûteux pour la collectivité, non seulement en termes de coûts médicaux directs mais également en termes de coûts indirects liés à l'absentéisme au travail et au présentéisme. La prise en charge diagnostique et thérapeutique du SFM ne conduit pas à une réduction des coûts. Ces coûts sont influencés par la sévérité de l'affection et les morbidités associées qu'il est difficile d'attribuer au SFM.

Comparaison des coûts en fonction de la prise en charge

Prise en charge médicamenteuse (prégabaline, duloxétine et autres antidépresseurs)

La prégabaline et la duloxétine sont respectivement un antiépileptique (modulateur de canaux calciques voltage-dépendants) et un antidépresseur

(inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) ayant reçu une AMM par la *Food and Drug Administration* (FDA) pour l'indication de fibromyalgie en 2007 et 2008 (voir chapitre « Prise en charge médicamenteuse du syndrome fibromyalgique »). Ces molécules n'ont pas été reconnues en tant que traitement de choix pour la fibromyalgie par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Elles sont de plus maintenant disponibles sous forme générique. Elles ont cependant fait l'objet de nombreuses études d'analyse comparative de coûts, que nous abordons ici.

L'analyse comparative des dépenses de soins de santé de patients atteints de SFM traités par prégabaline et de patients traités par duloxétine a été largement étudiée dans la littérature à partir de bases de données médico-administratives essentiellement nord-américaines, provenant le plus souvent d'assureurs privés (Harnett et coll., 2011 ; Kleinman et coll., 2011 ; Zhao et coll., 2011a ; Zhao et coll., 2011b ; Burke et coll., 2012 ; Gore et coll., 2012 ; Zhao et coll., 2012 ; Ellis et coll., 2014 ; Johnston et coll., 2014 ; Sun et coll., 2014 ; Marlow et coll., 2018). Certaines de ces études comparent également l'adhésion au traitement avec la prégabaline ou la duloxétine (Zhao et coll., 2011b ; Sun et coll., 2014 ; Marlow et coll., 2018), d'autres les interactions médicamenteuses (Ellis et coll., 2014 ; Johnston et coll., 2014) et l'influence de ces facteurs sur les dépenses de soins.

Comparaison de la prégabaline et de la duloxétine

Dans l'étude de Gore et coll. réalisée dans une population d'assurés américains de 18 ans et plus, les auteurs comparent les dépenses de santé de patients nouvellement traités par prégabaline à celles de patients appariés, par score de propension, nouvellement traités par duloxétine (Gore et coll., 2012). Ils concluent à l'absence de différences de dépenses médianes tous soins confondus dans les 12 mois qui précèdent (10 159 USD *vs* 9 556 USD) et les 12 mois qui suivent (11 390 USD *vs* 11 746 USD) la mise sous traitement entre les patients traités respectivement par prégabaline et par duloxétine ($n = 826$ dans les deux groupes). Kleinman et coll. retrouvent des résultats similaires en utilisant la même méthode d'appariement sur des populations plus petites (120 patients), à savoir l'absence de différences de dépenses tous soins confondus entre le groupe prégabaline (7 064 USD par patient) et le groupe soins qu'ils considèrent comme usuels à savoir la duloxétine, la venlafaxine ou l'amitriptyline (7 000 USD) sur une période de 6 mois (Kleinman et coll., 2011). Cette absence de différence de dépenses de soins entre des patients traités par prégabaline et des patients traités par duloxétine est retrouvée dans l'étude de Harnett et coll. qui compare l'évolution des dépenses, c'est-à-dire les différences de consommations de soins d'une

cohorte (731 patients) 6 mois avant et 6 mois après traitement par prégabaline à celles d'une cohorte de patients de taille identique, appariée par score de propension, traitée par duloxétine (Harnett et coll., 2011). En analyse multivariée, les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les différences de dépenses de soins avant/après traitement en rapport avec le SFM et toutes dépenses confondues entre les deux groupes. Ces résultats sont confirmés par Burke et coll. qui utilisent la même méthode d'analyse de différence de différences (Burke et coll., 2012). Les résultats de ces quatre études qui ne tranchent pas en faveur de l'un ou l'autre des deux médicaments sont toutefois contredits par ceux de l'étude de Zhao et coll. (Zhao et coll., 2012), réalisée dans des conditions méthodologiques similaires à celle de Gore et coll. citée plus haut. D'après les auteurs, les dépenses de soins des patients traités par duloxétine ($n = 3\,711$) sont significativement moindres que celles des patients traités par prégabaline ($n = 4\,111$) dans les 12 mois qui suivent la mise sous traitement (19 378 USD *vs* 27 045 USD). D'après eux, cette différence pourrait être liée au fait que les patients sous duloxétine seraient moins hospitalisés pour des problèmes de disques intervertébraux (6 % *vs* 12,9 %) ou des syndromes dépressifs (2,4 % *vs* 3,6 %), et qu'ils auraient également moins de consultations externes liées à des troubles cervico-dorso-lombaires non spécifiques.

Influence de l'observance au traitement

Dans un autre travail, ces mêmes auteurs s'intéressent à l'observance au traitement qu'ils mesurent en calculant le « *medical possession ratio* » (MPR) (Zhao et coll., 2011b). Le MPR se calcule en rapportant le nombre de jours de délivrance d'un médicament sur une période donnée à la durée de la période, une observance au traitement étant considérée comme bonne lorsque le MPR est supérieur ou égal à 80 %. Zhao et coll. observent que le MPR est en moyenne significativement plus élevé chez les patients sous duloxétine que chez les patients sous prégabaline (70 % *vs* 50 %), bien que globalement l'observance soit peu élevée dans les deux groupes. Des résultats similaires aussi bien en termes de meilleure observance à la duloxétine que de moindres dépenses sont retrouvés par Sun et coll. (Sun et coll., 2014). Par la suite, ces mêmes auteurs montrent un lien entre une plus grande observance au traitement et des dépenses de santé moindres dans une cohorte de 5 435 patients sous duloxétine (Zhao et coll., 2011a). Ils montrent que parmi les patients assurés par leur entreprise ($n = 4\,869$), les patients observants (32 %) ont des dépenses de santé significativement moindres que les patients non observants (– 1 164 USD) ; les résultats vont dans le même sens chez les patients assurés par Medicaid ($n = 566$), bien que la différence entre les patients observants (32 %) et non observants ne soit pas statistiquement

significative (– 1 001 USD). D'après les auteurs, la faible taille de l'échantillon explique probablement cette absence de significativité. À l'opposé, dans l'étude de Burke et coll. déjà citée plus haut (Burke et coll., 2012), les auteurs n'observent pas de différence significative d'observance au traitement entre les deux groupes ($64 \pm 39\%$ dans le groupe sous duloxétine *vs* $59 \pm 39\%$ dans le groupe sous prégabaline). Enfin, l'étude de Marlow et coll. a la particularité de s'intéresser à plusieurs types de traitements médicamenteux (Marlow et coll., 2018). Elle analyse l'observance au traitement, mesurée par le MPR, de cinq groupes de patients traités par prégabaline ($n = 665$), duloxétine ($n = 713$), milnacipran ($n = 131$), venlafaxine ($n = 272$) ou par thérapie combinée venlafaxine/duloxétine/milnacipran avec prégabaline ($n = 100$), et leurs dépenses de santé dans les 12 mois qui suivent la mise en route du traitement. Des méthodes de score de propension sont là aussi utilisées pour réduire les biais de sélection du fait de différences de caractéristiques entre les patients en période pré-traitement. Les auteurs montrent que l'observance au traitement est significativement supérieure dans le groupe des patients traités par thérapie combinée comparée à ceux traités par duloxétine (*odds ratio* (OR) = 1,39 (1,05 – 1,83) ; venlafaxine, OR = 2,15 (1,42 – 3,27) ; prégabaline, OR = 2,2 (1,6 – 3,02). Ils montrent en revanche des dépenses de santé moyennes ajustées significativement plus élevées dans le groupe des patients traités par thérapie combinée comparées à ceux traités par duloxétine (26 291 USD *vs* 17 191 USD), milnacipran (33 638 USD *vs* 22 886 USD) et venlafaxine (26 586 USD *vs* 16 857 USD). Toutefois, bien qu'*a priori* de bonne qualité méthodologique (même si l'appariement par score de propension qu'elles utilisent n'est pas à l'abri d'éventuels biais de sélection résiduels), notons ici que les études de Zhao et coll. (Zhao et coll., 2011a ; Zhao et coll., 2011b) et de Sun et coll. (Sun et coll., 2014) sont financées par l'industriel qui commercialise la duloxétine, et que certains de leurs auteurs sont employés par ce laboratoire.

En résumé, sur la base des résultats discordants de ces études de comparaison de coûts, il n'est pas démontré que la mise en route de l'un ou l'autre de ces traitements médicamenteux s'accompagne d'économies de santé. Par ailleurs, une meilleure observance au traitement peut être aussi bien associée à des dépenses de santé plus faibles que plus élevées. La question n'est donc pas tranchée.

Influence des interactions médicamenteuses

Ellis et coll. s'intéressent à la comparaison des interactions médicamenteuses entre la prégabaline et la duloxétine et à leurs conséquences en termes de dépenses de santé (Ellis et coll., 2014). Ils montrent que le taux

de prévalence d'interactions médicamenteuses potentielles est de 71,9 % dans la cohorte de patients nouvellement traités par duloxétine ($n = 794$) tandis qu'il est seulement de 4 % dans une cohorte appariée (par score de propension) de patients traités par prégabaline ($n = 794$). Toutefois, en analyse multivariée, les auteurs n'observent pas de différence significative entre les moyennes de dépenses totales de soins ajustées sur six mois des patients ayant des interactions médicamenteuses par rapport à ceux qui n'en ont pas, ni dans le groupe duloxétine (15 678 USD *vs* 14 541 USD), ni dans le groupe prégabaline (18 382 USD *vs* 17 337 USD). La différence des différences entre les deux groupes n'est pas non plus significative (1 137 USD *vs* 1 045 USD). Dans l'étude de Johnston et coll., les auteurs retrouvent des résultats similaires en termes de taux de prévalence d'interactions médicamenteuses (62 % *vs* 1,4 %, respectivement dans la cohorte de patients sous duloxétine ($n = 7 785$) et dans celle sous prégabaline ($n = 7 751$)) (Johnston et coll., 2014). En analyse multivariée, ils mettent par contre en évidence une différence significative dans les moyennes de dépenses totales de soins ajustées des patients ayant des interactions médicamenteuses par rapport à ceux qui n'en ont pas dans le groupe duloxétine (9 660 USD *vs* 8 990 USD) mais pas dans le groupe prégabaline (12 818 USD *vs* 12 445 USD). Toutefois dans cette étude, les cohortes ne sont pas appariées, ce qui peut expliquer cet écart avec les résultats de l'étude précédente. Ces deux études sont financées par l'industriel qui commercialise la prégabaline, et certains de leurs auteurs sont employés par cette société. La question des interactions médicamenteuses, qui seraient plus nombreuses avec la duloxétine qu'avec la prégabaline et ses conséquences en termes de dépenses de santé reste donc à approfondir.

Coûts en fonction des types de prise en charge

Prise en charge « usuelle » versus prise en charge multidisciplinaire

Trois études ont analysé les coûts de prise en charge de patients atteints de SFM en fonction d'alternatives à une prise en charge usuelle (Lind et coll., 2010 ; Thompson et coll., 2011 ; van Eijk-Hustings et coll., 2016).

L'étude de van Eijk-Hustings et coll. compare les dépenses de soins sur 2 ans de 203 patients répartis de façon randomisée dans trois groupes de prise en charge (van Eijk-Hustings et coll., 2016). Un premier groupe bénéficie d'une prise en charge multidisciplinaire, à savoir d'une prise en charge en deux phases dont la première est consacrée à des séances de sociothérapie, kinésithérapie, (2 fois par semaine), de psychothérapie et thérapie par les arts créatifs (1 fois par semaine), pendant 12 semaines. La deuxième phase est

consacrée à des meetings de groupe (5 au total) ($n = 108$). Le deuxième groupe bénéficie seulement de séances de kinésithérapie (2 fois par semaine) pendant 12 semaines ($n = 47$). Le troisième groupe correspond au groupe de prise en charge usuelle, c'est-à-dire au minimum une information individualisée sur la fibromyalgie et des conseils de style de vie éventuellement accompagnés d'interventions comme de la kinésithérapie ($n = 48$). Ces 203 patients ont un diagnostic récent de fibromyalgie (< 3 mois), réalisé dans des centres de soins rhumatologiques aux Pays-Bas. L'analyse est menée selon quatre périodes : 1) la période « diagnostic » correspondant aux 2 mois qui précèdent le diagnostic, 2) la période qui précède l'intervention 3) la phase I de l'intervention et 4) la phase II post-intervention. Les dépenses de soins sont déclaratives ce qui fragilise les résultats bien qu'il n'y ait pas de raison de penser que ce biais diffère entre les trois groupes. Des modèles linéaires mixtes ont été mis en œuvre pour prendre en compte le temps dans l'analyse des dépenses des soins. Les résultats montrent que les coûts médicaux directs (n'incluant pas l'intervention) ont tendance à diminuer après le diagnostic (mais avant l'intervention) dans tous les groupes et qu'ils remontent après l'intervention à des niveaux comparables à ceux de la période pré-diagnostique. Le modèle linéaire mixte confirme que le temps a une influence différente sur les dépenses de santé en fonction des groupes. Notamment, la remontée des dépenses est plus précoce dans le groupe bénéficiant de soins usuels. Par ailleurs, les coûts des interventions varient de 864 EUR à 1 382 EUR par patient pour la prise en charge multidisciplinaire et sont de 121 EUR par patient pour la prise en charge par kinésithérapie. Enfin les coûts médicaux directs sur 2 ans, après prise en compte de l'incertitude sur les coûts (que l'on tienne compte ou pas des coûts des interventions), ne diffèrent pas entre les trois groupes.

L'étude de Thompson et coll. ne montre pas non plus de différence de coûts médicaux directs entre avant et après une stratégie de prise en charge multidisciplinaire (Thompson et coll., 2011). Cette prise en charge n'est pas précisément décrite, mais elle implique une composante de thérapie comportementale. Le design de cette étude est très différent du précédent. Il s'agit d'une étude réalisée sur 4 ans à partir de données de coûts issues d'une base de données médico-administrative dans le Minnesota aux États-Unis. Elle a pour objectifs de comparer 87 patients atteints à des patients non atteints de SFM (rapport de 1:1) de même âge et de même sexe, et d'analyser l'évolution des dépenses 2 ans avant et 2 ans après la mise en place du programme multidisciplinaire. Les résultats montrent que les coûts médicaux directs sur 4 ans sont significativement plus élevés chez les patients atteints que chez les patients non atteints de SFM (15 759 USD *vs* 7 774 USD) mais qu'il n'y a pas de différence significative de dépenses dans les 2 années qui précèdent

(9 853 $\pm$ 8 969 USD) comparées aux 2 années qui suivent l'intervention (12 448 $\pm$ 13 488 USD), la différence (IC 95 %) étant égale à 2 595 USD (-68 – +5 502).

Les résultats sont plus nuancés dans l'étude de Lind et coll. (2010). Effectuée dans l'État de Washington (États-Unis) à partir d'une base de données assurantielle, elle mesure les dépenses de santé de patients atteints de SFM sur une année en comparant ceux ayant recours à une prise en charge « complémentaire et alternative » à ceux ayant recours à une prise en charge « usuelle » (dont la teneur n'est pas décrite). Les patients ayant bénéficié de la prise en charge « complémentaire et alternative » en ont bénéficié au moins une fois dans l'année. Les fournisseurs de ces soins sont des chiropracteurs, kinésithérapeutes, acupuncteurs, naturopathes. Les 3 722 patients analysés sont appariés à 1 786 témoins (rapport de 2:1) sur le sexe, la classe d'âge, les dépenses de santé dans l'année qui précède, et l'index de poids de la maladie (construit à l'aide de l'index *Resource Utilization Band* (RUB) qui est calculé par un logiciel de Johns Hopkins (Reid et coll., 2002)). Une analyse de régression linéaire multiple, où la variable dépendante est l'ensemble des coûts médicaux directs, montre qu'il y a une interaction significative entre les bénéficiaires de la prise en charge « complémentaire et alternative » et l'index de poids de la maladie (Lind et coll., 2010). Chez les patients ayant un index faible ou modéré, les patients bénéficiaires d'une prise en charge « complémentaire et alternative » ont des dépenses de santé significativement plus élevées (392 USD de plus) que celles des patients sans prise en charge « complémentaire et alternative ». Cependant, chez les patients ayant un index élevé, les patients bénéficiaires d'une prise en charge « complémentaire et alternative » ont des dépenses de santé significativement moins élevées que les non bénéficiaires (5 849 USD vs 7 973 USD). En supprimant le terme d'interaction, c'est-à-dire en considérant le fait d'être bénéficiaire ou non d'une prise en charge « complémentaire et alternative » indépendamment du poids de la maladie, les résultats confirment que les bénéficiaires du programme ont significativement moins de dépenses que les non bénéficiaires.

Les résultats de ces trois études sont divergents. Pour l'une, ils sont favorables à une prise en charge multidisciplinaire qui mobilise des professionnels de santé non médicaux. Pour les deux autres, ils ne permettent pas de répondre en faveur de la baisse des dépenses de soins engendrées par ces prises en charge.

Coûts évalués en fonction des professionnels de santé responsables de la prise en charge

Deux études ont analysé s'il y avait des différences dans les consommations de soins des patients atteints de SFM en fonction des professionnels de santé (rhumatologues, neurologues, psychiatres, infirmiers praticiens...) qui les prennent en charge (Kroese et coll., 2011 ; McNett et coll., 2011). Elles sont réalisées dans des conditions très différentes. Celle de Kroese et coll. est une étude randomisée effectuée aux Pays-Bas sur une période de 9 mois (Kroese et coll., 2011). Elle a pour objectif d'examiner les coûts médicaux directs et indirects (emploi de personnel aidant à domicile, temps passé des amis ou de la famille) engendrés par une prise en charge diagnostique et de suivi par un rhumatologue, comparés à ceux d'une prise en charge par un infirmier praticien (*nurse practitioner*). La satisfaction des patients est également mesurée grâce au QUOTE (*Quality of Care Through the Patient's Eyes*). Au total 97 patients ont été inclus dans le groupe pris en charge par un infirmier et 96 dans le groupe pris en charge par un rhumatologue. Les résultats montrent que les coûts médicaux directs sont significativement moindres dans le groupe suivi par un infirmier praticien (1 298 EUR) que dans le groupe suivi par un rhumatologue (1 644 EUR), avec un différentiel de -346 EUR (IC 95 % -746 EUR à -2) ; ils montrent également, bien que de manière non statistiquement significative, un différentiel de coûts du point de vue sociétal (-1 440 EUR, IC 95 % -3 721 à 577). De plus, les patients pris en charge par un infirmier sont significativement plus satisfaits.

L'étude de McNett et coll. mesure dans le cadre d'une étude observationnelle s'il y a des différences de coûts de prise en charge des patients atteints de SFM en fonction des spécialistes qui les prennent en charge (McNett et coll., 2011). C'est une étude réalisée dans vingt cabinets de médecine de ville aux États-Unis, également répartis entre généralistes (n = 8,90 patients), et autres spécialistes (6 rhumatologues, 69 patients ; 3 neurologues, 19 patients ; 3 psychiatres, 25 patients). La période d'étude est de 3 mois. Tous les patients inclus ont un diagnostic de SFM posé dans les 3 mois qui précèdent par un rhumatologue ou un spécialiste de la douleur. Les patients ne diffèrent pas en termes d'âge, de sexe ni de statut d'emploi entre les groupes. Les auteurs montrent qu'au total il n'y a pas de différences de coûts médicaux directs en fonction des prises en charge par différents spécialistes, ni de coûts non médicaux directs (assistance aux activités de la vie quotidienne).

Au total, la prise en charge de patients atteints de SFM par un infirmier plutôt qu'un médecin semble moins coûteuse, tandis qu'il n'y a pas de différentiel de coûts de prise en charge en fonction des médecins. Cette prise en charge par un infirmier est possible aux Pays-Bas grâce aux *nurses*

practitioners. Elle est envisageable en France depuis l'été 2018. En effet, le décret n° 2018-629 ainsi que deux arrêtés du 18 juillet 2018 fixent les compétences de l'infirmier de pratique avancée (IPA) (statut créé par l'article 119 de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, devenu l'article L. 4301-1 du Code de la santé publique) dont celle de « conduire toute activité d'orientation, d'éducation, de prévention ou de dépistage qu'il juge nécessaire ».

En résumé, sur la base des résultats discordants de ces cinq études de comparaison de coûts en fonction des types de prises en charge, il n'est pas démontré que la mise en œuvre d'une prise en charge alternative à la prise en charge usuelle (sans qu'elle soit clairement définie dans les études rapportées) s'accompagne d'économies de santé. Il faut toutefois être prudent quant à la transposabilité des résultats de ce type d'études, qui touche à l'organisation des soins et au financement des professionnels de santé qui peuvent varier d'un pays à l'autre.

Analyses coût-efficacité et coût-utilité

Rappels méthodologiques sur l'analyse coût-efficacité

Il est utile de rappeler quelques points méthodologiques importants de l'analyse coût-efficacité (ACE) avant de présenter les résultats des principales ACE qui traitent de la prise en charge du SFM (Drummond et coll., 2005). Dans l'ACE, le coût différentiel d'un nouveau programme de santé (par exemple un nouveau médicament) par rapport à un programme de santé de référence (par exemple un médicament déjà sur le marché) est rapporté à l'amélioration différentielle de la santé qui en résulte, mesurée par un indicateur d'efficacité physique (par exemple un score de douleur pour les médicaments qui nous intéressent). Les résultats sont exprimés en coûts supplémentaires par unité d'efficacité gagnée, et on parle de ratios coût (C) efficacité (E) incrémental ou RCEI avec $RCEI = \Delta C / \Delta E$. Quand une ACE est mise en œuvre, il est important d'indiquer sa perspective, à savoir celle du payeur/système de santé ou celle de la collectivité, et son horizon temporel, à savoir à court, moyen ou long terme. Le choix de l'horizon temporel, outre l'importance qu'il a sur la mesure des coûts et la nécessité d'une actualisation éventuelle, n'est pas sans lien avec le choix de l'indicateur d'efficacité, par exemple un score de douleur ou des années de vie gagnées, dont la pertinence dépend de ce que l'on souhaite mesurer. Par ailleurs, les résultats obtenus sont par nature incertains étant données les conditions dans lesquelles sont réalisées les ACE, c'est-à-dire soit à partir d'un jeu de données

d'efficacité et de coûts issues d'un essai clinique, soit à partir de modèles de décision alimentés par des données de la littérature. Il existe des méthodes statistiques de choix pour prendre en compte cette incertitude sur les résultats d'efficacité et de coûts à travers des analyses de sensibilité notamment stochastiques (techniques de *bootstrap* par exemple). Ces méthodes sont indispensables à mettre en œuvre pour utiliser l'ACE à des fins d'allocation de ressources.

Reste à définir un seuil de disposition à payer (DAP). Qu'on se place du point de vue du payeur ou d'un point de vue collectif, il s'agit de savoir combien le payeur ou la collectivité sont prêts à dépenser en plus pour gagner un point d'efficacité supplémentaire. Car en effet, après une analyse de sensibilité bien menée, il est rare que dans 100 % des cas les résultats de l'ACE concluent au fait que le programme de santé évalué soit plus efficace et moins coûteux que le programme de référence. Le plus souvent, la probabilité est grande que le nouveau programme soit plus efficace mais également plus coûteux. Auquel cas le décideur est contraint, dans un contexte de ressources contingentées, de raisonner en termes de coûts d'opportunité. Dans un tel contexte, si 100 euros sont alloués au gain d'un point d'efficacité supplémentaire grâce à la mise en œuvre d'un nouveau programme de santé, c'est 100 euros de moins qui seront alloués au gain d'un point d'efficacité supplémentaire obtenu grâce à la mise en œuvre d'un programme de santé concurrent, voire soustraits à un programme déjà en vigueur. Toutefois, le seuil de DAP n'est pas simple à établir, et il n'est surtout pas univoque mais pourtant la DAP est indispensable à considérer pour rendre compte des résultats d'ACE. On voit bien qu'elle dépend des contextes de décision, des préférences collectives qui peuvent varier d'un pays à l'autre, du fait de politiques de santé, de modes d'organisation et de financement de soins différents. Là encore, des outils d'analyse, sous la forme par exemple de courbes d'acceptabilité, permettent d'informer les décideurs sur les probabilités qu'un nouveau programme de santé soit coût-efficace en fonction de DAP variées.

Enfin, l'analyse coût-utilité (ACU) est un type particulier d'ACE. Le coût différentiel d'un programme de santé est rapporté à l'amélioration différentielle de la santé qui en résulte mesurée par l'indicateur QALY (*Quality-adjusted life years*). Le QALY se calcule en multipliant des années de vie passées dans un état de santé donné par un coefficient allant de 0 à 1, appelé utilité, qui rend compte de la qualité de vie attribuée à cet état de santé. Les résultats de l'ACU sont exprimés en coûts supplémentaires par QALY gagné ($\Delta C/\Delta QALY$). Les mêmes contraintes qui s'appliquent à l'ACE bien menée s'appliquent à l'ACU. Dans le cas où les ACU sont mises en œuvre dans le cadre d'un essai clinique, les utilités sont en général mesurées grâce à

l'EuroQol 5 dimensions (EQ5D). L'EQ5D est une échelle pré-scorée d'état de santé multi-attributs, validée dans de nombreux pays d'Europe, qui permet de mesurer l'utilité qu'un patient accorde à son état de santé à un instant t . L'ACU est fréquemment mise en œuvre et utilisée comme outil d'aide à la décision publique, par exemple en Grande-Bretagne, où une valeur seuil comprise entre 20 000 et 50 000 GBP par QALY gagné est utilisée (sans fondement explicite) pour recommander la mise sur le marché d'un nouveau médicament ou un nouveau dispositif de santé. Cette question de la valeur seuil est très débattue dans la littérature économique. Ce type d'analyse économique est particulièrement adapté dans le cadre du SFM où la qualité de vie des personnes est impactée.

Les analyses coût-efficacité et coût-utilité des traitements médicamenteux

Parmi les travaux d'ACE identifiés dans la littérature sur le SFM, un seul réalisé au Mexique respecte la plupart des critères de qualité énoncés précédemment (Arreola Ornelas et coll., 2012). Son objectif est d'identifier quels sont les traitements les plus coût-efficaces du SFM en comparant les RCEI de la prégabaline 450 mg, de la duloxétine 120 mg et de la gabapentine 900 mg en prenant l'amitriptyline 50 mg comme traitement de référence. L'analyse est basée sur une modélisation de Markov. Le taux de patients ayant une réduction de la douleur supérieure à 50 % avec l'échelle visuelle analogique et le taux de patients ayant une réduction du score FIQ égale ou supérieure à 30 % à 1, 3, 5 et 10 ans sont les indicateurs d'efficacité retenus. Les données d'efficacité sont recueillies à partir de données issues d'essais cliniques randomisés publiés dans la littérature internationale. Seuls les coûts médicaux directs exprimés en pesos mexicains (MXN) 2010 sont pris en compte, collectés dans les bases de données de l'assurance maladie mexicaine. Un taux d'actualisation de 5 % est retenu. Le point de vue du payeur est choisi. On ne dispose toutefois pas de détails sur l'analyse des coûts. Précisons également que l'étude est financée par, et que l'auteur correspondant est un employé de, l'industriel qui commercialise la prégabaline. Les résultats montrent que les traitements par prégabaline, duloxétine et gabapentine sont plus efficaces que l'amitriptyline mais qu'ils sont aussi plus coûteux avec des RCEI de 53 399 MXN (4 107 USD), 164 101 MXN (12 623 USD) et 96 965 MXN (7 458 USD) respectivement, pour qu'un patient améliore sa douleur de plus de 50 %, et de 73 669 MXN (5 666 USD), 148 006 MXN (11 385 USD) et 110 730 MXN (8 517 USD) respectivement, pour qu'un patient améliore son score FIQ de 30 % ou plus à un an. Dans l'analyse de sensibilité probabiliste effectuée, les auteurs montrent, par

exemple, que si le payeur est disposé à dépenser 50 000 MXN (soit 3 846 USD) pour qu'un patient améliore sa douleur de plus de 50 % à un an, alors la prégabaline a 80 % de chance d'être coût-efficace par rapport au traitement par amitriptyline. De la même façon, si le payeur est disposé à dépenser 75 000 MXN (5 770 USD) pour qu'un patient améliore son score FIQ de 30 % ou plus à 1 an, alors la prégabaline a 70 % de chance d'être coût-efficace par rapport au traitement par amitriptyline. Les seuils de DAP pour lesquels les deux traitements ont la même chance d'être coût-efficaces ne sont pas communiqués. On ne dispose pas d'analyse de sensibilité pour les autres traitements évalués.

Parmi les deux ACU recensées, une seule réalisée du point de vue du payeur aux États-Unis respecte la plupart des critères de qualité énoncés précédemment, mais il faut noter que cette étude est financée par l'industriel qui commercialise la duloxétine (Beard et coll., 2011). Son objectif est de comparer les RCEI de la duloxétine 60 mg utilisée en première, seconde, troisième jusqu'en sixième ligne de traitement par rapport à une séquence de base, établie à partir de recommandations américaines de bonne pratique, impliquant d'autres médicaments pouvant être utilisés dans les SFM : amitriptyline 75 mg, milnacipran 200 mg, prégabaline 450 mg, tramadol 300 mg et pramipexole 4,5 mg. Elle est basée sur une modélisation de Markov. L'horizon temporel est fixé à 2 ans. Les données d'efficacité sont recueillies à partir de données issues d'essais cliniques randomisés publiés dans la littérature internationale. Seuls les coûts médicaux directs sont pris en compte dans l'analyse à la base, les coûts indirects (pertes de productivité) sont pris en compte dans l'analyse de sensibilité, sans détails sur les sources de données ni sur le choix d'un taux d'actualisation. Les résultats, exprimés en USD 2009, montrent que la duloxétine utilisée en première ligne de traitement est plus efficace mais plus coûteuse que la séquence de base proposée comme référence avec un RCEI de 47 560 USD supplémentaires par QALY gagné. Elle est aussi plus efficace et plus coûteuse quand elle est utilisée après l'amitriptyline 75 mg comparé à la séquence de base avec un RCEI de 16 565 USD supplémentaires par QALY gagné. Dans l'analyse de sensibilité probabilistique, les auteurs montrent que pour une DAP de 50 000 USD par QALY gagné, la probabilité que la duloxétine soit coût-efficace quand elle est utilisée en première ligne est de 40 %, et de 60 % quand elle est utilisée en deuxième ligne. L'intérêt de cette étude est aussi de comparer les différentes stratégies de traitement utilisant la duloxétine : elle montre par exemple qu'utilisée en première intention, la duloxétine est plus coûteuse mais également plus efficace qu'utilisée en deuxième intention avec un RCEI de 122 727 USD par QALY gagné.

Sur la base de ces deux études, il paraît difficile de conclure sur le caractère plus coût-efficace d'un traitement médicamenteux par rapport à l'autre. Il est à noter que ces deux études sont financées par l'industrie pharmaceutique, ce qui incite à la vigilance quant à l'interprétation de leurs résultats. Toutefois, elles sont de bonne qualité méthodologique et rendent des résultats coût-efficacité l'une pour l'utilisation de la prégabaline, l'autre pour l'utilisation de duloxétine en termes probabilistes, en fonction de DAP des décideurs, et cela empêche donc, à raison, toute conclusion univoque.

Les analyses coût-utilité des traitements non médicamenteux

Nous avons sélectionné trois ACU de traitements non médicamenteux (Gusi et Tomas-Carus, 2008 ; Luciano et coll., 2013 ; Luciano et coll., 2014), toutes réalisées en Espagne dans le cadre d'essais cliniques randomisés. Leur qualité méthodologique méritait qu'elles soient retenues.

Deux d'entre elles s'intéressent à la thérapie comportementale (Luciano et coll., 2013 ; Luciano et coll., 2014). La première, réalisée du point de vue sociétal et du point de vue du payeur sur une période de 6 mois, a pour objectifs d'établir quelles sont les prises en charge les plus coût-efficaces du SFM en comparant les RCEI d'une prise en charge par thérapie comportementale de groupe, à ceux d'une prise en charge par traitement médicamenteux (combinaison de prégabaline 300 à 600 mg par jour et de duloxétine 60 à 120 mg, si besoin) et d'une prise en charge usuelle par des médecins généralistes, associant traitement médicamenteux et exercice physique, à la discrétion du médecin (Luciano et coll., 2014). Les utilités sont mesurées grâce à l'EQ5D. Les coûts médicaux directs et les coûts indirects pris en compte sont basés sur des données déclaratives, ce qui aurait pu être préjudiciable à la qualité de l'étude sans l'analyse de sensibilité effectuée. Les résultats sont exprimés en euros 2011. Plusieurs analyses de sensibilité sont réalisées en utilisant des analyses en intention de traiter et per-protocole. Une analyse de sensibilité probabilistique est aussi mise en œuvre. Au total 168 patients atteints de SFM sont inclus, également répartis dans les trois groupes. Les résultats montrent le caractère dominant de la prise en charge par thérapie comportementale par rapport aux deux autres prises en charge : il n'y a pas de différence d'efficacité entre les groupes en termes de QALY gagnés à l'issue des 6 mois, par contre la thérapie comportementale est significativement moins coûteuse (1 847 EUR) que la prise en charge par traitement médicamenteux (3 664 EUR) et que la prise en charge usuelle (3 124 EUR). Toutes les analyses de sensibilité confirment la dominance de la thérapie comportementale aussi bien quand l'analyse est menée du point de vue sociétal que du point de vue du système de santé.

La seconde, également publiée par Luciano et coll., s'intéressant à la thérapie comportementale est un essai clinique randomisé réalisé dans des conditions similaires, mais cette fois-ci sur une période de 12 mois (Luciano et coll., 2013). Il a pour objectifs de comparer une prise en charge psycho-éducative (cinq séances d'éducation thérapeutique couplées à quatre séances d'apprentissage du contrôle de la douleur) en complément de la prise en charge usuelle à la prise en charge usuelle seule (essentiellement pharmacologique en fonction de la symptomatologie individuelle, accompagnée ou non de recommandations d'exercices physiques aérobiques). Les collectes d'utilités et de coûts sont réalisées dans les mêmes conditions. Les résultats sont exprimés en euros 2008. Une analyse de sensibilité probabiliste est également mise en œuvre. Au total 216 patients atteints de SFM sont inclus, également répartis dans les deux groupes. Les résultats montrent que quelle que soit la perspective adoptée, sociétale ou du système de santé, l'intervention psycho-éducative associée à la prise en charge usuelle est dominante par rapport à la prise en charge usuelle mise en œuvre isolément, avec des différentiels de coûts respectifs de -197 EUR (IC 95 %, -785 à 395) et -215 EUR (IC 95 %, -615 à 287) pour un différentiel de QALY égal à 0,12 (0,06 à 0,19). La dominance est confirmée par l'analyse de sensibilité.

Enfin, l'étude de Gusi et coll. analyse les RCEI d'une prise en charge par kinésithérapie dans l'eau chaude (SPA) à raison de trois séances d'1 h par semaine pendant 8 mois en complément de la prise en charge usuelle par rapport à une prise en charge usuelle (prise en charge dans un hôpital ou une clinique et soutien social associatif) (Gusi et Tomas-Carus, 2008). Les utilités sont mesurées à 3 mois et 8 mois par l'EQ5D. Les coûts médicaux directs et indirects sont collectés sans détail sur la collecte des données. Les résultats sont exprimés en euros 2005. Des analyses de sensibilité déterministe et probabiliste sont réalisées. Seulement 17 patientes sont incluses dans le groupe intervention et 16 dans le groupe contrôle. Les résultats montrent des RCEI égaux à 3 947 EUR et 7 878 EUR par QALY gagné en se plaçant respectivement du point de vue du système de santé et du point de vue sociétal. Les auteurs concluent au fait que l'intervention a 95 % de chances d'être coût-efficace au seuil de 14 200 EUR par QALY gagné en se plaçant du point de vue du système de santé, et au seuil de 28 300 EUR/QALY gagné en se plaçant du point de vue sociétal.

En résumé, il semble que les alternatives aux traitements médicamenteux soient prometteuses sur le plan de leurs résultats coût-efficacité pour ce qui concerne les thérapies comportementales et psycho-éducatives. Dans les deux études analysées, ces approches thérapeutiques sont dominantes. Les résultats sont favorables pour les thérapies impliquant l'exercice en eau

chaude : les auteurs rapportent des probabilités élevées d'obtenir des ratios coût-efficacité incrémentaux faibles.

Conclusion

À l'issue de l'analyse des études qui s'intéressent au poids économique du SFM, à la comparaison des coûts en fonction de modalités de prises en charge médicamenteuses ou par des professionnels de santé non médicaux, au coût-efficacité de ces prises en charge, on retient trois faits marquants. Le premier est le fait qu'aucune de ces études n'est réalisée en France, et très peu le sont en Europe. Le deuxième est que si la preuve est faite du poids économique du SFM, l'hétérogénéité des résultats n'autorise pas à trancher en faveur de telle ou telle modalité de prise en charge médicamenteuse. Le troisième concerne le caractère prometteur sur le plan de leurs résultats coût-efficacité des alternatives aux traitements médicamenteux (thérapies comportementales et psycho-éducatives) qui sont maintenant recommandés.

Toutefois, bien que toutes les études retenues soient de bonne qualité méthodologique, elles ne sont pas sans limite. Dans la plupart de ces travaux, le point de vue adopté est celui du payeur, en l'occurrence de l'assureur, et l'horizon temporel est court. En effet, ces travaux sont fréquemment réalisés dans le cadre d'études observationnelles rétrospectives réalisées à partir de bases de données médico-administratives très souvent américaines, sans rarement dépasser un an, ou sont nichés dans des essais contrôlés randomisés de courte durée. Ceci limite leur portée à moyen/long terme. Seuls trois ACU, bien menées, basées sur de la modélisation en se plaçant du point de vue sociétal, ont été retrouvées. De plus, les coûts directs non médicaux, c'est-à-dire ceux liés à la prise en charge des conséquences du SFM sur la vie quotidienne du patient et de son entourage, ne sont pas pris en compte dans les études disponibles (à l'exception de deux études qui ne donnent aucun détail sur les modalités de collecte de l'information). Ces coûts directs non médicaux représentent pourtant un poste de dépenses potentiellement important, non pris en charge par l'assurance maladie et/ou les mutuelles, et donc un reste à charge pour les patients qu'il paraîtrait utile d'apprécier.

Ajoutons, sans doute parce qu'il est compliqué de le mettre en œuvre, qu'aucune analyse économique ne s'est intéressée au retard de diagnostic et à une prise en charge inadaptée qui sont fréquemment rapportés par les patients. L'errance médicale est estimée coûteuse pour l'individu et la collectivité (multiplication des consultations, redondance des examens complémentaires, prescriptions inappropriées, hospitalisations évitables). Par

ailleurs, et ceci n'est pas propre à la prise en charge des patients atteints de SFM, ni propre à la France, l'accès aux soins est potentiellement difficile du fait de disparités de l'offre de soins sur les territoires. Cette question mérite d'être étudiée. Enfin l'accessibilité financière reste un problème en France. Certains traitements non pharmacologiques ne sont pas remboursés par l'assurance maladie, entraînant des restes à charge élevés pour le patient qui peuvent représenter un frein pour sa prise en charge. Enfin, à notre connaissance, aucune analyse économique n'a été réalisée chez les enfants et adolescents diagnostiqués comme étant atteints d'un SFM. Des études de qualité restent à mener pour répondre à l'ensemble de ces questions.

RÉFÉRENCES

- Annemans L, Wessely S, Spaepen E, *et al.* Health economic consequences related to the diagnosis of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 895-902.
- Arreola Ornelas H, Rosado Buzzo A, Garcia L, *et al.* Cost-effectiveness analysis of pharmacologic treatment of fibromyalgia in Mexico. *Reumatol Clin* 2012 ; 8 : 120-7.
- Beard SM, Roskell N, Le TK, *et al.* Cost effectiveness of duloxetine in the treatment of fibromyalgia in the United States. *J Med Econ* 2011 ; 14 : 463-76.
- Berger A, Dukes E, Martin S, *et al.* Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pract* 2007 ; 61 : 1498-508.
- Berger A, Sadosky A, Dukes EM, *et al.* Patterns of healthcare utilization and cost in patients with newly diagnosed fibromyalgia. *Am J Manag Care* 2010 ; 16 : S126-S37.
- Burke JP, Sanchez RJ, Joshi AV, *et al.* Health care costs in patients with fibromyalgia on pregabalin vs. duloxetine. *Pain Pract* 2012 ; 12 : 14-22.
- Chandran A, Schaefer C, Ryan K, *et al.* The comparative economic burden of mild, moderate, and severe fibromyalgia: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey of working-age U.S. adults. *J Manag Care Pharm* 2012 ; 18 : 415-26.
- Drummond M, Sculpher M, K C, *et al.*, eds. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford University Press, 2005 : 400 p.
- Ellis JJ, Sadosky AB, Ten Eyck LL, *et al.* Impact of potential pregabalin or duloxetine drug-drug interactions on health care costs and utilization among Medicare members with fibromyalgia. *Clinico econ Outcomes Res* 2014 ; 6 : 389-99.
- Gore M, Tai KS, Chandran A, *et al.* Clinical comorbidities, treatment patterns, and healthcare costs among patients with fibromyalgia newly prescribed pregabalin or duloxetine in usual care. *J Med Econ* 2012 ; 15 : 19-31.

- Gusi N, Tomas-Carus P. Cost-utility of an 8-month aquatic training for women with fibromyalgia : a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2008 ; 10 : R24.
- Harnett J, Margolis J, Cao Z, *et al.* Real-world evaluation of health-care resource utilization and costs in employees with fibromyalgia treated with pregabalin or duloxetine. *Pain Pract* 2011 ; 11 : 217-29.
- Haviland MG, Banta JE, Przekop P. Hospitalisation charges for fibromyalgia in the United States, 1999-2007. *Clin Exp Rheumatol* 2012 ; 30 : S129-S35.
- Hughes G, Martinez C, Myon E, *et al.* The impact of a diagnosis of fibromyalgia on health care resource use by primary care patients in the UK: an observational study based on clinical practice. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 177-83.
- Johnston SS, Udall M, Cappelleri JC, *et al.* Potential drug-drug and drug-condition interactions among fibromyalgia patients initiating pregabalin or duloxetine: prevalence and health care expenditure impact. *Pain Med* 2014 ; 15 : 1282-93.
- Kleinman NL, Sanchez RJ, Lynch WD, *et al.* Health outcomes and costs among employees with fibromyalgia treated with pregabalin vs. standard of care. *Pain Pract* 2011 ; 11 : 540-51.
- Kroese ME, Severens JL, Schulpen GJ, *et al.* Specialized rheumatology nurse substitutes for rheumatologists in the diagnostic process of fibromyalgia: a cost-consequence analysis and a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2011 ; 38 : 1413-22.
- Lachaine J, Beauchemin C, Landry PA. Clinical and economic characteristics of patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain* 2010 ; 26 : 284-90.
- Lind BK, Lafferty WE, Tyree PT, Diehr PK. Comparison of health care expenditures among insured users and nonusers of complementary and alternative medicine in Washington State: a cost minimization analysis. *J Altern Complement Med* 2010 ; 16 : 411-7.
- Luciano JV, Aguado J, Serrano-Blanco A, *et al.* Dimensionality, reliability, and validity of the revised fibromyalgia impact questionnaire in two Spanish samples. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013 ; 65 : 1682-9.
- Luciano JV, D'Amico F, Cerda-Lafont M, *et al.* Cost-utility of cognitive behavioral therapy versus U.S. Food and Drug Administration recommended drugs and usual care in the treatment of patients with fibromyalgia: an economic evaluation alongside a 6-month randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2014 ; 16 : 451.
- Luciano JV, Forero CG, Cerda-Lafont M, *et al.* Functional status, quality of life, and costs associated with fibromyalgia subgroups: a latent profile analysis. *Clin J Pain* 2016 ; 32 : 829-40.
- Margolis JM, Masters ET, Cappelleri JC, *et al.* Evaluating increased resource use in fibromyalgia using electronic health records. *Clinicoecon Outcomes Res* 2016 ; 8 : 675-83.
- Marlow NM, Simpson KN, Vaughn IA, *et al.* Healthcare costs and medication adherence among patients with fibromyalgia: combination medication vs. duloxetine, milnacipran, venlafaxine, and pregabalin initiators. *Pain Pract* 2018 ; 18 : 154-69.

McNett M, Goldenberg D, Schaefer C, *et al.* Treatment patterns among physician specialties in the management of fibromyalgia: results of a cross-sectional study in the United States. *Curr Med Res Opin* 2011 ; 27 : 673-83.

Reid R, Roos N, MacWilliam L, *et al.* Assessing population health care need using a claims-based ACG morbidity measure: a validation analysis in the Province of Manitoba. *Health Serv Res* 2002 ; 37 : 1345-64.

Sicras-Mainar A, Rejas J, Navarro R, *et al.* Treating patients with fibromyalgia in primary care settings under routine medical practice: a claim database cost and burden of illness study. *Arthritis Res Ther* 2009 ; 11 : R54.

Soual H. Les dépenses de santé depuis 1950. *Études & Résultats* : DREES, 2017 : 6.

Sun P, Peng X, Sun S, *et al.* Direct medical costs and medication compliance among fibromyalgia patients: duloxetine initiators vs. pregabalin initiators. *Pain Pract* 2014 ; 14 : 22-31.

Thompson JM, Luedtke CA, Oh TH, *et al.* Direct medical costs in patients with fibromyalgia cost of illness and impact of a brief multidisciplinary treatment program. *Am J Phys Med Rehabil* 2011 ; 90 : 40-6.

van Eijk-Hustings Y, Kroese M, Creemers A, *et al.* Resource utilisation and direct costs in patients with recently diagnosed fibromyalgia who are offered one of three different interventions in a randomised pragmatic trial. *Clin Rheumatol* 2016 ; 35 : 1307-15.

Wagner JS, Chandran A, DiBonaventura M, Cappelleri JC. The costs associated with sleep symptoms among patients with fibromyalgia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2013 ; 13 : 131-9.

White LA, Birnbaum HG, Kaltenboeck A, *et al.* Employees with fibromyalgia: medical comorbidity, healthcare costs, and work loss. *J Occup Environ Med* 2008 ; 50 : 13-24.

Winkelmann A, Perrot S, Schaefer C, *et al.* Impact of fibromyalgia severity on health economic costs: results from a European cross-sectional study. *Appl Health Econ Health Policy* 2011 ; 9 : 125-36.

Zhao Y, Chen SY, Wu N, *et al.* Medication adherence and healthcare costs among fibromyalgia patients treated with duloxetine. *Pain Pract* 2011a ; 11 : 381-91.

Zhao Y, Sun P, Watson P, *et al.* Comparison of medication adherence and healthcare costs between duloxetine and pregabalin initiators among patients with fibromyalgia. *Pain Pract* 2011b ; 11 : 204-16.

Zhao Y, Sun P, Bernauer M. Comparing common reasons for inpatient and outpatient visits between commercially-insured duloxetine or pregabalin initiators with fibromyalgia. *J Pain Res* 2012 ; 5 : 443-51.