

Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse III Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Discipline ou spécialité :

Santé Publique

Présentée et soutenue par :

Adeline Gallini

le : 28 novembre 2011

Titre :

Influence de la sélection des médicaments
des centres hospitaliers universitaires
sur les prescriptions ambulatoires

Ecole doctorale :

Biologie, Santé, Biotechnologies (BSB)

Unité de recherche :

UMR 1027 INSERM - Université Paul Sabatier "Epidémiologie et analyses en santé publique"

Directeur(s) de Thèse :

Pr Florence TABOULET

Pr Marie-Claude SAUX

Rapporteurs :

Pr Lise ROCHAIX

Pr Claude LE PEN

Membre(s) du jury :

Pr Sandrine ANDRIEU

Pr Claude LE PEN

Pr Jean-Louis MONTASTRUC

Dr Denis RAYNAUD

Pr Lise ROCHAIX

Pr Marie-Claude SAUX et Pr Florence TABOULET

Remerciements à notre jury de thèse,

A Madame le Professeur Lise Rochaix

Avec beaucoup de gentillesse, vous avez accepté de juger ce travail. Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à cette thèse et la pertinence de vos analyses sur ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Claude Le Pen

Je suis très honorée et vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Vos commentaires vont enrichir mes réflexions présentes et futures. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Madame le Professeur Sandrine Andrieu

Lors de ces quatre années de thèse au sein de l'UMR 1027, vous avez témoigné de l'intérêt pour mes travaux de recherche et m'avez apporté vos conseils, notamment dans ma recherche de post-doc. C'est au sein de votre unité accueillante que s'est développé mon goût pour la recherche. Votre dynamisme, votre compétence et votre enthousiasme font mon admiration. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc

Par votre expérience dans le domaine de la pharmacovigilance et de la pharmaco-épidémiologie, votre attachement à l'enseignement et à une amélioration des connaissances sur le médicament, vous m'accordez un très grand honneur en acceptant de juger mon travail de thèse. J'espère que ce manuscrit sera à la hauteur de vos exigences. Je vous témoigne ici de la sincère gratitude pour les savoirs acquis lors des stages effectués dans votre service.

A Monsieur le Docteur Denis Raynaud

Tu m'as accompagnée quasiment tout au long de ce travail de thèse. La finesse de tes réflexions et ta compétence ont largement contribué à améliorer ce travail. A travers toi, je souhaite aussi remercier la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques pour l'intérêt porté à ce travail et pour avoir permis sa réalisation dans les meilleures conditions. Je te témoigne ici de ma sincère gratitude.

A Madame le Professeur Marie-Claude Saux

Je vous remercie d'avoir accepté de co-diriger ce travail de thèse et de siéger à ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Florence Taboulet

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de diriger ce travail de thèse, vous m'avez aiguillée tout au long de ce projet et votre disponibilité a été sans limites. Votre enthousiasme pour toute recherche, votre attention et la mise en œuvre de vos connaissances et savoir-faire au service de vos étudiants font ma chance. Je ne saurais comment vous démontrer toute ma reconnaissance...Veuillez ici trouver le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

Remerciements

Je tiens aussi à remercier tout particulièrement :

Renaud Legal

Pour toute ton aide, ton soutien, tes compétences économétriques, les longues heures passées à interpréter les modèles et à s'interroger... Pour ta sympathie et ta disponibilité.

Céline Moty-Monnereau

Pour avoir « défendu » ce projet, pour l'intérêt que tu y as témoigné, pour tes conseils nombreux.

Anne-Cambon Thomsen

Pour votre accueil si généreux dans l'équipe 4, pour avoir à cœur de transmettre votre amour de la recherche et vos connaissances. Votre compétence de chercheuse et votre humanité forcent mon respect.

Blandine Juillard-Condat

Pour tes précieux conseils, pour la mise à disposition de données.

Marie-Claude Durand

Pour m'avoir fait bénéficier à plusieurs reprises de votre expérience et de vos précieux conseils.

Aux 21 pharmaciens hospitaliers ayant accepté de répondre à l'enquête concernant la sélection des médicaments dans les CHU.

Robert Bourrel

Pour m'avoir accueillie et aiguillée dans le monde complexe des bases de données de l'assurance maladie, pour m'avoir mise sur la piste de ce sujet de recherche si passionnant.

Alexandra !

Ainsi que toutes les personnes croisées au cours de ces cinq années d'internat, qui se sont révélées passionnantes. Merci pour votre accueil et pour avoir enrichi mes réflexions !

Au sein du service de pharmacologie clinique, du service d'épidémiologie, de la Comédims du CHU de Toulouse, à la direction régionale du service médical de l'assurance maladie de Midi-Pyrénées, au BDSRAM à la DREES, au sein de l'UMR 1027 et notamment de l'équipe 4.

A mes parents,

A tous ceux qui m'ont soutenu et me soutiennent

Table des matières

Introduction.....	15
I. Revue de la littérature	21
I.1 Etudes microscopiques	21
I.1.1 Etudes s'intéressant à l'influence des spécialistes hospitaliers sur les comportements.....	21
I.1.1.1 Etudes quantitatives : estimation de la part des prescriptions initiées par des spécialistes (influence directe)	22
I.1.1.2. Etudes qualitatives : le spécialiste hospitalier comme influence indirecte.....	23
I.1.2. Etudes microscopiques s'intéressant aux changements induits par l'hospitalisation	24
I.1.2.1. Etudes s'intéressant à la fréquence des modifications (toutes classes)	25
I.1.2.1.1. L'hôpital comme inducteur de changements fréquents	25
I.1.2.1.2. La question de la prolongation en ville de ces modifications	25
I.1.2.2. Etudes s'intéressant à des pratiques spécifiques.....	26
I.1.2.2.1. L'hôpital comme inducteur de traitements inappropriés	26
I.1.2.2.1.1. Les antiulcéreux.....	26
I.1.2.2.1.2. Les anxiolytiques / hypnotiques.....	28
I.1.2.2.2. L'hôpital comme promoteur de bonnes pratiques	29
I.2. Etudes macroscopiques.....	31
II. Etude de la sélection des médicaments par les CHU français.....	33
II.1. Champ de l'étude	35
II.1.1. Les classes pharmacologiques enquêtées	35
II.1.2. Les CHU	39
II.1.3. Comparaison des marchés CHU et ambulatoires	40
II.2. Etude des livrets et des prix d'achat des CHU pour neuf classes pharmacologiques	41
II.2.1. Etude de la sélection : variabilité des choix des CHU	41
II.2.2. Etude des prix	51
II.2.2.1. Méthodes.....	51
II.2.2.1.1. Mesure de la variabilité inter-CHU	51
II.2.2.1.2. Mesure de la qualité d'achat des CHU.....	51
II.2.2.2. Résultats	52
II.2.2.2.1. Quelques constatations sur les prix au CHU.....	52

II.2.2.2.1.1. Par rapport au prix ville.....	52
II.2.2.2.1.2. Par rapport à la quantité de principe actif	52
II.2.2.2.2. Variations entre CHU.....	57
II.2.2.3. Discussion de l'étude portant sur les prix.....	58
II.2.3. Conclusion sur l'enquête menée auprès des CHU	60
III. Analyse de l'influence s'exerçant entre hôpital et ville	63
III.1. Etude régionale : Tendances entre consommations hospitalières et ambulatoires	64
III.1.1. Matériels et méthodes	64
III.1.2. Résultats.....	65
III.1.2.1. Classes à visée hospitalière.....	65
III.1.2.1.1. Sétrons.....	65
III.1.2.1.2. Héparines de bas poids moléculaire	65
III.1.2.1.3. Erythropoïétines	65
III.1.2.2. Classes à visée ambulatoire	70
III.1.2.2.1. Inhibiteurs de la pompe à protons.....	70
III.1.2.2.2. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	70
III.1.2.2.3. Antagonistes de l'angiotensine 2.....	70
III.1.2.2.4. Statines	71
III.1.2.2.5. Alpha-bloquants	71
III.2. Etude nationale : Relations entre consommations hospitalières et ambulatoires 79	
III.2.1. Etude nationale s'intéressant à l'influence des consommations de médicaments à l'hôpital sur les quantités consommées en ville.....	79
III.2.1.1. Matériels et méthodes.....	79
III.2.1.1.1. Champ de l'étude.....	79
III.2.1.1.2. Mesures des consommations de médicaments à l'hôpital et en ville	79
III.2.1.1.2.1. Définitions	79
III.2.1.1.3. Sources de données	81
III.2.1.1.4. Analyse	82
III.2.1.1.4.1 Modélisation retenue.....	82
III.2.1.1.4.2. Estimation de trois modèles distincts.....	89
III.2.1.1.4.3. Variables explicatives et effets attendus	89
III.2.1.2. Résultats.....	91
III.2.1.2.1. Analyse univariée : des premiers signes d'une diffusion de l'hôpital vers la ville.....	91
III.2.1.2.2. Résultats de l'approche modélisée	92
III.2.1.2.2.1 Instrumentation des quantités achetées à l'hôpital (étape 1)	92

III.2.1.2.2.2. Résultats des modèles de diffusion de l'hôpital vers la ville (étape 2).....	92
III.2.1.3. Discussion à propos de notre étude nationale.....	97
III.2.1.3.1. Principaux résultats	97
III.2.1.3.2. Limites de l'étude.....	98
III.2.1.3.2.1 Choix de modélisation	98
III.2.1.3.2.2. Biais de temporalité.....	99
III.2.2. Manuscrit de l'article soumis pour publication	100
IV. Discussion.....	113
IV.1. Résumé des résultats principaux de la thèse	113
IV.2. Forces et faiblesses du travail	115
IV.2.1. Forces.....	115
IV.2.2. Faiblesses	116
IV.2.2.1. Transposabilité.....	116
IV.2.2.1.1. A d'autres établissements	116
IV.2.2.1.2. A d'autres classes	117
IV.2.2.1.3. Dans le temps.....	117
IV.2.2.1.3.1. Evolution des modes d'achat des CHU	117
IV.2.2.1.3.2. Evolution des marchés pharmaceutiques.....	118
IV.2.2.2. L'équivalence thérapeutique contestable	119
IV.2.2.3. L'absence de prise en compte de tous les facteurs de confusion potentiels.....	120
IV.2.2.3.1. L'influence de l'hôpital au sein des autres influences s'exerçant sur les généralistes : synthèse de la littérature.....	120
IV.2.2.3.2. Facteurs à prendre en compte	123
IV.3. Implications.....	124
IV.4. Pistes à envisager	126
IV.4.1. Des ajustements sur la base du système actuel.....	126
IV.4.1.1. Supprimer les formulaires hospitaliers.....	126
IV.4.1.2. Créer des formulaires hospitaliers régionaux	126
IV.4.1.3. Sensibiliser les acteurs.....	126
IV.4.1.4. Prendre en compte le contexte ambulatoire à l'hôpital.....	127
IV.4.2. Des mesures économiques pour éviter de payer au prix fort les stratégies des firmes.....	128
IV.4.3 Des mesures de santé publique pour favoriser le bon usage des médicaments.....	129
IV.4.3.1. Restreindre l'accès au marché aux médicaments inutiles	129
IV.4.3.1.1. Au niveau de l'autorisation de mise sur le marché	129
IV.4.3.1.2. Au niveau de l'accès au remboursement.....	130
IV.4.3.1.3. Pour diminuer le nombre total de spécialités.....	130

IV.4.3.2. Mettre en place des pratiques coordonnées entre hôpital et ville.....	131
Conclusion.....	134
Références bibliographiques.....	136
Publications en rapport	149
Articles publiés	149
Articles soumis	149
Communications orales	224
Communications affichées	251
Annexes.....	251

Abréviations

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ALD : affection de longue durée

AMM : autorisation de mise sur le marché

AP-HM : assistance publique – hôpitaux de Marseille

AP-HP : assistance publique – hôpitaux de Paris

ARA2 (ou sartan) : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

ASMR : amélioration du service médical rendu

ATC : anatomique thérapeutique et chimique (classification OMS)

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

CA : chiffre d'affaires

CHU : centre hospitalier universitaire

CIP : club inter-pharmaceutique

CME : Commission médicale d'établissement

CMP : code des marchés publics

CMU : couverture maladie universelle

CNAMTS : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

DCI : dénomination commune internationale

DDJ (ou DDD defined daily dose) : dose définie journalière

DMCO : double moindres carrés ordinaires

DREES : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (ministères chargés de la santé, des solidarités et des comptes publics)

EPO : érythropoïétine

FMC : formation médicale continue

GHS : groupe homogène de séjour

HAS : Haute Autorité de santé

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HT : hors taxes

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IGAS : Inspection générale des affaires sociales

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

IPP : inhibiteur de la pompe à protons

IQ : intervalle interquartiles

IRS ou ISRS : inhibiteur (sélectif) de la recapture de la sérotonine

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONDAM : objectif national des dépenses d'assurance maladie

Meah : mission nationale d'expertise et d'audit hospitaliers

MCO : médecine-chirurgie-obstétrique (T2A)

MCO : moindres carrés ordinaires

MG : médecin généraliste

PA : principe actif

PHDV : prescription hospitalière délivrée en ville

PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information

PSY : psychiatrie (T2A)

R² : coefficient de détermination

RAS : rien à signaler

SAE : statistique annuelle des établissements

Sd : écart-type

SMR : service médical rendu

SNIIRAM : système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie

SSR : soins de suite et de réadaptation (T2A)

T2A : tarification à l'activité

TTC : toutes taxes comprises

TVA : taxe sur la valeur ajoutée

UCD : unité commune de dispensation

UI : unité internationale

Introduction

Le marché du médicament remboursable en France représente 36 milliards d'euros en 2009 (Cour des Comptes, 2011), dont 75 % sont pris en charge par les organismes de sécurité sociale. Si le taux de progression de ces dépenses en ambulatoire décélère au cours de ces dernières années, le niveau et la structure de cette dépense restent très en-dessus de ce qui est observé chez nos voisins européens. Chaque Français consomme 40 % de doses de médicaments de plus que ses voisins allemands, espagnols, italiens et britanniques, pour un montant moyen supérieur de 90 % (Cour des Comptes, 2011). Ces écarts ne sont pas uniquement dus à une consommation plus élevée en termes de volume, mais aussi à une prescription plus fréquente des produits nouveaux et chers dans notre pays. Ainsi, le rapport de la Cour des comptes de 2011 (Cour des Comptes, 2011) précise que la dépense de tranquillisants en France est huit fois supérieure à celle de l'Allemagne, que celles d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et de statines sont de l'ordre de 50 % supérieures à celles des pays voisins (Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni) et que la consommation (en valeur) de la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des sartans est huit fois supérieure à celle du Royaume-Uni ; ces niveaux de dépenses plus élevés n'étant pas associés à un meilleur état de santé et ne pouvant être expliqués par des prix

supérieurs en France. Ces données suggèrent que des économies substantielles pourraient être obtenues en mieux maîtrisant les dépenses pharmaceutiques dans notre pays.

Depuis 20 ans, les multiples mesures de régulation des dépenses de médicaments en ville (Sermet et al., 2010) ont contenu la croissance des dépenses, mais n'ont pu réduire les écarts avec les autres pays européens. A ce propos, le constat dressé par la Cour des Comptes dans son rapport sur la sécurité sociale en 2011 est sévère.

En termes de régulation économique, les modalités de fixation des prix ou de baisses de prix, de diminution des taux de remboursement apparaissent floues et parfois à l'avantage des industriels ; les déremboursements pouvant quant à eux se révéler inefficaces de par des reports de prescription vers d'autres alternatives remboursables (Pichetti et al., 2011; Gür Ali et Topaler, 2010). La mise en place des franchises sur les boîtes de médicaments a quant à elle limité l'accès aux médicaments pour les personnes en mauvaise santé et aux faibles ressources (Kambia-Chopin et Perronnin, 2010). Seule la politique de développement des génériques, qui repose essentiellement sur les pharmaciens d'officine, a été menée avec continuité ; mais la pénétration de ces médicaments dans le marché français reste insuffisante (14 % en volume, 11 % en valeur en 2009).

En ce qui concerne la maîtrise médicalisée des dépenses, les actions portant sur la prescription des médecins sont peu évaluées et semblent n'avoir porté que peu de fruits à ce jour. En 2002 et 2006, en échange de revalorisations des tarifs de la consultation, les syndicats de médecins généralistes se sont engagés à prescrire d'avantage de génériques. Les accords de bon usage (Acbus) signés entre l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) et les syndicats de médecins n'ont pas fait l'objet d'évaluation rigoureuse. Les tendances de prescriptions ne sont pas en faveur de résultats conséquents en termes d'amélioration des pratiques. En 2009, la mise en place de contrats d'amélioration des pratiques individuelles (CAPI) permet aux médecins volontaires de contracter individuellement avec l'assurance maladie et d'être rémunérés en échange de l'atteinte de certains objectifs de santé publique (actes de prévention, prescription dans le répertoire des génériques etc.). En juillet 2011, la nouvelle convention médecins-assurance maladie élargit le système de rémunération à la performance à l'ensemble des médecins conventionnés. Ces derniers pourront recevoir une prime allant jusqu'à 9120 € par an en cas d'atteinte d'objectifs de santé publique. Les indicateurs concernant la prescription médicamenteuse portent sur la limitation de certains traitements (antibiotiques, vasodilatateurs, benzodiazépines), la prescription dans le répertoire des génériques (antibiotiques, IPP, statines, antihypertenseurs, antidépresseurs) et la prescription privilégiée de certains médicaments (IEC par rapport aux sartans et aspirine par rapport au clopidogrel).

L'hôpital, quant à lui, se caractérise par une croissance très importante des dépenses pharmaceutiques (+ 8 % entre 2008 et 2007 (Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, 2009)), qui représentent environ 20 % du marché français (Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, 2009; Thao-Khamsing et Juillard-Condât, 2010). Ce secteur fait l'objet d'une faible régulation économique (liberté des prix des médicaments inclus dans les groupes homogènes de séjour) ou médicalisée. Globalement, seuls les tarifs et le respect des conditions de prescription des médicaments onéreux facturés en sus des groupes homogènes de séjour sont régulés, en échange de la levée de la contrainte budgétaire qui pesait sur l'accès à ces médicaments innovants. Depuis 2004, la loi relative à l'assurance maladie permet l'encadrement des dépenses hospitalières pesant dans l'objectif national des dépenses d'assurance maladie (ONDAM) de ville par un dispositif d'accords-cadres. Ces accords visent les prescriptions hospitalières délivrées en ville (prescriptions de consultation, de sortie d'hospitalisation ou réalisées dans les services d'accueil des urgences) qui sont à l'origine d'une dépense en très forte croissance (+ 37 % entre 2001 et 2004 (CNAMTS, 2006), + 120 % entre 2002 et 2009 (Cour des Comptes, 2011)). Le premier accord-cadre relatif au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé a été conclu en janvier 2006. Malgré l'absence d'évaluation de ce dispositif (Gallini et Taboulet, 2010), ce système a été généralisé dans la loi de financement de la sécurité sociale pour 2010 et dans le décret du 22 avril 2011 (Rioujas, 2010).

Un nouveau champ de régulation semblait donc s'ouvrir en 2004 avec la prise en compte de l'influence de l'hôpital sur les dépenses ambulatoires. En 2006, la première mesure visant l'interface de deux systèmes habituellement considérés comme étanches dans l'élaboration des politiques pharmaceutiques a été élaborée. Il semble toutefois possible d'aller plus loin en ce sens, en s'intéressant à l'influence qu'exerce l'hôpital sur le marché officinal, en dehors du poids direct des prescriptions hospitalières délivrées en ville.

Le principal indice qu'un phénomène de diffusion existe, réside dans l'existence de médicaments « gratuits » ou « quasi-gratuits » à l'hôpital ; phénomène rendu possible par la liberté des prix dans ce secteur¹. Ainsi, afin d'obtenir que leur médicament soit inscrit au livret thérapeutique de l'établissement², certaines firmes pharmaceutiques réalisent de gros efforts financiers puisque les prix des médicaments proposés à l'hôpital sont généralement très inférieurs à ceux fixés en ville,

¹ Cette pratique est aussi retrouvée dans quatre autres pays européens selon les données de l'étude PHIS (Pharmaceutical Health Information System) (Vogel et al., 2010). <http://phis.goeg.at>

² Liste limitative de médicaments disponibles au sein de chaque établissement. Cette liste, établie par chaque Commission médicale d'établissement (CME), est le résultat de la recherche du meilleur compromis entre efficacité, sécurité et coût du traitement. Pour les classes concurrentielles, habituellement un seul ou un petit nombre de médicaments sont sélectionnés parmi l'ensemble des spécialités agréées à l'usage des collectivités disponibles sur le marché. Ces médicaments choisis correspondaient pour chaque établissement aux offres économiquement les plus avantageuses, puisque le prix des médicaments est libre à l'hôpital.

voire gratuits, pour certaines classes pharmacologiques très concurrentielles. Considérant l'industrie pharmaceutique comme un acteur économique rationnel, ces concessions ne peuvent se faire que dans l'espoir d'un retour sur les ventes de ces mêmes médicaments en ville. Les industriels visent en cas de référencement hospitalier une modification des parts de marché ambulatoires des classes pharmacologiques où il existe des médicaments équivalents en faveur de leur produit. *A contrario*, une telle stratégie n'a que peu de sens pour les médicaments en situation de monopole où l'on ne peut augmenter indéfiniment le niveau de consommation d'un produit en ville car celui-ci dépend essentiellement de la prévalence de la maladie traitée et de l'intérêt du médicament dans cette pathologie³ ; par opposition aux classes concurrentielles, où l'objectif est de gagner des parts de marché.

Cette possible stratégie de diffusion de l'hôpital vers la ville est largement reconnue par les experts du domaine. Par exemple, un spécialiste écrivait en 2009 (Pesty, 2010).

A noter que les « gratuits » à l'hôpital, souvent des traitements à prendre au long cours, représentent un surcoût considérable pour la ville, puisque cet échantillonnage profite uniquement aux laboratoires qui le pratiquent.

Ce constat est aussi établi dans le rapport de la Cour des comptes en 2011 (Cour des Comptes, 2011).

De plus, les laboratoires disposent de la possibilité de faire des soumissions à prix très bas à l'hôpital pour stimuler ultérieurement des ventes très rentables en ville grâce à l'effet d'apprentissage des jeunes prescripteurs, aux ordonnances de sortie délivrées à la fin des séjours et aux primo-prescriptions dans la prise en charge de maladies chroniques à renouveler en ville.

Toutefois, qu'en est-il réellement ?

Si un faisceau d'indices existe, aucune étude empirique n'a encore été publiée sur la question en France.

Notre travail de thèse a pour objectif principal de vérifier l'existence et de quantifier l'influence des choix hospitaliers de médicaments vers le circuit ambulatoire. L'influence regroupe toutes les modifications quantitatives et qualitatives des prescriptions des médecins généralistes induites directement ou indirectement par le milieu hospitalier (prescriptions hospitalières, contacts avec les spécialistes hospitaliers, hospitalisations...). Elle diffère du poids des prescriptions

³ Toutefois, la promotion auprès des médecins peut viser à améliorer la perception de l'intérêt du médicament et une nouvelle stratégie marketing de *disease mongering* (façonnage de maladies) ou de *médicamentation* est apparue récemment (Mbongue et al., 2005). Elle consiste à médicaliser les problèmes de santé jusqu'alors anodins ou à élargir les critères de définition des maladies en vue de créer ou d'élargir des marchés.

Introduction

hospitalières délivrées en ville et est plus large que les simples renouvellements de ces prescriptions initiales hospitalières.

Quantifier le poids de l'influence de l'hôpital dans les dépenses de ville permettrait de justifier potentiellement de nouveaux modes de régulation intégrant les deux secteurs.

Dans un premier chapitre, nous proposons une revue des données disponibles dans la littérature scientifique. Un deuxième chapitre détaille les résultats d'une étude préliminaire qui nous apparaissait comme indispensable à mener devant l'absence d'informations disponibles. Il s'agissait de décrire la sélection des médicaments dans les centres hospitaliers et notamment de vérifier que les établissements effectuaient souvent des choix différents. Le troisième chapitre de la thèse présente les résultats de deux études qui visaient à tester notre hypothèse de travail quant à l'existence d'une diffusion des choix hospitaliers vers la ville. Enfin, nos résultats et leurs implications sont discutés dans un quatrième chapitre.

I. • Revue de la littérature

Ce premier chapitre présente l'état de la littérature s'intéressant à l'influence de l'hôpital sur les comportements de prescription des médecins généralistes et/ou sur les consommations pharmaceutiques ambulatoires. Ce travail s'appuie essentiellement sur la littérature étrangère et présente deux types d'études : des études microscopiques qui portent sur les comportements de prescription des médecins et/ou sur les traitements de patients et des études macroscopiques qui cherchent à établir des corrélations entre consommations hospitalières et ambulatoires.

I.1 Etudes microscopiques

Ces études permettent d'explorer deux mécanismes de l'influence de l'hôpital : tout d'abord, l'influence des spécialistes y exerçant, puis l'influence de l'hospitalisation en tant que telle. Ces deux facettes ne sont pas aisément différenciables. Nous avons toutefois choisi de présenter les études retrouvées dans la littérature en fonction du mécanisme étudié en priorité, même si toutes combinent l'influence de ces deux processus.

I.1.1 Etudes s'intéressant à l'influence des spécialistes hospitaliers sur les comportements

I.1.1.1 Etudes quantitatives : estimation de la part des prescriptions initiées par des spécialistes (influence directe)

Les études microscopiques nous renseignent sur la proportion de médicaments prescrits par un généraliste qui ont été initiés par un spécialiste. Dans la grande majorité des études concernées, les spécialistes exerçaient à l'hôpital.

Un article de 1992 concernant les patients pris en charge par le système d'assurance maladie publique irlandais rapportait un taux de 35 % (Fahey et Sinclair, 1993). Une autre étude irlandaise auprès de 92 généralistes rapportait un taux similaire pour les patients concernés par l'assurance publique (38 %), mais seulement 8 % des prescriptions des patients bénéficiant d'une assurance privée étaient d'origine hospitalière (Feely et al., 1999).

Plusieurs études espagnoles, réalisées dans différentes provinces, sont disponibles. L'incidence des nouvelles initiations hospitalières était de 32 % dans une étude de 1995 (Franzi Sisó et al., 1997). Deux autres articles retrouvaient des taux de 55 % (Seguí Díaz et al., 1998) et 48 % (Ruiz De Velasco Artaza et al., 2002). Un dernier travail espagnol décrivait des taux différents selon le modèle d'organisation des soins primaires allant de 31 % à 55 % (Pereiró et al., 1995).

Quelques études s'intéressaient à l'initiation de classes thérapeutiques spécifiques. Ainsi, une étude néerlandaise rapportait un taux de 68 % pour des traitements cardiovasculaires (de Vries et al., 1996). Dans les zones urbaines australiennes, des taux inférieurs étaient retrouvés pour les classes à visée cardiovasculaire : 19 % pour les IEC et sartans, 20 % pour les statines. Ce taux était toutefois de 85 % pour les IPP, qui n'étaient remboursés que si une endoscopie était réalisée (Robertson et al., 2003). Dans le comté de Funnen au Danemark, 40 % des traitements hypolipémiantes étaient initiés à l'hôpital pour la période 1993-1998 (Larsen et al., 2001).

Globalement, il apparaît qu'une large part des traitements « pris en charge » par les médecins généralistes soient initiés ou induits par les médecins hospitaliers ; cette part variant selon les aires thérapeutiques et les systèmes de soins. Un ordre de grandeur de 50 % est souvent retrouvé, en accord avec l'estimation d'IMS faite pour notre pays et citée dans le rapport de l'IGAS sur l'information des médecins généralistes (Inspection générale des affaires sociales, 2007) :

Les médecins de ville hésitent à modifier les prescriptions initialisées à l'hôpital. La prescription hospitalière a donc un impact beaucoup plus important que son seul montant. Selon IMS, jusqu'à la moitié des prescriptions des généralistes peut être déterminée par la prescription hospitalière. La promotion de l'industrie pharmaceutique trouve donc dans l'hôpital un outil de démultiplication de son action.

Ce chiffre apparaît très élevé et pose la question de la part des initiations par les spécialistes libéraux, spécificité française. Concernant les variations selon les classes médicamenteuses, nous pouvons remarquer que la hiérarchie dans les classes varie aussi selon les articles. Ceci laisse penser que le rôle du contexte pèse certainement plus lourdement. Ainsi, le très fort pourcentage d'initiation hospitalière des IPP en Australie s'expliquait par les modalités de remboursement de ces médicaments dans ce pays à l'époque de l'étude.

Cette part très importante de l'induction par les spécialistes de la prescription des généralistes semble être peu connue par les médecins eux-mêmes. Ainsi, aux Pays-Bas, lorsque les auteurs (de Vries et al., 1996) ont rapporté leurs résultats sur la prescription des médicaments cardiovasculaires aux médecins qui avaient participé, les généralistes sous-estimaient le pourcentage de prescriptions induites. Les spécialistes, quant à eux, étaient surpris et quelque peu inquiets car ils avaient le sentiment de prescrire un médicament pour un patient, qu'ils ne revoient jamais, alors que le patient continuait ce traitement pour le reste de sa vie.

Bien que nous n'ayons pas restreint géographiquement la recherche des études s'intéressant à ce phénomène, nous n'avons retrouvé que des études européennes. En particulier, la littérature irlandaise et espagnole est abondante car les généralistes doivent endosser la responsabilité financière de leurs prescriptions, mais aussi de celles initiées par les spécialistes (qui sont souvent plus coûteuses). Ainsi, ces études poursuivaient le plus souvent un objectif économique : démontrer aux tutelles le poids pesant sur les généralistes et leur incapacité à maîtriser des prescriptions dont ils ne sont pas l'instigateur. D'autant plus que les prescriptions hospitalières ne sont peu ou pas régulées, ce qui était à l'origine d'un sentiment d'injustice pour les généralistes espagnols (Prados-Torres et al., 2009). Cependant, interrogés sur ce point, les généralistes se déclaraient généralement en accord avec les prescriptions des spécialistes hospitaliers (87 % dans l'étude irlandaise (Fahey et Sinclair, 1993), 67 % dans l'étude espagnole concernant les prescriptions d'un seul hôpital universitaire (Fernández Liz et al., 2004), près de 90 % dans une autre étude hispanique (Ruiz De Velasco Artaza et al., 2002)). Ainsi, les mêmes médicaments auraient été potentiellement aussi prescrits par les médecins généralistes.

I.1.1.2. Etudes qualitatives : le spécialiste hospitalier comme influence indirecte

Au-delà de cette influence directe documentée par ces quelques études étrangères, l'influence sur les prescriptions des généralistes peut aussi s'exercer de manière indirecte, c'est-à-dire en dehors de l'initiation ou de la modification du traitement d'un patient donné. En effet, les médecins généralistes reconnaissent dans des études qualitatives qu'ils s'inspirent pour d'autres de leurs patients des prescriptions des spécialistes pour des patients similaires (Robertson et al., 2003;

Prosser et al., 2003; McGettigan et al., 2001; Armstrong et al., 1996). Nous n'avons pas retrouvé d'étude permettant de quantifier ce phénomène, parfois dénommé « apprentissage par démonstration ». Il pourrait être maximal pour les aires thérapeutiques où les généralistes demandent un avis spécialisé avec une fréquence moyenne, et notamment pour l'adoption de nouveaux médicaments (Strickland-Hodge et Jepson, 1982, 1988). D'autre part, les médecins hospitaliers informent les généralistes sur les médicaments, notamment les nouveaux produits (McGettigan et al., 2001; Prosser et al., 2003), par le biais de séances de formation médicale continue, de consultations informelles (Keating et al., 1998; Kuo et al., 1998), ou de résultats de travaux de recherche sous la forme d'articles, de communications à des congrès médicaux, etc. L'influence des leaders d'opinion est attestée dans les études qualitatives (Mason, 2008; Robertson et al., 2003) et a été mise à profit dans quelques études évaluant leur potentiel pour modifier les pratiques des médecins généralistes (Doumit et al., 2007; Flodgren et al., 2011; Meffert, 2009). De plus, le recrutement de « key opinion leaders » représente une facette importante de la stratégie marketing des firmes pharmaceutiques, qui cherchent à associer le plus tôt possible dans le développement d'un médicament des experts qui pourront éventuellement promouvoir leur produit. Ce phénomène est particulièrement documenté dans un rapport analysant le rôle des « notables de la ménopause » dans l'information diffusée sur le traitement hormonal substitutif en France (Sallès, 2004). Enfin, l'hôpital, et notamment le centre hospitalier universitaire (CHU), est le lieu de formation des jeunes médecins. Les habitudes de prescription prises dans ces services hospitaliers se poursuivront sans doute pour une grande partie dans leur exercice futur de médecin généraliste (Tichelaar et al., 2010).

I.1.2. Etudes microscopiques s'intéressant aux changements induits par l'hospitalisation

Le passage à l'hôpital est associé à des modifications des traitements ambulatoires des patients (Bijl et al., 1998; Cochrane et al., 1992a; Himmel et al., 2004). Ces changements peuvent être de différentes natures (Himmel et al., 2004) : arrêt, remplacement par un autre principe actif, remplacement par un principe actif équivalent (par exemple : un *me-too*), remplacement par une autre marque du même principe actif (par exemple : passage du générique à la spécialité de référence ou inversement), changement de dosage, initiation d'un nouveau médicament. Le traitement de sortie reflète ces changements qui pourront être prolongés en ambulatoire.

Ces modifications sont la conséquence de deux processus bien distincts.

Le premier est basé sur des considérations cliniques. Ainsi à l'occasion d'un diagnostic, d'un examen complémentaire ou d'une surveillance, un traitement nécessaire peut être instauré ou un

médicament inadapté, arrêté ou remplacé. L'hypothèse sous-jacente étant que les moyens disponibles à l'hôpital et la spécialisation des médecins permettent une *meilleure* prise en charge.

Le second est lié à l'existence des livrets thérapeutiques hospitaliers. Ainsi, le traitement initial du patient risque d'être modifié de façon « plus ou moins automatique » afin d'être adapté aux médicaments disponibles dans l'établissement. Si ces modifications sont sans répercussions sur l'état clinique du patient (médicaments équivalents, adaptation des dosages), elles peuvent toutefois être sources de certaines conséquences négatives si ces changements sont prolongés dans l'ordonnance de sortie. Tout d'abord, elles peuvent engendrer une certaine confusion dans l'esprit du patient, et il existe un risque non négligeable que celui-ci puisse prendre de façon concomitante deux médicaments équivalents. Ensuite, une certaine défiance vis-à-vis de son médecin traitant ou du praticien hospitalier peut aussi apparaître dans les cas où les patients verraient dans ces changements des contradictions entre les deux professionnels.

I.1.2.1. Etudes s'intéressant à la fréquence des modifications (toutes classes)

I.1.2.1.1. L'hôpital comme inducteur de changements fréquents

Les études disponibles ne permettent pas de discriminer l'origine de la modification, mais elles nous renseignent sur leur fréquence globale qui semble très élevée. Ainsi, dans une étude allemande auprès de 2400 patients hospitalisés dans un hôpital de grande taille, seuls 2 % n'avaient subi aucun changement de leur traitement ambulatoire (Grimmsmann et al., 2007). En particulier, les auteurs ont noté une augmentation significative des traitements par pantoprazole après l'hospitalisation, une tendance similaire en faveur des statines protégées par un brevet (atorvastatine et fluvastatine) et un remplacement fréquent des vieux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en faveur du rofécoxib. Cependant, il n'était pas précisé dans l'article si les médicaments concernés par ces augmentations trois mois après l'hospitalisation étaient ceux inscrits au livret de l'établissement concerné ou encore ceux préférentiellement consommés au sein de l'hôpital.

I.1.2.1.2. La question de la prolongation en ville de ces modifications

Toutefois, les modifications apportées par l'hospitalisation sont remaniées avec une grande fréquence par les généralistes à la sortie d'hospitalisation. Ainsi, une autre étude allemande (Müller-Bühl et al., 2009) s'est intéressée aux différences entre la prescription de sortie de l'hôpital et la prescription suivante réalisée par le médecin traitant. Des différences étaient retrouvées fréquemment (pour 61 % des patients) : retrait d'un médicament (28 %), remplacement par le traitement pris avant l'hospitalisation (26 %), ajout d'un médicament (13 %), changement de la marque de principe actif (9 %), modification du dosage (4 %). Dans une autre

étude allemande (Adl et al., 2001), les auteurs retrouvent sept semaines après l'hospitalisation qu'environ deux tiers des prescriptions de sortie ont été modifiées en ambulatoire. La modification principale consistait dans l'ajout d'un nouveau médicament.

Cette question de la continuité du traitement médicamenteux à la sortie d'une hospitalisation a été particulièrement étudiée chez les personnes âgées. Nous ne détaillerons pas deux travaux britanniques (Cochrane et al., 1992b, Burns et al., 1992) car la prise médicamenteuse était évaluée 8 à 14 jours après la sortie d'hospitalisation, le plus souvent avant que le patient n'ait revu son médecin traitant. Ces études mettaient en évidence avec une fréquence élevée des manques de continuité dans le traitement sur un ou plusieurs aspects. Des auteurs allemands (Harder et al., 2005) se sont intéressés à une cohorte de 350 patients âgés de 75 ans en moyenne. Trois mois après la sortie d'une hospitalisation de courte durée, 56 % des médicaments étaient identiques à ceux prescrits à la sortie, 20 % étaient arrêtés, 13 % avaient été remplacés par leur générique et 11 % par une autre molécule de la même classe médicamenteuse. En Israël, Mansur et al. ont suivi pendant un mois 198 sujets âgés de 81 ans en moyenne et sortis d'un séjour dans un service d'hospitalisation de courte durée en gériatrie (Mansur et al., 2008). Sur les 1251 médicaments prescrits à un mois, 62 % étaient identiques à ceux mentionnés sur l'ordonnance de sortie, 17 % concernaient les mêmes prescriptions mais avaient subi une modification (dosage, molécule différents), 11 % avaient été initiés après la sortie et 10 % avaient été supprimés.

I.1.2.2. Etudes s'intéressant à des pratiques spécifiques

Une étude d'IMS Health sur les données allemandes de 1000 cabinets médicaux se proposait d'explorer l'influence des hôpitaux sur les consommations ambulatoires d'hypolipémiants (Schröder-Bernhardi et Dietlein, 2002). L'hospitalisation était associée à une augmentation de 40 % du nombre de patients traités par un médicament hypolipémiant. Les auteurs mettaient aussi en évidence un changement de traitement lors du passage à l'hôpital (switch de la classe des fibrates pour la classe plus récente des statines).

I.1.2.2.1. L'hôpital comme inducteur de traitements inappropriés

Une hospitalisation peut aussi être associée à l'instauration de traitements non nécessaires qui peuvent être proposés de manière *routinière* dans les services hospitaliers. La question de l'induction hospitalière de la consommation inappropriée de deux classes thérapeutiques, les antiulcéreux et les anxiolytiques-hypnotiques, a été particulièrement étudiée.

I.1.2.2.1.1. Les antiulcéreux

Ces médicaments (antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine anti-H2 ou inhibiteurs de la pompe à protons IPP) sont notamment indiqués dans le traitement des reflux gastro-œsophagiens, des œsophagites érosives et des ulcères gastroduodénaux. Ils sont aussi proposés en prophylaxie de la maladie ulcéreuse chez les patients présentant des facteurs de risque. Plusieurs études sont disponibles dans la littérature évaluant l'usage inapproprié de ces médicaments au cours d'une hospitalisation. Le postulat de départ était que certains services pouvaient surconsommer ces molécules qui sont réputées pour leur faible toxicité (par exemple dans le cadre d'une association systématique aux anti-inflammatoires non stéroïdiens comme gastroprotecteur chez les patients sans autre facteur de risque).

En 2000, Zink et al. se sont intéressés au devenir des patients sortis d'un service de médecine d'un hôpital étatsunien avec une prescription inappropriée d'anti-H2 ou d'IPP (Zink et al., 2005). Ils mettaient en évidence que 60 % des patients prenaient un antiulcéreux à l'hôpital sans indication satisfaisante. Parmi eux, 35 % sortaient avec une prescription à poursuivre en ambulatoire. Trois et six mois plus tard, respectivement 80 et 50 % des patients suivis prenaient toujours de manière inappropriée un médicament antiulcéreux. Une autre étude américaine (Wadibia et al., 1997) suivait 123 patients admis dans un service de soins intensifs d'un hôpital universitaire. En 1995, 72 % d'entre eux étaient traités par anti-H2, dont près de la moitié sans indication documentée. Un an plus tard, 85 % (n = 17) des patients sortis sous anti-H2 sans indication documentée poursuivaient leur traitement (les autres patients ayant arrêté la prise d'anti-H2 dans les trois premiers mois). Pour cette étude réalisée sur une période de deux semaines, les auteurs estimaient le coût de ces traitements inappropriés à 5000 \$ pour l'hôpital et 8600 \$ pour la ville. En extrapolant ces résultats pour une année, les coûts calculés étaient de 132.000 \$ pour l'hôpital et 224.000 \$ pour la ville. En 2002, en Italie, Parente et al. (Parente et al., 2003) ont suivi 177 patients qui recevaient une prophylaxie par antiulcéreux non justifiée au cours de leur hospitalisation dans un CHU. Parmi eux, 56 % sont sortis avec ce traitement. Trois mois après la sortie, 46 % d'entre eux consommaient toujours un antiulcéreux, 30 % avaient arrêté ce traitement sur le conseil de leur médecin généraliste et 24 % étaient perdus de vue. En Italie toujours, Scagliarini recensait environ 40 % de prescription inappropriée d'antiulcéreux dans un hôpital local (Scagliarini et al., 2005). La majorité des patients sortaient avec une prescription d'IPP le plus souvent. Cette étude ne s'intéressait pas au devenir en ville de ces patients, toutefois, et de manière surprenante, les auteurs se voulaient rassurants et concluaient que les prescriptions hospitalières de sortie ne semblaient pas induire de sur-prescription en pratique générale. Krag et al. en revanche ne retrouvaient pas d'influence significative de l'hôpital sur la prescription d'antiulcéreux au Danemark (Krag et al., 2006).

I.1.2.2.1.2. Les anxiolytiques / hypnotiques

Une hospitalisation, événement anxiogène et pouvant être à l'origine de troubles du sommeil, peut parfois être l'occasion d'un premier contact avec les médicaments anxiolytiques et/ou hypnotiques (essentiellement benzodiazépines et apparentés). Leur consommation sur des courtes durées et à une posologie normale ne pose que peu de problèmes. Cependant, leur utilisation au long cours et leur fort potentiel de dépendance imposent la prudence. Plusieurs études évaluent le rôle de l'hôpital comme inducteur de la consommation d'anxiolytiques et/ou hypnotiques chez les patients « naïfs ».

Rivière et al. (Rivière et al., 1987) se sont intéressés à la fin des années 1980 à 39 patients hospitalisés dans le service d'hépatogastro-entérologie du CHU de Bordeaux qui n'avaient jamais eu recours à un hypnotique avant leur admission. Vingt pour cent de ces patients ont demandé un médicament hypnotique et 39 % se sont vus proposer spontanément un tel médicament dans le service. Toutefois, 24 % de ces derniers étaient réticents à accepter cette proposition du fait du potentiel addictogène de ces médicaments. A la sortie de l'hôpital, 2 % des nouveaux utilisateurs se disaient envisager de continuer la prise d'hypnotique.

En 1989, 1277 patients admis dans un hôpital britannique ont été interviewés (Edwards et al., 1991). Le taux d'utilisation des molécules hypnotiques et/ou anxiolytiques variait : 6,4 % à l'entrée, 15,7 % durant l'hospitalisation, 1,6 % à la sortie et 6,1 % quatre à huit semaines après la sortie d'hospitalisation. Environ 5 % des patients qui n'avaient jamais consommé de tels médicaments avant l'hospitalisation prenaient une molécule à distance de l'hospitalisation.

Une étude australienne réalisée en 1995 (Howes et al., 1996) montrait que sur les 1176 patients admis à l'hôpital et ne prenant pas de benzodiazépines au long cours, 24 % recevaient une première prescription lors de leur séjour hospitalier et 5 % quittaient l'établissement avec une prescription de benzodiazépine. Malheureusement, cette étude ne s'intéressait pas à l'utilisation à distance de ces médicaments.

En 2003, au CHU de Besançon, Fagnoni et al. ont observé que 37 % des patients prenaient une molécule hypnotique et/ou anxiolytique avant l'hospitalisation, 52 % pendant et 43 % trois mois après la sortie de l'hôpital, dont 5 % de nouveaux utilisateurs (Fagnoni et al., 2007).

Il est intéressant de noter que malgré les taux d'utilisation très différents entre les études française, britannique et australienne, une induction similaire chez 5 % des patients n'ayant pas d'antécédent récent de prise d'hypnotique/anxiolytique est retrouvée. Néanmoins, les conclusions que tirent les auteurs de ce chiffre du même ordre de grandeur sont très différentes. Pour Fagnoni, l'hôpital semble avoir un impact significatif sur l'utilisation au long cours

d'hypnotique/anxiolytique ; alors que pour Edwards, son étude a échoué à démontrer qu'il existait une influence significative de l'hôpital sur la prescription ambulatoire.

Stuffken et al. ont apporté un nouvel élément permettant d'apprécier la relation qui peut exister entre hospitalisation et consommation d'hypnotique/anxiolytique (Stuffken et al., 2005). Ils ont comparé l'incidence des traitements par benzodiazépines dans deux groupes de patients : un ayant subi une hospitalisation, et l'autre non. Leurs résultats montrent que l'incidence des prescriptions de benzodiazépines est plus élevée dans le groupe de patients hospitalisés, non seulement pendant et après le séjour, mais aussi dans les trois mois précédant l'admission, comparativement aux sujets qui n'ont pas été hospitalisés. Ces données suggèrent que l'initiation d'un traitement par benzodiazépine n'est pas spécifiquement reliée à l'hospitalisation, mais plutôt à une dégradation de l'état de santé qui conduit à une hospitalisation. De plus, les auteurs ne retrouvent pas d'indice en faveur d'une instauration à long terme de l'usage des benzodiazépines dans le groupe des patients hospitalisés.

I.1.2.2.2. L'hôpital comme promoteur de bonnes pratiques

Au contraire, d'autres ont cherché à savoir si l'hôpital permettait d'induire de meilleures pratiques. Cette étude (Scherer et al., 2006), réalisée au CHU de Göttingen en Allemagne en 2003, comparait l'utilisation des médicaments recommandés pour l'insuffisance cardiaque avant, pendant et 14 jours après l'hospitalisation. Malgré le petit nombre de sujets inclus, les auteurs mettaient en évidence une forte augmentation de la prévalence des traitements par IEC, beta-bloquants recommandés, et antagonistes de l'aldostérone après l'hospitalisation, conformément aux guidelines en vigueur.

Un pourcentage élevé de modification des traitements médicamenteux se produit à l'interface hôpital – médecine primaire. Tout d'abord, le niveau de changements effectués au cours d'une hospitalisation est très élevé, puisque seuls 2 % des patients n'avaient subi aucune modification dans une étude allemande (Grimmsmann et al., 2007). Toutefois, aucune donnée n'est disponible dans la littérature pour éclairer la cause de ces modifications : ajustement clinique ou modification automatique due au livret thérapeutique de l'établissement. Une étude néerlandaise (Bijl et al., 1998) précise toutefois, que dans 55 % des cas, le diagnostic des patients adressés à l'hôpital était modifié, suggérant ainsi un poids relativement égal des deux phénomènes. Par ailleurs, des études qualitatives ont montré que les médecins hospitaliers étaient habituellement plus centrés sur la pathologie que les médecins généralistes qui privilégient une approche plus globale du patient (Chauhan et Mason, 2008; Harrold et al., 1999) ; cela pouvant se traduire par une plus grande

propension à prescrire des médicaments à l'hôpital. Cette tendance est retrouvée dans une étude italienne (Parente et al., 2003) où les traitements antiulcéreux prescrits durant une hospitalisation étaient plus fréquemment non nécessaires que ceux initiés au domicile.

A la sortie de l'hôpital, la fréquence des changements par les médecins généralistes variait largement selon les études, en partie du fait des politiques portant sur le médicament (par exemple, fort taux de prescription de génériques en Allemagne). Toutes les classes médicamenteuses n'étaient pas affectées de la même manière. Il semble que la répétition de la prescription hospitalière soit moins questionnée par les généralistes et plus automatique pour les médicaments perçus comme à faible potentiel d'événements indésirables. Ceci est illustré par les taux importants de re prescription des IPP sans indication validée.

Enfin, il faut souligner que de nombreuses études mettent en exergue les problèmes de communication existant entre les médecins généralistes et les hospitaliers (Kripalani et al., 2007; Munday et al., 1997; Karapinar et al., 2010; Corry et al., 2000; Hubert et al., 2009; Harris et al., 2002; Bell et al., 2009). Par exemple, les événements indésirables détectés au cours de l'hospitalisation sont parfois mal communiqués aux généralistes dans les lettres de sortie (Arora et al., 2010; van der Linden et al., 2010; Roy et al., 2005). Cette absence de transmission de l'information conduit à une re prescription des médicaments retirés, dont la fréquence a été évaluée à 27 % dans les six mois suivant la sortie de l'hôpital dans une étude néerlandaise (van der Linden et al., 2010).

I.2. Etudes macroscopiques

Si l'influence des prescriptions hospitalières (poursuivies par le médecin traitant), des modifications de traitement lors d'une hospitalisation ou le poids des collègues hospitaliers sur les comportements de prescription des généralistes sont bien documentés à l'étranger, rares sont les études publiées s'intéressant aux conséquences à l'échelle macroscopique des choix hospitaliers de médicaments sur la consommation pharmaceutique ambulatoire.

Une seule étude quantitative de bonne qualité est disponible. Publiée dans le numéro de Noël 1996 du *British Medical Journal*, elle cherchait à expliquer une consommation particulièrement élevée d'une forme galénique de trinitrine dans un comté britannique (Pryce et al., 1996). Il n'était pas démontré que cette forme, plus onéreuse, présentait un avantage clinique. Les auteurs montraient que cette consommation très importante était due à une partie seulement des généralistes du comté qui exerçaient dans la zone d'attraction du même hôpital, qui était lui-même fort consommateur de cette forme galénique. Ajusté sur quelques variables, la zone d'attraction de cet hôpital expliquait près de 30 % de la variance des prescriptions de cette forme de trinitrine.

Deux études (dont une non publiée) rapportent des tendances similaires entre les consommations hospitalières de certains médicaments et les consommations ambulatoires ou les prescriptions des généralistes dans les alentours de l'établissement en question.

Jones et al. ont étudié les facteurs influençant l'adoption de nouveaux IPP par des généralistes situés autour d'un hôpital de district et d'un hôpital universitaire en Grande-Bretagne (Jones et al., 2001). Les auteurs ne rapportaient aucune analyse statistique mais remarquaient que la prescription de lansoprazole par les généralistes des alentours de l'hôpital universitaire suivait la consommation croissante de ce produit au sein de l'établissement. Au contraire, les médecins exerçant autour de l'hôpital de district prescrivaient peu cette molécule, rarement utilisée dans la structure hospitalière. En France, une thèse de pharmacie (Andlauer, 2006) retrouvait une faible correspondance entre les consommations pharmaceutiques de la région Aquitaine et les choix du CHU de Bordeaux pour les classes des IPP et des statines. Cependant, cette recherche, présentant des données inédites, était essentiellement descriptive et ne faisait appel à aucune analyse statistique. Ce travail n'a pas fait l'objet de publication scientifique.

Enfin, une étude suédoise explorait de façon qualitative une question similaire (Jonsson et Lundborg, 2005). Elle cherchait à identifier les facteurs pouvant expliquer une différence de

L'ordre de deux dans les consommations de trois classes cardiovasculaires entre deux villes voisines et comparables. Quinze acteurs clés étaient interrogés. Le facteur principalement cité était une différence de *tradition thérapeutique* entre les deux villes. Il était difficile pour les acteurs interrogés de fournir une définition précise de la *tradition thérapeutique* mais tous mettaient en avant l'influence de leaders d'opinion et reconnaissaient le rôle important des hôpitaux dans la dissémination de pratiques différentes entre les villes et à l'origine des variations de consommation observées.

Au vu de la littérature, l'ampleur de l'influence de l'hôpital sur les consommations ambulatoires de médicaments apparaît importante. Mais les études concernant la France sont très rares, et l'extrapolation des résultats issus des articles documentant le phénomène est extrêmement délicate. En effet, il apparaît impossible d'étendre à d'autres contextes les observations réalisées dans un pays différent (systèmes de santé différents, organisations variées de l'interface hôpital-ville, existence ou non de spécialistes libéraux), dans une zone géographique restreinte (souvent un seul hôpital qui peut avoir des pratiques particulières), sur une période ancienne et le plus souvent sur une seule ou quelques classes pharmacologiques. Nous disposons toutefois d'un grand nombre d'indices convergents en faveur de l'existence du phénomène de diffusion des choix hospitaliers vers le secteur ambulatoire au niveau microscopique.

Enfin, il faut souligner le très petit nombre d'études macroscopiques disponibles. Ces études permettent pourtant de renseigner les décideurs sur l'ampleur du phénomène au niveau collectif et de répondre à la question suivante : une fois toutes les autres influences prises en compte, que reste-t-il de l'effet de l'hôpital ?

II. Etude de la sélection des médicaments par les CHU français

Ce chapitre présente tout d'abord le champ retenu pour notre thèse (neuf classes pharmacologiques, CHU français), puis les résultats d'une enquête menée auprès des CHU. Nous donnerons un aperçu des médicaments sélectionnés par ces hôpitaux pour les neuf classes enquêtées, puis nous nous intéresserons à leurs prix d'achat. En préalable à notre étude nationale s'intéressant à l'influence des choix des CHU (chapitre III.2), il nous apparaissait indispensable de disposer de données fines permettant de documenter les stratégies hospitalières supposées. Nous cherchions particulièrement à vérifier que tous les CHU ne sélectionnent pas de manière uniforme les mêmes médicaments et que les prix proposés pour ces classes concurrentielles étaient particulièrement offensifs.

Les résultats issus de ces travaux ont été publiés en 2011 dans le *British Journal of Clinical Pharmacology* et présentés sous forme de communications affichées à :

- la 4^{ème} conférence de Pharmacologie, Physiologie et Thérapeutique P2T, Grenoble, Mars 2011),
et
- à la 27^{ème} International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Management (ICPE, Chicago, IL, USA, août 2011).

II.1. Champ de l'étude

Afin de pouvoir proposer une interprétation relativement fine de nos résultats, nous avons restreint notre travail à l'influence sur le marché ambulatoire des choix des centres hospitaliers universitaires (CHU) des médicaments de neuf classes pharmacologiques concurrentielles.

II.1.1. Les classes pharmacologiques enquêtées

Parmi les classes concurrentielles et faisant l'objet d'une large prescription en ambulatoire et/ou à l'hôpital, nous avons retenu les neuf classes suivantes comme potentiellement stratégiques. Bien que toutes soient disponibles dans le circuit hospitalier et officinal, nous pouvons distinguer deux types de classes pharmacologiques en fonction de leur marché principal (qui dépend bien sûr des indications thérapeutiques). Nous étudions donc :

Six classes à visée essentiellement ambulatoire (suivies en italique de leur principale action thérapeutique) :

- les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) – classe ATC⁴ A02BC, *antiulcéreux*,
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) – classe ATC C09AA, *antihypertenseurs*,
- les antagonistes de l'angiotensine II ou sartans (ARA2) – classe ATC C09CA, *antihypertenseurs*,
- les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) – classe ATC C10AA, *hypocholestérolémiants*,
- les alpha-bloquants à visée prostatique (α -bloq) – classe ATC G04CA, *médicaments de l'hypertrophie bénigne de la prostate*,
- les inhibiteurs *sélectifs* de la recapture de la sérotonine (IRS) – classe ATC N06AB, *antidépresseurs*.

Trois classes utilisées principalement en milieu hospitalier :

- les antagonistes 5-HT₃ (sétrons) – classe ATC A04AA, *antiémétiques*,
- les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) – codes ATC B01AB04 à B01AB08 et B01AB10, *anticoagulants*,
- les érythropoïétines (EPO) – classe ATC B03XA, *facteurs de croissance des hématies*.

Une description des différents médicaments commercialisés pour chaque classe, ainsi que leurs indications thérapeutiques, figure aux annexes 1 à 9.

⁴ Classification anatomique, thérapeutique et chimique des médicaments établie par l'Organisation Mondiale de la Santé. http://www.whooc.no/atc_ddd_index

La forte concurrence entre laboratoires pharmaceutiques s'exerce à plusieurs niveaux au sein de chaque classe : entre principes actifs ou entre marques (tableau 1).

Tableau 1. Aperçu de la concurrence régnant au sein des 9 classes

Classe	Principe actif (n)	Principe actif au répertoire ¹ (n)	Marques Princeps (n)	Marques ² (n)
IPP	5	3	8	10
Sétrons	4	2	7	11
HBPM	4	0	4	4
EPO	5	0	5	5
IEC	13	8	19	27
ARA2	7	0	12	12
Statines	5	3	11	14
Alpha-bloquants	4	3	9	12
IRS	6	5	7	12
Total	53	24	82	107

¹ avec au moins un générique commercialisé au 1^{er} janvier 2008

² l'ensemble des marques de génériques pour un même principe actif sont regroupées sous une seule marque.

– *Entre principes actifs*

Au sein de chaque classe, plusieurs principes actifs sont disponibles⁵. A la suite de la mise sur le marché du premier principe actif, les molécules commercialisées par la suite dans la classe ont souvent été qualifiées de *me-too*, c'est-à-dire des principes actifs peu innovants et présentant globalement les mêmes caractéristiques pharmacodynamiques et cliniques que le premier arrivé sur le marché.

– *Entre marques du même principe actif*

Bien avant l'arrivée des médicaments génériques, plusieurs marques du même principe actif pouvaient être commercialisées simultanément par deux laboratoires différents⁶. Ce phénomène est généralement appelé *comarketing* et est largement présent dans les classes ciblées (ex. Nisis[®] et Tareg[®], Josir[®] et Omix[®] etc.).

Enfin, dans le cas où le ou les princeps sont inscrits au répertoire des médicaments génériques⁷ (Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, s. d.), la concurrence est

⁵ Un principe actif est la substance active pharmacologiquement.

⁶ Bien qu'il s'agisse du même principe actif, les pharmaciens d'officine n'ont pas le droit de substituer une marque à l'autre.

⁷ On entend par « ... spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de bioéquivalence appropriées... » (5^{ème} alinéa de l'article L5121-1 du code de la santé publique).

II. Sélection des médicaments

maximale⁸. En effet, jusqu'à une dizaine de concurrents génériques peuvent être présents sur le marché. Ici, la concurrence est explicite.

Ainsi, par exemple, le principe actif lansoprazole appartient à la classe des IPP (qui compte 5 principes actifs différents). Il a été commercialisé bien après l'oméprazole et possède les mêmes indications et propriétés que ce dernier. Il peut donc être considéré comme un *me-too* de l'oméprazole. Le lansoprazole est disponible sous deux marques princeps différentes : Lanzor[®] commercialisé par Sanofi-Aventis et Ogast[®] commercialisé par Takeda (ces deux marques sont en *comarketing*). Depuis l'expiration du brevet concernant le lansoprazole (fin 2007), moins d'une dizaine de marques génériques de lansoprazole sont disponibles sur le marché français.

Au-delà de leur caractère fortement concurrentiel, les classes pharmacologiques choisies figurent aussi parmi les plus vendues en valeur en ambulatoire (tableau 2).

Tableau 2. Classes ATC de niveau 2 les plus vendues en valeur (remboursable + non remboursable) sur le marché officinal en 2008 (Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, 2009)

Rang	Code ATC	Classe ATC de niveau 2	CA 2008 Millions d'€	Evolution % 2008/2007
1	C09	Médicaments agis. sur le syst. rénine-angiotensine	1.459	8.0
2	C10	Hypolipidémiants	1.198	5.8
3	N02	Analgésiques	1.059	-0.2
4	R03	Médec. syndromes obstructifs des voies aériennes	1.024	-0.8
5	B01	Antithrombotiques	903	4.5
6	A02	Médicaments pour les troubles de l'acidité	896	-12.0
7	N06	Psychoanaleptiques	852	-5.2
8	J05	Antiviraux à usage systémique	714	-7.0
9	A10	Médicaments du diabète	697	3.4
10	J01	Antibactériens à usage systémique	669	-12.9
11	N05	Psycholeptiques	597	-8.1
12	J07	Vaccins	596	39.1
13	L03	Immunostimulants	588	0.3
14	L04	Immunosuppresseurs	576	17.7
15	S01	Médicaments ophtalmologiques	538	15.9
16	G03	Horm. sexuelles et modul. de la fonction génitale	517	-1.5
17	L02	Thérapeutique endocrine	444	-0.4
18	M01	Anti-inflammatoires et antirhumatismaux	408	-2.4
19	L01	Antinéoplasiques	382	6.6
20	G04	Médicaments urologiques	366	1.6

De même, on retrouve aussi nombre de médicaments appartenant aux classes étudiées dans le classement des 50 produits les plus vendus en valeur en 2008 (Tableau 3).

⁸ Dans ce cas, depuis la mise en place du droit de substitution en 1999, le pharmacien d'officine peut substituer automatiquement le princeps prescrit par une spécialité générique sans en informer le prescripteur, si ce dernier ne s'y est pas opposé de façon écrite.

Tableau 3. Produits les plus vendus (en valeur) sur le marché officinal en 2008 (Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, 2009)

Rang	Produit	Classe
1	Plavix	Antiagrégant plaquettaire
2	Tahor	Hypolipidémiant
3	Séretide	Antiasthmatique
4	Inexium	Antiulcéreux
5	Gardasil	Vaccin
6	Enbrel	Immunosuppresseur
7	Crestor	Hypolipidémiant
8	Glivec	Antinéoplasique
9	Symbicort	Antiasthmatique
10	Aranesp	Antianémique
11	Inipomp	Antiulcéreux
12	Coversyl	Antihypertenseur
13	Doliprane	Analgésique
14	Humira	Immunosuppresseur
15	Lucentis	Traitement DMLA
16	Prevenar	Vaccin
17	Neulasta	Immunostimulant
18	Coaprovel	Antihypertenseur
19	Aprovel	Antihypertenseur
20	Lantus	Antidiabétique
21	Lovenox	Anticoagulant
22	Zelitrex	Antiviral systémique
23	Effexor	Antidépresseur
24	Arimidex	Thérapeutique endocrine
25	Cotareg	Antihypertenseur
26	Singulair	Antiasmthique
27	Truvada	Antiviral systémique
28	Avonex	Immunostimulant
29	Aricept	Maladie d'Alzheimer
30	Pariet	Antiulcéreux
31	Inegy	Hypolipidémiant
32	Lyrica	Antiépileptique
33	Zyprexa	Neuroleptique
34	Pyostacine	Antibiotique
35	Spiriva	Traitement BPCO
36	Eporex	Antianémique
37	Actonel	Traitement ostéoporose
38	Seroplex	Antidépresseur
39	Tareg	Antihypertenseur
40	Efferalgan	Analgésique
41	Ezetrol	Hypolipidémiant
42	Cardensiel	Traitement de l'insuffisance cardiaque
43	Ixprim	Analgésique
44	Aerius	Antihistaminique
45	Vastarel	Antiangoreux
46	Subutex	Traitement substitutif
47	Cozaar	Antihypertenseur
48	Innohep	Anticoagulant
49	Granocyte	Immunostimulant
50	Ebixa	Maladie d'Alzheimer

II.1.2. Les CHU

Nous avons restreint notre étude à une classe relativement homogène d'hôpitaux : les centres hospitaliers universitaires (CHU). Nous proposons dans le tableau 4 une rapide présentation de ces établissements à partir des données du panorama des établissements de santé réalisé par la DREES en 2009 (Evain et Minodier, 2010).

Tableau 4. Caractéristiques des CHU français (adapté d'Evain *et al.* (Evain et Minodier, 2010))

Ville du CHU	Sites	Lits et places MCO	Séjours MCO	Age moyen patients	Durée moyenne séjour (j)	Activités autorisées *	Poids pathologies bénignes**
Besançon	2	1200	65 000	49	7.0	2	60.2
Brest	10	1000	63 000	50	6.8	2	72.8
Caen	4	1300	73 000	48	6.7	4	58.7
Clermont-Ferrand	6	1300	73 000	49	6.9	4	62.2
Dijon	5	1100	66 000	50	7.0	3	53.3
Limoges	6	1100	65 000	52	6.2	4	55.4
Nice	6	1300	85 000	51	6.4	5	84.4
Poitiers	3	1100	73 000	53	6.0	2	45.5
Tours	4	1400	90 000	46	6.0	4	61.2
Strasbourg	8	2100	119 000	48	7.9	5	64.2
Marseille	9	2900	178 000	46	6.7	6	89.2
Bordeaux	8	2800	171 000	48	7.0	5	34.0
Grenoble	6	1500	82 000	48	7.0	6	60.7
Lille	14	2200	137 000	42	6.2	6	43.4
Montpellier	7	1800	109 000	46	6.5	6	50.9
Nancy	7	1700	101 000	47	6.9	6	50.6
Nantes	18	1600	99 000	45	7.1	7	66.5
Rennes	6	1500	91 000	47	6.9	4	57.6
Toulouse	12	2200	164 000	46	5.6	7	41.8
Lyon	21	3900	243 000	48	6.6	7	74.9
Amiens	6	1200	72 000	47	6.9	2	65.1
Angers	3	1200	71 000	47	6.8	2	54.1
Nîmes	7	800	54 000	52	7.0	0	78.2
Reims	9	1200	63 000	48	7.2	2	84.2
Rouen	7	1800	98 000	46	7.1	4	82.7
Saint Etienne	13	1100	62 000	50	7.1	2	108.5
Paris	42	14500	867 000	48	7.1	7	102.1

*Activités autorisées : activités soumises à autorisation administrative qui ne sont pas présentes dans tous les CHU. Il s'agit d'un score allant de 0 à 7, basé sur sept autorisations d'activités : cinq pour les transplantations d'organes (poumon, foie, rein, cœur et pancréas), une pour la neurochirurgie et une dernière pour le traitement des grands brûlés.

**Poids des pathologies bénignes : Poids des passages aux urgences ne débouchant pas sur une hospitalisation. Au dénominateur figure le nombre total de séjours hospitalisés dans le CHU. Il peut donc être supérieur à 100 % quand le nombre de passages aux urgences non suivis d'une hospitalisation est plus élevé que le nombre d'hospitalisations.

II.1.3. Comparaison des marchés CHU et ambulatoires

Le tableau 5 présente l'importance relative des marchés des CHU et de ville pour chacune des neuf classes. En comparant, les quantités moyennes consommées dans les bassins et les quantités achetées par les CHU, il est possible de distinguer 2 catégories de classes pharmacologiques. Conformément à leurs indications thérapeutiques, le marché des sétrons, HBPM et EPO est essentiellement hospitalier, puisque les quantités achetées par le CHU sont presque équivalentes aux quantités consommées dans l'ensemble du bassin. A l'inverse, les marchés des IPP, IEC, ARA2, statines, alpha-bloquants et IRS sont essentiellement ambulatoires. En particulier, la classe des ARA2 est très peu utilisée au CHU, alors qu'elle représente des quantités considérables en ville (notamment 1,5 fois les quantités d'IEC ambulatoires).

Tableau 5 : Importances des marchés des CHU et ambulatoires (volume)

Classe	Quantités (milliers de DDJ)		
	Moyenne des départements	Moyenne des CHU	Rapport bassin/CHU
IPP	12.246	104	222
Sétrons	7	13	1,0
HBPM	574	362	2,8
EPO	106	54	3,4
IEC	21.699	104	399
ARA2	36.143	52	1332
Statines	17.575	111	303
Alpha-bloquants	2.851	31	171
IRS	8.273	88	172

En valeur, la distorsion existant entre les prix en ville et au CHU, accentuée encore plus les rapports entre les dépenses hospitalières et ambulatoires (tableau 6).

Tableau 6 : Importances des marchés des CHU et ambulatoires (valeur)

Classe	Dépenses (€)		
	Moyenne des départements	Moyenne des CHU	Rapport Bassin/CHU
IPP	10.182.882	1.887	10184
Sétrons	109.012	37.606	5,44
HBPM	1.647.134	82.049	3,60
EPO	1.478.855	356.205	7,11
IEC	7.941.216	4.605	330
ARA2	17.039.496	64	51189
Statines	14.794.430	7.759	365
Alpha-bloquants	671.330	1.145	1109
IRS	3.354.575	13.330	462

II.2. Etude des livrets et des prix d'achat des CHU pour neuf classes pharmacologiques

Cette étude avait pour objectif d'établir un état des lieux du référencement des médicaments dans les CHU français pour neuf classes pharmacologiques présentant une forte concurrence entre laboratoires pharmaceutiques. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la nature et au nombre de médicaments référencés par établissements pour chaque classe, puis dans un second temps à leurs prix d'achat.

II.2.1. Etude de la sélection : variabilité des choix des CHU

Ces résultats sont présentés dans l'article publié et reproduit ci-après.

Drug selection in French university hospitals: analysis of formularies for nine competitive pharmacological classes

Adeline Gallini,^{1,2} Blandine Juillard-Condat,^{1,2,3,4} Marie-Claude Saux^{5,6}
& Florence Taboulet^{1,2,3}

¹INSERM, UMR 1027 Epidémiologie et analyses en santé publique: risques, maladies chroniques et handicaps, ²Université de Toulouse, UPS Toulouse 3, ³Université de Toulouse, UPS Toulouse 3, Faculté des sciences pharmaceutiques, Service de droit pharmaceutique et d'économie de la santé, ⁴CHU de Toulouse, Service Pharmacie, Toulouse, ⁵Université Bordeaux 2, Faculté des sciences pharmaceutiques, Service de pharmacie clinique and ⁶CHU de Bordeaux, Service Pharmacie, Bordeaux, France

WHAT IS ALREADY KNOWN ABOUT THIS SUBJECT

- Variations in hospital drug formularies have been reported in Germany and the Netherlands for competitive classes.
- Since a spill-over effect on the community may be expected, assessment of hospital formularies is needed.
- No study has yet explored French hospitals' drug formularies.

WHAT THIS STUDY ADDS

- Large variations in the number and the nature of selected drugs were found among French university hospitals for competitive classes.
- The wide range in the number of selected drugs suggests an unaccomplished rationalization process by some hospitals.

AIM

To give a panorama of the selectivity and agreement of French university hospitals' drug formularies (HDF) for nine competitive classes.

METHODS

All university hospitals were asked to send their HDF and selection criteria as of January 2009 for nine competitive pharmacological classes (proton pump inhibitors, serotonin antagonists, low molecular weight heparins, erythropoietins, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, statins, α -adrenoreceptor antagonists and selective serotonin re-uptake inhibitors). Selectivity of HDF was estimated by the percentage of drug entities selected by the hospital within the pharmacological class. Agreement between hospitals was assessed with modified kappa coefficients for multi-raters.

RESULTS

Twenty-one out of the 29 hospitals agreed to participate. These hospitals selected between 34% and 63% of the drug entities available for the nine classes, which represented 18 to 35 agents. Regarding the nature of chosen drug entities, the overall level of agreement was 'fair' and varied with pharmacological classes. Selection criteria were sent by only 12 hospitals. The technical component was the most important element in all hospitals. The weight of the economic component varied between 20% and 40% in the tender's grade.

DISCUSSION

Large variations were seen in the number and nature of drugs selected by university hospitals which can be attributable to two successive decision-making processes (evaluation by the Drug and Therapeutics Committee followed by the purchasing process).

Correspondence

Dr Adeline Gallini, INSERM, UMR 1027 Epidémiologie et analyses en santé publique, Université de Toulouse, UPS Toulouse 3, Faculté de médecine, 37 Allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France.

Tel.: +33 5 61 14 56 20

Fax: +33 5 61 14 56 23

E-mail: adeline.gallini@gmail.com

Keywords

decision-making, drug selection, formulary, hospital

Received

26 January 2011

Accepted

19 April 2011

Accepted Article

26 April 2011

Introduction

In 2008, hospital drug expenditure represented 5300 million Euros in France [1]. This figure has dramatically increased in recent years (+128% between 1998 and 2008 and +8% between 2007 and 2008 [1]), while the objective rise of global hospital expenditure ('ONDAM') was fixed to less than 3% each year over the last 10 years. This is of growing concern as resources are becoming scarcer and scarcer in the current context of economic difficulty and an ageing society. Improving the rationalization of drug use and the practice of evidence-based medicine are ways to contribute to limit expenditure [2].

In hospitals, Drug and Therapeutics Committees (DTCs) are the principal promoters of these actions. In France, these committees were legally instituted in 2000, after they had been first mentioned in 1976 by the Department of Health. Since a recent law in July 2009, the existence of DTCs is not compulsory anymore. Nevertheless, their mission is still mentioned in the law, and in practice, DTCs seem to still exist in most hospitals. They are mainly composed of physicians and pharmacists (in some hospitals also of clinical pharmacologists) and their main purpose is to improve rational drug use. In particular, the DTC is responsible for drawing up the hospital drug formulary (HDF), which is the list of medicines recommended in the hospital. The selected drugs should present the best compromise between efficacy, safety and cost. Usually, this list is a selection of one or a few drugs from the pharmacological classes needed in the hospital. The HDF is usually re-assessed every year or every 2 years. Only the drugs listed in the HDF are kept in stock by hospitals. Routinely, physicians must comply with the formulary for inpatients' care (exceptionally, they can justify prescribing another product for one single patient), but are free to prescribe any drug to outpatients. In France, no national formulary or list of therapeutic equivalences is defined. Thus, each DTC leads its own evaluation in order to meet the patients' needs.

After that local evaluation, each hospital pharmacy runs the procurement process yearly or every 2 years, following the rules of the code on public procurement. The code specifies that any time it is applicable, buyers must resort to invitations to tender. When opening bids, the Tender Evaluation Committee (assisted by pharmacists) reviews the tenders and makes a choice between them using pre-established selection criteria. The code on public procurement stipulates that the winning tender should be the one offering the best value for money. This succession of stages of evaluation and procurement makes each hospital's choice of drugs more or less unique.

Authors have suggested that the nature and range of agents on the formulary for specific groups of drugs is a valuable indicator of DTC performance [3, 4]. To our

knowledge, no study has yet been published presenting drug hospital formularies and their variations in France. This article aims to give a panorama of formularies and of purchasing selection criteria of French university hospitals for nine competitive pharmacological classes. Especially, we focused on the HDF selectivity, some of its determinants and the level of agreement between HDFs.

Methods

Setting and study design

The study was carried out in the 29 French university hospitals (27 in Metropolitan France and two in the Caribbean Sea) in January 2009. It was a cross-sectional survey by questionnaire.

Data collection

Each pharmacist, responsible for drug purchasing in the 29 French university hospitals, was contacted over the phone in March 2009 in order to participate in this research. An E-mail was sent the same day. The pharmacists were asked to send the list of chosen drug products (with brand names) in their hospitals as of January 1 2009 for the nine identified pharmacological classes. They were also asked to send the list of criteria they used to sort tenders. That information could be sent in any form in order to increase the participation rate (i.e. even copies of the printed formulary were accepted). Two reminders were sent by E-mail in April and May 2009.

Nine classes were chosen because of their wide range of competitive drug entities and products. Therapeutic equivalence is usually recognized among these agents (a review for the class of statins is available elsewhere [5]) even if drug licences are not strictly identical for all drugs. These drug groups were concurrent with the ones previously discussed in the literature [4, 6–8]. The classes were identified with their code in the World Health Organization collaborating centre (<http://www.whocc.no>) anatomical, chemical and therapeutical (ATC) classification [9]:

- 1 proton pump inhibitors (PPI) (ATC code: A02BC),
- 2 serotonin (5HT₃) antagonists (setrons) (A04AA),
- 3 low-molecular-weight heparins (LMWH) (B01AB04 to B01AB08 and B01AB10),
- 4 erythropoietins (EPO) (B03XA),
- 5 angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) (C09AA),
- 6 angiotensin II receptor antagonists (ARA) (CA9CA),
- 7 HMG CoA reductase inhibitors (statins) (C10AA),
- 8 α -adrenoreceptor antagonists (AAA) used in benign prostatic hypertrophy (G04CA),
- 9 selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRI) (N06AB).

Data analysis

Selectivity of HDF was estimated by the selection rate, i.e. the percentage of drug entities selected by the hospital within the pharmacological class (the higher the selection rate, the lower the selectivity). Correlation between selectivity and some hospital characteristics was assessed with Spearman rank coefficients. Studied determinants were characteristics of the hospital size (number of hospital sites, number of beds, occupied bed days, number of admissions in 2008), of its level of specialization (number of authorized activities, percentage of the activity dedicated to benign care) and of its patients (mean age of patients, percentage of patients older than 80 years). These determinants were extracted from the annual statistics of hospitals from the French Department of Health [10]. Information was not available for overseas hospitals which were then excluded from the analysis of determinants. Due to the small number of hospitals, we were not able to perform a multivariate analysis. Difference in selectivity according to pharmacological classes was tested by a Kruskal & Wallis *H*-test.

Level of agreement between hospitals on the choice of each drug entity was assessed with modified kappa coefficients for multi-raters [11, 12]. It is to be noted that kappa coefficients may seem paradoxical in the case of a very high prevalence (here a high selection rate) [13]. As a rough guide, magnitude guidelines were used to qualify the degree of agreement [14]. It was said to be slight for $\kappa \leq 0.20$, fair for $0.21 < \kappa \leq 0.40$, moderate for $0.41 < \kappa \leq 0.60$, substantial for $0.60 < \kappa \leq 0.80$ and excellent for $\kappa > 0.80$.

Table 1

Variations in number of drug entities and drug products in the formularies of the 21 responding hospitals

Pharmacological classes	Available drug entities	Chosen drug entities					Chosen drug products			
		Min	Max	Median	IQ range	Median %*	Min	Max	Median	IQ range
Proton pump inhibitors (PPI)	5	1	4	2	1–2	40.0	2	7	4	3–6
Serotonin (5HT ₂) antagonists (setrons)	3	1	3	1	1–2	33.3	1	10	5	4–6
Low-molecular-weight heparins (LMWH)	4	1	4	2	1–2	50.0	4	18	8	6–9
Erythropoietins (EPO)	5	1	4	3	3–3	60.0	6	33	23	18–28
Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)	13	2	10	5	4–6	38.5	6	23	12	9–14
Angiotensin II receptor antagonists (ARA)	7	1	6	4	3–5	57.1	2	16	8	6–11
HMG CoA reductase inhibitors (statins)	5	2	6	3	3–4	60.0	3	15	6	5–7
α -adrenoreceptor antagonists (AAA)	4	1	3	1	1–2	25.0	1	4	2	1–3
Serotonin re-uptake inhibitors (SSRI)	6	3	6	5	5–6	83.3	4	13	9	4–6
All classes	52	18	35	27	24–31	51.9	38	112	75	61–89

*Median percentage of drug entities chosen compared to the number of drug entities available in France. Min, minimal number; Max, maximal number; IQ range, interquartile (percentile 25 – percentile 75) range.

Statistical analysis was performed with SAS[®] software (version 9.2, SAS institute, Cary, NC, USA).

Results

Twenty-one out of the 29 hospitals sent at least their formulary (72% of hospitals, representing 81% of the beds of university hospitals in France). Twelve of them also sent their selection criteria for purchasing.

Study of HDF variations

Quantitative variations: selectivity Table 1 shows a summary of the numbers of drug entities and products chosen by each hospital for each class. Hospitals selected between 34 and 63% of drug entities available for the nine classes (Figure 1), which represented 18 to 35 agents. Larger variations were seen in the selection of drug products which ranged from 38 to 112 across hospitals.

Nine hospitals picked less than 50% of the drug entities available. Among them, three hospitals were particularly restrictive (17, 18, 20, Figure 1). Two of these hospitals were located overseas where difficulty of drug availability may play a part in this selectivity.

No significant relationship was found between selectivity and the hospital level of specialization or the age of patients. Among hospital size characteristics, a non-significant trend towards a positive correlation was observed. The strongest correlation was observed with the number of hospital sites ($r = 0.44$, $P = 0.06$): the more hospital sites, the less selectivity.

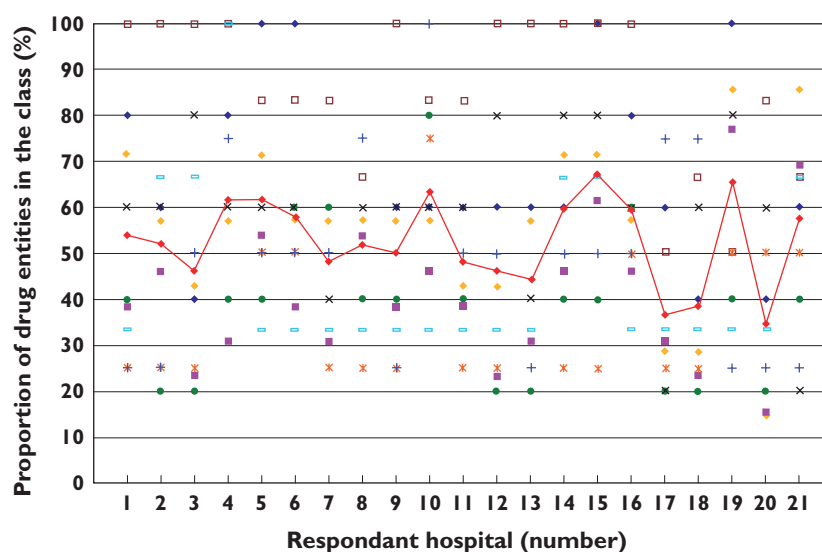


Figure 1

Proportion of drug entities chosen by each hospital for each pharmacological class*. ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors; ARA, angiotensin II receptors antagonists; PPI, proton pump inhibitors; SSRI, selective serotonin re-uptake inhibitors; LMWH, low molecular weight heparins; EPO, erythropoietins. *Percentage of drug entities chosen among drug entities available in France. Statins (◆); ACEI (■); ARA (◆); PPI (●); AAA (×); SSRI (□); LMWH (+); EPO (x); Setrons (≡); All classes (◆)

Selectivity also varied according to classes ($P < 10^{-4}$). Selection of AAA and setrons was quite restrictive, while almost all SSRIs were chosen by most hospitals (Figure 1).

Qualitative variations: level of agreement Regarding the nature of drug entities, the overall level of agreement between hospitals was fair ($\kappa = 37\%$) and fluctuated with classes. Agreement was substantial for setrons, moderate for ARA, AAA, ACEI and PPI, and fair for EPO, LMWH and statins (Table 2). The kappa coefficient for SSRIs could not be interpreted due to a very high level of selection in this class. All hospitals selected five agents (ondansetron, perindopril, ramipril, atorvastatin, and paroxetine) and discarded four entities (dolasetron, cilazapril, imidapril and terazosin). For the PPIs, presentation of drugs was particularly important. Drugs with available intravenously were more likely to be selected (Table 2) and lansoprazole was only chosen for its orodispersible formulation (as it can be used by patients with swallowing problems).

Generic drugs were available in six classes (PPI, setrons, ACEI, statins, AAA and SSRI). Depending on hospitals, between 0 and 35% of HDF drugs were generics. This rate also varied within classes (Table 3). None of the hospitals purchased generic drugs for PPI and AAA, while 27% of selected statins in hospitals were generics.

Study of selection criteria

Twelve hospitals sent the criteria used to sort the tenders, but only eleven supplied their weighing system (Table 4).

The main factor was the quality criterion which was divided into technical and clinical components. When details were available, the technical component (i.e. individual packaging, divisibility of drugs, quality of labelling, stability, ease of storage...) had the biggest weight, the clinical component being usually handled upstream by the DTC. The second most important factor was the economic criterion which varied between 20 and 40% in the tender's mark depending on hospitals. This criterion took into account the unit price and the cost of utilization in most hospitals. Last, the majority also assessed the quality of service provided by the supplier (i.e. education and training, delivery time, minimum of orders, exchange of expired medicines, ability to deliver in emergency...).

Discussion

Like previously reported in European settings (1995 in Germany [6] and 1999 in the Netherlands [7]), we found a large variability in hospital choices. For these nine competitive pharmacological classes, we reported a variation from 1 to 2 between the most and least selective hospitals in the number of drug entities and from 1 to 3 in the number of drug products. It is worth noticing that such quantitative variations occurred in rather homogeneous settings as only university hospitals were questioned.

Our study was affected by some inherent limitations. It was able to explore all university HDFs but some

Table 2

Agreement between hospitals on the nature of selected drugs

Class and drug entities	% of hospitals selecting the drug entity	Kappa agreement coefficient between hospitals
Proton pump inhibitors (PPI)		0.40
Omeprazole* oral/i.v. routes	38.1/47.6	
Pantoprazole* oral/i.v. routes	19.0/19.0	
Lansoprazole*	14.3	
Rabeprazole	4.8	
Esomeprazole oral/i.v. routes	90.5/85.7	
Serotonin 5HT3 antagonists (setrons)		0.65
Ondansetron* oral/i.v. routes	100/95.2	
Granisetron* oral/i.v. routes	28.6/28.6	
Tropisetron oral/i.v. routes	4.8/0	
Low-molecular weight heparins (LMWH)		0.35
Dalteparin	9.5	
Enoxaparin	95.2	
Nadroparin	42.9	
Tinzaparin	42.9	
Erythropoietins (EPO)		0.46
Erythropoetin alpha	90.5	
Erythropoetin beta	95.2	
Darbepoetin	85.7	
PEG-epoetin beta	19.0	
Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)		0.46
Captopril*	80.9	
Enalapril*	57.1	
Lisinopril*	61.9	
Perindopril*	100	
Ramipril*	100	
Quinapril*	9.5	
Benazepril*	14.3	
Fosinopril*	42.9	
Trandolapril	61.9	
Moexipril	4.8	
Zofenopril	4.8	
Angiotensin II receptors antagonists (ARA)		0.54
Losartan	85.7	
Eprosartan	4.7	
Valsartan	80.9	
Irbesartan	85.7	
Candesartan	95.2	
Telmisartan	23.8	
Olmesartan	9.5	
HMG-CoA reductase inhibitors (statins)		0.39
Simvastatin*	38.1	
Pravastatin*	85.7	
Fluvastatin*	19.0	
Atorvastatin	100	
Rosuvastatin	80.9	
α -adrenoreceptor antagonists (AAA)		0.41
Alfuzosin*	85.7	
Tamsulosin*	23.8	
Doxazosin	4.8	
Serotonin re-uptake inhibitors (SSRI)		0.11†
Fluoxetine*	90.5	
Citalopram* oral/i.v. routes	95.2/33.3	
Paroxetine*	100	
Sertraline*	95.2	
Fluvoxamine*	66.7	
Escitalopram	66.7	

*Drug entities with available generics as of 1 January 2009. †Kappa calculation may not be consistent due to the very high level of selection of drugs for the SSRI class.

Table 3

Selection of generic products according to class in the 21 hospitals

Pharmacological classes	Generics among selected products (%)	Generic penetration rate* (%)
Proton pump inhibitors (PPI)	0	0
Serotonin 5HT3 antagonists (setrons)	18.5	25.3
Angiotensin conversion enzyme inhibitors (ACEI)	20.4	28.9
HMG-CoA reductase inhibitors (statins)	26.6	77.1
α -adrenoreceptor antagonists (AAA)	0	0
Serotonin re-uptake inhibitors (SSRI)	12.5	19.1

*Percentage of cases where hospitals chose generics over brand name drugs when selecting a drug entity with available generics.

pharmacists refused to participate because of a lack of time or interest. However, the participation rate was good (around 70%) and in line with Fjin's study which reported a rate of 80% [7]. We can note that four hospitals were only able to provide printed copies of the HDF suggesting that no computerized information may have been easily available.

Using the range or percentage of selected analogues as a measure of selectivity presents some limitations as one hospital may select a wide range of drugs but mainly use only one. Collecting purchased quantities would have allowed calculating more sophisticated measures of selectivity taking into account quantitative aspects. Such measures had been previously used for studying general practitioners' prescribing behaviour [15]. We chose on purpose to solely ask simply and readily available data in order to facilitate the participation. Thus, in this survey, we gave an overview of the extent of the supply of drugs proposed to the physicians but not of the dispersion of prescribing.

Regarding selectivity, we tried contrasting our results with reported HDFs [6, 7], bearing in mind the differences in time and location. Only data on ACEI selection were available in the three studies. For this class, French university HDFs were less restrictive than their European counterparts (median number of ACEIs was five in France, three in the Netherlands and two in Germany). This may be particularly driven by the existence of national lists of therapeutic equivalents or national recommendations and the fact that university hospitals tend to select more drugs than other hospital types (all hospitals were included in the two studies mentioned above) [6]. Indeed, university hospitals, because of their size and their representation of all medical specialties, cater for more diverse patients than smaller or more specialized centres. Consequently, the number and variety of medical needs is wider, as well as the number of medical teams involved. Thus, the

Table 4

List of criteria used to sort tenders by the different university hospitals

Selection criteria for purchasing	Responding university hospital (number)										
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	14
1. Quality	60	75	70	75	70	70	67	80	65	67	80
Clinical and Technical	50	75	70	60	60	70	54	70	65	50	60
Clinical						14	14				
Legal status of drug				x			x				
Approved indications			x	x	x	x		x		x	x
Authorities' recommendations			x		x	x		x		x	
Scientific literature				x						x	
DTC recommendation		x		x		x			x		x
Other		x		x			x			x	x
Technical	50					56	40				
Presentation (individual packs, ready-to-use solutions, etc.)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Convenience (divisible tablets, soluble in water, feeding tube administration . . .)	x					x	x	x	x		
Quality of labelling			x	x	x	x		x	x		x
Safety of utilization	x						x		x		
Storage conditions			x	x	x	x		x			x
Lag to expiration, stability			x	x			x				x
Other				x	x	x					x
Supplier's service	10	0	0	15	10	0	13	10	0	17	20
Minimum of orders			x		x		x				
Warranted availability at the beginning of the market							x				
Return and exchange of expired medicines					x		x	x			
Return of products				x	x						x
Deliveries (times and charges)	x				x			x		x	x
Emergency deliveries (times and charges)				x			x	x			x
Information/Training	x			x	x			x			x
Logistics (ordering process, times of orders etc.)											x
Ability to meet specific logistical demands				x							x
Technical support				x							x
Discount rate					x					x	
Litigation dissolution	x									x	
2. Price	40	25	30	25	30	30	33	20	35	33	20
Unit price	x	x	x		x	x	x	x	x		x
Cost of daily treatment					x	x		x	x		
Cost of utilization		x	x	x	x	x				x	x

A cross indicates that the responding hospital uses this criterion to sort its tenders. Numbers represent the weight (in %) accorded to the different categories of criteria (when available).

probability of selecting fewer drugs is reduced. This is consistent with our analysis of selectivity determinants where size of hospitals, and especially the number of hospital sites (and in consequence the number of clinical teams), was correlated with lower selectivity, despite its statistical insignificance. This poor significance could be attributable to insufficient statistical power ($n = 19$).

The comparison with the World Health Organization's (WHO) list of essential medicines may be interesting, even if it was built with a very different goal. This list can be seen as the ultimate level of selectivity, which is not necessarily the objective pursued by hospitals in developed countries. The 16th edition of that list (March 2009) does not include any ARA, LWMH, EPO or AAA. For the other five classes, the WHO recognized the equivalence inside the pharmacological classes and therefore recommended the use of one molecule for each class [16].

The wide range in the number of selected drugs suggests an unaccomplished rationalization process by some

DTC in French hospitals for these classes. However, it remains quite unclear whether extreme selectivity is associated with favourable outcomes. In fact, the balance advantages/drawbacks may vary with the different selectivity strategies. For instance, a very stringent selection of drugs in hospital may result in potential savings (i.e. widening the competition between drug manufacturers, decreasing stocking and purchasing costs) and potential improvement in good drug use (i.e. selection of the best evaluated drugs, better information of prescribers, better knowledge of a small number of drugs, etc.). This limited selection also requires increased efforts to inform prescribers, hampers the strict respect of drug approved indications (consequently exposing to medico-legal implications) and is difficult to reconcile with patients' long-term medications.

Concerning agreement between hospitals, the level was fair and fluctuated according to the pharmacological classes. For these nine competitive classes, this

low level was expected because of the large variety of equally effective products available. When Dutch DTC members were asked which drug groups were the most complicated to assess, they had already mentioned several of the nine selected classes (ACEIs, ARAs, hypolipidaemics, antiemetics, antidepressants) [8].

It would have been interesting to study the level of concurrence of HDFs with national recommendations. Despite the documents published by the French Transparency Committee (HAS), there are no national formulary or no national recommendation in France that could readily be used to choose inside a class between the available drugs (with the exception of a document about PPI published afterwards in June 2009 [17]). This lack of official recommendations has notably been deplored by some in France in the context of improving rational drug purchasing by hospitals [18].

These large variations in the number and nature of HDF drugs occur despite the use of rather similar criteria in the different hospitals. The selection by DTCs is based on the resort to universal criteria such as efficacy, safety and cost [8, 19, 20]. Regarding the drug purchasing process, more than 40 different criteria were cited by hospitals. The reported quality/price weighing varied between 60/40 and 80/20 in our survey. The importance of the consequences regarding such differences has already been reported [21]. Without information regarding the marking method it is difficult to assess the real impact of such variations [21]. Overall, it seems that drug presentation (individual package, availability of different administration routes) and price account for the most important criteria.

This similarity in criteria and the fact that selectivity usually varied among the classes for the same hospital suggest that important factors, internal or external to DTCs and purchasers, play a great part in hospital drug selection. These are the social relationships and the strategies of pharmaceutical companies. First, relationships between the pharmaceutical industry and physicians have been reported to be associated with requests to add drugs to HDFs or with prescribing (in the outpatients' department if the drug is not listed in the HDF) and are acknowledged by DTC members in qualitative studies [8, 19, 22–24]. Along these lines, the rate of DTCs asking for a declaration of financial relationship or potential conflicts of interest from its members and experts was quite low in the literature: from 0% in the French survey [19] (but we know that some hospitals have implemented this system) to 37% in the Dutch survey [8] and 51% in a US study [3]. This rate is expected to increase, as a compulsory transparency statement is now part of the guidelines of the American Society of health-system pharmacists [25]. These guidelines also require a declaration of conflicts of interest from every physician requesting the addition of a drug to the HDF. Moreover, Brennan *et al.* in 2006 recommended excluding from DTCs any health care profession-

als 'with financial relationships with drug manufacturers, including those who receive any gift, inducement, grant or contract' [26].

Then, local opinion leaders (i.e. eminent faculty) have a special influence on the number and the nature of selected drugs. It has been reported that the eldest and the most experienced in the committee usually imposed their views [19]. Furthermore, selection of drugs hinges to the behaviour of pharmaceutical companies. Parameters that may affect the selection of drugs are the fact that applicant suppliers respond or not to the invitation to tender (generic manufacturers tend to answer less frequently than brand name suppliers partly explaining the low rate of generic drugs in hospitals), the moment of establishing contracts (a hospital may take advantage of a company's previous failure if they establish a contract afterwards) and the choice of the procurement procedure (i.e. invitation to tender or negotiated contract) [18]. In case of call for tenders, the construction of lots is also of great importance as it determines the level of competition between manufacturers. These last two factors (moment and type of procedure) affect the price of drugs proposed by the company and thus the probability that the drug will be selected by the hospital.

This survey has given an overview of the pharmaceutical market in university hospitals for nine classes in January 2009. No transposition regarding the nature of chosen drug entities in space or time could be expected as the pharmaceutical market is in constant evolution (i.e. arrival of new drugs, arrival of generics, modification of drug authorizations, implementation of new policies, price fluctuations, etc.). However, reported variations could give an idea of the level of selectivity and agreement for competitive drug groups in hospitals. The extent of our conclusions only applies to these pharmacological classes. Nonetheless, numerous competitive drug groups may be concerned by similar findings (i.e. β -adrenoceptor blockers, diuretics, non steroidal anti-inflammatory drugs, calcium channel blockers, etc.).

To conclude, we have to mention an important transformation in the hospital drug purchasing process in our country. Strong incentives are currently given to hospitals so that they combine in order to make common purchasing. In 2005, the national group for purchasing of university hospitals was instituted. At the time of our survey, out of the nine classes, only the setrons and PPIs were influenced by national purchasing. The national group chose to retain only one setron (ondansetron) and one PPI (esomeprazole). However, not all hospitals agreed to enter these national markets, and among the participants, some chose to complement this unique choice with another drug entity (i.e. omeprazole 10 mg which is licensed to be used in paediatrics). Thus, this gathering is in favour of a decrease in variability of HDFs. If the national decision-making process is better conducted than in each hospital, then improved pharmacotherapy

and savings should be expected, but some drawbacks may also arise in case of misguided choice or product shortage.

In conclusion, this study outlined the quantitative and qualitative variations in the choice of drugs by French hospitals for nine competitive pharmacological classes. As a spill-over effect of hospital selection on prescribing patterns in the community is hypothesized, it is of interest to analyse those variations and their determinants which may affect the ambulatory care setting. This possibility needs to be further addressed.

Competing Interests

There are no competing interests to declare.

A. Gallini is supported by an unconditional research grant from the French Department of Health.

The authors would like to thank the 21 university hospital pharmacists who agreed to participate in this study.

REFERENCES

- 1 Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé. Les ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France: chiffres clés 2008. 2009. Available at http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/4f3d4a5ef9ebec8bf8feb4bff44ffdb2.pdf (last accessed 15 March 2011).
- 2 Pearce MJ, Begg EJ. A review of limited lists and formularies: are they cost-effective? *Pharmacoeconomics* 1992; 1: 191–202.
- 3 Mannebach MA, Ascione FJ, Gaither CA, Bagozzi RP, Cohen IA, Ryan ML. Activities, functions, and structure of pharmacy and therapeutics committees in large teaching hospitals. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 622–8.
- 4 Weekes LM, Brooks C. Drug and Therapeutics Committees in Australia: expected and actual performance. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 551–7.
- 5 Duerden MG, Hughes DA. Generic and therapeutic substitutions in the UK: are they a good thing? *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 335–41.
- 6 Thürmann PA, Harder S, Steioff A. Structure and activities of hospital drug committees in Germany. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 429–35.
- 7 Fijn R, Engels SA, Brouwers JR, Knaap RJ, De Jong-Van den Berg LT. Dutch hospital drug formularies: pharmacotherapeutic variation and conservatism, but concurrence with national pharmacotherapeutic guidelines. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 254–63.
- 8 Fijn R, Brouwers JR, Knaap RJ, De Jong-Van Den Berg LT. Drug and Therapeutics (D & T) committees in Dutch hospitals: a nation-wide survey of structure, activities, and drug selection procedures. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 239–46.
- 9 World Health Organisation collaborating centre for drug statistics methodology. ATC / DDD Index 2009. Available at http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (last accessed 15 March 2011).
- 10 Evain F, Minodier C. Les centres hospitaliers universitaires: entre activité de pointe et activité de proximité. Un essai de typologie. In: *Les établissements de santé – Un panorama pour l'année 2007*. DREES; 2010. p. 11–29.
- 11 Cohen J. others. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960; 20: 37–46.
- 12 Fleiss JL. The measurement of interrater agreement. In: *Statistical Methods for Rates and Proportions*, New York: John Wiley and sons, 1981; 212–36.
- 13 Thompson WD, Walter SD. A reappraisal of the Kappa coefficient. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 949–58.
- 14 Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159–74.
- 15 Buusman A, Kragstrup J, Andersen M. General practitioners choose within a narrow range of drugs when initiating new treatments: a cohort study of cardiovascular drug formularies. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 651–6.
- 16 World Health Organisation. Model List of Essential Medicines, 16th edn. 2009. Available at <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> (last accessed 15 March 2011).
- 17 Haute Autorité de Santé. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. 2009. Available at http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_812065/les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-chez-l-adulte (last accessed 15 March 2011).
- 18 Cour des Comptes. Les dépenses de médicaments. In: *Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale*. 2007. p. 286–306. Available at <http://www.ccomptes.fr/fr/CC/Publications-RELFSS.html> (last accessed 15 March 2011).
- 19 Ouachi Z, Allenet B, Chouchane N, Calop J. [Drug selection for formularies in French hospitals]. *Pharm Hosp* 2010; 45: 57–65.
- 20 Segal R, Pathak DS. Formulary decision making: identifying factors that influence P&T committee drug evaluations. *Hosp Formul* 1988; 23: 174–8.
- 21 Juillard-Condât B, Blaisot M, Lafont J, Durand M-C. Achat de médicaments : La pondération des critères d'attribution des offres. *Gest Hosp* 2008; 479: 570–6.
- 22 Chren MM, Landefeld CS. Physicians' behavior and their interactions with drug companies. A controlled study of physicians who requested additions to a hospital drug formulary. *JAMA* 1994; 271: 684–9.
- 23 Lurie N, Rich EC, Simpson DE, Meyer J, Schiedermayer DL, Goodman JL, McKinney WP. Pharmaceutical representatives in academic medical centers: interaction with faculty and housestaff. *J Gen Intern Med* 1990; 5: 240–3.
- 24 Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA* 2000; 283: 373–80.

25 Tyler LS, Cole SW, May JR, Millares M, Valentino MA, Vermeulen LC Jr, Wilson AL; ASHP Expert Panel on Formulary Management. ASHP guidelines on the pharmacy and therapeutics committee and the formulary system. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 1272–83.

26 Brennan TA, Rothman DJ, Blank L, Blumenthal D, Chimonas SC, Cohen JJ, Goldman J, Kassirer JP, Kimball H, Naughton J, Smelser N. Health industry practices that create conflicts of interest: a policy proposal for academic medical centers. *JAMA* 2006; 295: 429–33.

II.2.2. Etude des prix

II.2.2.1. Méthodes

Nous avons aussi interrogé les établissements quant à leurs derniers prix d'achat pour une unité commune de dispensation⁹ (UCD). Les prix étaient convertis en prix TTC en appliquant une TVA de 2,10 % aux prix HT éventuellement fournis.

II.2.2.1.1. Mesure de la variabilité inter-CHU

Compte-tenu du petit nombre de CHU et de la distribution non gaussienne des prix, nous avons choisi de présenter des mesures non-paramétriques de la variabilité des prix entre CHU. Celles-ci présentent la particularité de ne pas être sensibles aux valeurs extrêmes. Deux mesures de variabilité ont été calculées pour les médicaments référencés par au moins 10 CHU :

- le rapport interquartiles (IQ) qui correspond au rapport du prix correspondant au 3^{ème} quartile

sur le prix du 1^{er} quartile ($IQ = \frac{Q3}{Q1}$), 25 % des CHU ayant acheté le médicament à un prix inférieur ou égal à celui du 1^{er} quartile (Q1) et 75 % à un prix inférieur ou égal à celui du 3^{ème} quartile (Q3). IQ s'interprète par rapport à 1. Un rapport de 1 signifie qu'au moins 50 % des CHU ont acheté le médicament au même prix Q1=Q3.

- par analogie avec le coefficient de variation, nous avons calculé des coefficients de variation non paramétriques (CVNP) selon la formule de Tukey :

$$CVNP_{UCD} = \frac{Q3_{UCD} - Q1_{UCD}}{Prix_{UCD} \text{ médian}} * 100$$

Le CVNP s'interprète par rapport à 0 et nous donne une idée de la dispersion des prix relativement au prix médian (indépendamment des niveaux de prix des médicaments).

II.2.2.1.2. Mesure de la qualité d'achat des CHU

Reprenant les indices déjà utilisés dans une étude de la DREES (Legal et al., 2010), nous avons calculé pour chaque UCD et établissement, un « indice de qualité d'achat » $Q_{UCD, CHU}$ qui représente la variation relative entre le prix d'achat effectif du CHU pour un UCD et le prix médian de l'UCD calculé pour tous les CHU ayant référencé le médicament.

$$Q_{UCD, CHU} = \frac{Prix_{UCD} \text{ médian} - Prix_{UCD, CHU}}{Prix_{UCD} \text{ médian}}$$

⁹ Unité commune de dispensation : il s'agit de l'unité utilisée pour dispenser les médicaments à l'hôpital. Une UCD correspond à un comprimé, un flacon, une ampoule etc.

Cet indice est égal à 0 si le CHU a acheté l'UCD au prix médian, il est supérieur à 0 si le CHU a acheté l'UCD moins cher que le prix médian et inférieur à 0 dans le cas inverse. Sa valeur s'interprète comme le pourcentage d'économie (respectivement de perte) réalisé par rapport au prix médian. Il s'agit d'une mesure relative qui ne tient pas compte des prix absolus des UCD.

Nous avons ensuite calculé un « indicateur global de performance » d'un CHU Q_{CHU} pour l'ensemble des UCD achetés par un CHU par rapport à une situation où il aurait acheté tous ses médicaments aux prix médians.

$$Q_{CHU} = \frac{\sum_{UCD=1}^n [(Prix]_{UCD} \text{ médian} - Prix_{UCD})}{\sum_{UCD=1}^n Prix_{UCD} \text{ médian}}$$

II.2.2.1.3. Recherche de facteurs explicatifs

Nous avons tenté d'expliquer le niveau de prix des médicaments dans chaque CHU en fonction de l'activité (exprimée en journées d'hospitalisation) ou de la taille de l'établissement (nombre de lits et places en MCO) à partir des données de la Statistique Annuelle des Etablissements¹⁰ (SAE) pour l'année 2009.

II.2.2.2. Résultats

Le tableau 7 présente, pour les médicaments les plus référencés, les prix obtenus par les CHU, les mesures de variabilité entre établissements (coefficient de variation, rapport interquartile) et les rapports entre prix fixés en ville (pour la spécialité la moins onéreuse) et les prix médians au CHU.

II.2.2.2.1. Quelques constatations sur les prix au CHU

II.2.2.2.1.1. Par rapport au prix ville

A une exception près (fluvoxamine), les prix d'achat médians dans les CHU sont inférieurs aux prix fixés en ambulatoire. Les prix ville sont entre 1,3 et 30 fois plus élevés qu'au CHU, sans parler des médicaments gratuits pour lesquels le rapport est proche de l'infini (classe des sartans, certains IEC et statines). Les rapports les plus faibles sont retrouvés pour la classe des EPO (inférieur à 1,6), puis pour les IRS et les IEC inscrits au répertoire des génériques. A noter que pour la classe onéreuse des EPO, la différence en valeur absolue peut être très importante (jusqu'à 200 € pour le dosage le plus élevé d'Aranesp[®]).

II.2.2.2.1.2. Par rapport à la quantité de principe actif

¹⁰ Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (ministères chargés de la santé, des solidarités et des comptes publics). http://www.sae-diffusion.sante.gouv.fr/Collecte_2010/

II. Sélection des médicaments

Contrairement à ce qui se passe en ambulatoire, le prix d'un médicament au CHU n'est pas nécessairement corrélé à la quantité de principe actif contenu. Par exemple, pour l'ensemble des établissements, le Zophren[®] lyc 8 mg est moins coûteux que le 4 mg, le Coversyl[®] 4 mg est moins coûteux que le 2 mg ou encore le Xatral[®] LP 10 mg est moins coûteux que le 2,5 mg.

Tableau 7. Résumé des mesures de variabilité des prix TTC d'une UCD pour les médicaments référencés par au moins 10 CHU ayant communiqué leurs prix

Principe actif	Dosage forme	N	Prix UCD CHU (€)				Variations entre CHU		Prix UCD ville (€)		Rapport Prix ville / CHU
			min	max	Moyen	médian	CVNP (%)	Rapport IQ	Princeps	Générique	
IPP											
Esoméprazole	20 mg	16	0.000	0.041	0.025	0.040	75.7	Inf	0.86	NA	21.5
Esoméprazole	40 mg	16	0.000	0.041	0.025	0.040	75.7	Inf	1.20	NA	30.0
Esoméprazole	Inj	15	0.306	2.352	0.811	0.766	0.4	1.01	NA	NA	NA
Sétrons											
Ondansétron	4 mg inj	18	0.469	2.221	0.994	0.868	1.1	1.01	9.43	6.23	7.2
Ondansétron	4 mg lyo	13	0.858	0.876	0.859	0.858	0	1.00	4.76	NA	5.5
Ondansétron	8 mg inj	18	0.626	2.747	1.120	0.970	2.3	1.03	17.8	11.6	11.9
Ondansétron	8 mg lyo	13	0.827	1.400	0.873	0.827	0.3	1.00	4.86	4.86	5.9
Ondansétron	8 mg	11	0.480	1.602	0.615	0.480	1.6	1.02	4.86	4.86	10.1
HBPM											
Enoxaparine	2000 UI	17	0.000	0.664	0.442	0.602	79.1	32.5	3.88	NA	6.4
Enoxaparine	4000 UI	17	0.000	0.664	0.443	0.623	76.6	32.5	7.32	NA	11.7
Enoxaparine	6000 UI	17	0.000	1.021	0.711	0.817	0.3	1.00	7.96	NA	9.7
Enoxaparine	8000 UI	16	0.000	1.021	0.705	0.817	0.9	1.01	8.85	NA	10.8
Enoxaparine	10 000 UI	16	0.000	1.021	0.652	0.817	37.1	1.98	10.9	NA	13.3
Enoxaparine	30 000 UI	10	2.246	3.104	2.423	2.248	1.5	1.02	NA	NA	NA
EPO											
Alpha époétine	10 000 UI	11	42.65	89.34	60.43	58.07	22.8	1.36	92.9	NA	1.6
Alpha époétine	40 000 UI	16	175.0	357.3	274.4	286.0	22.6	1.38	368.7	NA	1.3
Beta époétine	500 UI	19	2.032	4.084	3.294	3.522	20.5	1.36	5.72	NA	1.6
Beta époétine	1000 UI	16	4.064	8.168	6.390	6.788	24.2	1.43	10.6	NA	1.6
Beta époétine	2000 UI	15	7.984	16.82	12.81	13.89	31.1	1.63	20.3	NA	1.5
Beta époétine	3000 UI	14	11.67	24.50	18.76	20.37	27.9	1.56	30.0	NA	1.5
Beta époétine	4000 UI	16	17.27	32.95	25.97	27.97	24.9	1.47	39.0	NA	1.4
Beta époétine	5000 UI	15	18.45	42.04	32.16	34.71	34.9	1.71	48.1	NA	1.4
Beta époétine	6000 UI	16	22.34	68.79	39.43	40.74	27.3	1.50	57.1	NA	1.4
Beta époétine	10 000 UI	15	40.64	81.68	64.39	70.45	30.6	1.63	92.9	NA	1.3
Beta époétine	30 000 UI	18	121.9	343.9	205.5	212.9	21.6	1.38	273.3	NA	1.3
Darbepoïétine	10 mcg	14	13.55	16.95	14.61	14.14	9.6	1.13	20.7	NA	1.5
Darbepoïétine	20 mcg	16	27.10	33.90	28.96	28.05	6.5	1.09	44.0	NA	1.6
Darbepoïétine	30 mcg	16	40.65	50.85	43.45	42.12	6.5	1.09	58.5	NA	1.4
Darbepoïétine	40 mcg	17	54.21	104.0	60.65	56.36	9.7	1.13	76.6	NA	1.4
Darbepoïétine	50 mcg	14	67.76	84.70	72.92	70.45	9.7	1.13	94.7	NA	1.3

II. Sélection des médicaments

Principe actif	Dosage forme	N	Prix UCD CHU (€)				Variations entre CHU		Prix UCD ville (€)		Rapport Prix ville / CHU
			min	max	Moyen	médian	CVNP (%)	Rapport IQ	Princeps	Générique	
Darbepoïétine	60 mcg	14	81.31	137.8	90.44	84.54	9.7	1.13	112.7	NA	1.3
Darbepoïétine	80 mcg	13	108.4	135.6	115.7	112.7	2.2	1.03	148.2	NA	1.3
Darbepoïétine	100 mcg	16	135.5	169.5	144.8	140.4	6.5	1.09	183.7	NA	1.3
Darbepoïétine	150 mcg	14	203.3	254.3	219.5	212.1	9.1	1.13	272.3	NA	1.3
Darbepoïétine	300 mcg	14	406.5	508.5	439.1	424.2	9.1	1.13	538.2	NA	1.3
Darbepoïétine	500 mcg	13	677.6	847.4	740.9	710.0	8.0	1.11	912.0	NA	1.3
IEC											
Captopril	25 mg	15	0.000	0.256	0.122	0.123	56.6	2.62	0.26	0.19	1.5
Captopril	50 mg	15	0.000	0.408	0.202	0.225	73.8	3.70	0.44	0.33	1.5
Lisinopril	5 mg	12	0.000	0.190	0.063	0.040	59.9	1.84	0.16	0.16	4.0
Lisinopril	20 mg	12	0.000	0.570	0.166	0.085	98.7	2.59	0.61	0.44	5.2
Périndopril	2 mg	13	0.000	0.041	0.029	0.040	56.7	4.00	0.57	0.35	8.7
Périndopril	4 mg	18	0.000	0.704	0.042	0.000	Inf	Inf	0.78	0.47	Inf
Enalapril	5 mg	10	0.001	0.061	0.048	0.054	28.0	1.50	0.18	0.18	3.3
Enalapril	20 mg	10	0.001	0.163	0.117	0.136	47.8	2.16	0.47	0.47	3.4
Ramipril	1,25 mg	17	0.000	0.105	0.052	0.060	37.8	2.00	0.38	0.25	4.2
Ramipril	2,5 mg	17	0.000	0.118	0.058	0.070	43.2	2.33	0.44	0.29	4.1
Ramipril	5 mg	15	0.000	0.131	0.069	0.080	45.4	1.96	0.77	0.50	6.2
Trandolapril	0,5 mg	12	0.000	0.000	0.000	0.000	0	1.00	0.20	NA	Inf
Trandolapril	2 mg	13	0.000	0.531	0.041	0.000	0	1.00	0.63	NA	Inf
Sartans											
Losartan	50 mg	16	0.000	0.001	0.000	0.000	Inf	Inf	0.70	NA	Inf
Irbesartan	75 mg	13	0.000	0.001	0.000	0.000	0	1.00	0.49	NA	Inf
Irbesartan	150 mg	17	0.000	0.001	0.000	0.000	0	1.00	0.72	NA	Inf
Irbesartan	300 mg	11	0.000	0.001	0.000	0.000	0	1.00	0.95	NA	Inf
Valsartan	40 mg	13	0.000	0.001	0.000	0.000	0	1.00	0.59	NA	Inf
Valsartan	80 mg	15	0.000	0.001	0.000	0.000	0	1.00	0.70	NA	Inf
Candesartan	4 mg	10	0.000	0.001	0.000	0.000	0	1.00	0.55	NA	Inf
Candesartan	8 mg	18	0.000	0.001	0.000	0.000	0	1.00	0.68	NA	Inf
Statines											
Atorvastatine	10 mg	18	0.000	0.001	0.000	0.000	Inf	Inf	0.61	NA	Inf
Atorvastatine	40 mg	16	0.000	0.001	0.000	0.000	Inf	Inf	1.41	NA	Inf
Pravastatine	20 mg	16	0.000	0.380	0.160	0.113	63.5	1.88	0.64	0.38	3.4
Rosuvastatine	5 mg	14	0.000	0.000	0.000	0.000	0	1.00	0.62	NA	Inf
Rosuvastatine	10 mg	12	0.000	0.000	0.000	0.000	0	1.00	0.98	NA	Inf
Alpha-bloquants											

Principe actif	Dosage forme	N	Prix UCD CHU (€)				Variations entre CHU		Prix UCD ville (€)		Rapport Prix ville / CHU
			min	max	Moyen	médian	CVNP (%)	Rapport IQ	Princeps	Générique	
Alfuzosine	2,5 mg	10	0.102	0.160	0.130	0.131	21.9	1.35	0.33	NA	2.5
Alfuzosine	10 mg	15	0.030	0.950	0.099	0.040	9.5	1.14	0.87	0.55	13.7
IRS											
Citalopram	Inj	13	1.144	2.563	2.085	2.130	24.8	1.39	NA	NA	NA
Citalopram	20 mg	12	0.082	0.153	0.126	0.143	32.3	1.68	0.68	0.45	3.2
Citalopram	Buv	10	8.470	19.07	13.97	12.84	61.2	2.25	26.6	NA	2.1
Escitalopram	10 mg	12	0.250	0.550	0.328	0.280	24.3	1.33	0.76	NA	2.7
Fluoxétine	20 mg	16	0.030	0.110	0.051	0.031	124.3	2.70	0.37	0.37	12.3
Fluvoxamine	100 mg	13	0.041	0.440	0.324	0.398	44.5	2.19	0.63	0.34	0.8
Paroxétine	20 mg	18	0.080	0.092	0.082	0.082	1.5	1.02	0.61	0.47	5.7
Paroxétine	Buv	12	4.691	10.58	5.814	4.982	0	1.00	13.6	NA	2.7
Sertraline	25 mg	11	0.150	0.160	0.154	0.153	1.0	1.01	0.64	0.43	2.8
Sertraline	50 mg	18	0.132	0.206	0.195	0.202	1.5	1.02	0.77	0.51	2.5

N : nombre de CHU référençant le produit et ayant communiqué leur prix d'achat, CVNP : coefficient de variation non paramétrique = $((3^{\text{ème}} \text{ quartile} - 1^{\text{er}} \text{ quartile}) / 1.349) / \text{prix médian} \times 100$, rapport IQ: rapport interquartile = $(\text{prix } 3^{\text{ème}} \text{ quartile} / \text{prix } 1^{\text{er}} \text{ quartile})$, rapport prix ville/CHU = $\text{prix ville minimal (générique si disponible)} / \text{prix médian CHU}$.

II.2.2.2.2. Variations entre CHU

Les variations de prix les plus importantes sont retrouvées pour les classes des IRS, IEC et HBPM (tableau 7).

Les indicateurs globaux de performance de l'achat Q_{CHU} sont présentés à la figure 1.

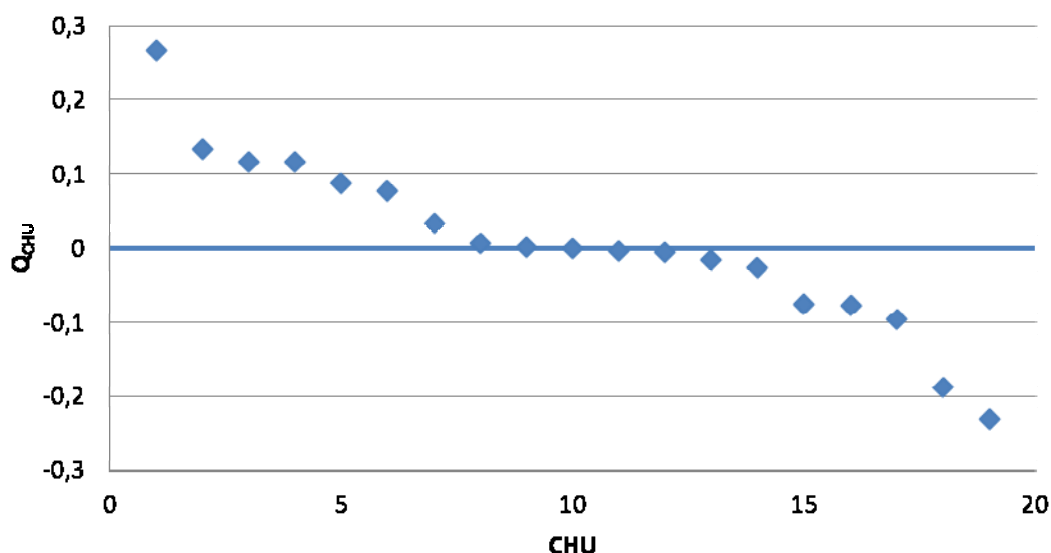


Figure 1 Distribution de l'indice de qualité d'achat Q_{CHU}

A l'exception de trois établissements, les indices de qualité d'achat variaient relativement peu et étaient proches de zéro (figure 1). Deux établissements se distinguaient par des prix en moyenne supérieurs de 23 et 18 % aux prix médians. Parmi eux, un CHU était situé outre-mer et présente donc une particularité géographique en plus d'être de petite taille (seul CHU d'outre-mer ayant répondu sur les prix). L'autre CHU ayant un indice d'achat supérieur à l'indice médian est un établissement plutôt de grande taille comparativement à l'ensemble des CHU. Un hôpital se distinguait par des prix en moyenne 27 % inférieurs aux prix médians des CHU. Cet établissement, de grande taille, présentait un comportement de référencement que l'on pourrait qualifier d'atypique. En effet, cet établissement était le seul à avoir choisi la Fragmine® (à un prix très faible) comme unique HBPM, de même il choisissait une seule EPO et obtenait des prix très compétitifs. Par contre, cet établissement n'était pas particulièrement sélectif pour d'autres classes peu coûteuses : ainsi il sélectionnait neuf IEC différents sur les treize disponibles.

Nous avons réalisé une analyse des prix en fonction de l'activité, de la taille ou de la sélectivité des établissements.

Globalement, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre l'activité des établissements, ou la taille des CHU, et les prix obtenus. On peut toutefois noter que les établissements réalisant la plus grande activité obtiennent des prix plus bas pour les formes injectables d'IRS ou de sétrons, cependant aucune de ces associations n'est statistiquement significative. De même, les médicaments proposés à titre gratuit le sont tout autant fréquemment dans les petits que dans les gros établissements.

Cependant, pour les classes des IPP et des sétrons, cette analyse en fonction de la taille de l'établissement n'a que peu de sens car ces segments sont concernés par l'achat groupé des CHU¹¹. On peut cependant remarquer que dans certains cas, les établissements qui visiblement n'ont pas participé au groupement d'achat obtiennent des prix d'achat plus attractifs que ceux obtenus collectivement.

Nous n'avons pas non plus retrouvé de corrélation entre prix d'achat et nombre de principes actifs référencés pour les classes des IEC et des EPO (seules classes étudiés pour cette analyse car le nombre de spécialités référencées varie suffisamment et les prix ne sont pas tous nuls). A l'exception du Néorecormon[®] (notamment pour les dosages élevés), nous n'avons même pas retrouvé une tendance en faveur d'un meilleur prix d'achat en cas d'un effort de restriction des principes actifs référencés pour ces classes.

II.2.2.3. Discussion de l'étude portant sur les prix

Les données concernant les prix des médicaments dans les hôpitaux français sont rares, partielles et contradictoires. Le rapport « le médicament à l'hôpital » de 2003 (Mm.-C. Woronoff-Lemsi et al., 2003) souligne que « différentes études menées au plan national, notamment par la Fédération Hospitalière de France en juillet 2000, auprès de l'ensemble des CHU, a révélé des différences de prix réduites entre établissements. Cette enquête a démontré que les effets quantité restent marginaux, que la taille de l'établissement et la procédure d'achat adoptée sont sans incidence majeure ». Ce même rapport évoque une enquête de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins sur le prix d'achat d'un échantillon représentatif de médicaments coûteux et innovants en 2002. D'après ce rapport, « les premiers résultats ne permettent pas de conclure, avec certitude, à des écarts de prix significatifs ». Deux autres enquêtes menées par la Cour des Comptes (Cour des Comptes, 2007) et la Mission nationale d'expertise et d'audit hospitaliers (Meah) (Kearney, 2003) apportent des éclairages différents. Il s'agissait d'audits concernant un petit nombre d'établissements (15 et 50) et un échantillon de médicaments (7 médicaments et

¹¹ Depuis 2005, les CHU se regroupent en un groupement d'achat national Uni.H.A. Sa montée en charge est progressive et à terme, tous les segments du marché pharmaceutique sont visés.

certains médicaments de 8 classes pharmacologiques). Ces études mettent en évidence des écarts substantiels dans les prix des médicaments, sans toutefois identifier de facteur explicatif. Récemment, un travail s'intéressant à la variabilité du prix des médicaments dans les établissements de santé a été présenté aux Journées des économistes de la santé français (Legal et al., 2010) et devrait être publié sous la forme d'un Dossier Solidarité et Santé au cours de l'année 2012. Il s'intéressait à l'ensemble des médicaments pour l'ensemble des établissements MCO et retrouvait aussi des écarts conséquents entre établissements, sans relation avec les quantités achetées.

En dehors de ces enquêtes, peu de bases de données pourraient fournir assez de finesse pour étudier les achats hospitaliers : la base IMS hôpital n'a jusqu'à présent pas de vocation exhaustive, ni de prix renseignés, la base de l'Afssaps provient des déclarations de vente des laboratoires et ne dispose pas d'informations pour chaque établissement, la base GERS hôpital recense les données de vente des laboratoires à l'ensemble des hôpitaux, mais ne dispose pas des prix réels de vente (seulement les prix catalogue) (Nasse et al., 2004). Seul le recueil sur les médicaments dans les établissements de santé de la DREES (ministères chargés de la santé, des solidarités et des comptes publics) a une vocation exhaustive (70 % des établissements MCO, PSY, SSR participants ; 27 CHU sur 29) et recueille les quantités achetées, délivrées, rétrocédées, ainsi que les prix moyens pondérés des médicaments (Clerc et al., 2008). Malgré l'existence de cette base, une analyse qui se voudrait à la fois qualitative et quantitative des stratégies de référencement semble ne pouvoir reposer que sur une enquête *ad hoc* d'un échantillon d'établissements.

A l'exception de quelques hôpitaux, nous n'avons pas retrouvé une très grande variabilité dans les performances d'achat des établissements pour ces neuf classes. Ces résultats sont intéressants mais doivent être confirmés par une analyse intégrant les volumes achetés. En effet, l'indice d'achat est calculé ici sur une base artificielle où l'établissement achèterait la même quantité de chaque UCD. Or il est peu probable que la répartition des quantités achetées se fasse d'une telle manière. En effet, les volumes achetés à l'hôpital varient considérablement selon les classes, ainsi que la répartition des quantités entre différentes marques référencées pour une même classe pharmacologique.

Ainsi, nous n'avons pas recueilli dans notre enquête les quantités achetées de chaque médicament par les CHU. Nous avons volontairement choisi de ne demander que des informations facilement accessibles aux pharmaciens afin de garantir un bon taux de participation. Toutefois, afin d'avoir une idée de l'influence des volumes achetés sur les prix, nous nous sommes basés sur les données du recueil DREES sur les médicaments dans les établissements de santé pour l'année 2008. Nous avons étudié les corrélations entre le prix moyen

et les quantités achetées la même année pour les spécialités référencées par plus de dix CHU et dont le prix moyen dépassait 0,03 €. Dans la grande majorité des cas, aucune relation prix-volume n'est retrouvée, ni même de tendance à la baisse des prix lorsque les quantités achetées augmentent. Cependant, pour quelques spécialités de la gamme d'Eporex[®], le Renitec[®] 20mg et quelques IRS (Séropam[®] 20mg injectable, Séroplex[®] 10 mg, Floxyfral[®] 100 mg), une corrélation prix-volume statistiquement significative est retrouvée.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence selon l'activité, la taille ou encore la sélectivité de l'établissement. Toutefois, il faut rappeler ici, que nous nous situons au sein d'une classe relativement homogène d'établissements (les CHU). Malheureusement, nous ne disposons pas de l'ensemble des informations relatives aux modalités des marchés déjà décrites comme influençant les prix d'achat.

De même, nous ne disposons pas d'informations quand aux modalités de la conclusion du marché. La date de passation de marché apparaît selon le rapport de la Cour des Comptes de 2007 comme un critère très important dans la détermination du prix obtenu par les établissements. En effet, selon les experts interrogés par la Cour, les hôpitaux choisissant de passer des marchés en décalé obtenaient souvent de meilleurs prix auprès des laboratoires pharmaceutiques n'ayant pas atteint leurs objectifs de vente jusque là. Enfin, nous ne disposons pas non plus d'information quant à la méthode d'achat du médicament : appel d'offres ou marché négocié qui peut influencer les prix obtenus par les établissements.

II.2.3. Conclusion sur l'enquête menée auprès des CHU

Le livret thérapeutique des hôpitaux résulte de la succession des deux processus d'évaluation des médicaments. Le premier consiste à évaluer l'intérêt d'un médicament par rapport aux besoins hospitaliers. Pour l'instant, il fait l'objet de peu de formalisation dans les hôpitaux français. Le second (choix des meilleures offres d'achat), régi par le code des marchés publics est très encadré, même si la mise en œuvre des critères de décision peut aussi être affectée de subjectivité. Pour les neuf classes étudiées, où il existe des équivalents thérapeutiques, les livrets des CHU variaient considérablement, aussi bien sur le nombre que sur la nature des molécules référencées. Au contraire, les prix d'achat étaient globalement similaires entre les CHU, à l'exception de quelques établissements qui différaient. Par rapport, au marché de ville, les prix hospitaliers étaient nettement inférieurs, jusqu'à la gratuité pour certains médicaments princeps non inscrits au répertoire des médicaments génériques. Nous n'avons pas pu identifier de profils de CHU. En effet, les regroupements envisagés variaient selon les critères étudiés ou encore les classes pharmacologiques, ce qui laisse suggérer une influence forte d'acteurs non directement impliqués

II. Sélection des médicaments

dans l'ensemble des processus de sélection et d'achat comme par exemple des chefs de service prescripteurs particulièrement puissants ou encore les laboratoires pharmaceutiques.

Devant la complexité des facteurs mis en jeu, il n'est pas possible d'émettre un jugement quant aux différentes stratégies, notamment de sélectivité, qui présentent chacune des avantages et des inconvénients. Par exemple, les CHU très sélectifs réduisent leurs coûts de procédures d'achat, de gestion, et de stockage, diminuent le nombre de médicaments à suivre et l'information à délivrer aux prescripteurs, mais s'exposent aussi à plus de difficultés pour poursuivre les traitements chroniques des patients, à plus de prescriptions hors-AMM et aux éventuels risques qui peuvent en découler. Au contraire, les établissements très peu sélectifs dépensent plus en gestion, font preuve d'une moins grande pédagogie dans le référencement des médicaments bien évalués, mais s'épargnent des complications quant au respect des traitements au long cours et des AMM. Puisque nous n'avons pas retrouvé de différences sur les prix d'achat en fonction de la sélectivité des établissements, il semble appartenir à chaque établissement de déterminer l'équilibre qui satisfait à la fois les considérations cliniques, économiques et médico-juridiques.

III. Analyse de l'influence s'exerçant entre hôpital et ville

Ce chapitre présente les résultats de deux études s'intéressant à mettre en évidence l'influence des CHU sur les consommations ambulatoires. La première, réalisée au niveau du département de la Haute-Garonne, avait pour ambition de mettre en correspondance les tendances de consommations ambulatoires au niveau du département et celles du CHU de Toulouse. La deuxième, d'ambition nationale, s'intéressait aux relations existant entre les consommations des CHU et les consommations ambulatoires pour deux aires géographiques centrées autour des hôpitaux.

III.1. Etude régionale : Tendances entre consommations hospitalières et ambulatoires

L'objectif de cette partie est de présenter de façon descriptive les tendances de consommations pour le département de la Haute-Garonne en regard des consommations du CHU de Toulouse pour les neuf classes pharmacologiques ciblées.

III.1.1. Matériels et méthodes

Les données de consommation mensuelle ont été recueillies pour la période 1^{er} janvier 2006 – 30 octobre 2009.

Les données de consommation ambulatoire ont été approchées par les quantités présentées au remboursement des trois régimes principaux d'assurance maladie (régime général, agricole et travailleurs indépendants), couvrant environ 95 % de la population française, pour le département de la Haute-Garonne et la France entière, à partir du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) (Lenormand, 2005). Nous avons converti le nombre de boîtes délivrées en doses définies journalières et standardisé ces quantités pour 1000 habitants-jour de la zone concernée à partir des estimations de population réalisée par l'Insee. La dose définie journalière est attribuée à chaque principe actif par l'Organisation mondiale de la santé (World Health Organisation Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, s. d.). Il s'agit de la dose journalière de principe actif utilisée dans son indication principale chez l'adulte. L'utilisation de cette unité permet notamment de s'affranchir des différences de dosage existant entre les différentes molécules d'une classe pharmacologique.

Les consommations pour l'ensemble de la France nous permettent de mettre en évidence des spécificités propres au département de la Haute-Garonne qui pourraient être en partie médiées par les choix du CHU de Toulouse.

Les consommations hospitalières ont été extrapolées à partir des quantités de médicaments commandés mensuellement par le CHU de Toulouse (obtenues auprès du service gestion de la pharmacie). Compte-tenu du décalage existant entre la commande et la consommation, nous avons choisi de présenter ces données sous la forme de moyennes mobiles d'ordre 5 (c'est-à-dire, la consommation du mois m correspond à la moyenne des consommations des deux mois précédents $m-1$ et $m-2$, de la consommation du mois en cours m , et des consommations des deux mois suivants $m+1$ et $m+2$). Cette technique nous a permis de gommer certains artéfacts qui pourraient être liés à un décalage des commandes (par exemple, la commande du mois de février

ayant eu lieu le 1^{er} mars), mais ne limite pas l'intérêt de nos données. En effet, nous sommes ici plus intéressés par les niveaux de consommation et les changements de molécules référencées que par des données fines quantitatives. Sur la période étudiée, nous observons deux marchés successifs pour le CHU de Toulouse ; les changements s'opérant en mars 2007 et en mars 2009. Les données hospitalières ont été standardisées pour 1000 journées d'hospitalisation à partir des données annuelles d'activité de la SAE (journées d'hospitalisation complète, de semaine ou de jour).

III.1.2. Résultats

Les figures 2 à 10 présentent les évolutions de consommation, classe par classe, pour le CHU de Toulouse, le département de la Haute-Garonne et la France entière. Dans la légende, les marques princeps sont notées en majuscules, alors que les génériques suivent les princeps en minuscules. Pour la plupart des classes, nous n'avons représenté que les principes actifs captant suffisamment de parts de marché au CHU ou en ambulatoire.

III.1.2.1. Classes à visée hospitalière

Ces classes présentent une très forte consommation au sein des établissements de soins comparativement au marché ambulatoire.

III.1.2.1.1. Sétrons

Pour cette classe, les consommations de la Haute-Garonne se distinguent des consommations nationales par une très forte pénétration des génériques d'ondansétron au détriment du Zophren[®]. En 2009, leurs parts de marché respectives sont égales alors que le Zophren[®] domine encore largement le marché national. L'importance de cette part peut s'expliquer par le choix du CHU de Toulouse de consommer principalement de l'ondansétron à partir des premiers mois de l'année 2009.

III.1.2.1.2. Héparines de bas poids moléculaire

Pour cette classe largement utilisée à l'hôpital, les consommations sont très stables aussi bien au CHU de Toulouse que dans les deux zones ambulatoires. La chute de consommation du Lovenox[®] pendant l'été 2008 est liée à un retrait massif de lots, suivi d'une rupture de stock importante, due à une contamination de l'héparine chinoise utilisée pour la fabrication du médicament.

III.1.2.1.3. Erythropoïétines

En ambulatoire, les consommations d'Aranesp® sont quasi-nulles, conséquence de sa fréquence d'administration ; les injections étant souvent réalisées en milieu hospitalier. En ce qui concerne les deux molécules d'époétine alpha, les tendances observées en Haute-Garonne ne reflètent ni les consommations du CHU, ni ce qui est observé au niveau national. Pour ces molécules à prescription initiale hospitalière, il est probable que le poids du CHU dans l'ensemble des prescripteurs hospitaliers du département soit relativement faible en comparaison du centre régional anticancéreux et des grosses cliniques spécialisées en cancérologie.

Au total, pour ces classes à visée hospitalière essentiellement, nous observons une tendance en faveur d'une influence du CHU pour la classe des sétrons seulement. Deux éléments principaux peuvent expliquer cette absence de corrélation. Tout d'abord, nous n'observons que de peu de changements dans les consommations hospitalières, particulièrement pour la classe des HBPM. Ainsi, il est difficile de mettre en évidence des modifications dans les consommations ambulatoires. Ensuite, le CHU de Toulouse n'est pas le seul gros prescripteur de ces molécules dans le département. Il aurait été intéressant de comparer ces consommations ambulatoires aux consommations du centre régional de lutte contre le cancer et à celles des grosses cliniques du département.

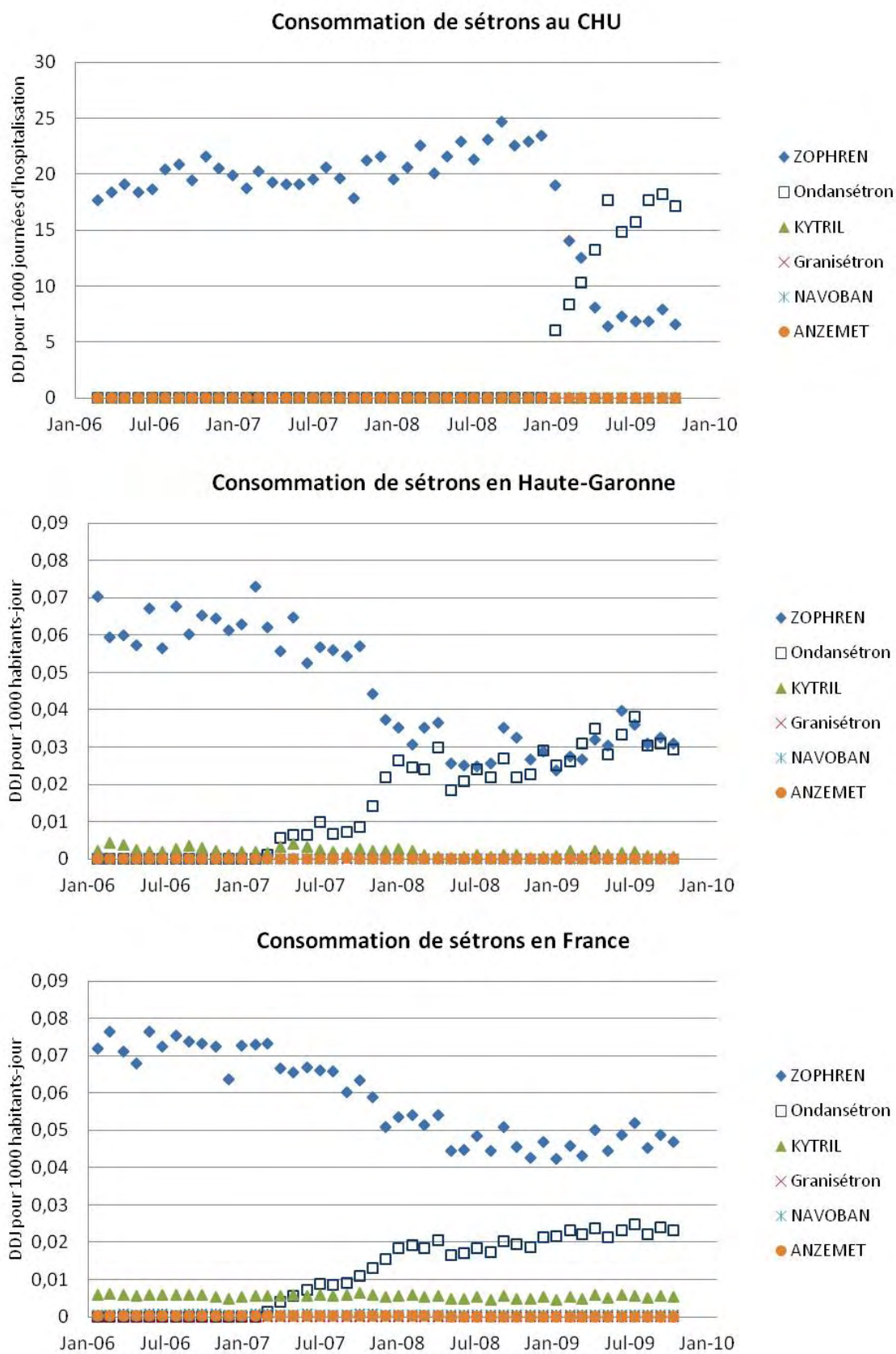


Figure 2. Evolution des consommations de sétrons au CHU de Toulouse, en Haute-Garonne et en France

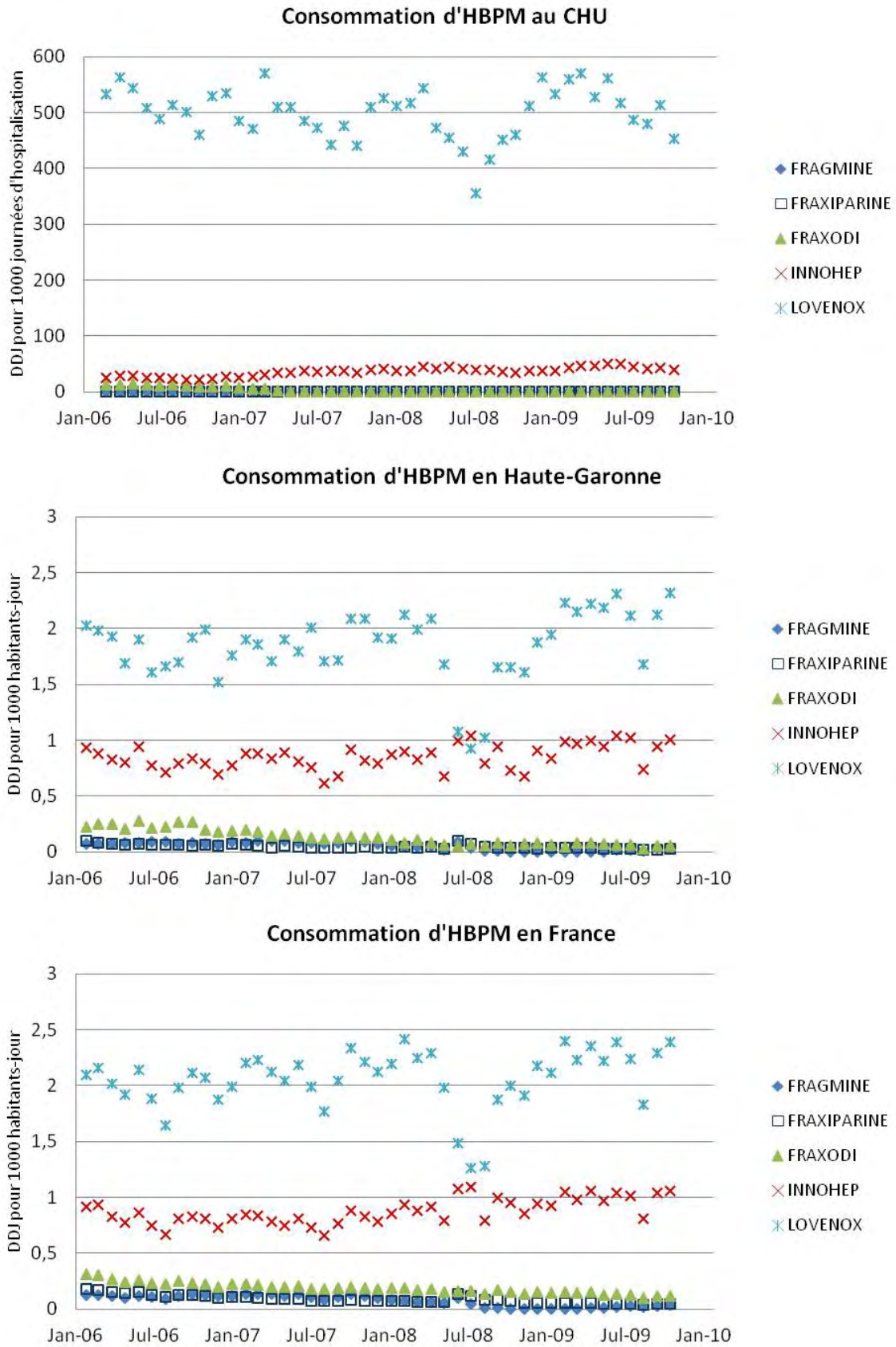


Figure 3. Evolution des consommations d'HBPM au CHU de Toulouse, en Haute-Garonne et en France

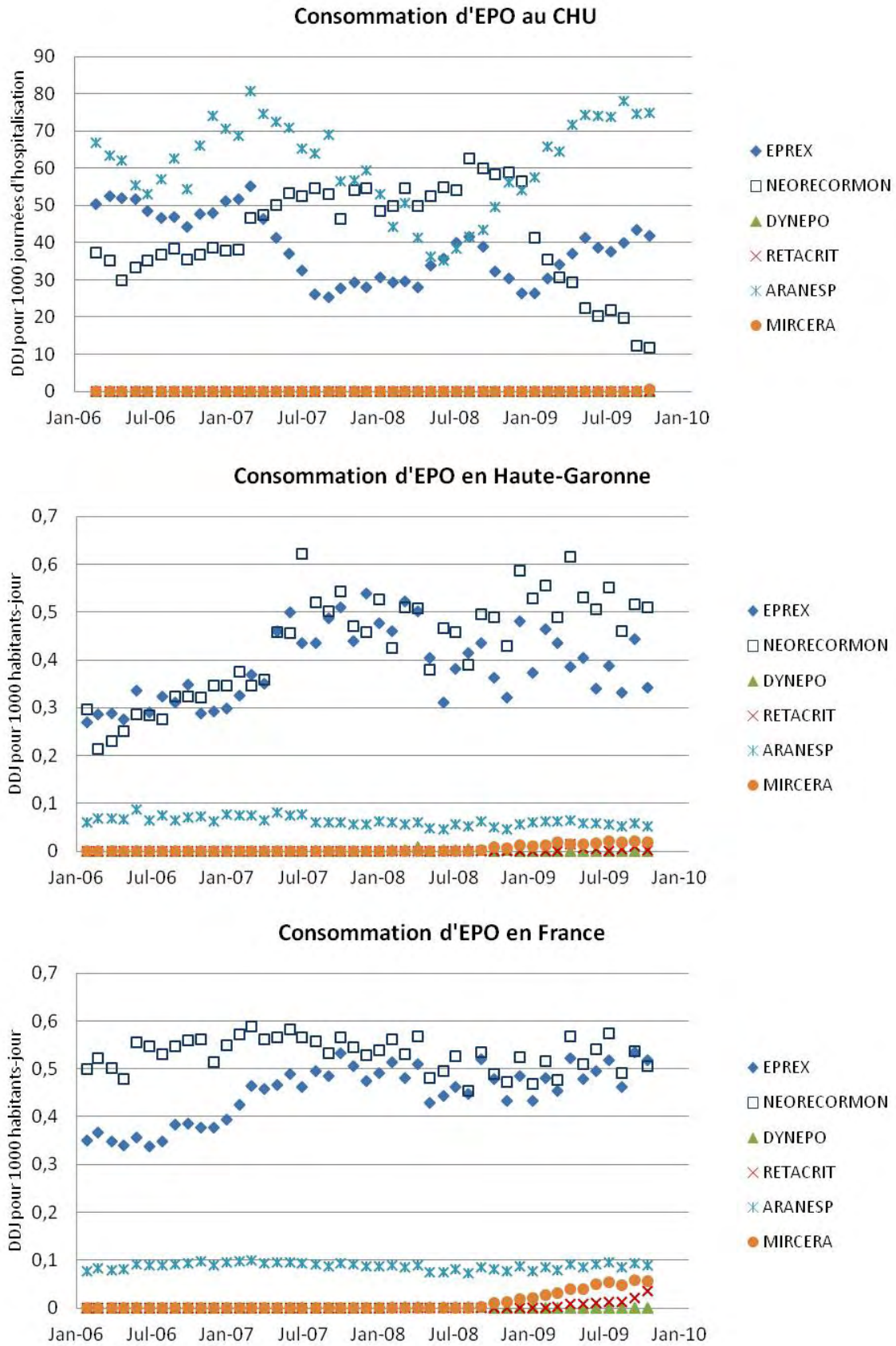


Figure 4. Evolution des consommations d'EPO au CHU de Toulouse, en Haute-Garonne et en France

III.1.2.2. Classes à visée ambulatoire

III.1.2.2.1. Inhibiteurs de la pompe à protons

Au CHU, les IPP font l'objet d'une consommation très importante (autour de 500 DDJ pour 1000 hospitalisation-jour, soit en moyenne un patient hospitalisé sur deux reçoit un IPP). La molécule majoritairement consommée a changé au fil des trois marchés couverts par la période d'étude. Jusqu'en mars 2007, le Mopral[®] (oméprazole) est choisi et quelques quantités d'Inexium[®] (esomeprazole) sont aussi achetées. De mars 2007 à mars 2009, le marché des IPP au CHU est dominé par l'Inipomp[®] (pantoprazole) et l'Ogastoro[®] (lansoprazole) est utilisé ponctuellement. A partir de 2009, l'Inexium[®] (esomeprazole), choisi par le groupement d'achat national, est quasiment exclusivement consommé au CHU.

En parallèle, nous observons en Haute-Garonne, une part importante de l'Inexium[®] dans la consommation totale d'IPP comparativement à la consommation française. Par ailleurs, au contraire de la consommation nationale qui augmente progressivement au fil de la période, il semble possible de mettre en évidence une augmentation plus marquée de la part de marché de ce médicament à compter de sa sélection au CHU au début de l'année 2009. Au contraire, nous ne retrouvons pas de phénomène similaire pour l'Inipomp[®], IPP sélectionné de 2007 à 2009 par le centre hospitalier.

III.1.2.2.2. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Le CHU de Toulouse sélectionne 5 des 13 IEC disponibles en France : ramipril (Triatec[®] et génériques), périndopril (Coversyl[®] et génériques), énalapril (Renitec[®] et génériques), lisinopril (Zestril[®] et génériques) et captopril (Lopril[®] et génériques). Les consommations hospitalières sont relativement stables au cours du temps. Le marché ambulatoire est quant à lui dominé par le ramipril et le périndopril. Toutefois, les consommations du département de la Haute-Garonne se caractérisent par rapport au marché national par une forte pénétration des génériques de lisinopril et d'énalapril. La forte croissance des consommations nationales de ramipril n'est pas retrouvée au niveau de ce département, dont la consommation se stabilise depuis 2008.

III.1.2.2.3. Antagonistes de l'angiotensine 2

La consommation d'ARA2 au sein du CHU de Toulouse est environ égale à la moitié de celle des IEC. Les proportions des quatre molécules sélectionnées sont relativement stables au cours de la période. Par rapport aux données nationales, l'utilisation du Kenzen[®] (non choisi par le CHU de Toulouse) est plus faible dans le département de la Haute-Garonne. Toutefois, le passage en mars 2007 du Nisis[®] au Tareg[®] (deux marques en *comarketing* de valsartan) au CHU de Toulouse n'est

accompagné d'aucune modification dans les tendances de consommations de ces deux marques en Haute-Garonne.

III.1.2.2.4. Statines

Comparativement aux données nationales, la consommation ambulatoire départementale apparaît faible, il semble notamment exister un « déficit » dans la consommation de Tahor[®], qui est pourtant la molécule principalement consommée au CHU.

III.1.2.2.5. Alpha-bloquants

Les consommations départementales se distinguent des nationales par une faible part de marché de la tamsulosine (toutes marques confondues). La sélection du Mecir[®] (tamsulosine non substituable à l'origine) à l'hôpital, s'accompagne en Haute-Garonne d'une légère augmentation de la consommation, augmentation toutefois plus modérée que celle observée au niveau national.

III.1.2.2.6. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Pour cette classe, toutes les molécules, sauf le leader du marché ambulatoire (Seroplex[®]) sont disponibles au CHU. Par rapport aux consommations nationales, les parts de marché en Haute-Garonne de la sertraline-Zoloft[®] et de la fluoxétine-Prozac[®] sont faibles et reflètent la faible utilisation de ces médicaments au CHU. Au contraire, dans le département de la Haute-Garonne, le citalopram-Seropram[®], molécule la plus achetée au CHU, fait l'objet d'une utilisation plus importante qu'au niveau national.

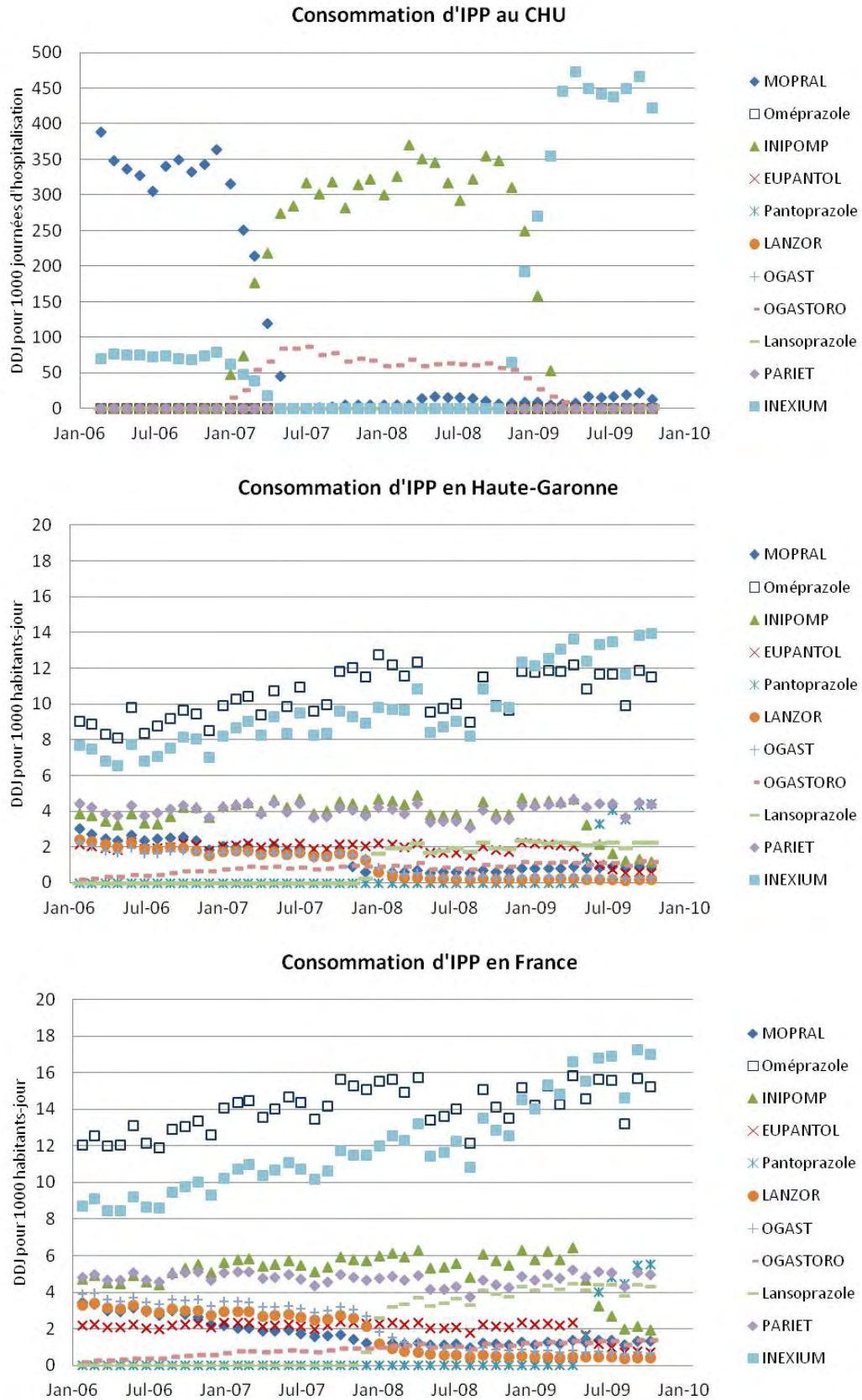


Figure 4. Evolution des consommations d'IPP au CHU de Toulouse, en Haute-Garonne et en France

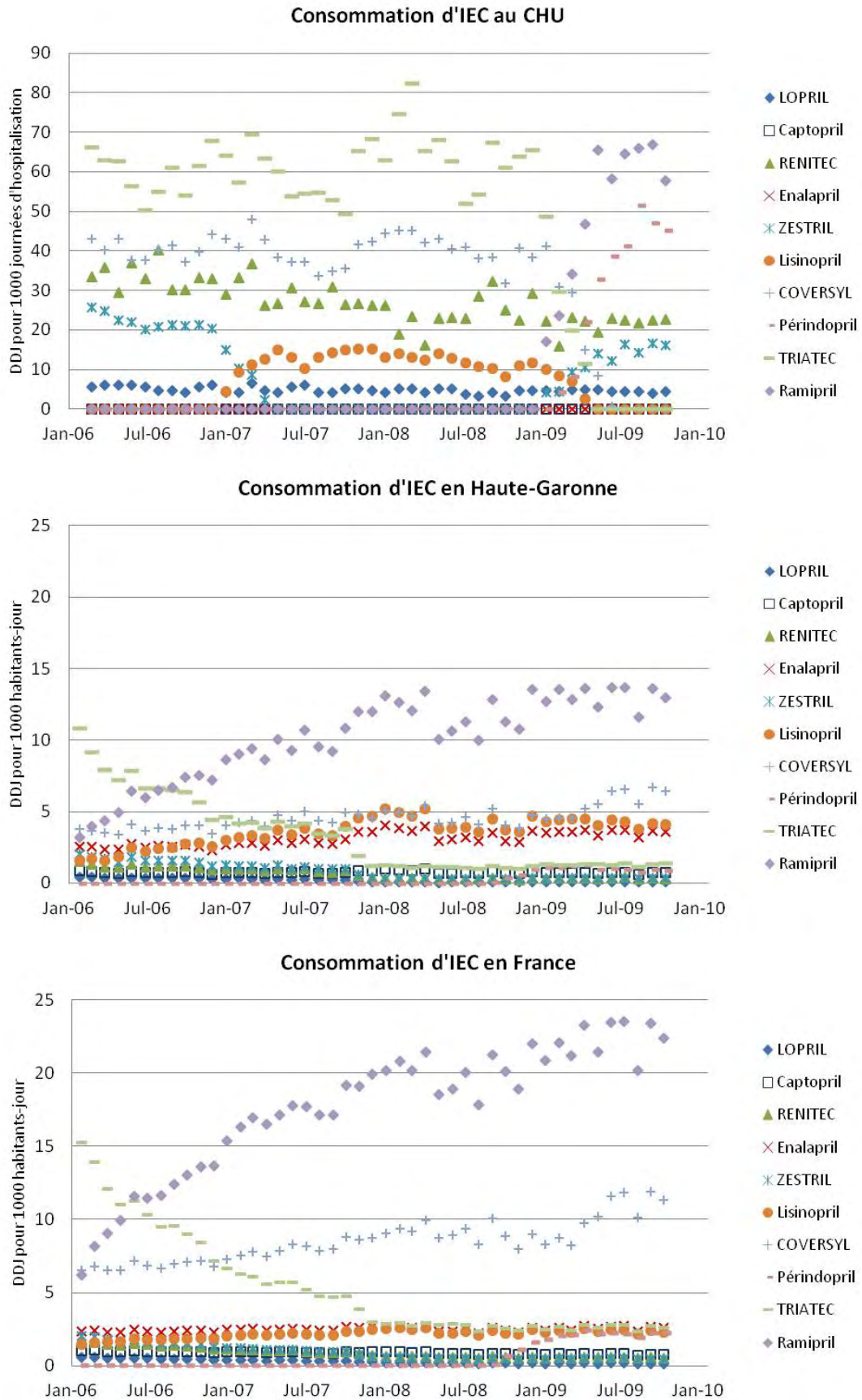


Figure 6. Evolution des consommations d'IEC au CHU de Toulouse, en Haute-Garonne et en France

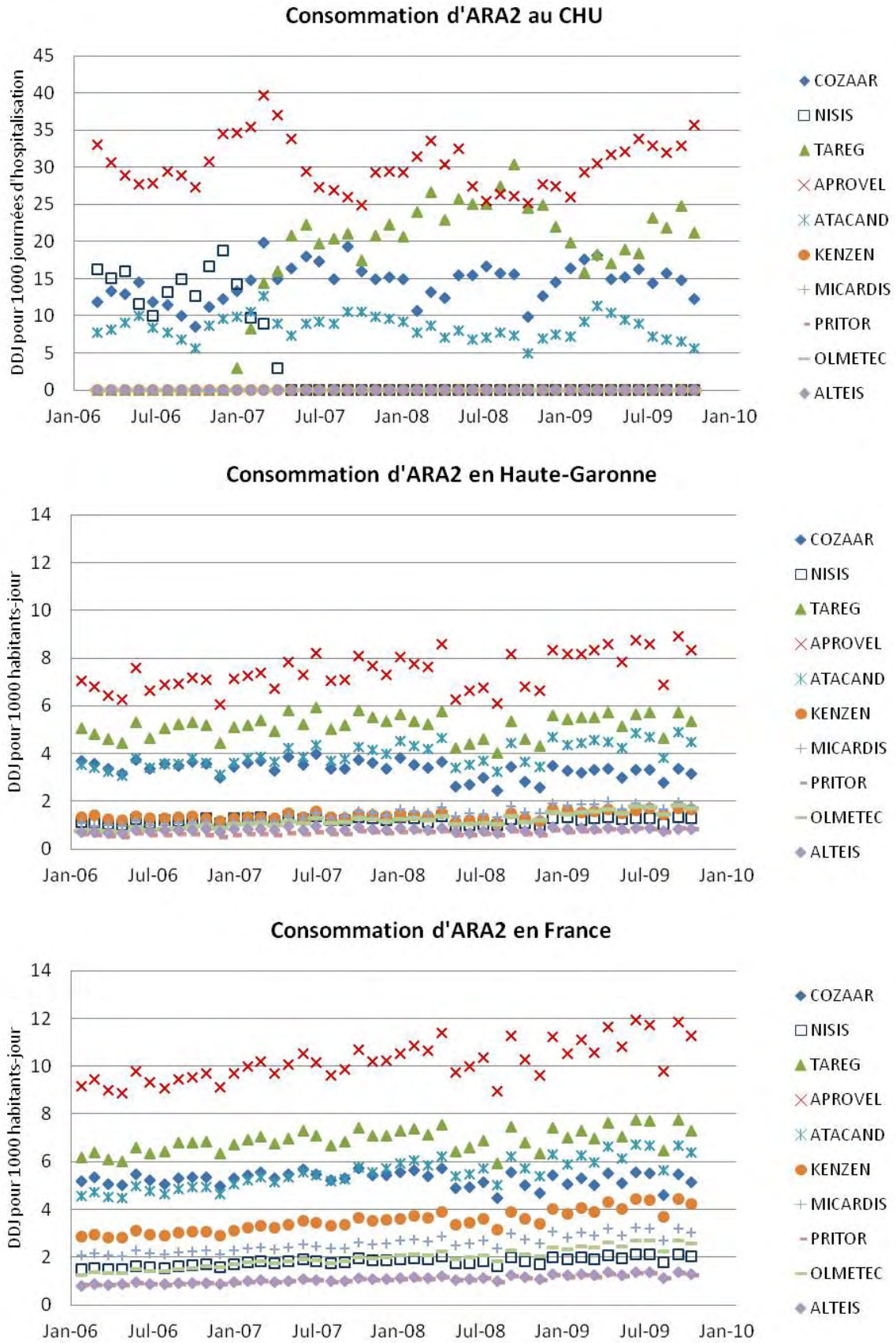


Figure 7. Evolution des consommations d'ARA2 au CHU de Toulouse, en Haute-Garonne et en France

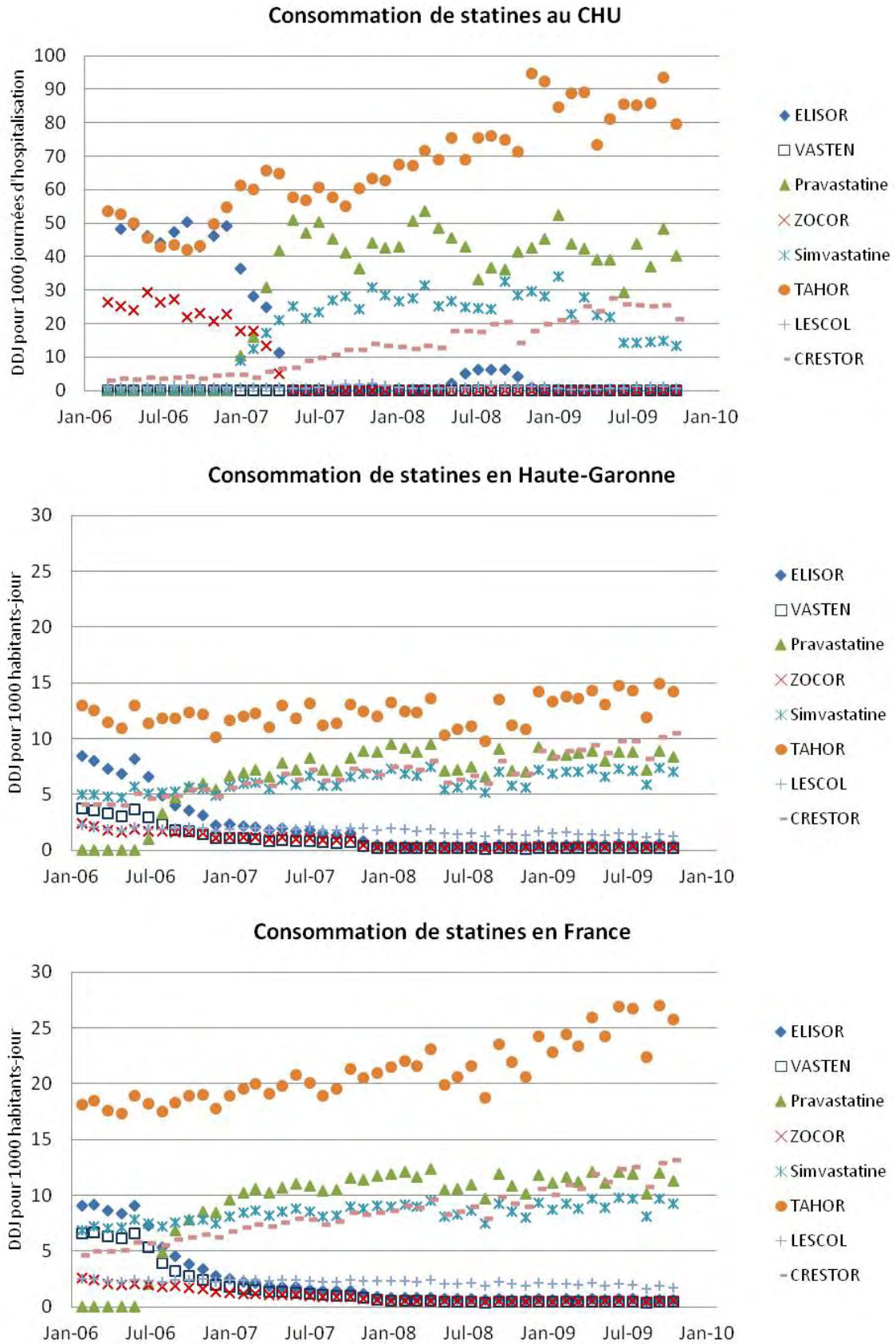


Figure 8. Evolution des consommations de statines au CHU de Toulouse, en Haute-Garonne et en France

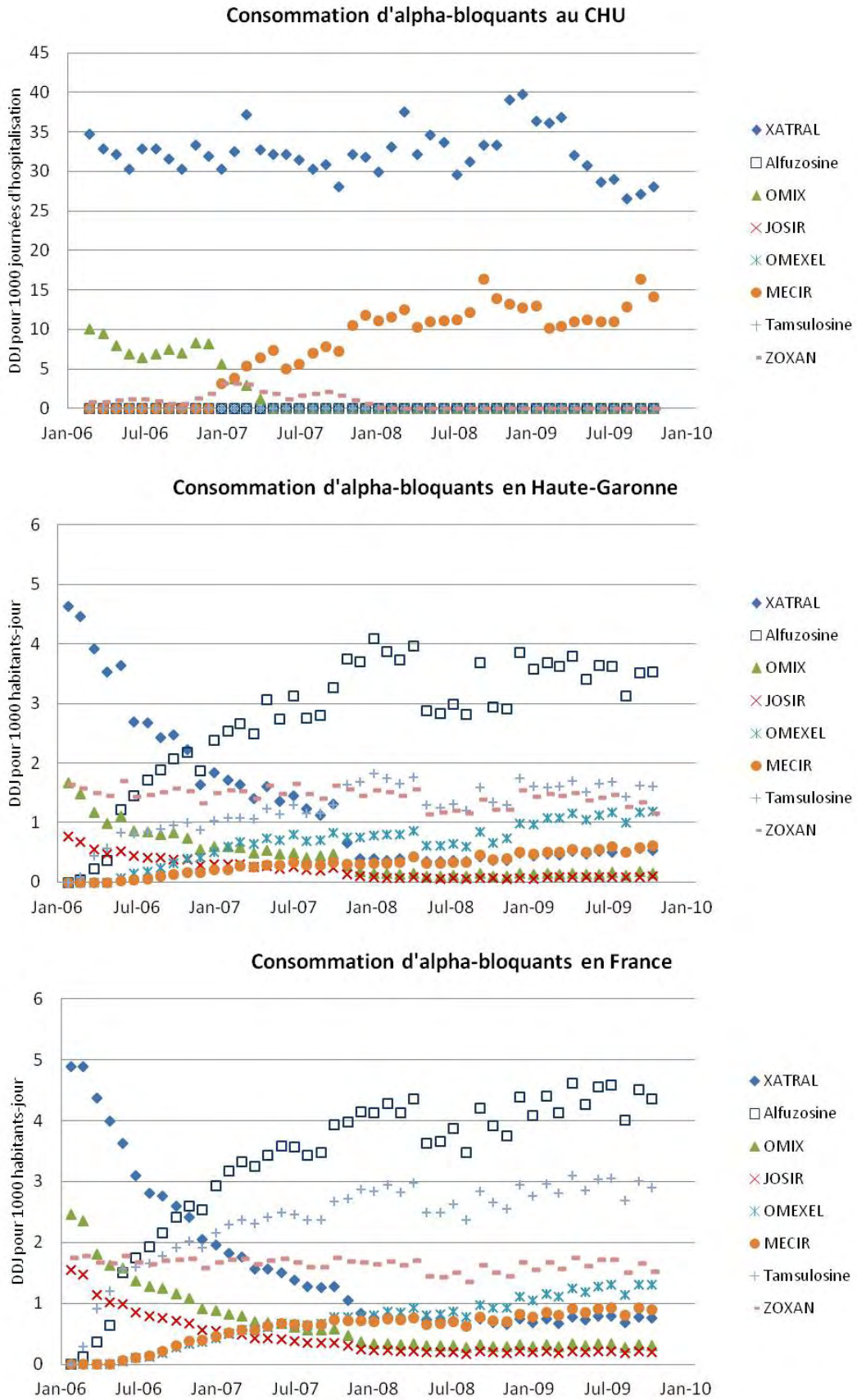


Figure 9. Evolution des consommations d'alpha-bloquants au CHU de Toulouse, en Haute-Garonne et en France

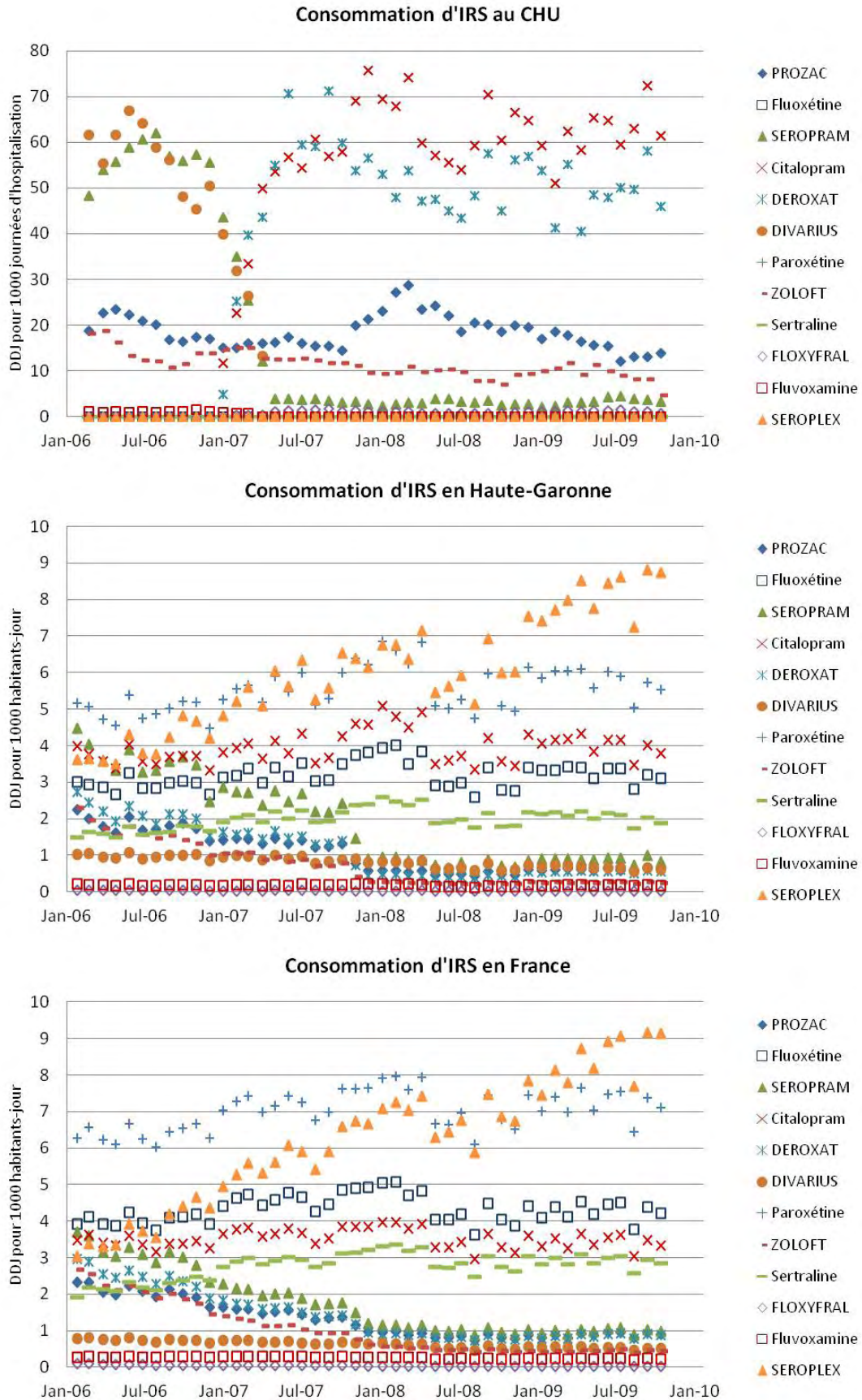


Figure 10. Evolution des consommations d'IRS au CHU de Toulouse, en Haute-Garonne et en France

Pour ces classes à visée essentiellement ambulatoire, nous n'observons pas de relation dynamique pouvant exister entre les consommations du CHU de Toulouse et celles du département de la Haute-Garonne. De plus, les quelques indices de relation que nous pouvons noter n'offrent aucune certitude quant à un lien de causalité quelconque entre ces deux tendances.

La question reste de savoir si la relation entre consommations du CHU et du département n'existe pas ou si nous ne pouvons la mettre en évidence avec notre méthodologie.

Le fait que nous observons parfois, des consommations locales qui diffèrent de ce qui est observé au niveau national et dont la répartition des parts de marchés est similaires à celles du CHU peut amener à faire l'hypothèse que la méthodologie n'était pas optimale. Ce mode de représentation ne peut mettre en évidence une influence des choix du CHU qui s'exercerait en augmentant marginalement les consommations basales du département avec un long délai. Ce qui nous conduit à proposer la deuxième étude écologique qui s'intéresse à comparer les zones géographiques entre elles.

III.2. Etude nationale : Relations entre consommations hospitalières et ambulatoires

Cette étude nationale quasi-expérimentale avait pour objectif de tester l'hypothèse principale de notre thèse. Nous présentons ci-dessous une version raccourcie de celle qui sera publiée en 2012 dans un Dossier Solidarité et Santé de la DREES (revue sans comité de lecture). L'intégralité de cette version peut être retrouvée en annexe. Un article rapportant les résultats de ce travail a été soumis pour publication dans une revue à comité de lecture et est reproduit à la suite de la version française

D'autre part, les résultats de cette étude ont été présentés oralement :

- au cours d'un séminaire de travail organisé par la DREES en mars 2011,
 - au séminaire organisé par l'Organisation Mondiale de la Santé sur Pharmaceutical Pricing et Reimbursement Information (PPRI, Vienne, Autriche, septembre 2011),
 - aux 33^{èmes} journées des économistes de la santé français (Clermont-Ferrand, décembre 2011,
- et sous forme de communications affichées :
- à la 16^{ème} international conference on pharmacoconomics and outcomes research (ISPOR, Baltimore, MA, USA, mai 2011),
 - à la 27^{ème} international conference on pharmacoepidemiology and therapeutic risk management (ICPE, Chicago, IL, USA, août 2011).

III.2.1. Etude nationale s'intéressant à l'influence des consommations de médicaments à l'hôpital sur les quantités consommées en ville

III.2.1.1. Matériels et méthodes

III.2.1.1.1. Champ de l'étude

Notre étude se restreint à l'influence des centres hospitaliers universitaires sur les consommations de ville en 2008 des neuf classes pharmacologiques précédemment citées.

III.2.1.1.2. Mesures des consommations de médicaments à l'hôpital et en ville

III.2.1.1.2.1. Définitions

Les médicaments

Les consommations pharmaceutiques ont été recueillies au niveau de la marque de médicament que nous avons définie comme le regroupement de tous les codes UCD ou CIP¹² identifiant les différents dosages et présentations d'une même marque de médicament (par exemple, toutes les présentations de Lanzor[®], quels que soient le dosage ou le nombre de gélules par boîte).

Pour les médicaments génériques, les différentes marques sont réunies sous une même marque *i* (marque commune à tous les génériques mais différente de la marque du princeps). Les associations fixes comprenant un des médicaments des neuf classes ont été incluses dans l'analyse. Les produits en monothérapie et en association ont été regroupés ou non sous la même marque en fonction de la parenté existant entre les différents noms de marque (i.e. Tareg[®] et Cotareg[®] inclus sous la même marque, alors que Tahor[®] et Caduet[®] sont séparés en deux marques). Pour la classe des sétrons, nous avons réuni sous des marques différentes les différentes formes pharmaceutiques d'ondansétron (formes comprimés simples, lyophilisats, injectables et autres).

Au final, sur l'ensemble des neuf classes étudiées et selon les regroupements effectués, nous avons dénombré 107 marques de médicaments *i* différentes.

Les zones géographiques : département et bassin de santé

Afin d'avoir une idée des contours de la zone d'influence du CHU, nous avons choisi d'étudier successivement deux zones géographiques centrées sur le CHU.

La première zone, et la plus petite étudiable à partir des données agrégées du SNIIRAM, est le département (découpage administratif) dans lequel est implanté le CHU.

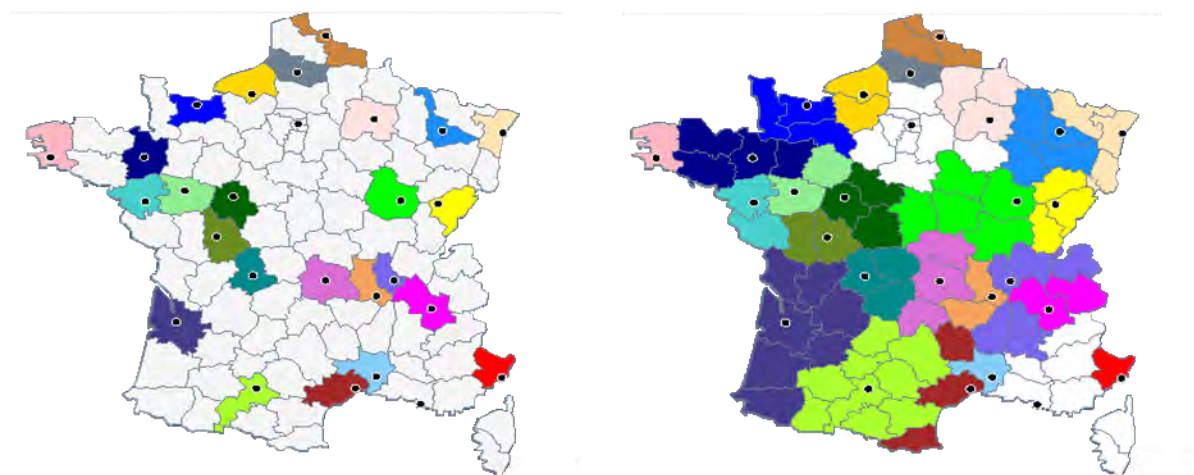
Pour la deuxième zone, plus large, nous souhaitons utiliser une échelle pouvant refléter la zone d'attractivité du CHU. Nous avons utilisé la définition des bassins de santé proposée par la DREES. Cette définition présente l'avantage d'être basée sur des données observées et non pas sur des découpages administratifs, plus ou moins arbitraires.

Un bassin de santé, centré sur le CHU, est composé d'un regroupement de départements. A partir de la prédéfinition des départements comportant un CHU comme centres de bassins, les départements restant ont été rattachés à un centre de bassin en fonction de la destination favorite d'hospitalisation en CHU de leurs habitants. La destination favorite étant définie par le flux de patients majoritaire en valeur (dépenses hospitalières de médecine-chirurgie-obstétrique calculées à partir du programme de médicalisation des systèmes d'information PMSI). Une méthode itérative a été utilisée afin de rattacher tous les départements à un centre de bassin. Les données

¹² Le code CIP (club inter-pharmaceutique) est un identifiant unique de chaque spécialité pharmaceutique disponible sur le marché ambulatoire. Ce code renseigne sur la marque du produit, son dosage, sa forme galénique, sa présentation et son conditionnement.

des départements appartenant aux bassins de santé des CHU exclus de l'analyse n'ont pas été exploitées.

La figure 2 présente les deux échelles étudiées. Les départements appartenant à un même bassin de santé sont représentés avec la même couleur. On note dès à présent des différences importantes dans l'attractivité des CHU, les bassins ne se superposant pas avec les régions administratives. Par exemple, seul le département de la Somme est rattaché au CHU d'Amiens. Les autres départements de la région Picardie étant captés par l'assistance publique des hôpitaux de Paris (AP-HP). Au contraire, le bassin du CHU de Bordeaux comprend tous les départements de la région Aquitaine, auxquels viennent s'ajouter deux départements voisins de la région Poitou-Charentes.



Les cercles noirs représentent les CHU. Les départements laissés blancs dans la carte des bassins correspondent aux bassins de l'AP-HP et de l'assistance publique des hôpitaux de Marseille (AP-HM).

Figure 2. Les différentes échelles géographiques utilisées : départements et bassins de santé

III.2.1.1.3. Sources de données

Les consommations hospitalières

Les quantités consommées par les CHU ont été obtenues à partir du recueil sur le médicament dans les établissements de santé de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et de statistiques¹³ (DREES) pour l'année 2008. Ce recueil est la seule source de données sur le médicament à l'hôpital qui permet de disposer du prix d'achat réel des médicaments par les établissements (et non pas du « prix catalogue » des fournisseurs). Ces quantités ont été converties en doses définies journalières (DDJ) et standardisées pour 1000 habitants-jour de la zone géographique considérée (source Insee 2008).

¹³ Ministères chargés de la santé, des solidarités et des comptes publics.

Sur les 27 CHU métropolitains, 26 avaient répondu de façon exhaustive à l'enquête de la Drees¹⁴. Par la suite, nous avons choisi d'exclure de l'analyse l'assistance publique des hôpitaux de Paris à cause des caractéristiques très particulières de ce CHU¹⁵. Nous analysons donc ici les consommations de 25 CHU métropolitains (hors AP-HP et AP-HM).

Les consommations ambulatoires

Les quantités prescrites en ville ont été approximées par les remboursements des prescriptions pharmaceutiques émanant de médecins d'exercice libéral et délivrées en officine pour l'année 2008 à partir de la base SNIIRAM (système national informationnel inter-régimes de l'assurance maladie) (Lenormand, 2005). Ces remboursements concernaient les assurés et bénéficiaires du régime général (soit environ 90 % de la population). Les quantités remboursées étaient converties en DDJ et standardisées pour 1000 habitants-jour de la zone géographique.

III.2.1.1.4. Analyse

III.2.1.1.4.1 Modélisation retenue

Un peu de formalisme

Nous supposons qu'il existe un niveau naturel de la quantité consommée du médicament i en ambulatoire dans la zone géographique j en l'absence de tout effet de diffusion des CHU. Nous notons ce niveau Q_{ij}^0 . En l'absence de diffusion de l'hôpital vers la ville, la quantité de médicament i consommée dans la zone géographique j Q_{ij} coïncide exactement avec ce niveau naturel Q_{ij}^0 , soit :

$$Q_{ij} = Q_{ij}^0 \quad (1)$$

De manière formelle, l'existence d'un phénomène de diffusion de l'hôpital vers la ville se traduit par un terme d'ajout $\Delta Q_{ij} > 0$, qui éloigne la quantité Q_{ij} de son niveau naturel Q_{ij}^0 , de sorte que :

$$Q_{ij} = Q_{ij}^0 + \Delta Q_{ij} \quad (2)$$

Nous faisons l'hypothèse que l'ampleur de ce terme ΔQ_{ij} dépend positivement de la quantité Q_{ih} consommée dans le CHU h de la zone géographique j :

¹⁴ L'assistance publique des hôpitaux de Marseille n'avait répondu que sur le champ des molécules onéreuses.

¹⁵ L'AP-HP est un regroupement de 37 établissements, réalisant plus de 867.000 séjours en MCO (contre en moyenne 99.000 dans les autres établissements) en 2007.

$$\Delta Q_{ij} = \Delta Q_{ij}(Q_{ih}) \quad (3)$$

Cette dernière hypothèse signifie que s'il existe un phénomène de diffusion, alors plus un CHU utilise un médicament i , et plus on le retrouve consommé en ville, dans la zone d'influence du CHU, toutes choses égales par ailleurs.

Tableau 8 : Le principe général du test de l'existence d'une diffusion de l'hôpital vers la ville

Diffusion de l'hôpital vers la ville	Condition
Absence	$\forall Q_{ih}, Q_{ij} = Q_{ij}^0$
Existence	$\forall Q_{ih} > 0, \exists Q_{ij}(Q_{ih}) > 0$ tel que $Q_{ij} = Q_{ij}^0 + Q_{ij}(Q_{ih})$

Approche économétrique

Pour la spécification économétrique, nous supposons que le niveau naturel Q_{ij}^0 dépend à la fois de variables observables X_i du médicament i , et de variables observables X_j de la zone géographique j :

$$Q_{ij}^0 = \alpha_i \cdot X_i + \alpha_j \cdot X_j + e_{ij} \quad (4)$$

Par ailleurs, nous supposons que la dépendance du terme d'ajout ΔQ_{ij} (dû à l'existence du phénomène de diffusion) à la quantité consommée par le CHU h , Q_{ih} , est linéaire :

$$\Delta Q_{ij}(Q_{ih}) = \beta \cdot Q_{ih} + \varepsilon_{ij} \quad (5)$$

En utilisant la relation (2) ci-dessus, il vient :

$$Q_{ij} = \alpha_i \cdot X_i + \alpha_j \cdot X_j + \beta \cdot Q_{ih} + u_{ij} \dots\dots\dots(6)$$

Avec $u_{ij} = e_{ij} + \varepsilon_{ij}$.

L'existence d'un phénomène de diffusion de l'hôpital vers la ville se matérialise alors par $\hat{\beta} \neq 0$ dans le modèle ci-dessus.

S'il est possible que Q_{ih} influence Q_{ij} , il se peut aussi que la relation inverse existe : les habitudes de prescription en ville peuvent aussi influencer les prescriptions dans les CHU. Auquel cas, la variable Q_{ih} dans le modèle (6) ci-dessus est endogène et l'estimation $\hat{\beta}$ par la méthode des moindres carrés ordinaires (MCO) du coefficient β associé est biaisée.

Une manière d'obtenir une estimation non biaisée de $\hat{\beta}$, c'est-à-dire de mesurer uniquement le phénomène de diffusion de l'hôpital vers la ville et non aussi le phénomène inverse, consiste à recourir à une estimation par la méthode des variables instrumentales (Angrist et al., 1993; Reiersøl, 1941; Sargan, 1958; Wooldridge, 2009).

Dans une première étape, nous avons régressé la quantité Q_{ih} sur des variables explicatives X_i et X_h et des instruments Z_{ih} . Nous avons ici eu recours à un modèle multiplicatif. La spécification du modèle de la phase d'instrumentation est détaillée ci-après.

$$\log(Q_{ih}) = \gamma.C_{ih} + \delta.\log(Z_{ih}) + v_{ih} \dots\dots\dots(7)$$

Dans une deuxième étape, l'estimation \hat{Q}_{ih} tirée de ce modèle remplace ensuite la valeur réelle Q_{ih} dans le modèle (6) ci-dessus qui s'écrit finalement :

$$Q_{ij} = \alpha_i.X_i + \alpha_j.X_j + \beta.\hat{Q}_{ih} + u_{ij} \quad (8)$$

Cette méthode fonctionnera d'autant mieux qu'on aura trouvé de bon instruments Z_{ih} dans l'équation (7), c'est-à-dire des variables qui ont les propriétés suivantes :

- des variables qui sont de bons prédicteurs de la quantité Q_{ih}
- des variables qui ne sont pas directement corrélées à Q_{ij} excepté au travers de leur corrélation avec Q_{ih}
- des variables qui n'ont pas de liens avec Q_{ij} , que ce soit de façon mesurable ou non.

Les deux dernières conditions renvoient au caractère exogène des variables instrumentales, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas corrélées avec le terme d'erreur de l'équation (6).

Phase d'instrumentation : instruments retenus et spécification de l'équation (7)

La littérature ne pouvant nous éclairer sur des variables instrumentales potentielles, nous avons alors raisonné par rapport à notre connaissance du problème et aux données disponibles.

III. Influence hôpital-ville

Parmi, les informations à notre disposition, deux variables apparaissent comme corrélées avec les quantités achetées à l'hôpital sans lien avec les quantités consommées en ville (hormis, via les quantités achetées à l'hôpital). Il s'agissait de la sélectivité du CHU et du prix du médicament relativement aux autres prix des médicaments de la classe obtenus au CHU.

Processus de décision théorique sous-jacent :

Pour les médicaments d'une classe pharmacologique donnée, on suppose que la décision d'achat se fait en trois temps.

Dans un premier temps, l'établissement b décide de la quantité totale de médicaments de la classe pharmacologique Q_h qu'il souhaite acheter. Par exemple $Q_h=10000$ DDJ.

Dans un deuxième temps, parmi les N équivalents thérapeutiques disponibles dans la classe, l'établissement décide de n'en retenir seulement n . Par exemple, $n=2$ médicaments retenus sur $N=5$ équivalents thérapeutiques disponibles. A cette étape, le choix se fait sur la base des prix des N équivalents thérapeutiques proposés à l'établissement (que nous n'observons pas tous), mais aussi sur la base de considérations propres à l'établissement (inobservées également).

Dans un troisième temps, après avoir décidé de n'acheter que n équivalents thérapeutiques sur les N disponibles, l'établissement opère un partage notamment sur la base des prix en présence. Dans notre exemple, l'établissement répartit $Q_h=10000$ DDJ entre $n=2$ équivalents thérapeutiques : i et i' , sur la base des prix respectifs p_{ih} et $p_{i'h}$. Au final, l'établissement décide par exemple de répartir $Q_h=10000$ en achetant $q_{ih}=2000$ DDJ du médicament i et $q_{i'h}=8000$ DDJ du médicament i' .

Equation théorique de q_{ih} :

Au final, la quantité standardisée de médicament i achetée par le CHU b , q_{ih} , est une proportion τ_{ih} de la quantité totale allouée aux médicaments de la classe d'équivalents thérapeutiques à laquelle appartient le médicament i . Soit :

$$q_{ih} = Q_h * \tau_{ih}$$

Où :

- q_{ih} désigne la quantité standardisée du médicament i achetée par le CHU b

- Q_h désigne la quantité totale standardisée d'équivalents thérapeutiques du médicament i achetée par le CHU h ¹⁶
- τ_{ih} désigne la fraction de la quantité Q_h allouée au médicament i par le CHU h .

Equation théorique de τ_{ih} :

On suppose que τ_{ih} dépend de deux variables :

$$\tau_{ih} = \tau_{ih}(P_{ih}, s_{ih})$$

Avec :

- s_{ih} désignant le degré de sélectivité du CHU h pour la classe thérapeutique du médicament i (issu de la deuxième étape du processus précédant) :

$$s_{ih} = \frac{n_{ih}}{N_{ih}}$$

- P_{ih} un indice de prix indiquant dans quelle mesure le prix du médicament i est cher relativement aux prix des autres médicaments (cf. troisième étape du processus) :

$$P_{ih} = \frac{p_{ih}}{\bar{p}_{ih}}$$

Avec p_{ih} le prix du médicament i obtenu par le CHU h et \bar{p}_{ih} la moyenne des prix des médicaments de la classe pharmacologique achetés par le CHU h .

On suppose un lien multiplicatif du type :

$$\tau_{ih}(P_{ih}, s_{ih}) = P_{ih}^{\delta_1} s_{ih}^{\delta_2}$$

Avec $\delta_1 < 0$ et $\delta_2 < 0$.

$\delta_1 < 0$ signifie que plus le prix d'achat du médicament i par le CHU h est élevé relativement aux autres prix obtenus (P_{ih} élevé), plus la quantité q_{ih} est faible.

¹⁶ Par exemple, si 2 équivalents thérapeutiques dans la classe du médicament i ont finalement été achetés, i, i' , dans ce cas : $Q_{ih} = q_{ih} + q_{i'h}$.

III. Influence hôpital-ville

De la même manière, $\delta_2 < 0$ signifie que plus la sélectivité du CHU h pour la classe thérapeutique du médicament i est faible (s_{ih} élevé), plus la quantité q_{ih} est faible.

Spécifications économétriques :

On pose :

$$Q_{ih} = Q_{ih}(C_{ih}) = e^{C_{ih}\gamma}$$

Pour tenir compte des valeurs de P_{ih} nulles, on introduit aussi des indicatrices de prix nuls, si bien que :

$$\tau_{ih} = \tau_{ih}(p_{ih}, s_{ih}) = (\Delta_0)^{1_{p_{ih}=0}} (p_{ih})^{\delta_1 1_{p_{ih} \neq 0}} (s_{ih})^{\delta_2}$$

Si bien que :

$$q_{ih} = e^\varepsilon \cdot e^{C_{ih}\gamma} \cdot (\Delta_0)^{1_{p_{ih}=0}} (p_{ih})^{\delta_1 1_{p_{ih} \neq 0}} (s_{ih})^{\delta_2}$$

avec ε un terme d'erreur normalement distribué

Soit en logarithme :

$$\log(q_{ih}) = C_{ih}\gamma + \delta_0 1_{p_{ih}=0} + \delta_1 1_{p_{ih} \neq 0} \log(p_{ih}) + \delta_2 \log(s_{ih}) + \varepsilon$$

Avec $\delta_0 = \log(\Delta_0)$

Retour au modèle ville :

Dans l'équation principale, on introduit alors :

$$\hat{q}_{ih} = e^{C_{ih}\hat{\gamma}} e^{1_{p_{ih}=0}\hat{\delta}_0} (p_{ih})^{\hat{\delta}_1 1_{p_{ih} \neq 0}} (s_{ih})^{\hat{\delta}_2} \psi$$

Où ψ désigne le smearing estimate de Duan, soit :

$$\Psi = \frac{\sum_{(i,k)} e^{\varepsilon_{ik}}}{n}$$

Interprétation du coefficient β

Le coefficient β mesure le solde de trois effets, parfois antagonistes, s'exerçant entre hôpital et ville. Les données à notre disposition ne nous permettent pas d'individualiser la part de chacun de ces trois effets dans l'estimation globale.

Effet 1. Un effet négatif qui est lié à l'arrêt ou à la modification du traitement prescrit à l'hôpital lors de la sortie. Cela peut être à l'initiative :

- du médecin hospitalier qui arrête un traitement nécessaire seulement pendant l'hospitalisation,
- du médecin traitant qui arrête le traitement à la suite de l'hospitalisation parce que celui-ci n'était plus nécessaire, ou a jugé le traitement inutile, ou n'avait pas été informé de l'instauration de ce traitement,
- du médecin traitant qui modifie le traitement (changement de molécule au sein de la même classe, prescription du générique au lieu du princeps ou vice-versa),
- du pharmacien d'officine qui délivre le générique à la place du princeps prescrit.

Effet 2. Un effet positif lors de la poursuite en ville du traitement pris à l'hôpital (par rapport au traitement antérieur à l'hospitalisation, il peut s'agir d'une instauration ou d'une modification)

Effet 3. Un effet positif en « tâche d'huile » ou de contagion où certains médecins généralistes peuvent adopter le traitement prescrit à l'hôpital pour un patient à d'autres patients présentant des caractéristiques similaires.

Un coefficient $\beta > 0$ traduit l'existence d'une diffusion de l'hôpital vers la ville. Un coefficient $\beta > 1$ implique l'existence d'un « effet de levier ». Cela peut-être du à un effet simple de poursuite en ville du traitement hospitalier ou bien à un effet de contagion à d'autres patients.

Par exemple, un coefficient $\beta = 50$ peut s'interpréter de plusieurs manières selon les effets s'exerçant. En l'absence d'effet tâche d'huile, un patient traité un jour à l'hôpital poursuit son traitement pendant 50 jours en ville. En tenant compte de la durée moyenne de séjour dans les CHU qui est de 7 jours (Evain et Minodier, 2010), un patient traité pendant son hospitalisation utiliserait en ambulatoire le médicament prescrit à l'hôpital pendant 250 jours. En présence d'un effet de contagion, alors il est possible de présenter différents scénarii correspondant à un coefficient $\beta = 50$: une augmentation d'une journée de traitement à l'hôpital est associée avec une augmentation de 25 journées en ville pour deux patients, ou encore 40 journées pour un patient et 10 journées pour un autre ou bien 10 journées pour 5 patients etc.

Nous n'avons pas pu prendre en compte dans notre modélisation la nature emboîtée des données en recourant à un modèle multi-niveaux¹⁷.

III.2.1.1.4.2. Estimation de trois modèles distincts

Nous avons choisi d'estimer trois modèles distincts, correspondant chacun à une hypothèse particulière sur la diffusion de l'hôpital vers la ville (tableau 9).

Tableau 9 : Les trois modèles estimés et leur spécification

Modèle	Spécification
Modèle A	$Q_{ij} = (\alpha_i X_{i4} + \alpha_j X_{j3}) + \beta_0 \cdot \hat{Q}_{ih} + u_{ij}$
Modèle B	$Q_{ij} = (\alpha_i X_{i4} + \alpha_j X_{j3}) + (\beta_0 + \beta_i C_i) \cdot \hat{Q}_{ih} + u_{ij}$
Modèle C	$Q_{ij} = (\alpha_i X_{i4} + \alpha_j X_{j3}) + (\beta_0 + \beta_i C_i + \beta_h C_h) \cdot \hat{Q}_{ih} + u_{ij}$

Le modèle A suppose que l'influence de l'hôpital vers la ville, si elle existe, est la même quelles que soient les caractéristiques C_i du médicament i ou les caractéristiques C_h du CHU h . Le modèle B suppose que si la diffusion existe, son ampleur β diffère selon les caractéristiques C_i du médicament i : $\beta = \beta_0 + \beta_i C_i$. Enfin, le modèle C suppose que si la diffusion existe, son ampleur diffère selon les caractéristiques C_i du médicament i mais aussi selon les caractéristiques C_h de la zone du CHU h .

Pour chacun de ces trois modèles, nous estimerons les effets de diffusion pour les deux zones géographique : le département et le bassin de santé.

III.2.1.1.4.3. Variables explicatives et effets attendus

¹⁷ Nous avons toutefois estimé les modèles avec 24 indicatrices des zones géographiques. Les résultats étaient très similaires à ceux obtenus sans ces indicatrices suggérant ainsi que la corrélation intra-zones puisse être négligeable. Une des limites principales de notre modélisation, reste l'absence de prise en compte de la corrélation intra-médicaments pouvant exister. Nous avons pu cependant la prendre en compte partiellement en tenant compte de la corrélation intra-classe pharmacologique en ajustant nos analyses à l'aide d'indicatrices de classes.

Le tableau 10 présente les variables testées comme modificateurs de l'effet des quantités hospitalières sur les consommations de ville dans les trois modèles retenus.

Tableau 10 : Les différentes variables explicatives retenues pour l'analyse économétrique

Type de variables	Variable	Source	Effet attendu sur le phénomène de diffusion hôpital-ville
Variables caractéristiques du médicament <i>i</i>	Inscription au répertoire des médicaments génériques (avec commercialisation d'au moins un générique en 2008)	Afssaps	Effet négatif, surtout au niveau de la marque. Les médicaments génériques sont des molécules anciennes qui ne sont plus promues par les laboratoires pharmaceutiques. Il est peu probable qu'une stratégie hôpital-ville soit mise en place par le fournisseur. Au niveau de la marque, l'influence de l'hôpital sur la ville peut être atténuée si le CHU référence le princeps, alors que le générique est principalement délivré en ville (ou inversement mais de manière moins probable).
	Indicatrices de la classe pharmacologique	OMS	Effets positifs plus ou moins importants selon les classes. Intensité maximale attendue pour les médicaments à plus « fort potentiel ambulatoire » comme les ARA2, IEC et statines. Des effets plus faibles sont attendus pour les sétrons et EPO.
Variables caractéristiques de la zone et du CHU	Type de CHU ¹⁸ : 1- CHU situés dans des zones vieillissantes avec une faible offre hospitalière, 2- CHU de pointe situés dans des zones dynamiques, 3- CHU de proximité, situés dans des zones où l'offre hospitalière est importante	SAE (Evain et Minodier, 2010)	Effet positif attendu, variant selon les types de CHU. Il est difficile de prévoir le sens de ces variations. Un effet maximal avec chacun des types de CHU peut être attendu : type 1 du fait de la faible concurrence entre établissements de santé, type 2 du fait de la reconnaissance de l'expertise des spécialistes y exerçant, ou type 3 du fait de la proximité existante entre médecins du CHU, ambulatoires et autres structures hospitalières.
	L'activité du CHU exprimée en journée d'hospitalisations en 2008 pour le nombre d'habitants de la zone géographique	SAE	Effet positif attendu. Plus le CHU, enregistre de journées d'hospitalisation par rapport à la population de la zone, plus la part de la population ayant effectivement visité le CHU augmente, et plus l'influence attendue est forte.

¹⁸ Les CHU ont été regroupés en 3 catégories selon une typologie précédemment publiée par la DREES (Evain et Minodier, 2010) en fonction des caractéristiques de leur activité, de leur patientèle et de leur zone d'implantation (notamment, caractéristiques démographiques et densité de l'offre).

Par ailleurs, nous avons introduit, en sus des variables présentées dans le tableau précédent, la part de la population de la zone géographique relevant du régime des affections de longue durée (ALD), comme explicative du taux naturel observé en ville.

Initialement, d'autres variables avaient été envisagées mais se sont révélées non significatives dans notre modélisation (part de la population âgée de plus de 65 ans, part de la population relevant de la couverture médicale universelle, densité de médecins libéraux, densité d'établissements de soins).

Enfin, nous avons choisi de n'utiliser que l'inscription au répertoire des médicaments génériques comme caractéristique du médicament en plus de la classe pharmacologique. L'utilisation simultanée de cette variable avec le statut générique ou non, l'ancienneté de commercialisation ou la présence d'un tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) nous exposait à un risque de colinéarité trop important. D'autant plus que nous avons recours à une modélisation par variables instrumentales qui est particulièrement sensible à ce problème méthodologique.

III.2.1.2. Résultats

III.2.1.2.1. Analyse univariée : des premiers signes d'une diffusion de l'hôpital vers la ville

D'une manière globale, une corrélation positive significative existe entre les quantités consommées en ville et à l'hôpital (coefficient de Spearman $r = 0,41$, $p < 10^{-4}$). Les coefficients de corrélation entre taux d'utilisation à l'hôpital et en ville pour chaque classe sont présentés dans le tableau 10 et en annexe pour chaque marque (tableau A1). Les graphiques de ces corrélations sont aussi présentés en annexe (figures A10 à A18)¹⁹.

Tableau 10. Coefficients de corrélation de Spearman entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin de santé du CHU (résultats similaires pour le département)

	Coefficient corrélation CHU – bassin	<i>P</i>
IPP	0,61	<10 ⁻⁴
Sétrons	-0,24	0,030
HBPM	0,79	<10 ⁻⁴
EPO	0,17	0,141
IEC	0,67	<10 ⁻⁴
ARA2	0,51	<10 ⁻⁴
Statines	0,71	<10 ⁻⁴
Alpha-bloquants	0,09	0,556
IRS	0,47	<10 ⁻⁴

¹⁹ Les annexes correspondent aux annexes du Dossier Solidarité et Santé à paraître et reproduit à la suite du manuscrit dans la section consacrée aux publications en rapport avec la thèse (pages 188 à 211).

Globalement, la corrélation entre quantités consommées au CHU et dans le bassin est positive et généralement statistiquement significative, à l'exception de la classe des sétrons (la plupart des CHU disposent du Zophren[®] par voie orale ou injectable, alors qu'en ville son générique par voie orale est préférentiellement consommé). Cette première analyse permet seulement la mise en évidence de corrélations qui ne peuvent être interprétées en termes de causalité à ce stade.

III.2.1.2.2. Résultats de l'approche modélisée

III.2.1.2.2.1 Instrumentation des quantités achetées à l'hôpital (étape 1)

La première étape consistait à estimer les quantités achetées à l'hôpital avec des variables instrumentales par une régression linéaire multivariée. Le modèle intégrait les deux variables instrumentales (sélectivité du CHU et indice de prix), et l'ensemble des covariables exogènes qui seront étudiées lors de l'étape 2. Il expliquait près d'un tiers de la variabilité des quantités achetées au CHU ($R^2 = 0,35$). Les paramètres estimés sont présentés en annexe (Tableau A2).

Les quantités au CHU prédites par ce premier modèle sont utilisées à la place des quantités achetées observées pour la suite de l'analyse.

Vérification des conditions portant sur les variables instrumentales

Nous avons vérifié que nos deux variables remplissaient bien les trois conditions portant sur les variables instrumentales.

- Condition d'identification : la sélectivité du CHU et l'indice de prix étaient statistiquement associés avec les quantités achetées à l'hôpital dans la 1^{ère} étape ($p < 10^{-4}$ pour les deux variables).
- Force des instruments : le test partiel de Fischer pour nos deux variables était en faveur d'une bonne corrélation avec les quantités hospitalières ($F=52$). Habituellement, il est recommandé de n'utiliser les instruments qu'avec $F > 10$ (Wooldridge, 2009).
- Exogénéité des instruments : nous avons vérifié les restrictions suridentifiantes de notre modèle par un test de Sargan (Sargan, 1958). Ce test concluait au caractère exogène de nos instruments ($p=0,82$).

III.2.1.2.2.2. Résultats des modèles de diffusion de l'hôpital vers la ville (étape 2)

Résultats des modèles A (modèles sans interactions)

Nous avons estimé le taux d'utilisation en ville à l'aide de caractéristiques du médicament (classe pharmacologique, inscription au répertoire des génériques), de la zone géographique (pourcentage

d'habitants concernés par une ALD, activité standardisée du CHU et environnement « concurrentiel » du CHU) et des quantités consommées au CHU. Les coefficients affectant les quantités hospitalières pour l'ensemble des neuf classes étudiées sont présentés dans le tableau 11 en fonction de la zone géographique et pour deux méthodes (estimation « naïve » par les moindres carrés ordinaires MCO et par la méthode des variables instrumentales en double moindres carrés DMCO). Les modèles complets sont présentés en annexe (tableaux A3 à A6).

Tableau 11. Effets des quantités hospitalières sur les taux de consommation en ville

	Département				Bassin			
	b	sd	T	p	b	sd	t	p
MCO	5,34	0,92	5,82	<10 ⁻⁴	8,56	1,5	5,71	<10 ⁻⁴
DMCO	1,54	0,64	2,39	0,017	2,80	1,05	2,68	0,008

Ajusté pour la classe pharmacologique, inscription au répertoire des génériques, le pourcentage d'habitants en ALD, l'activité du CHU et l'environnement concurrentiel du CHU ; pour l'ensemble des 9 classes.

Quelle que soit la méthode retenue et la zone étudiée, l'effet hôpital-ville est statistiquement significatif et positif.

Celui-ci est plus important dans le bassin que dans le département (mais le département captant à lui seul environ 50 % de l'effet du bassin). Ceci était attendu puisque mesuré à l'échelle du bassin, le phénomène de diffusion hôpital-ville concerne un plus grand nombre de patients effectivement hospitalisés dans le CHU et concernés par des effets directs. Le recours à cette échelle, plus proche de la zone d'attractivité du CHU, permet de mesurer plus précisément dans sa globalité le phénomène de diffusion, et nous observons qu'il n'existe pas de phénomène de dilution de l'effet à une échelle plus grande (l'effet reste significatif).

Les larges discordances existant entre l'estimation par la méthode simple et la méthode par variables instrumentales sont en faveur de l'existence d'une causalité simultanée entre taux d'utilisation en ville et au CHU. Nous avons testé le caractère endogène des quantités hospitalières en introduisant les résidus obtenus lors de la 1^{ère} étape (instrumentation) dans la modélisation de la 2^{ème} étape expliquant le taux ville. Les coefficients associés aux résidus sont très fortement significatifs ($p < 10^{-4}$) et confortent l'hypothèse de la causalité simultanée. Ne pas recourir à une méthode adoptée nous expose à une très forte surestimation de l'effet hôpital-ville. Par la suite, nous ne présentons donc plus que les résultats obtenus par la méthode en deux étapes à l'aide de variables instrumentales (DMCO).

L'analyse en fonction des classes essentiellement hospitalières ou ambulatoires nous permet de discriminer au sein de cet effet moyen hôpital-ville. Celui-ci est en réalité très différent pour ces deux types de classes : proche de 0 pour les classes hospitalières contre 22 pour les classes ambulatoires lors de l'analyse à l'échelle du bassin (tableau 12). Dans tous les cas, celui-ci est très significatif signifiant ainsi une influence positive de l'hôpital, même si un effet de levier n'est mis en évidence que pour les classes à visée ambulatoire.

Tableau 12. Effets des quantités hospitalières sur les taux de consommation en ville

	Département				Bassin			
	b	Sd	t	p	b	sd	T	p
Classes hospitalières*	0,13	0,03	4,41	<10 ⁻⁴	0,21	0,05	4,41	<10 ⁻⁴
Classes ambulatoires**	13,64	2,56	5,33	<10 ⁻⁴	21,81	3,95	5,53	<10 ⁻⁴

* EPO, sétrons, HBPM

** IPP, IEC, ARA2, statines, alpha-bloquants, IRS

Résultats des modèles B (avec interactions selon les caractéristiques du médicament)

L'objectif était ici de différencier plus avant l'effet des quantités hospitalières en fonction des caractéristiques des médicaments.

Effet de la classe pharmacologique

Nous avons conduit en parallèle des analyses pour les classes à vocation essentiellement hospitalière ou ambulatoire s'intéressant à l'effet des consommations hospitalières sur les consommations de ville en fonction de la classe pharmacologique (tableau 13). Les modèles complets sont présentés en annexe (tableaux A7 à A8).

Tableau 13. Effet hôpital-ville en fonction de la classe pharmacologique

	Département				Bassin			
	b	Sd	t	p	b	Sd	t	p
Classes hospitalières								
Sétrons	-0,62	3,00	-0,21	0,836	-1,62	4,54	-0,36	0,720
HBPM	0,07	0,02	3,92	<10 ⁻⁴	0,12	0,03	3,76	<10 ⁻⁴
EPO	-0,26	0,95	-0,28	0,779	-0,36	1,45	-0,25	0,803
Classes ambulatoires								
IPP	7,83	4,65	1,68	0,092	13,75	7,04	1,95	0,051
IEC	39,25	6,89	5,69	<10 ⁻⁴	51,76	9,66	5,36	<10 ⁻⁴
ARA2	14,32	9,13	1,57	0,117	33,51	15,11	2,22	0,027
Statines	18,74	3,33	5,62	<10 ⁻⁴	28,09	5,05	5,56	<10 ⁻⁴
Alpha-bloquants	1,61	12,55	0,09	0,926	8,03	17,49	0,46	0,646
IRS	3,69	17,41	0,21	0,832	17,90	22,04	0,81	0,417

Ajusté pour la classe pharmacologique, le pourcentage d'habitants en ALD, l'activité du CHU et l'environnement concurrentiel du CHU.

Pour les classes hospitalières, l'effet hôpital-ville n'est significatif que pour la classe des HBPM.

Pour les classes ambulatoires, cet effet est significatif pour l'ensemble des classes sauf pour celles des alpha-bloquants et IRS. L'effet pour les classes des IPP et ARA2 n'atteint le seuil de significativité statistique qu'à l'échelle du bassin. Nous pouvons distinguer deux groupes au sein des classes à vocation essentiellement ambulatoire : un groupe avec des effets autour de 10 (pour le bassin) constitué des alpha-bloquants, IRS et IPP et un groupe avec des effets plus importants autour de 30-50 qui comprend les classes des ARA2, statines et IEC.

Effet de l'inscription au répertoire des médicaments génériques

De façon non attendue, nous avons retrouvé pour les marques ne faisant pas l'objet d'une inscription au répertoire des génériques une diminution de l'effet hôpital-ville (beta de l'effet croisé absence d'inscription x quantités hospitalières = -4,444). Cependant, cette diminution n'était pas statistiquement significative (p=0,453).

Cette valeur moyenne variait toutefois beaucoup en fonction des classes pharmacologiques. Le tableau14 présente les estimations de l'effet croisé mesuré dans des modèles différents pour chaque classe pharmacologique concernée par au moins une inscription au répertoire des médicaments génériques.

Tableau 14. Modification de l'effet hôpital-ville en fonction de l'absence d'inscription au répertoire des médicaments génériques

Classe pharmacologiques	b	Sd	t	p
Sétrons	0,639	4,18	0,15	0,879
IPP	-3,368	6,89	-0,49	0,627
IEC	-43,16	26,31	-1,64	0,103
Statines	19,727	22,19	0,89	0,377
Alpha-bloquants	-9,371	3,29	-2,85	0,008
IRS	43,496	15,39	2,83	0,005

L'effet était négatif pour les classes des IPP et IEC, mais non statistiquement significatif. Il était négatif significativement pour la classe des alpha-bloquants. Mais dans cette classe, les CHU ne sélectionnent quasiment jamais un principe actif non inscrit au répertoire (l'essentiel des quantités achetées à l'hôpital concerne le Xatral[®] qui est délivré en ville sous sa forme générique alfuzosine). L'absence d'inscription au répertoire des génériques était associée avec une augmentation de l'effet hôpital-ville pour les classes des sétrons, statines et IRS. Celui-ci n'était significatif que pour la classe des IRS et uniquement médié par les consommations de Séroplex[®] (seul IRS ne faisant pas l'objet d'une inscription au répertoire en 2008).

Résultats des modèles C (avec interactions selon les caractéristiques du médicament et de l'hôpital)

Nous disposons de deux caractéristiques relatives au CHU : l'activité exprimée en nombre de journées d'hospitalisation (discrétisé en 4 classes) et l'environnement concurrentiel du CHU selon la typologie établie précédemment par la DREES (tableau 4). Nous avons conduit des analyses séparées pour les classes essentiellement hospitalières ou ambulatoires. Les résultats de ces analyses sont présentés en annexe (tableaux A9-A12).

En utilisant la variable mesurant l'activité du CHU, nous n'observons pas de modification significative de l'effet de la relation hôpital-ville en fonction de l'activité des CHU pour les classes à vocation ambulatoire. Une tendance inversement proportionnelle à l'activité des CHU est pourtant retrouvée. Moins l'activité du CHU était importante, plus l'effet hôpital-ville était intense. Pour les classes à vocation hospitalière, le sens de la relation était moins clair. Mais une différence significative était observée pour les établissements du 3^{ème} quartile d'activité par rapport aux autres.

En utilisant la typologie des CHU, nous retrouvons des différences significatives entre les trois groupes d'établissements, le sens de ces différences variant selon les types de classes

pharmacologiques. Ainsi, pour les classes essentiellement hospitalières, l'effet le plus fort est retrouvé pour les hôpitaux situés dans des zones vieillissantes et avec peu de concurrence ; alors que pour les classes essentiellement ambulatoires, l'effet le plus fort est retrouvé pour les CHU de proximité.

III.2.1.3. Discussion à propos de notre étude nationale

III.2.1.3.1. Principaux résultats

Notre analyse a permis de mettre en évidence une influence des achats de médicaments des CHU sur les quantités consommées en ambulatoire autour de ces centres, en tenant compte de l'influence réciproque ville-hôpital qui peut s'exercer. En effet, les résultats discordants obtenus par la méthode des moindres carrés ordinaires et des variables instrumentales mettent en évidence une influence ville-hôpital contemporaine de l'influence hôpital-ville. Cette influence de la ville sur l'hôpital est aisément conceptualisable puisqu'à l'entrée de chaque patient au CHU, un des rôles dévolu au médecin le prenant en charge est de réévaluer son traitement médicamenteux. Ainsi, les médicaments jugés pertinents seront reconduits pendant la durée de l'hospitalisation. Eventuellement, si ceux-ci ne sont pas disponibles, un équivalent inscrit au livret thérapeutique sera proposé. On peut donc comprendre qu'il est plus aisé de reconduire le traitement à l'identique plutôt que de le remplacer par des équivalents. Si un médicament est majoritairement prescrit en ville, il est donc plus commode d'en disposer aussi à l'hôpital afin d'éviter des modifications trop fréquentes. Il était donc important de recourir à une modélisation appropriée afin de pouvoir mesurer l'influence propre de l'hôpital sur la ville.

Cet effet hôpital-ville variait de manière importante en fonction des classes pharmacologiques considérées. Des effets positifs significatifs étaient retrouvés pour l'ensemble des classes sauf pour les alpha-bloquants, sétrons et EPO. L'ordre de grandeur de ces effets variait aussi de façon très importante entre les classes à vocation hospitalière et ambulatoire. Les plus forts effets étaient vus pour les classes des IEC, ARA2 et statines. Ces classes à visée cardiovasculaire font l'objet d'une utilisation au long cours, voire tout au long de la vie, en ambulatoire. Parmi les neuf classes sélectionnées, il s'agissait des classes présentant la prescription la plus fréquente (les maladies traitées affectent une large part de la population) et sur les durées les plus longues. De façon quelque peu surprenante, nous n'avons pas retrouvé d'effet clair de l'inscription au répertoire des médicaments génériques sur le phénomène de diffusion. Pourtant, il s'agit bien d'un paramètre important pris en compte par les firmes dans l'élaboration de leur stratégie hospitalière. Nous pouvons toutefois remarquer que pour les classes des IEC, IPP et statines, les CHU sélectionnaient en 2008 principalement les marques les plus onéreuses du marché de ville

(respectivement Coversyl[®], Inexium[®] et Tahor[®])²⁰ qui ne sont pas inscrites au répertoire des médicaments génériques. Ainsi, un surcoût pour l'assurance maladie en ambulatoire est à attendre, qui pourra se répercuter au long cours.

L'effet hôpital-ville variait aussi en fonction des caractéristiques des CHU. Cependant le sens de ces modifications d'effet n'est pas très clair, puisque celui-ci varie aussi selon le type de classes pharmacologiques et selon la variable étudiée. Pour les classes à vocation ambulatoire, classes pour lesquelles un effet hôpital-ville est principalement retrouvé, les CHU de proximité et de petite taille semblent exercer une influence plus importante que les CHU de plus grande taille.

En moyenne, pour ces neuf classes, le coefficient β hôpital-ville était de l'ordre de 1,5 dans le département et de 2,8 dans le bassin. Ainsi, une augmentation de 1 journée de traitement pour 1000 habitants de la zone au CHU se traduit par une augmentation de 1,5 ou presque 3 journées de traitement pour 1000 habitants selon la zone considérée. L'effet hôpital-ville était ainsi peu dilué à l'échelle du bassin, laissant penser que les contours de la zone d'influence du CHU sont vastes. Pour l'analyse de l'effet global, le coefficient beta du département était égal à environ 53 % celui du bassin.

III.2.1.3.2. Limites de l'étude

III.2.1.3.2.1 Choix de modélisation

Il aurait été particulièrement intéressant de pouvoir discriminer dans l'effet hôpital-ville le poids du référencement par rapport au poids des quantités consommées au sein du CHU. En effet, pour qu'un médicament soit consommé à l'hôpital, celui-ci doit être préalablement référencé, c'est-à-dire inscrit au livret thérapeutique de l'établissement. Nous aurions aimé pouvoir étudier l'effet de cette inscription, quelles que soient les quantités consommées dans l'hôpital. Cette analyse n'a pu être conduite devant la difficulté de disposer d'une variable instrumentale satisfaisante pour prendre en compte la causalité simultanée existante.

Dans l'étude de l'influence des quantités, nous nous sommes donc placés, en aval, dans le cas où le médicament était effectivement référencé ($Q_{ij} > 0$). Travailler sur ce champ réduit (860 observations au lieu de 2675) n'affecte pas l'estimation des coefficients β relatifs aux quantités hospitalières (équation 8), mais diminue cependant la quantité d'information qui aurait pu être mobilisable pour estimer le taux ville naturel (Q_{ij}^0 ou α selon la notation utilisée).

²⁰ Nous ne discutons pas ici de la pertinence clinique de ces choix.

III.2.1.3.2.2. Biais de temporalité

La structure de nos données (disponibles annuellement seulement pour l'enquête DREES) expose notre travail à une limite principale. En effet, les marchés hospitaliers sont généralement conclus pour une à deux années à la date de convenance de l'établissement. Ainsi, l'enquête DREES, interrogeant les établissements sur leurs achats au cours d'une année calendaire, regroupe possiblement les achats effectués lors de deux marchés distincts. Prenons l'exemple d'un CHU ayant choisi sur le marché 1^{er} mars 2006 - 29 février 2008 l'IPP x et sur le marché 1^{er} mars 2008 - 28 février 2010 l'IPP y . Sur l'année 2008, les données achetées comporteront donc une petite part d'achat d'IPP x et une grande part d'IPP y . Si une influence des choix hospitaliers existe effectivement sur les prescriptions de ville, alors on devrait retrouver une prescription préférentielle de l'IPP x en début d'année, mais aussi le temps que l'établissement épuise ses stocks d'IPP x et que les médecins modifient leurs habitudes de prescription en faveur de l'IPP y , ce qui peut prendre plusieurs mois. Ainsi, il existe un décalage temporel entre les choix hospitaliers (et les quantités achetées) et les quantités consommées en ville que nous ne pouvons appréhender avec des données recueillies de façon annuelle. Cette limite va dans le sens d'un amoindrissement de la force de la relation mise en évidence et donc n'aurait pas tendance à remettre en cause les effets significatifs observés.

III.2.2. Manuscrit de l'article soumis pour publication

Does the use of drugs in university hospitals influence the pharmaceutical consumption in their surrounding communities?

Adeline Gallini^{1,2,3}, Renaud Legal⁴, Florence Taboulet^{1,2,5}

¹ INSERM, UMR 1027 Epidémiologie et analyses en santé publique, Toulouse, France

² Université de Toulouse, UPS Toulouse 3, Toulouse, France

³ CHU de Toulouse, Service d'Epidémiologie, Toulouse, France

⁴ Ministères chargés de la santé, des solidarités et des comptes publics, Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES), Paris, France

⁵ Université de Toulouse, UPS Toulouse 3, Faculté des sciences pharmaceutiques, Laboratoire de droit pharmaceutique et d'économie de la santé, Toulouse, France

2344 words, 1 figure, 4 tables

Running title: Influence of hospital drug use on the community

Key words: hospital, drug policy, drug utilisation, hospital-primary care interface, prescribing patterns.

Corresponding author:

Adeline Gallini

INSERM, UMR 1027 *Epidémiologie et analyses en santé publique: risques, maladies chroniques, handicaps*

Université de Toulouse, UPS Toulouse 3

37 allées Jules Guesde

31 073 Toulouse Cedex, France

adeline.gallini@cict.fr

Tel: + 33 5 61 14 56 20

Fax: + 33 5 61 14 56 23

Abstract

Context: Pharmaceutical companies make great efforts to have their product in the hospital formulary suggesting the hospitals' choice of drugs greatly influences the community market. Little data are published about the long-term consequences of this influence at the macro level.

Objective: To investigate the influence of hospital drug choices on pharmaceutical consumption for nine pharmaceutical classes in the surrounding community.

Methods: Quasi-experimental study. Data from the national survey on drugs in hospitals were used to extract the quantities purchased by 25 of the 27 metropolitan French university hospitals for three "hospital classes" (EPOs, LMWHs and setrons) and six "ambulatory classes" (PPIs, ACEIs, ARBs, statins, alpha-adrenoreceptor antagonists (AAAs) and SSRIs). Reimbursed quantities for patients living in the hospital's catchment area were extracted from the national health insurance database.

A multivariate linear regression with instrumental variables was used to assess the relationship between the use of a brand in hospitals and their catchment areas.

Results: An increase of 1 day of treatment with one brand in the hospital was associated with a significant increase of 2.8 days of treatment with the same brand in the catchment area of the university hospital. However, results strongly varied according to classes: it was globally significant but close to 0 for "hospital classes" and significant for the "ambulatory classes", except for AAAs and SSRIs. The influence was maximal for the cardiovascular classes. The use of one brand during an average hospital stay (7 days) was associated with an increase of 200 days to 1 year of treatment in the hospital's catchment area for these classes.

Conclusions: Hospital consumption influences community use of drugs. A significant effect was found, especially for competitive classes used on a long term basis. This raises the question of the relevance of the current compartmentalisation of pharmaceutical policies.

Introduction

Specialists and in particular those working in hospitals are known to influence the prescribing behaviour of general practitioners (GP): directly by initiating treatments or indirectly by informing GPs about drugs (1-11). Apart from these influences, the hospitalisation of a patient is also associated with changes in drug regimen (12-21). These modifications occur following a clinical re-assessment of the drug regimen or may be automatic in order to match the medications available in the hospital formulary. These changes, not motivated by a clinical issue, may be associated with negative outcomes: first, for the patient who may get confused (risk of simultaneous intake of two equivalent drugs) and second, for the insurer (or the society in case of public insurance) if the drug prescribed in the hospital is particularly expensive as the prescriptions are likely to be repeated in the community by GPs.

Little is known about the long-term consequences at the macro level of the hospitals' effect on the community. Few studies are available and those that are only focused on a few drugs in a very limited geographical area. Pryce and colleagues (22) reported the influence of a single hospital on the increase in glyceryl trinitrate prescriptions in the catchment area of the hospital in Great-Britain. Jonsson and Lundborg (23) interviewed key players about the reasons that may explain a two-fold difference in the consumption of two cardiovascular pharmacological classes between two neighboring and similar Swedish municipalities. The main reason cited was a difference in "treatment traditions" which are mediated in particular through the hospital.

Among the meagre amount of published data, the largest clue in favour of an influence of the hospital on the community is the behaviour of pharmaceutical companies. In France, companies make great efforts to have their products selected by the hospitals. This strategy leads them to make important financial concessions, as the price of drugs in the hospital is generally much lower than the price thereof fixed in the ambulatory care setting. Considering pharmaceutical companies as rational economic players, one can expect a return on investment on their product sales in the community in the long term. This strategy is especially relevant for drugs belonging to competitive pharmacological classes where numerous equivalent alternatives are available. The goal for the company is therefore to gain market shares in the community through the selection of their product in the hospital.

As the selection of drugs greatly varied (in number and in nature) throughout university hospitals in France (24), variations are also expected to occur in the community around the hospitals. The aim of our study was to test the existence (and, if applicable, to quantify) the influence of hospital use of drugs on the pharmaceutical consumption in its surrounding community for nine competitive pharmacological classes.

Materials and Methods

We conducted an ecological quasi-experimental study linking the consumption of drugs in university hospitals with pharmaceutical use in the surrounding community in 2008 in France.

Data

Nine pharmacological classes were chosen because of their high level of competition and were divided into two groups according to the share between their hospital and ambulatory markets: 1- “hospital classes”: serotonin antagonists (setrons), low molecular weight heparins (LMWH), erythropoietins (EPO) and 2- “ambulatory classes”: proton pump inhibitors (PPI), angiotensin conversion enzyme antagonists (ACE inhibitors), angiotensin receptor blockers (ARB), HMG-CoA reductase inhibitors (statins), alpha-adrenoreceptor antagonists (AAA) used in benign prostatic hyperplasia and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). Little or no influence was expected for the “hospital classes” while the effect was thought to be paramount for the “ambulatory classes”.

Purchased quantities in 2008 for 25 of the 27 metropolitan French university hospitals were extracted from the national survey on drugs in hospitals (Direction de la recherche des études, de l'évaluation et des statistiques DREES). One hospital did not entirely complete the survey (Marseilles) and one was excluded because of its very particular characteristics (Paris, whose university hospital is located in 37 different sites and has more than 800,000 inpatient hospitalisations vs. 100,000 on average in the other university hospitals).

Reimbursed quantities in 2008 from non-hospital doctors' prescriptions for patients living in the hospital's department (French territorial division) and catchment area (Figure 1) were extracted from the national health insurance database (90% of the population). Department was the smallest geographical unit at our disposal. The hospital's catchment area was constituted by the merging of departments whose inhabitants preferentially attended that hospital in 2008.

Quantities consumed for each brand were expressed in defined daily doses (25) (DDD) and converted per 1000 inhabitants-day (DID). DDD is the assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults. It allows standardizing the consumption of different drugs whatever their differences in the mean prescribed daily dose.

Pharmaceutical consumptions were collected at the brand level. The brand consisted in grouping together the various dosages and presentations of the same brand of a drug entity. In the case of generic drugs, we grouped all the available generics into one brand (regardless of the pharmaceutical company, dosage or presentation). That brand was different from the brand-name equivalents.

Analysis

The relationship between consumption in the hospital and in the community, at the level of the drug brand, was assessed using multivariate linear regression models. To account for simultaneous causality, a multivariate two-stage least squares model with instrumental variables was used. Selectivity of hospital (percentage of brands selected in the class) and a price ratio (price of brand divided by the mean price of other brands from the same class in the hospital) were used as instrumental variables for hospital quantities. Validity conditions of instrumental variables were checked: they were significantly associated with hospital quantities ($p < 10^{-4}$), satisfactorily correlated with hospital quantities (partial Fischer test $F=52$) and exogenous (Sargan test (26), $p=0.82$).

Characteristics of drugs (pharmacological class, generic alternatives available), of hospitals (size, activity, geographical competition) and of geographical areas (percentage of inhabitants suffering from at least one chronic disease) were used as covariates. Originally, other covariates were used as well, but were found to be insignificant: percentage of inhabitants over 65 years of age, percentage of inhabitants with low income, density of physicians, and density of public and private hospitals.

We built separate models for the geographic scales (department or catchment area) and for the “hospital” or “ambulatory” pharmacological classes. We tested whether the effect remained constant among pharmacological classes and hospitals by adding interaction terms between these variables and hospital quantities in the models.

Results

Data regarding the selection of drugs by university hospitals for these nine classes have been presented elsewhere (24). Table 1 shows the ratio between community and hospital markets of these nine classes respectively for quantities and cost. In the community, the 6 ambulatory classes accounted for 99% and 96 % respectively of quantities and cost of these nine classes. In the hospital, the ambulatory classes accounted for 53% of quantities but only 6% of the cost for the nine classes as they were available for free (or almost free) most of the time in the university hospitals.

Crude correlations: Overall, a significant positive correlation existed between quantities of each brand consumed in the hospital and in the surrounding community (Spearman rank correlation coefficient $r = 0.41$, $p < 10^{-4}$). Correlations according to classes are presented in table 2. Apart from the class of setrons, all were positive; and were significant for 6 classes.

Multivariate model: An increase of 1 day of treatment with brand i in the hospital was associated with a significant increase of 1.5 and 2.8 days of treatment respectively with the same brand i in the department and the catchment area of the university hospital. The average length of stay in university

hospitals was 7 days in 2007 (27). Therefore, for one average stay, the increase in the community use was respectively of 10 and 20 days of treatment in the department and the catchment area.

The hospital-community influence was significant even for the “hospital classes” (table 3) where brands selected in the hospital were preferentially prescribed in the community; but close to 0 as the essential part of their market is in the hospital.

The effect was much more marked in “ambulatory classes” (table 3): an increase of 1 day of treatment in the hospital was associated with increases of respectively 14 and 22 days of treatment in the department and the catchment area.

The strength of the association also varied with drug groups for the ambulatory classes (table 4). It was positive for all classes but did not reach statistical significance for AAAs and SSRIs. The effect was particularly strong and significant for the three cardiovascular classes: statins, ARBs and ACE inhibitors.

The hospital-community effect was greater for the “proximity” university hospitals (i.e. hospitals located in areas with high density of health care provision serving a large proportion of benign care in the area (27)). In addition, a negative insignificant trend was seen in relation to the hospital activity and influence on the community: the smaller the hospitals, the greater the influence on the community.

Discussion

This is the first published study assessing the influence of hospital consumption of drugs on GPs’ prescriptions at a national scale.

We used appropriate methods to account for simultaneous causality by using instrumental variables techniques. Simple models using ordinary least squares models resulted in higher estimations of the effect of the hospital [data not shown]. These discrepancies suggest that community use also influences the hospital’s drug consumption. This may be due to a quantitative aspect as the total usage of a pharmacological class in the hospital is correlated to the prevalence of the disease in the community or to a qualitative aspect where it is more convenient to hold hospital stocks of the drugs most commonly prescribed in the community (less automatic changes of drug regimen). Not taking into account this phenomenon would have resulted in overestimating the effect of the hospital on the community.

Yet the effect on the community market in our study is certainly underestimated because prescriptions by hospital doctors dispensed in community pharmacies were not collected and because of several limitations.

Firstly, hospital usage data were only available on a yearly basis. Usually, hospitals chose only one or a few drugs from each class. Some hospitals had certainly modified their selection of drugs during the year 2008 (usually hospitals change their formulary every 2 to 4 years and not necessarily on the 1st of January). Because of the structure of the data, we considered as simultaneous 2 effects that were

actually successive. That resulted in weaker estimations of the relationship between hospital and community consumptions.

Secondly, numerous unobserved factors also influence community use. Among them, the most important may be the influence of pharmaceutical representatives and especially the promotion by the companies whose products have not been selected by the hospital (outpatient clinic, GPs, etc.), prescribing habits of other hospital doctors (working in other types of hospitals), prescribing habits of other specialists, etc. However, the quasi-experimental design of our study allows us to take into account many of these unmeasured factors, as long as they are equally distributed throughout the country.

Lastly, only the brand dispensed in the community was recorded in the database. In the case of the dispensing of generic drugs, we did not know if the GP's prescription mentioned the brand-name drug or specified a generic alternative. Since hospitals tend to select and consume few generic drugs in France while their penetration rate is high in the community (because of pharmacists' substitution), the hospital-community influence is expected to be lower at the brand level than at the drug entity level. This may partially explain the insignificance of the effect in the AAA and SSRI classes.

Our results confirm what was anticipated following observation of pharmaceutical companies' behaviour and experts' statements (28). Promotional actions targeting the hospital are good investments for the companies as they consecutively influence GPs' behavior. It would have been interesting to study whether it was the selection or the level of consumption in the hospital that had the biggest effect on community use. We were not able to proceed with this analysis because we lacked a relevant instrumental variable to account for the simultaneous causality when studying the influence of hospital drug selection.

Out of all the studied classes, the strongest effects were seen for the three classes (ACE inhibitors, ARBs, statins) used in the longest-term treatment of the most frequent diseases. For an average stay of 7 days in the university hospital, initiation or switch to ACE inhibitor i would result in an increase of one-year of treatment with the same brand i for the patient in the community. For ARBs and statins, the increase in the community would be approximately 200 days of treatment. In fact, this increase may be shared between different patients as GPs may adopt the use of a product initially prescribed for another patient.

In 2008, for the classes of ACE inhibitors and statins (for which generics were available), university hospitals chose mainly to use some of the most expensive drugs on the community market: respectively perindopril and atorvastatin. There were no generics available for these drug entities in 2008 in France (perindopril generics were marketed in September 2008, but were not yet widely used). Thus, compared to situations where hospitals would select the least expensive drugs (relative to the fixed price in the community), an extra cost due to the hospital-community influence is expected for long periods of time. In a health system based upon solidarity such an extra-cost has repercussions on

all the society and raises the question of the relevance of a joint regulation that would take into account community considerations in the selection of drugs in hospitals.

Conclusion

Hospital consumption influences community use of drugs and vice-versa. A significant effect was found, especially for competitive classes used on a long term basis. This is in line with pharmaceutical companies' strategies to get their products selected by hospitals. It also raises the question of the relevance of the current pharmaceutical policy silos and argues in favour of a joint regulation for the hospital and ambulatory care setting.

Transparency statement

No conflicts of interest involved.

This study was funded by the French Department of Health (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques DREES, ministères chargés de la santé, des solidarités et des comptes publics, France) and the University Hospital of Toulouse, Toulouse, France. The sponsor provided data and was actively involved. One of the DREES employee is a co-author of the manuscript.

Acknowledgments

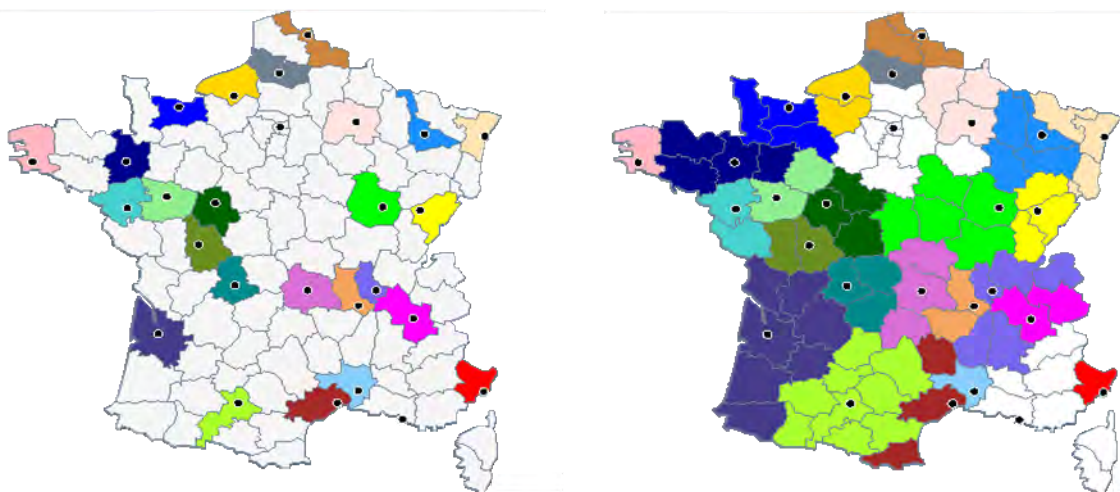
The authors want to acknowledge Denis Raynaud, Willy Thao-Khamsing and Frédéric Tallet (DREES, ministères chargés de la santé, des solidarités et des comptes publics, France) for their methodological support.

References

1. de Vries CS, van Diepen NM, Tromp TF, de Jong-van den Berg LT. Auditing GPs' prescribing habits: cardiovascular prescribing frequently continues medication initiated by specialists. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1996;50:349-352.
2. Fahey T, Sinclair H. Hospital initiated prescribing in the General Medical Services scheme. *Ir Med J.* 1993;86:122-124.
3. Robertson J, Fryer JL, O'Connell DL, Sprogis A, Henry DA. The impact of specialists on prescribing by general practitioners. *Med. J. Aust.* 2001 15;175:407-411.
4. Robertson J, Treloar CJ, Sprogis A, Henry DA. The influence of specialists on prescribing by GPs. A qualitative study. *Aust Fam Physician.* 2003;32:573-576.
5. Larsen J, Andersen M, Kragstrup J, Gram LF. Changes in the utilisation of lipid-lowering drugs over a 6-year period (1993-1998) in a Danish population. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2001;57:343-348.
6. De Smet PAGM, Dautzenberg M. Repeat prescribing: scale, problems and quality management in ambulatory care patients. *Drugs.* 2004;64:1779-1800.
7. Feely J, Chan R, McManus J, O'Shea B. The influence of hospital-based prescribers on prescribing in general practice. *Pharmacoeconomics.* 1999;16:175-181.
8. Bijl D, Van Sonderen E, Haaijer-Ruskamp FM. Prescription changes and drug costs at the interface between primary and specialist care. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998;54:333-336.
9. McGettigan P, Golden J, Fryer J, Chan R, Feely J. Prescribers prefer people: The sources of information used by doctors for prescribing suggest that the medium is more important than the message. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;51:184-189.
10. Strickland-Hodge B, Jepson MH. The role of the hospital consultant in general practitioner prescribing. *J R Soc Med.* 1988;81:207-209.
11. Prosser H, Almond S, Walley T. Influences on GPs' decision to prescribe new drugs-the importance of who says what. *Fam Pract.* 2003;20:61-68.
12. Schröder-Bernhardi D, Dietlein G. Lipid-lowering therapy: do hospitals influence the prescribing behavior of general practitioners? *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2002;40:317-321.
13. Scherer M, Sobek C, Wetzel D, Koschack J, Kochen MM. Changes in heart failure medications in patients hospitalised and discharged. *BMC Fam Pract.* 2006;7:69.
14. Himmel W, Kochen MM, Sorns U, Hummers-Pradier E. Drug changes at the interface between primary and secondary care. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004;42:103-109.
15. Grimmsmann T, Schwabe U, Himmel W. The influence of hospitalisation on drug prescription in primary care--a large-scale follow-up study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2007;63:783-790.
16. Parente F, Cucino C, Gallus S, Bargiggia S, Greco S, Pastore L, et al. Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: a 1-month survey. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003;17:1503-1506.

17. Zink DA, Pohlman M, Barnes M, Cannon ME. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005;21:1203-1209.
18. Krag A, Teglbjerg LS, Malchow-Møller A, Hallas J, Bytzer P. Prescribing of acid suppressive therapy: interactions between hospital and primary care. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006;23:1713-1718.
19. Müller-Bühl U, Gerold C, Engeser P, Szecsenyi J. Changes in drug therapy following hospital discharge for patients in a general practice: a German incident study. *Journal of Public Health.* 2009;17:217-223.
20. Fagnoni P, Limat S, Haffen E, Henon T, Jacquet M, Sechter D, et al. Does hospitalisation affect hypnotic and anxiolytic drug prescribing? *Pharm World Sci.* 2007;29:611-618.
21. Edwards C, Bushnell JL, Ashton CH, Rawlins MD. Hospital prescribing and usage of hypnotics and anxiolytics. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;31:190-192.
22. Pryce AJ, Heatlie HF, Chapman SR. Buccaling under the pressure: influence of secondary care establishments on the prescribing of glyceryl trinitrate buccal tablets in primary care. *BMJ.* 1996;313:1621-1624.
23. Jonsson L, Lundborg CS. Exploring unexplained twofold differences in sales of cardiovascular drugs between two neighbouring Swedish municipalities. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14:349-355.
24. Gallini A, Juillard-Condât B, Saux M-C, Taboulet F. Drug selection in French university hospitals: analysis of formularies for nine competitive pharmacological classes. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 [Epub ahead of print]
25. World Health Organisation Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC / DDD Index. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [last accessed 12 March 2011]
26. Sargan JD. The Estimation of Economic Relationships using Instrumental Variables. *Econometrica.* 1958;26:393-415.
27. Evain F, Minodier C. Les centres hospitaliers universitaires: entre activité de pointe et activité de proximité. Un essai de typologie. Dans: *Les établissements de santé - Un panorama pour l'année 2007.* DREES; 2010. p. 11-29.
28. Inspection générale des affaires sociales. L'information des médecins généralistes sur le médicament. 2007. <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/074000703/0000.pdf> [Last accessed 12 March 2011]

Figure 1. Geographic areas used for defining the community: department (left) and catchment area (right)



Each black circle symbolizes a university hospital. Departments belonging to the same catchment area are indicated using the same color. White departments belong to the excluded hospitals' catchment areas (Paris and Marseille).

Table 1. Market shares between community (catchment area) and university hospitals

Classes	Quantities (x1000 DDD)			Cost (€)		
	Mean (community)	Mean (hospitals)	Community /hospital	Mean (community)	Mean (hospitals)	Community /hospital
Hospital classes						
Setrons	13	13	1.0	204,607	37,606	5.44
LMWH	1,034	362	2.8	295,831	82,049	3.60
EPO	184	54	3.4	2,534,454	356,205	7.11
Ambulatory classes						
PPI	23,094	104	222	19,21,462	1,887	10184
ACE inhibitors	41,619	104	399	15,219,418	4,605	330
ARB	69,416	52	1332	32,760,907	64	51189
Statins	33,637	111	303	28,324,402	7,759	365
AAA	5,299	31	171	1,269,641	1,145	1109
SSRI	15,163	88	172	6,153,319	13,330	462

Table 2. Spearman ranks correlation coefficients between consumptions in the hospital and its catchment area

	Correlation coefficient	P
Setrons	-0.24	0.030
LMWH	0.79	<10 ⁻⁴
EPO	0.17	0.141
PPI	0.61	<10 ⁻⁴
ACE inhibitors	0.67	<10 ⁻⁴
ARB	0.51	<10 ⁻⁴
Statins	0.71	<10 ⁻⁴
AAA	0.09	0.556
SSRI	0.47	<10 ⁻⁴

Table 3. Effect of hospital use on pharmaceutical consumption in the community

	Department				Catchment area			
	b	sd	t	p	b	sd	t	p
Hospital classes	0.13	0.03	4.41	$<10^{-4}$	0.21	0.05	4.41	$<10^{-4}$
Ambulatory classes	13.64	2.56	5.33	$<10^{-4}$	21.81	3.95	5.53	$<10^{-4}$

Table 4. Effect of hospital use on pharmaceutical consumption in the community according to classes

Ambulatory classes	Catchment area			
	b	sd	t	p
PPI	13.75	7.04	1.95	0.051
ACE inhibitors	51.76	9.66	5.36	$<10^{-4}$
ARB	33.51	15.11	2.22	0.027
Statins	28.09	5.05	5.56	$<10^{-4}$
AAA	8.03	17.49	0.46	0.646
SSRI	17.90	22.04	0.81	0.417

IV. Discussion

IV.1. Résumé des résultats principaux de la thèse

Notre recherche bibliographique a mis en évidence la pauvreté des données empiriques en France. A l'étranger, les études microscopiques montrent qu'environ 50 % des prescriptions des généralistes sont initiées par un spécialiste hospitalier. Elles mettent aussi en évidence la très forte incidence des changements médicamenteux se produisant lors de l'hospitalisation d'un patient, la plupart étant prolongés en ambulatoire. Notre revue de la littérature met en exergue le manque d'études macroscopiques qui pourraient éclairer les décideurs. Les rares travaux disponibles s'intéressaient au maximum à deux classes pharmacologiques et à deux hôpitaux. Notre thèse avait pour objectif de proposer de nouvelles données empiriques pour notre pays, l'ensemble des CHU et un échantillon de neuf classes pharmacologiques compétitives.

La première étape de ce travail a consisté à établir un état des lieux du référencement des médicaments dans les CHU. Il s'agissait à ce jour et à notre connaissance de la première étude publiée s'intéressant à la sélectivité et au niveau d'accord entre établissements en France. Cette

enquête apporte des informations inédites sur les livrets thérapeutiques des hôpitaux. Pour les neuf classes étudiées, où il existe des équivalents thérapeutiques, les livrets des CHU variaient considérablement, aussi bien dans le nombre que dans la nature des molécules référencées. Au contraire, les prix d'achat étaient globalement similaires entre les CHU, à l'exception de quelques établissements. Par rapport, au marché de ville, les prix hospitaliers étaient nettement inférieurs, jusqu'à la gratuité pour certains médicaments princeps non inscrits au répertoire des médicaments génériques.

Puis, à titre exploratoire, nous avons tenté d'observer des corrélations dans les tendances de consommations du CHU de Toulouse et du département de la Haute-Garonne pour une période de quatre années recouvrant trois marchés hospitaliers différents. L'analyse de ces données est difficile de par le grand nombre de molécules disponibles pour chaque classe. Globalement, les consommations du département suivaient les mêmes tendances que les consommations nationales et nous n'avons que rarement observé des tendances qui pourraient laisser penser à une corrélation avec les achats hospitaliers. Il aurait été intéressant de pouvoir répéter cette analyse pour d'autres CHU. Cependant, comme toute interprétation ne peut se faire qu'à l'échelle d'un établissement et d'une classe, s'intéresser à l'ensemble des CHU pour nos neuf classes, aurait conduit à produire et analyser 261 graphiques, ce qui apparaissait très fastidieux.

Enfin, nous avons conduit une étude empirique nationale s'intéressant à l'influence des choix hospitaliers de médicaments sur les prescriptions de ville en France. Cette étude est la première publiée pour notre pays et aussi la première à s'intéresser à plus de deux classes pharmacologiques. Notre analyse a permis de mettre en évidence une influence des achats de médicaments des CHU sur les quantités consommées en ambulatoire autour de ces centres, en tenant compte de l'influence réciproque ville-hôpital qui peut s'exercer.

Cet effet hôpital-ville variait de manière importante en fonction des classes pharmacologiques considérées. Des effets positifs significatifs étaient retrouvés pour l'ensemble des classes sauf pour les alpha-bloquants, sétrons et EPO. L'ordre de grandeur de ces effets variait aussi de façon très importante entre les classes à vocation hospitalière et ambulatoire. Les plus forts effets étaient vus pour les classes des IEC, ARA2 et statines ; une augmentation d'une journée de traitement au sein de l'hôpital universitaire était associée à une augmentation de respectivement 52, 33 et 28 jours de traitements avec la même marque de médicament dans le bassin de santé du CHU. Ces classes à visée cardiovasculaire, particulièrement stratégiques pour les industriels, font l'objet d'une utilisation au long cours, voire tout au long de la vie, en ambulatoire. De façon quelque peu surprenante, nous n'avons pas retrouvé d'effet clair de l'inscription au répertoire des médicaments génériques sur le phénomène de diffusion.

L'effet hôpital-ville variait aussi en fonction des caractéristiques des CHU. Cependant le sens de ces modifications d'effet n'est pas très clair, puisque celui-ci varie aussi selon le type de classes pharmacologiques et selon la variable étudiée. Pour les classes à vocation ambulatoire, classes pour lesquelles un effet hôpital-ville est principalement retrouvé, les CHU de proximité et de petite taille semblent exercer une influence plus importante que les CHU de plus grande taille.

Notre analyse sur deux échelles géographiques a aussi mis en évidence un effet peu dilué du CHU au niveau du bassin de santé, puisqu'environ la moitié de l'effet à l'échelle du bassin est lié à une influence s'exerçant sur les départements autres que celui d'appartenance du CHU.

IV.2. Forces et faiblesses du travail

IV.2.1. Forces

Notre étude principale apporte des premières données pour la France à l'échelle du pays et pour un nombre de classes pharmacologiques relativement important.

Nous nous sommes interrogés sur l'absence de données publiées antérieures à notre travail. Car si le phénomène est généralement attesté par les acteurs, il n'avait pas encore fait l'objet d'investigation empirique. Tout d'abord, cette absence de données s'explique très certainement par la difficulté à obtenir des informations concernant à la fois le système hospitalier et le système ambulatoire. Toutefois, depuis quelques années, avec d'une part l'enquête annuelle de la DREES et l'ouverture du SNIIRAM aux partenaires extérieurs à l'assurance maladie, il est possible d'effectuer le rapprochement de données relatives à ces deux systèmes. Ensuite, il est probable que devant la difficulté à mesurer ce phénomène complexe, l'assurance maladie, principal intéressé par ces résultats, ait renoncé à conduire des analyses. Ainsi, les seules données disponibles sont sûrement le fruit des enquêtes de marché ou d'autres études spécifiques non publiées et confidentielles réalisées pour l'industrie pharmaceutique à des fins stratégiques. Ces études ne ciblent qu'un seul produit par rapport à ses concurrents et ne permettent d'éclairer la situation que pour la firme commanditaire. N'ayant eu accès à aucune de ces données, nous ne savons pas si elles existent réellement et ne pouvons qu'en émettre l'hypothèse. Il serait tout aussi plausible que cette connaissance ne repose que sur peu de données empiriques. En effet, afin de bien connaître le secteur, il faudrait autant d'études que de firmes, voire même que de produits stratégiques, dans l'ensemble des pays. Il est possible que cela ne soit pas le cas et que cette connaissance fasse partie d'un « savoir ancestral » des firmes qui se transmette au fil du temps. De

plus, il existe un phénomène indéniable d'imitation entre laboratoires pharmaceutiques où les firmes sont dans l'intérêt d'aligner leurs prix sur les pratiques de leurs concurrents.

Notre travail a aussi présenté l'avantage de se situer au niveau macroscopique ; c'est-à-dire à l'échelle d'une collectivité et non pas d'un groupe de patients effectivement passés dans un CHU ou appartenant à la patientèle d'un groupe de généralistes. Si l'on ne dispose pas d'informations fines sur les modalités de prescription, notamment d'éléments cliniques, ou sur les circonstances de l'initiation du traitement ; se placer au niveau macroscopique permet de mesurer l'influence des hôpitaux parmi les autres influences qui peuvent être contradictoires (par exemple, la promotion de l'industrie pharmaceutique ou encore la substitution par le pharmacien d'officine). Mettre en évidence une relation à ce niveau signifie que l'influence hôpital-ville est suffisamment importante pour être observée même parmi les autres effets. La quantification de ce solde d'effets, qui n'est peut être pas exclusivement spécifique de la diffusion hôpital-ville, est pourtant ce qui intéresse les décideurs de santé.

IV.2.2. Faiblesses

IV.2.2.1. Transposabilité

Notre étude s'est restreinte à l'analyse des consommations de neuf classes pharmacologiques en relation avec les consommations des CHU seulement. La question de la transposabilité de nos résultats se pose à plusieurs niveaux : au niveau des types d'établissements, au niveau des classes pharmacologiques et enfin dans le temps.

IV.2.2.1.1. A d'autres établissements

L'influence des centres hospitaliers universitaires nous apparaissait comme potentiellement maximale, puisqu'elle concernait les établissements responsables de la formation initiale des jeunes médecins et accueillant les leaders d'opinion reconnus par leurs pairs. Nous pensions que cet effet pouvait s'accroître avec la taille de l'établissement : plus l'hôpital est important, plus ses spécialistes sont reconnus. Or, les données issues de notre étude nationale contredisent ces intuitions : les petits CHU de proximité semblent exercer la plus forte influence. Parce qu'ils couvrent l'ensemble des spécialités médicales (de la pédiatrie à la gériatrie, de l'accueil des urgences bénignes aux soins intensifs...) et du nombre important d'équipes cliniques différentes (par exemple, plusieurs services de la même spécialité, plusieurs sites hospitaliers), les gros établissements sont moins enclins à une sélection stricte des médicaments. Leur influence est ainsi dispersée sur plusieurs molécules. De plus, des relations plus étroites peuvent exister entre

les généralistes et les spécialistes exerçant des les plus petits CHU (moins d'acteurs différents, plus grande proximité).

Il aurait ainsi été intéressant de pouvoir étudier les relations existant entre les consommations ambulatoires et les consommations des hôpitaux de plus petite taille. Il aurait alors été justifié de cibler des zones géographiques de plus petite taille que le département. Or cela n'est pas possible à partir des données disponibles dans le SNIIRAM où la plus petite entité géographique est le département pour les données exhaustives portant sur la consommation de médicaments. L'influence des structures plus petites que les CHU pourrait être aussi renforcée par l'existence de groupements d'achats régionaux qui centralisent alors les prescriptions de ces hôpitaux sur les mêmes molécules, qui ne sont potentiellement pas les mêmes que celles sélectionnées au CHU, notamment depuis la mise en place du groupement d'achat des CHU.

IV.2.2.1.2. A d'autres classes

A cause de l'important effort d'interprétation exigé pour chaque classe incluse, nous avons restreint notre analyse à neuf classes concurrentielles. Les résultats de notre thèse montrent que la sélection et la diffusion de l'hôpital vers la ville variaient selon les classes. Ce résultat n'est pas surprenant et dénote la grande complexité du phénomène que nous cherchons à mettre en évidence et les particularités de chaque classe pharmacologique. En conséquence, toute extrapolation vers d'autres familles médicamenteuses semble délicate. Nous pouvons néanmoins citer quelques-unes des classes concurrentielles à « visée ambulatoire » non étudiées qui pourraient faire l'objet d'effets positifs, bien que leurs ordres de grandeur soient difficiles à prédire : bêtabloquants, antagonistes calciques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, facteurs de croissance des globules blancs, etc.

IV.2.2.1.3. Dans le temps

IV.2.2.1.3.1. Evolution des modes d'achat des CHU

Les hôpitaux publics sont fortement incités à réunir leurs achats de médicaments en des groupements de commandes²¹ (Cour des Comptes, 2003; Woronoff-Lemsi et al., 2003). Les leviers de la politique d'achat justifiant un achat groupé ont été rappelés par la Cour des comptes en 2007 : « spécialisation, massification, déprolifération » (Cour des Comptes, 2007). C'est dans ce contexte que le premier groupement d'achat d'envergure nationale des hôpitaux publics a vu le jour à la fin de l'année 2005 : le groupement de coopération sanitaire Uni.H.A.²². En effet,

²¹ Circulaire DHOS/F 4 n° 2000-474 du 15 septembre 2000 relative à l'organisation de la fonction achat et à la maîtrise de la commande publique dans les établissements publics de santé

²² Nous ne traitons pas ici des centrales d'achat et de référencement auxquelles certains hôpitaux publics font appel.

auparavant, les groupements étaient essentiellement constitués au niveau régional et comptaient un petit nombre d'adhérents, à l'exception des centres de lutte contre le cancer, qui étaient déjà organisés au niveau national. En 2009, Uni.H.A comprenait 54 adhérents (dont 32 CHRU et 22 gros centres hospitaliers). Il représentait à lui seul 45 % des dépenses de l'hôpital public français.

Avec l'unification des CHU en un groupement d'achat national, le paysage dépeint dans cette étude est en train d'être bouleversé. Depuis cette date, chaque année, le nombre de segments du marché pharmaceutique concernés par l'achat national ne cesse d'augmenter. En 2008, parmi les neuf classes étudiées, seules les classes des sétrons et IPP faisaient l'objet d'un achat groupé.

Cette évolution va dans le sens d'une uniformisation des choix de médicaments et des prix d'achat. Nous avons pu observer dans notre enquête, qui concernait deux classes du marché national, que des variations substantielles persistaient dans les livrets thérapeutiques puisque tous les établissements n'adhéraient pas à ces segments ou bien complétaient le choix du groupement national par d'autres molécules (par exemple, sélection de l'oméprazole 10 mg, en plus de l'ésoméprazole choisi au niveau national, certainement en raison de son indication en pédiatrie). Nous avons aussi noté que dans certains cas, les établissements n'adhérant pas au marché national pouvaient obtenir des prix plus intéressants, tirant ainsi partie des échecs des laboratoires pharmaceutiques sur le marché principal. La comparaison des pratiques des différents CHU reste ainsi toujours d'actualité, notamment pour ces classes très concurrentielles où l'évaluation des médicaments en vue d'une sélection est très difficile et où des discordances sont susceptibles d'émerger entre les différents établissements adhérant au groupement national.

La multiplication des marchés nationaux devrait aboutir à une uniformisation des choix hospitaliers qui pourrait se traduire par un renforcement de l'influence positive des CHU sur les prescriptions ambulatoires à l'échelle nationale. Cependant, il est vraisemblable que les laboratoires pharmaceutiques non choisis au niveau national redéployent leurs efforts vers la ville ou vers les marchés hospitaliers de plus petite taille. Cette orientation des processus d'achat des CHU en un groupement national concernant de plus en plus de segments médicamenteux reste à évaluer.

IV.2.2.1.3.2. Evolution des marchés pharmaceutiques

La recherche de l'industrie pharmaceutique s'essouffle depuis plusieurs années. Le nombre de nouveaux médicaments mis sur le marché se réduit et très peu représentent des innovations (Revue Prescrire, 2011). Par ailleurs, de nombreux blockbusters sont génériqués. Parmi les neuf classes étudiées, seules trois classes n'étaient pas encore inscrites au répertoire en 2008. Depuis, des génériques d'ARA2 et du Coversyl® (IEC majoritairement choisi par les CHU) notamment

ont été commercialisés. Des génériques du Tahor[®] ne devraient pas tarder à faire leur apparition sur le marché. On peut se demander si à l'issue de la période de protection par brevets, ces produits concurrentiels resteront stratégiques pour les firmes et s'ils continueront à faire l'objet d'une vente à prix cassé aux hôpitaux. Dans ce contexte, il est difficile de présager des nouvelles pistes poursuivies par l'industrie pharmaceutique afin de continuer à profiter de l'influence des choix hospitaliers sur la ville.

IV.2.2.2. L'équivalence thérapeutique contestable

Notre thèse repose sur le postulat de départ que les médicaments sont équivalents au sein de ces classes. Si toutes partagent le même mécanisme d'action et globalement la même activité thérapeutique, on peut noter certaines différences existant en dehors des cas d'équivalence stricte (génériques, *comarketing*). Principalement, les indications listées dans l'AMM peuvent varier d'une molécule à l'autre (cf annexes 1 à 9) ; ces variations résultent effectivement de particularités pharmacodynamiques ou bien découlent plus probablement de la nature des protocoles des études cliniques réalisées en vue de la commercialisation de chaque molécule. En effet, pour la classe des statines par exemple (cf. annexe 7), on peut remarquer que le libellé des indications est très souvent différent d'une molécule à l'autre ; reflet d'une stratégie de recherche de niche de la part des industriels. A l'hôpital, la molécule qui présente les indications les plus larges sera préférentiellement choisie, même si la prescription hors-AMM (dans la classe) au sein des établissements est une pratique relativement courante. Au contraire, en ville, pour un patient donné, la largeur des indications validées n'aura probablement pas d'influence dans le choix des généralistes qui préféreront prescrire strictement dans l'AMM.

Il n'existe pas de liste des équivalents thérapeutiques²³ définis au niveau national ou de recommandations qui pourraient facilement aider au choix d'un médicament par rapport à un autre au sein d'une classe pharmacologique. Cette absence a été notamment déplorée par la Cour des Comptes (Cour des Comptes, 2007). La Haute Autorité de santé (HAS) a bien rédigé quelques fiches de transparence et des fiches bon usage du médicament, qui cependant restent difficiles à exploiter de façon pragmatique et dans le contexte hospitalier (Haute Autorité de Santé, 2008, 2009). La seule source d'information répertoriant des équivalences thérapeutiques reste le répertoire des médicaments génériques de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé qui ne concerne que les équivalences strictes pour les médicaments n'étant plus protégés par brevet.

²³ La liste de la CNAMTS n'est plus mise à jour.

Malgré l'absence de liste et compte tenu des caractéristiques communes, il est possible de considérer globalement que chaque molécule pouvait être substituée à une autre, et que dans une perspective de santé publique, les options les moins onéreuses devaient être préférées. Cependant, ce parti pris est à nuancer. Si la HAS a pris position en considérant les IPP comme équivalents, il n'existe, pour aucune des autres classes visées, de document aussi explicite rappelant l'équivalence ou désignant la ou les molécules de première intention. Par exemple, pour la classe des IRS, il existe des données, certes contestées, en faveur d'une efficacité différentielle des molécules (Cipriani et al., 2009).

IV.2.2.3. L'absence de prise en compte de tous les facteurs de confusion potentiels

IV.2.2.3.1. L'influence de l'hôpital au sein des autres influences s'exerçant sur les généralistes : synthèse de la littérature

L'influence de l'hôpital sur les généralistes s'insère dans un réseau d'influences multiples, complexes, et parfois contradictoires. Nous présentons ici brièvement les autres facteurs influençant les médecins au moment de prescrire et notamment au moment de choisir un médicament plutôt qu'un autre.

L'information scientifique sur les médicaments est la principale influence des généralistes, celle-ci peut être véhiculée jusqu'aux médecins de différentes manières. Le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) sur l'information des médecins généralistes présente l'essentiel des connaissances disponibles en France sur le sujet (Inspection générale des affaires sociales, 2007). Ces connaissances proviennent essentiellement de sondages de médecins qui ne sont pas intégralement publiés.

Tout d'abord, il semble que la lecture directe des résultats de recherche dans les revues scientifiques à comités de lectures ne soit que peu pratiquée par les généralistes français. Outre le manque de temps et la quantité monumentale de publications qui mériteraient d'être lues chaque semaine, les généralistes se déclarent souvent démunis pour analyser, interpréter l'information, ainsi que pour transposer des résultats de recherche dans leur pratique clinique. Les revues systématiques de la littérature sont particulièrement appréciées car elles permettent de synthétiser l'information et de mettre en balance les résultats parfois contradictoires retrouvés d'un article à l'autre.

Le plus souvent, les médecins généralistes font appel à une information encore plus synthétisée et produite à leur intention dans le cadre de formations médicales continues, dans des revues professionnelles, dans les recommandations de la HAS ou de sociétés savantes, etc.

Si ces sources sont généralement objectives et élaborées souvent sans conflits d'intérêts, la source d'information principale reste pour nombre de MG la visite médicale des firmes pharmaceutiques. Il s'agit aussi du medium le plus efficace pour transmettre des messages, comme le montrent des études méthodologiques (McGettigan et al., 2001). La pression de la visite médicale est très élevée en France. En 2005, on dénombrait un visiteur médical pour 8 médecins (1 pour 7 aux Etats-Unis) contre 1 pour 34 aux Pays-Bas (Inspection générale des affaires sociales, 2007). Cependant, les effectifs des visiteurs médicaux se sont récemment effondrés dans nombre de pays devant les difficultés traversées par la plupart des firmes. Ces effectifs ont notamment été réorientés vers la promotion du médicament dans les hôpitaux. Si bien évidemment, les médecins se déclarent suspicieux à l'égard de l'information délivrée par l'industrie pharmaceutique, ils sous-estiment généralement l'influence de cette technique de promotion sur leurs comportements. Ceci est particulièrement bien illustré dans la revue de 29 articles publiée par Wazana et al. en 2000 (Wazana et al., 2000). Ces études montraient que l'intensité de la relation médecin-visiteur médical était associée avec des changements dans les pratiques de prescription et un éventail de médicaments prescrits plus large (de Bakker et al., 2007). Aussi, les médecins qui avaient assisté à des séances de formation médicale continue (FMC) organisées par une firme ou qui avaient été invités par un laboratoire à un congrès médical prescrivaient plus fréquemment les produits du sponsor.

La prise de conscience de l'importance des conflits d'intérêts et du pouvoir des firmes est actuellement grandissante en France. Suite à « l'affaire Mediator[®] », le dernier rapport de l'IGAS propose purement la suppression de la visite médicale (Inspection générale des affaires sociales, 2011).

Enfin, il faut mentionner l'existence des délégués de l'assurance maladie (DAM). Cette visite au cabinet du médecin est notamment consacrée à promouvoir la prescription dans le répertoire des génériques (Inspection générale des affaires sociales, 2007). Elle est parfois qualifiée de « contre-visite médicale », même si les moyens déployés sont sans commune mesure avec ceux des firmes.

Si la connaissance scientifique est la principale influence, son manque de personnalisation ne suffit pas toujours à éclairer les médecins généralistes au moment de prescrire un médicament. Ces manques sont habituellement comblés par un autre type d'information plus horizontale dénommée « connaissance sociale » qui provient des pairs. Ce type de connaissance est très utilisé à l'hôpital où les médecins vont chercher conseil auprès de leurs collègues ou des autres professionnels de santé pour prescrire, notamment en dehors de leur spécialité.

Au niveau des médecins généralistes, les échanges entre confrères généralistes existent (notamment dans le cas d'un exercice en cabinet de groupe), mais c'est surtout le spécialiste, notamment hospitalier, qui influence le médecin généraliste.

L'influence des patients sur les comportements de prescription des médecins généralistes a beaucoup évoluée. Les patients devenant de plus en plus informés sur les maladies et les médicaments, par le biais d'internet principalement, les médecins généralistes déclarent subir leur pression (Stevenson et al., 1999). Certains généralistes interrogés rapportaient des situations conflictuelles dans le cas où ils refusaient de prescrire un médicament, situations aboutissant souvent à la perte du patient de leur patientèle ; ou encore des situations où ils avaient prescrit, contre leur volonté, dans l'objectif de préserver la relation médecin-malade. Mais, d'autres études montrent que les médecins surestiment généralement le besoin de prescription de leurs patients. Ces articles rapportaient que d'un côté les médecins pensaient que les patients venaient explicitement pour obtenir une prescription pharmaceutique et qu'ils étaient plus satisfaits lorsqu'ils quittaient le cabinet avec une ordonnance de médicaments. D'un autre côté, la satisfaction des patients dépendait essentiellement de la qualité de l'information et du soutien affectif reçus au cours de la consultation (Britten et Ukoumunne, 1997; Lado et al., 2008).

L'organisation du système de santé et de sécurité sociale influence aussi les prescriptions des médecins généralistes. En France, où il n'existe pas de formulaires (liste restrictive de médicaments plus ou moins remboursables) dans le secteur ambulatoire et où généralement l'ensemble des médicaments d'une classe pharmacologique sont identiquement pris en charge par les organismes d'assurance maladie, la liberté de prescription du médecin est entière et n'est que peu entravée par des considérations économiques pesant sur leurs patients. L'apparition de mécanismes de rémunération complémentaire des médecins basés sur la performance représente une incitation supplémentaire à utiliser les molécules les plus efficaces.

Enfin, les caractéristiques du médicament impactent le comportement de prescription des médecins. Dans la balance bénéfique/risque, le critère de sécurité sanitaire pèse principalement, suivant le principe *primum non nocere*. En ce qui concerne le coût des médicaments prescrits, ce paramètre n'est que rarement pris en compte dans la décision de prescription et le choix de la molécule. Tout d'abord car généralement les médecins sont assez ignorants du prix des médicaments (Allan et al., 2007; Ryan et al., 1990; Silcock et al., 1997), mais aussi se déclarent peu

intéressés par les études pharmacoéconomiques qui permettraient d'éclairer plus précisément l'intérêt d'un médicament par rapport aux autres alternatives disponibles (Haslé-Pham et al., 2005).

IV.2.2.3.2. Facteurs à prendre en compte

Nous aurions aimé pouvoir prendre en compte dans notre étude nationale un certain nombre de variables nous renseignant sur des facteurs de confusion potentiels.

Ainsi, avoir une idée de l'intensité de la promotion de l'industrie pharmaceutique, et de ses variations éventuelles en fonction des départements, aurait représenté un avantage considérable. Cependant, les bases disponibles sont confidentielles et ne présentent pas une précision suffisante pour avoir une idée de la dépense engagée par produit et par département.

De même, nous aurions aimé pouvoir utiliser des estimations des prévalences des maladies traitées en ambulatoire dans les différentes zones géographiques ou des nombres de séjour dans les CHU en rapport avec les indications des médicaments. A notre connaissance, aucune base de données disponible ne présente assez de finesse en termes de diagnostic pour l'ambulatoire. De plus, compte tenu du nombre de classes considérées et du nombre d'indications pour chaque classe, prendre en compte ces informations se serait révéler très fastidieux.

Enfin, il aurait été souhaitable pouvoir mesurer directement les prescriptions et non pas les consommations médicamenteuses. Cela est impossible à partir des bases de l'assurance maladie, à moins d'aller consulter les ordonnances conservées au niveau de chaque caisse primaire d'assurance maladie. Les bases commerciales, quant à elles, ne peuvent concerner qu'un échantillon de patients ou de médecins. Dès lors que le produit prescrit est inscrit au répertoire des génériques, la substitution par le pharmacien d'officine va brouiller les cartes et nous ne savons pas si la marque prescrite était le princeps ou le générique (en effet, la marque recensée dans la base de l'assurance maladie est la marque délivrée et non pas la marque prescrite). Etant donné que les princeps sont préférentiellement choisis à l'hôpital, une consommation aussi élevée des génériques correspondant en ville (même si la substitution est réalisée par le pharmacien et non par le médecin) ne sera pas considérée comme une relation positive entre hôpital et ville. Ce phénomène tend à minimiser la taille des effets hôpital-ville mis en évidence.

IV.3. Implications

La dualité des systèmes hospitalier et ambulatoire (schématisée dans le tableau 16) entraîne plusieurs conséquences négatives sur le plan économique et au niveau de la continuité des soins.

Tableau 16. Résumé des principales différences existant entre les secteurs hospitaliers et ambulatoires

	Hôpital	Ville
Choix du médicament	En fonction du livret (prix)	Influences multiples
Prix	Libres Décroissant avec la nouveauté	Administrés Croissant avec la nouveauté
Consommations	Court terme, mais influence la ville Petit marché	Long-terme Large marché
Incitations	A acheter peu cher A diminuer les prescriptions délivrées en ville	A prescrire dans le répertoire des médicaments génériques (peu cher)

S'inspirant des pratiques du secteur privé et non spécifiques au domaine pharmaceutique, l'incitation à améliorer les performances d'achat repose sur une spécialisation des acheteurs pour acquérir moins de références de médicaments (déprolifération) en plus grandes quantités (massification). Or dans le contexte actuel, choisir d'acheter le moins cher à l'hôpital revient à sélectionner les médicaments les plus récents et les plus onéreux du marché de ville ; puisque les firmes pharmaceutiques ne sacrifient les prix à l'hôpital que tant que la marge par boîte vendue dans le circuit officinal est intéressante. Nous sommes donc là face à une aberration où les règles du jeu à l'hôpital sont en contradiction avec les intérêts de l'assurance maladie sur le long terme en ville.

Nous pouvons souligner que la pratique qui consiste à proposer gratuitement ou quasi-gratuitement des médicaments aux hôpitaux n'est remise en cause dans aucun des rapports qui se sont intéressés au prix du médicament. Il est intéressant de noter que cette pratique de prix prédateurs paraît illégale au regard du droit du commerce et qu'elle est formellement interdite dans six pays européens (Allemagne, Danemark, Italie, Royaume-Uni, Hongrie et Lituanie) (Vogel et al., 2010). Cette pratique, qui génère des économies à court terme, reste généralement confidentielle (car relative aux termes du contrat). En effet, les acteurs principaux (acheteurs hospitaliers et industriels ayant remporté le marché) n'ont pas intérêt à communiquer ces informations. Parmi les bases de données sur la consommation de médicaments, actuellement seul le recueil DREES recueille les prix effectifs pratiqués dans les établissements de soins.

Cependant, si les acheteurs hospitaliers et industriels n'ont aucune raison de communiquer ces informations, il est surprenant que l'Assurance maladie ne se soit pas encore intéressée à cet aspect de ces dépenses. Certes, cette dépense apparaît dans un premier temps comme une économie relative, mais nos données suggèrent un surcoût potentiel en ambulatoire dans la mesure où les CHU choisissaient le plus souvent les médicaments les plus chers du circuit officinal. En effet, comme vu dans le chapitre II, à l'hôpital, les génériques sont généralement plus chers que les princeps, et les princeps inscrits au répertoire des génériques plus chers que les derniers *me-100* encore protégés par un brevet. Ainsi, l'étanchéité apparente des enveloppes hospitalière et ambulatoire obscurcit la pertinence d'un achat à bas coût pour l'hôpital, celui-ci conduisant à une dépense accrue en ville sur des périodes plus longues.

Au-delà de cet impact économique, ces stratégies ont aussi des conséquences pour les médecins généralistes qui sont aussi de fait soumis aux stratégies hospitalières des firmes par les prescriptions qu'ils sont amenés à reconduire. Comme souligné dans les études espagnoles ou irlandaises ou encore en France au moment de l'instauration du premier système de contractualisation pesant sur les hospitaliers (Bourguignon, 2006), les généralistes se sentent souvent les seuls visés par les mesures de maîtrise des dépenses et peuvent avoir l'impression qu'ils sont aussi évalués (dans le cadre notamment des nouveaux modes de rémunération) pour des prescriptions initiées à l'hôpital qu'ils jugent hors de leur contrôle. Or, même si ces prescriptions sont effectivement plus difficiles à modifier, elles relèvent bien de la responsabilité du médecin les renouvelant.

Pour les patients, l'existence de livrets thérapeutiques ou de formulaires hospitaliers se traduit par la probabilité d'un grand nombre de changements médicamenteux au cours d'une hospitalisation. Au point de vue individuel, ces modifications d'un traitement équivalent par un autre ne présentent aucun avantage. Si ces nouveaux médicaments sont prolongés à la sortie d'hospitalisation, le risque de confusion entre les traitements pré et post-hospitalisation est grand, notamment chez les personnes âgées (Burns et al., 1992; Cochrane et al., 1992b).

Ainsi, ce système n'apparaît pas très satisfaisant tant du point de vue du payeur, que du patient, que des médecins hospitaliers (dont le choix de prescription est quelque peu restreint) ou des généralistes (qui renouvellent des prescriptions qui sont, du fait des livrets, plus fréquemment différentes de celles préférées dans les objectifs de santé publique des CAPI ou de la convention médicale de 2011).

IV.4. Pistes à envisager

Nous proposons ici trois types de mesures, d'ambition croissante, qui pourraient être envisagées afin de diminuer ou d'annuler l'impact de ce phénomène.

IV.4.1. Des ajustements sur la base du système actuel

IV.4.1.1. Supprimer les formulaires hospitaliers

Une des premières solutions pourrait consister à supprimer les livrets thérapeutiques hospitaliers. Ainsi la prescription hospitalière ne se concentrerait pas sur un petit nombre de références et son influence sur le généraliste serait diluée. Cependant, cette solution apparaît irréaliste car elle imposerait aux pharmacies hospitalières de détenir un stock inutile et très important de médicaments achetés à des prix d'autant moins intéressants que les quantités commandées seraient faibles.

IV.4.1.2. Créer des formulaires hospitaliers régionaux

A l'échelle d'un territoire de santé, les patients transitent entre les secteurs ambulatoire et hospitalier, parfois fréquentant plusieurs structures. Chaque hospitalisation est susceptible d'induire des changements. Afin de limiter la fréquence de ces changements qui peuvent être associés avec des événements iatrogènes, il semble pertinent que l'ensemble des hôpitaux publics (et plus ambitieusement aussi privés) adoptent le même livret thérapeutique. Cette proposition requiert une coordination des établissements au niveau de la région et la remise en question des groupements d'achats nationaux.

Les groupements d'achat constitués en fonction de la taille des établissements apparaissent ainsi illogiques du point de vue de l'intérêt du patient ; où il serait plus intéressant de coordonner les achats au niveau régional. Cependant, les groupements nationaux, comportant un grand nombre d'établissements, restent pertinents pour l'achat de produits en situation de monopole, notamment coûteux. L'effet de massification pourrait dans ces cas là amener à des économies, sans répercussions délétères à l'interface hôpital-ville.

Par ailleurs, on peut remarquer que dans le cas des classes hyperconcurrentielles, que sont les six classes à visée ambulatoire choisies dans notre étude, le passage à un groupement d'achat national s'accompagnait d'une hausse des prix ; notamment les firmes hésitent à proposer des médicaments gratuitement à l'échelle nationale pour des raisons juridiques.

IV.4.1.3. Sensibiliser les acteurs

Plus généralement, à l'hôpital, la pression de l'industrie s'exerce fortement et l'on peut se demander s'il existe réellement des stratégies hospitalières pour la sélection des médicaments. L'étude de la sélection des médicaments par les CHU ne permet pas de définir de profils d'établissements qui seraient constants pour les neuf classes étudiées. Ainsi, les établissements sélectionnant peu ou beaucoup de médicaments, achetant peu ou très cher, variaient en fonction des classes. Ceci tend à suggérer que des acteurs qui ne sont pas impliqués de manière constante dans les processus de sélection des CHU (c'est-à-dire tous sauf les membres du comité responsable de la sélection et le pharmacien acheteur) jouent un rôle prépondérant et peuvent expliquer des différences de stratégies en fonction des classes. Etant donné que des facteurs non rationnels sont aussi reconnus pour avoir une influence sur le processus de décision, tels que la personnalité du demandeur ou son autorité (expérience, diplômes...) et les relations entretenues avec l'industrie pharmaceutique (Ouachi et al., 2010; Wazana, 2000), il apparaît important que les conflits d'intérêts soient systématiquement déclarés et que les professionnels participant à la sélection des médicaments aient conscience des implications à long-terme de leurs choix.

De la même manière, ne pas retranscrire de façon automatique sur l'ordonnance de sortie le traitement reçu au cours de l'hospitalisation, notamment pour les médicaments en dehors de la spécialité d'exercice, représenterait un message important à transmettre aux internes, principaux prescripteurs à l'hôpital. Cela permettrait de reconsidérer les médicaments inscrits au livret de l'établissement afin de proposer la meilleure option pour un patient donné sur une base de santé publique (molécule la mieux évaluée et/ou la moins chère). Cette solution ne pourrait toutefois représenter qu'un pis-aller où l'on aurait fait le deuil d'une évaluation stricte en amont.

IV.4.1.4. Prendre en compte le contexte ambulatoire à l'hôpital

Concernant toujours l'hôpital, une quatrième piste peut être envisagée plus en amont. Elle consisterait à prendre en considération le prix administré en ville dans le choix des médicaments sélectionnés à l'hôpital. Nous avons pu observer dans notre enquête auprès des CHU que certains établissements mentionnaient cette information dans les critères pour la sélection des offres. Toutefois, nous ne savons pas si ce paramètre a effectivement joué un rôle déterminant dans l'allocation de certains marchés (fonction de sa pondération).

Cependant, selon d'autres interprétations, introduire dans les critères utilisés pour sélectionner les produits dans le cadre d'un appel d'offres hospitalier, un critère extrinsèque au marché hospitalier, reviendrait à biaiser la concurrence au sein de ce marché « clos ». Cela est considéré comme non conforme au code des marchés publics par certains acheteurs. Si la question de la validité juridique n'est pas tranchée, cela est pour le moins non cohérent avec les règles du code.

Justifier par des données empiriques la non-étanchéité de ces deux secteurs peut permettre de plaider pour la prise en compte des prix administrés en ville dans la sélection des offres dans les hôpitaux. Ce qui permettrait de promouvoir la rationalité économique en privilégiant globalement l'intérêt du payeur.

IV.4.2. Des mesures économiques pour éviter de payer au prix fort les stratégies des firmes

Actuellement, on peut considérer que les stratégies de contournement des génériques mises en place par l'industrie sont payées à deux reprises par l'assurance maladie : une première fois en payant au prix fort les médicaments non inscrits au répertoire, dont la marge justifie la large promotion réalisée auprès des médecins, puis une seconde fois, en rémunérant les médecins afin qu'ils résistent à ces actions de promotion (CAPI, nouvelle convention médicale) (Bras, 2011).

La Cour des Comptes propose en 2011 dans sa recommandation n°21 d'« appliquer des prix uniques pour les princeps, leurs génériques et les équivalents thérapeutiques que sont les *me-too* et les *contre-génériques* ». D'autres proposent la mise en place d'un tarif de responsabilité unique par classe au prix du générique le moins cher.

Mettre en place un prix unique, ou un tarif de remboursement unique par classe pharmacologique comme cela est le cas en Allemagne ou aux Pays-Bas conduit dans un premier temps à accroître la concurrence au sein de la classe et contourne les stratégies de l'industrie pharmaceutique puisque le montant remboursé reste identique quelle que soit la molécule prescrite. Contrairement au tarif forfaitaire de responsabilité, ce prix ou ce tarif unique se situerait non au niveau de l'équivalence stricte (même principe actif), mais au niveau de l'équivalence thérapeutique ; ce qui éviterait les stratégies des *contre-génériques*.

Un prix unique, basé sur le prix du générique le moins cher ou bien sur un prix moyen au sein de la classe permet d'augmenter la concurrence et de ne pas faire peser le reste à charge sur les patients dans les cas particuliers où seul un médicament se révélerait optimal. Cela signerait aussi la fin des génériques dont l'existence ne serait plus justifiable aux yeux des patients ; à moins que les conditions commerciales proposées aux pharmaciens suffisent à soutenir la consommation de génériques. Par ailleurs, la politique du générique sera obscurcie par cohabitation de classes pour lesquelles un prix unique est fixé et d'autres non. En effet, pour certaines, la consommation de génériques serait encouragée par un différentiel de prix important par rapport au princeps et pour d'autres, pour un prix identique, la consommation de princeps en récompense des investissements en recherche et développement. Un tel double discours apparaît difficile à conduire auprès des patients.

La mise en place d'un tarif de remboursement unique par classe présentera les mêmes conséquences si les laboratoires de médicaments princeps s'alignent sur le tarif de prise en charge. En cas de non alignement, la différence de prix sera à la charge de l'assuré ; ce qui pourra, en l'absence de systèmes d'exonération, se révéler discriminant si le patient ne répond qu'à une seule molécule. Toutefois, il est peu probable en France que la fidélité des patients à une marque suffise pour que les laboratoires princeps qui ne se seront pas alignés sur le tarif de remboursement conservent leurs parts de marché.

L'industrie pharmaceutique redoute ces *jumbo classes* allemandes et les ministres français se sont engagés auprès d'eux à ne pas importer ce système (Bras, 2011). En 2000, la Direction de la sécurité sociale a financé la réalisation d'études par l'Institut de recherche et de documentation en économie de la santé (IRDES) permettant d'évaluer la pertinence de la mise en place de forfaits de remboursement des médicaments. Ces études montraient que le potentiel d'économie pour l'assurance maladie était d'autant plus important que les prix sont initialement élevés et dispersés (Le Pape et al., 2000). Si les systèmes de forfait allemand ou néerlandais ne semblent pas avoir permis d'inflexion durable des dépenses, ils représentent toutefois l'avantage de présenter une politique cohérente de remboursement dans le pays où l'on n'accepte pas de payer plus cher un médicament similaire aux autres. Ceci fait notamment écho aux dernières critiques adressées au CEPS par la Cour des Comptes dans son rapport de 2011.

IV.4.3 Des mesures de santé publique pour favoriser le bon usage des médicaments

IV.4.3.1. Restreindre l'accès au marché aux médicaments inutiles

IV.4.3.1.1. Au niveau de l'autorisation de mise sur le marché

Le constat dressé dans le rapport de l'IGAS de juin dernier (Inspection générale des affaires sociales, 2011) concernant la surabondance de médicaments en France, et en particulier de *me-too* des classes concurrentielles est sans appel : il s'agirait d'un « encombrement thérapeutique préjudiciable à la santé publique ». Ainsi, la mission propose de n'accorder d'AMM qu'aux médicaments apportant une amélioration thérapeutique par rapport au médicament de référence. Compte tenu de l'harmonisation des règles des Etats Membres et du principe de libre circulation des marchandises dans l'Union Européenne, une telle réforme ne pourrait être portée qu'au niveau européen.

C'est le contraire de la politique actuelle menée en Europe, où tous les produits présentant un rapport bénéfice/risque favorable sont autorisés. En France, ces médicaments non supérieurs aux

médicaments déjà existant devraient être commercialisés à des prix moindres. Or, les évaluations de l'ASMR manquent parfois de clarté ce qui peut ouvrir la porte à l'obtention de prix plus élevés (Cour des Comptes, 2011). On peut craindre les mêmes écueils dans l'appréciation de l'amélioration du bénéfice thérapeutique au moment de la mise sur le marché.

IV.4.3.1.2. Au niveau de l'accès au remboursement

L'inscription sur la liste des spécialités remboursables assure au produit commercialisé de trouver un marché. Un médicament non remboursable au sein d'une classe où des produits sont admis au remboursement n'aurait que très peu de chance d'être prescrit / acheté. Toujours dans le même rapport de juin 2011, la mission de l'IGAS propose que le caractère remboursable ne soit attribué que si l'évaluation médico-économique est satisfaisante (le prix dépendrait donc de cette évaluation). Actuellement, cette inscription repose sur l'évaluation du service médical rendu (SMR) du médicament par la commission de la transparence. Or, il a été mis en évidence que les critères seuls d'efficacité et de risque pesaient réellement dans la balance (Le Pen et al., 2003). Renforcer les critères économiques et de santé publique apparaît une amélioration indispensable afin d'allouer les ressources de l'assurance maladie aux médicaments les plus efficaces.

IV.4.3.1.3. Pour diminuer le nombre total de spécialités

Une dernière proposition de l'IGAS serait de maintenir le nombre global de médicaments à un juste nombre nécessaire pour couvrir les besoins de santé de sa population et propose ainsi un « grand ménage » régulier de la pharmacopée du pays, comme c'est le cas au Canada, en Australie, Nouvelle-Zélande, Suède ou Norvège.

Ces trois mesures, additives, recommandées par l'IGAS risquent fort d'être très mal accueillies d'une part par les médecins qui se sentiraient lésés dans le nombre d'options thérapeutiques à leur disposition, d'autre part par les firmes qui souffriraient de se voir restreindre l'accès au marché et enfin par l'Union Européenne, qui y verrait une entrave à la libre circulation des marchandises sur son territoire non compatible avec la directive de 1989²⁴. Si elles présentent l'avantage de démontrer une réelle politique de santé publique concernant le médicament, elles ont le désavantage de priver de façon définitive les prescripteurs, et les patients, d'options thérapeutiques. Les mesures préconisées sur la restriction au marché sont en telle rupture avec l'état actuel du système, et tellement défavorables aux firmes, que l'on peut se demander si elles apparaissent bien réalistes. Enfin, restreindre l'accès au marché risque de conduire à des situations

²⁴ Directive 89/105/CEE du Conseil, du 21 décembre 1988, concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes d'assurance-maladie.

de monopoles ou de quasi-monopoles. On peut alors se demander si les prix accordés, en dehors de l'espace normal de concurrence, ne seront pas surévalués.

IV.4.3.2. Mettre en place des pratiques coordonnées entre hôpital et ville

Si l'on considère la situation plus globalement, et non seulement la question du coût, il apparaît que l'interface ville-hôpital est un passage à risque dans le traitement des patients. Les études publiées ont montré les risques importants de confusion entre les médicaments pré et post-hospitalisation existant pour les patients. Ces changements supposent aussi un travail accru pour les généralistes qui doivent s'interroger sur la pertinence des modifications et donner des explications aux patients, mais aussi pour les médecins hospitaliers qui doivent trouver les équivalents aux médicaments non disponibles à l'hôpital. Au niveau de la commission médicale d'établissement (CME), cela peut conduire à sélectionner des médicaments très fortement prescrits en ville, indépendamment de leur intérêt hospitalier, afin de limiter la fréquence des changements.

Choisir les médicaments les plus efficaces pour le secteur ambulatoire et hospitalier et les lister dans un formulaire commun ville – hôpital apparaît ambitieux mais permettrait à la fois de contourner les stratégies des firmes pharmaceutiques, de maîtriser les dépenses, de limiter les nombreux problèmes de communication entre hospitaliers et généralistes (Kripalani et al., 2007; Munday et al., 1997; Karapinar et al., 2010; Corry et al., 2000; Hubert et al., 2009; Harris et al., 2002; Bell et al., 2009), et d'éviter les événements iatrogènes de produisant à l'interface des deux secteurs (Arora et al., 2010; van der Linden et al., 2010; Roy et al., 2005).

C'est le système qui a été mis en place en Ecosse depuis plus de vingt ans. Pour chaque région écossaise, un formulaire commun pour les hôpitaux et le secteur primaire est établi par le Drug and Therapeutics Committee (DTC) régional. Ce système, complet, met aussi à disposition des médecins des recommandations précises sur le traitement des pathologies intégrant les médicaments retenus dans le formulaire et encourage la coordination hôpital-ville par le biais de réseaux de soins. Si chaque région établit son formulaire, un consortium (Scottish medicines consortium)²⁵ regroupant les DTC locaux évalue au niveau « national » l'intérêt des nouveaux médicaments. Un médicament non recommandé par le consortium ne pourra pas être inscrit dans les formulaires locaux. Dans le cas contraire, chaque DTC local peut choisir ou non de sélectionner le médicament. Si l'objectif n'est pas d'établir une liste de médicaments essentiels comme celle proposée par l'OMS (World Health Organisation, 2009), l'évaluation du consortium est plus sévère que l'examen en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. En

²⁵ <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>

2008, sur les 87 dossiers examinés, 31 % ont été acceptés, 36 % ont été acceptés assortis de restrictions d'usage et 33 % refusés (Scottish medicines consortium, 2008).

D'autres exemples ayant fait leurs preuves existent : en Angleterre dans le comté du South Devon (Roberts et Gammie, 2009) et dans la région de Stockholm (Suède) depuis 2001 (Gustafsson et al., 2011). A titre d'illustration, la « Wise List²⁶ » établie à Stockholm en 2011 est particulièrement restrictive et comprend environ 200 molécules²⁷. Elle proposait un seul IPP (oméprazole), une statine (simvastatine), deux IEC (ramipril et énalapril), un sartan en cas d'échec des IEC dans l'hypertension artérielle (losartan), le candésartan étant aussi recommandé pour l'insuffisance cardiaque, deux IRS (sertraline, citalopram), une EPO en première ligne (époétine zeta) et la darbépoétine en alternative, un alpha-bloquant (alfuzosine) et un sétron (ondansétron). Malgré le nombre restreint de médicaments proposés, l'adhérence à ces recommandations est élevée : 87 % à Stockholm en 2009 (Gustafsson et al., 2011), 84 % à Grampian (Ecosse) (Stewart et al., 1996).

Ces expériences sont menées dans des pays présentant un système national de santé. A notre connaissance, aucune initiative n'a encore été tentée dans un pays à organisation Bismarckienne. La séparation des payeurs d'avec l'Etat ne facilite pas la mise en place de mesures globales et la centralisation des politiques de santé ne laisse que peu d'autonomie aux régions. En France, une telle proposition s'attirera les foudres de l'industrie pharmaceutique et des puissants syndicats de médecins libéraux qui y verront une entrave à leur liberté de prescription. Cependant, un formulaire couvrant la majorité des maladies courants permettrait de faire gagner du temps aux médecins dans leur prescription en listant le médicament le mieux évalué et le plus efficace pour peu d'efforts de lecture de la littérature scientifique et en ne recevant plus les visiteurs médicaux. Ce temps gagné pourrait être recentré sur les activités au cœur de l'acte médical : la prévention, le diagnostic et le suivi des patients. Cela n'interdirait pas pour autant l'accès aux autres médicaments, mais ceux-ci seraient réservés aux cas d'échec ou d'intolérance, et nécessiteraient peut-être un avis spécialisé.

Toutefois, afin qu'une telle pratique puisse être acceptée par les médecins libéraux, certaines conditions doivent être remplies : implications de tous les acteurs hospitaliers, spécialistes libéraux, généralistes, pharmaciens, pharmacologues (et non pas un processus descendant des hospitaliers qui « sauraient mieux », vers les généralistes), transparence des procédures et décisions, fléchage des sommes économisées, possibilité de prescription sans trop d'efforts et de

²⁶ <http://www.janusinfo.se>

²⁷ Il existe deux versions de la « Wise List », dont une est dédiée aux soins spécialisés. Les molécules présentées ici sont issues de la version consacrée aux soins courants, qui couvre environ 80 % des maladies les plus fréquentes.

IV. Discussion

démarches administratives en dehors du formulaire, formation médicale continue, retours en direction des prescripteurs, etc.

Il apparaît logique et souhaitable de centrer le système sur le patient, plutôt que sur les structures. Permettre aux patients de poursuivre leur trajectoire de soins sans interruption aux interfaces entre les différents secteurs représenterait ainsi une amélioration considérable en faveur de la qualité des soins. Les comités régionaux du médicament et des dispositifs médicaux représentent une base existante, idéale pour initier ce type d'actions, à condition d'y inviter les libéraux.

Conclusion

Notre travail de thèse avait pour objectif de vérifier l'existence et de quantifier l'importance du phénomène de diffusion des choix hospitaliers de médicaments vers le circuit ambulatoire. Les études conduites ont permis de mettre en évidence une large hétérogénéité dans les choix hospitaliers de médicaments - même si ces variations vont se réduire par le regroupement des achats au niveau national des CHU -, et une relation significative entre les consommations hospitalières et ambulatoires. Compte tenu de la complexité du secteur pharmaceutique, il n'est pas possible de mettre en évidence un effet global, celui-ci variant de façon très importante au sein des classes concurrentielles étudiées. Pour les trois classes à visée cardiovasculaire choisies, cette influence pouvait être jugée importante et à l'origine de surcoût pour le payeur en ambulatoire. L'étanchéité des logiques hospitalières et ambulatoires permet ainsi la mise en place de stratégies de la part des firmes pharmaceutiques. La littérature sur ce domaine est pauvre et nos résultats bien qu'inédits ne permettent pas d'éclairer l'ensemble de la question. D'autres recherches seraient nécessaires, notamment des études prenant en compte la diversité des acteurs hospitaliers et libéraux à l'échelle d'une région. Le comportement des firmes ne laisse néanmoins aucun doute quant au rôle de « vitrine » joué par l'hôpital et incite à une prise en compte simultanée des deux secteurs dans une vraie politique de santé publique du médicament.

Conclusion

Différentes orientations peuvent être envisagées pour améliorer la prise en compte de l'ensemble des secteurs de soins au sein d'un territoire. Un groupe de travail européen est en cours de constitution à ce sujet. Les exemples écossais et suédois proposant des formulaires régionaux partagés entre secteurs primaire et secondaire présentent l'avantage de concilier les préoccupations économiques et cliniques et de placer le patient au cœur du système.

Le contexte actuel dans notre pays offre des occasions à saisir en ce sens : organisation à l'échelle régionale des soins primaires et secondaires avec la création des agences régionales de santé, volonté de la Haute Autorité de Santé de s'orienter vers des évaluations médico-économiques et importante prise de conscience des rapports d'influence exercés par l'industrie pharmaceutique (Inspection générale des affaires sociales, 2011).

Références bibliographiques

-A-

Adl S, Weltermann BM, Küching A, Martin C, Korbonits G, Höpp HW. [Difficulties in the transfer of drug therapy from inpatient to ambulatory treatment]. *Gesundheitswesen* 2001; 63: 597-601.

Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé. Les ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France: Chiffres clés 2008. 2009. Available from: http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/4f3d4a5ef9ebec8bf8feb4bf44ffdb2.pdf [dernier accès 12 mai 2011]

Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé. Répertoire des médicaments génériques Available from: <http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Listes-et-repertoires-Repertoire-des-medicaments-generiques> [dernier accès 12 mai 2011]

Allan GM, Lexchin J, Wiebe N. Physician awareness of drug cost: a systematic review. *PLoS Med.* 2007; 4: e283.

Andlauer E. Impact des choix hospitaliers de médicaments sur les ventes officinales: état des lieux en Aquitaine et analyse pharmaco-économique. 2006 Thèse de Pharmacie, Université Bordeaux 2

Angrist J, Imbens G, Rubin DB. Identification of causal effects using instrumental variables. National Bureau of Economic Research Cambridge, Mass., USA; 1993.

Armstrong D, Reyburn H, Jones R. A study of general practitioners' reasons for changing their prescribing behaviour. *BMJ* 1996; 312: 949-952.

Arora VM, Prochaska ML, Farnan JM, D'Arcy MJ, Schwanz KJ, Vinci LM, et al. Problems after discharge and understanding of communication with their primary care physicians among hospitalized seniors: a mixed methods study. *J Hosp Med* 2010; 5: 385-391.

-B-

de Bakker DH, Coffie DSV, Heerdink ER, van Dijk L, Groenewegen PP. Determinants of the range of drugs prescribed in general practice: a cross-sectional analysis. *BMC Health Services Research* 2007; 7: 132.

Bell CM, Schnipper JL, Auerbach AD, Kaboli PJ, Wetterneck TB, Gonzales DV, et al. Association of communication between hospital-based physicians and primary care providers with patient outcomes. *J Gen Intern Med* 2009; 24: 381-386.

Bijl D, Van Sonderen E, Haaijer-Ruskamp FM. Prescription changes and drug costs at the interface between primary and specialist care. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 1998; 54: 333-336.

Bourguignon A. Dépenses d'assurance maladie: les transferts de charge hôpital/ville s'accélèrent. *Le Quotidien du Médecin* 2006; 8065: 4-5.

Bras P-L. Les caractéristiques de la politique du médicament remboursable. 2011: 391-402.

Brennan TA, Rothman DJ, Blank L, Blumenthal D, Chimonas SC, Cohen JJ, et al. Health industry practices that create conflicts of interest: a policy proposal for academic medical centers. *JAMA* 2006; 295: 429-433.

Britten N, Ukoumunne O. The influence of patients' hopes of receiving a prescription on doctors' perceptions and the decision to prescribe: a questionnaire survey. *BMJ* 1997; 315: 1506-1510.

Burns JM, Sneddon I, Lovell M, McLean A, Martin BJ. Elderly patients and their medication: a post-discharge follow-up study. *Age Ageing* 1992; 21: 178-181.

Buusman A, Kragstrup Jakob, Andersen Morten. General practitioners choose within a narrow range of drugs when initiating new treatments: a cohort study of cardiovascular drug formularies. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 2005; 61: 651-656.

-C-

Chauhan D, Mason A. Factors affecting the uptake of new medicines in secondary care - a literature review. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33: 339-348.

Chren MM, Landefeld CS. Physicians' behavior and their interactions with drug companies. A controlled study of physicians who requested additions to a hospital drug formulary. *JAMA* 1994; 271: 684-689.

Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 746-758.

Clerc M-E, Haury B, Vernois J. Les médicaments dans les établissements de santé en 2005. *Etudes et résultats* 2008

CNAMTS. Maîtrise des dépenses de santé à l'hôpital: l'Assurance Maladie et les établissements s'engagent. *Point d'information mensuel* 2006

Cochrane RA, Mandal AR, Ledger-Scott M, Walker R. Changes in drug treatment after discharge from hospital in geriatric patients. *BMJ* 1992a; 305: 694-696.

Cochrane RA, Mandal AR, Ledger-Scott M, Walker R. Changes in drug treatment after discharge from hospital in geriatric patients. *BMJ* 1992b; 305: 694-696.

Cohen J, others. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and psychological measurement* 1960; 20: 37-46.

Corry M, Bonner G, McEntee S, Dugan J, MacAuley D. Hospitals do not inform GPs about medication that should be monitored. *Fam Pract* 2000; 17: 268-271.

Cour des Comptes. Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale. 2003.

Cour des Comptes. Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale. 2007. p. 286-306.

Cour des Comptes. Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale. 2011.

-D-

Doumit G, Gattellari M, Grimshaw J, O'Brien M A. Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD000125.

Duerden MG, Hughes DA. Generic and therapeutic substitutions in the UK: are they a good thing? *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 335-341.

-E-

Edwards C, Bushnell JL, Ashton CH, Rawlins MD. Hospital prescribing and usage of hypnotics and anxiolytics. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 190-192.

Evain F, Minodier C. Les centres hospitaliers universitaires: entre activité de pointe et activité de proximité. Un essai de typologie. Dans: *Les établissements de santé - Un panorama pour l'année 2007*. DREES; 2010. p. 11-29.

-F-

Fagnoni P, Limat S, Haffen E, Henon T, Jacquet M, Sechter D, et al. Does hospitalisation affect hypnotic and anxiolytic drug prescribing? *Pharm World Sci* 2007; 29: 611-618.

Fahey T, Sinclair H. Hospital initiated prescribing in the General Medical Services scheme. *Ir Med J* 1993; 86: 122-124.

Feely J, Chan R, McManus J, O'Shea B. The influence of hospital-based prescribers on prescribing in general practice. *Pharmacoeconomics* 1999; 16: 175-181.

Fernández Liz E, Rodríguez Cumplido D, Diogène Fadini E. [Induced prescription from reference hospital Universitari Vall d'Hebron to general practitioners]. *Aten Primaria* 2004; 33: 118-123.

Fijn R, Brouwers JR, Knaap RJ, De Jong-Van Den Berg LT. Drug and Therapeutics (D & T) committees in Dutch hospitals: a nation-wide survey of structure, activities, and drug selection procedures. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 239-246.

Fijn R, Engels SA, Brouwers JR, Knaap RJ, De Jong-Van den Berg LT. Dutch hospital drug formularies: pharmacotherapeutic variation and conservatism, but concurrence with national pharmacotherapeutic guidelines. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 254-263.

Fleiss JL. The measurement of interrater agreement. Dans: *Statistical methods for rates and proportions*. New York: John Wiley and sons; 1981. p. 212–236.

Flodgren G, Parmelli E, Doumit Gaby, Gattellari Melina, O'Brien Mary Ann, Grimshaw Jeremy, et al. Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD000125.

Franzi Sisó A, Placencia Zarzoso ML, Rodríguez Latre L. [Study of prescriptions issued in base health areas of the Primary Care Administration of Sabadell]. *Aten Primaria* 1997; 20: 408-414.

-G-

Gallini A, Taboulet F. [Decreased hospital spending as a result of antibiotic prescriptions dispensed in community pharmacies. Results from the Midi-Pyrenees region.]. *Sante Publique* 2010; 22: 437-448.

Grimmsmann T, Schwabe U, Himmel W. The influence of hospitalisation on drug prescription in primary care—a large-scale follow-up study. *European journal of clinical pharmacology* 2007; 63: 783–790.

Gür Ali O, Topaler B. How removing prescription drugs from reimbursement lists increases the pharmaceutical expenditures for alternatives *Eur J Health Econ* 2010[Epub ahead of print]

Gustafsson LL, Wettermark B, Godman B, Andersén-Karlsson E, Bergman U, Hasselström J, et al. The « wise list »- a comprehensive concept to select, communicate and achieve adherence to recommendations of essential drugs in ambulatory care in Stockholm. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2011; 108: 224-233.

-H-

Harder S, Fischer P, Krause-Schäfer M, Ostermann K, Helms G, Prinz H, et al. Structure and markers of appropriateness, quality and performance of drug treatment over a 1-year period after hospital discharge in a cohort of elderly patients with cardiovascular diseases from Germany. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 2005; 60: 797-805.

Harris MF, Giles A, O'Toole BI. Communication across the divide. A trial of structured communication between general practice and emergency departments. *Aust Fam Physician* 2002; 31: 197-200.

Harrold LR, Field TS, Gurwitz JH. Knowledge, patterns of care, and outcomes of care for generalists and specialists. *J Gen Intern Med* 1999; 14: 499-511.

Haslé-Pham E, Arnould B, Späth H-M, Follet A, Duru G, Marquis P. Role of clinical, patient-reported outcome and medico-economic studies in the public hospital drug formulary decision-making process: results of a European survey. *Health Policy* 2005; 71: 205-212.

Haute Autorité de Santé. Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine dans l'HTA essentielle non compliquée: comment choisir entre IEC et sartans? 2008 Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_698055/les-inhibiteurs-du-systeme-renine-angiotensine-dans-lhta-essentielle-non-compliquee [dernier accès 12 mai 2011]

Haute Autorité de Santé. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. 2009 Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_812065/les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-chez-l-adulte [dernier accès 12 mai 2011]

Himmel W, Kochen M M, Sorns U, Hummers-Pradier E. Drug changes at the interface between primary and secondary care. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42: 103-109.

Howes JB, Ryan J, Fairbrother G, O'Neill K, Howes LG. Benzodiazepine prescribing in a Sydney teaching hospital. *Med. J. Aust* 1996; 165: 305-308.

Hubert G, Galinski M, Ruscev M, Lapostolle F, Adnet F. [General practitioners' perceptions of medical information from hospitals]. *Presse Med* 2009; 38: 1404-1409.

-I-

Inspection générale des affaires sociales. L'information des médecins généralistes sur le médicament 2007.

Available from: <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/074000703/0000.pdf> [dernier accès 12 mai 2011]

Inspection générale des affaires sociales. Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament. 2011.

Available from: <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/074000703/0000.pdf>
[dernier accès 12 mai 2011]

-J-

Jones MI, Greenfield SM, Jowett S, Bradley CP, Seal R. Proton pump inhibitors: a study of GPs' prescribing. *Fam Pract* 2001; 18: 333-338.

Jonsson L, Lundborg CS. Exploring unexplained twofold differences in sales of cardiovascular drugs between two neighbouring Swedish municipalities. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 349-355.

Juillard-Condat B., Blaisot M, Lafont J, Durand M-C. Achat de médicaments: La pondération des critères d'attribution des offres. *Gestions hospitalières* 2008: 570-576.

-K-

Kambia-Chopin B, Perronnin M. Les franchises ont-elles modifié les comportements d'achat de médicaments. *Questions d'économie de la santé Irdes* 2010

Karapinar F, van den Bemt PMLA, Zoer J, Nijpels G, Borgsteede SD. Informational needs of general practitioners regarding discharge medication: content, timing and pharmacotherapeutic advice. *Pharm World Sci* 2010; 32: 172-178.

Kearney A. Optimisation des achats hospitaliers. *Mission nationale d'expertise et d'audit hospitaliers*; 2003.

Keating NL, Zaslavsky AM, Ayanian JZ. Physicians' experiences and beliefs regarding informal consultation. *JAMA* 1998; 280: 900-904.

Krag A, Teglbjerg LS, Malchow-Møller A, Hallas J, Bytzer P. Prescribing of acid suppressive therapy: interactions between hospital and primary care. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2006; 23: 1713-1718.

Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO, Williams MV, Basaviah P, Baker DW. Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: implications for patient safety and continuity of care. *JAMA* 2007; 297: 831-841.

Kuo D, Gifford DR, Stein MD. Curbside consultation practices and attitudes among primary care physicians and medical subspecialists. *JAMA* 1998; 280: 905-909.

-L-

Lado E, Vacariza M, Fernández-González C, Gestal-Otero JJ, Figueiras A. Influence exerted on drug prescribing by patients' attitudes and expectations and by doctors' perception of such expectations: a cohort and nested case-control study. *J Eval Clin Pract* 2008; 14: 453-459.

Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-174.

Larsen J, Andersen M, Kragstrup J, Gram LF. Changes in the utilisation of lipid-lowering drugs over a 6-year period (1993-1998) in a Danish population. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 2001; 57: 343-348.

Legal R, Thao-Khamsing W, Juillard-Condât Blandine, Gallini A. Prix du médicament dans les établissements de santé: une approche empirique. Lyon: 2010.

Lenormand F. Le système d'information de l'assurance maladie, le SNIIR-AM et les échantillons de bénéficiaires. *Courrier des statistiques (Insee)* 2005: 33-51.

Le Pape A, Paris V, Sermet C. Les politiques de forfait de remboursement des médicaments en Allemagne et aux Pays-Bas. *Questions d'économie de la santé Irdes* 2000; 28

Le Pen C, Priol G, Lilliu H. What criteria for pharmaceuticals reimbursement? An empirical analysis of the evaluation of « medical service rendered » by reimbursable drugs in France. *Eur J Health Econ* 2003; 4: 30-36.

van der Linden CMJ, Jansen PAF, van Geerenstein EV, van Marum RJ, Grouls RJE, Egberts TCG, et al. Reasons for discontinuation of medication during hospitalization and documentation thereof: a descriptive study of 400 geriatric and internal medicine patients. *Arch. Intern. Med* 2010; 170: 1085-1087.

Lurie N, Rich EC, Simpson DE, Meyer J, Schiedermayer DL, Goodman JL, et al. Pharmaceutical representatives in academic medical centers: interaction with faculty and housestaff. *J Gen Intern Med* 1990; 5: 240-243.

-M-

Mannebach MA, Ascione FJ, Gaither CA, Bagozzi RP, Cohen IA, Ryan ML. Activities, functions, and structure of pharmacy and therapeutics committees in large teaching hospitals. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 622-628.

Mansur N, Weiss A, Hoffman A, Gruenewald T, Beloosesky Y. Continuity and adherence to long-term drug treatment by geriatric patients after hospital discharge: a prospective cohort study. *Drugs Aging* 2008; 25: 861-870.

Mason A. New medicines in primary care: a review of influences on general practitioner prescribing. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33: 1-10.

Mbongue TBN, Sommet A, Pathak A, Montastruc JL. « Medicamentation » of society, non-diseases and non-medications: a point of view from social pharmacology. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 61: 309-313.

McGettigan P, Golden J, Fryer J, Chan R, Feely J. Prescribers prefer people: The sources of information used by doctors for prescribing suggest that the medium is more important than the message. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 184-189.

Meffert JJ. Key opinion leaders: where they come from and how that affects the drugs you prescribe. *Dermatol Ther* 2009; 22: 262-268.

Müller-Bühl U, Gerold C, Engeser P, Szecsenyi J. Changes in drug therapy following hospital discharge for patients in a general practice: a German incident study. *Journal of Public Health* 2009; 17: 217–223.

Munday A, Kelly B, Forrester JW, Timoney A, McGovern E. Do general practitioners and community pharmacists want information on the reasons for drug therapy changes implemented by secondary care? *Br J Gen Pract* 1997; 47: 563-566.

-N-

Nasse P, Amar E, Gissot C. Connaissance statistique du médicament. Conseil national de l'information statistique; 2004.

Available from: <http://www.cnis.fr/doc/Stockage%20Rapports/medicament-rapp93.pdf> [dernier accès 12 mai 2011]

-O-

Ouachi Z, Allenet B, Chouchane N, Calop J. Le référencement des médicaments au niveau des établissements hospitaliers français= Drug selection for formularies in French hospitals. *Le Pharmacien hospitalier* 2010; 45: 57–65.

-P-

Parente F, Cucino C, Gallus S, Bargiggia S, Greco S, Pastore L, Bianchi Porro G. Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: a 1-month survey. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2003; 17: 1503-1506.

Pearce MJ, Begg EJ. A review of limited lists and formularies: are they cost-effective? *Pharmacoeconomics* 1992; 1: 191-202.

Pereiró I, Rodríguez R, Bartual MJ, Guijarro MD, Sánchez G, Suberviola V. [Drug prescriptions in general medicine practice]. *Aten Primaria* 1995; 15: 286-288.

Pesty F. Analyse: l'hôpital, malade de ses médicaments? *Gestions hospitalières* 2010: 323-330.

Pichetti S, Sorasith C, Sermet Catherine. Analysis of the impact of removing mucolytics and expectorants from the list of reimbursable drugs on prescription rates: A time-series analysis for France 1998-2010. *Health Policy* 2011; 102: 159-169.

Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Sicras-Mainar A, March-Llull S, Oliván-Blázquez B. Pharmaceutical cost control in primary care: opinion and contributions by healthcare professionals. *BMC Health Serv Res* 2009; 9: 209.

Prosser H, Almond S, Walley T. Influences on GPs' decision to prescribe new drugs-the importance of who says what. *Fam Pract* 2003; 20: 61-68.

Pryce AJ, Heatlie HF, Chapman SR. Buccaling under the pressure: influence of secondary care establishments on the prescribing of glyceryl trinitrate buccal tablets in primary care. *BMJ* 1996; 313: 1621-1624.

-R-

Reiersøl O. Confluence Analysis by Means of Lag Moments and Other Methods of Confluence Analysis. *Econometrica* 1941; 9: 1-24.

Revue Prescrire. Les palmarès du médicament. *Revue Prescrire* 2011; 31:85-88.

Rioujas V. L'hôpital et l'assurance maladie: les stratégies d'un aveugle pour recouvrer la vue. *Revue de Droit Sanitaire et Social* 2010: 677-689.

Rivière F, Bonnin M, Saux M, Hazane C. L'hôpital est-il inducteur de la consommation d'hypnotiques? 1987; 12: 51-7.

Roberts J, Gammie S. South Devon Joint Formulary: a tool for cost-effective prescribing. *Prescriber* 2009; 20: 54-58.

Robertson J, Treloar CJ, Sprogis A, Henry DA. The influence of specialists on prescribing by GPs. A qualitative study. *Aust Fam Physician* 2003; 32: 573-576.

Roy CL, Poon EG, Karson AS, Ladak-Merchant Z, Johnson RE, Maviglia SM, et al. Patient safety concerns arising from test results that return after hospital discharge. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 121-128.

Ruiz De Velasco Artaza E, Unzueta Zamalloa L, Fernández Uriá J, Santisteban Olabarria M, Lekue Alkorta I. [Induced prescription in primary health care in area Bilbao]. *Aten Primaria* 2002; 29: 414-420.

Ryan M, Yule B, Bond C, Taylor RJ. Scottish general practitioners' attitudes and knowledge in respect of prescribing costs. *BMJ* 1990; 300: 1316-1318.

-S-

Sallès C. Au bénéfice du doute: les « notables de la ménopause » face aux risques su traitement hormonal substitutif. Rapport de recherche pour la MiRe DREES; 2004.

Sargan JD. The Estimation of Economic Relationships using Instrumental Variables. *Econometrica* 1958; 26: 393-415.

Scagliarini R, Magnani E, Praticò A, Bocchini R, Sambo P, Pazzi P. Inadequate use of acid-suppressive therapy in hospitalized patients and its implications for general practice. *Dig. Dis. Sci* 2005; 50: 2307-2311.

Scherer M, Sobek C, Wetzel D, Koschack J, Kochen Michael M. Changes in heart failure medications in patients hospitalised and discharged. *BMC Fam Pract* 2006; 7: 69.

Schröder-Bernhardi D, Dietlein G. Lipid-lowering therapy: do hospitals influence the prescribing behavior of general practitioners? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 317-321.

Scottish medicines consortium. Annual Report 2008. Available from: <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> [Dernier accès le 12 mai 2011]

Segal R, Pathak DS. Formulary decision making: identifying factors that influence P&T committee drug evaluations. *Hosp Formul* 1988; 23: 174-178.

Seguí Díaz M, Bartolozzi Castilla E, Ramos Aleixades J, Llach Fernández A, Torrent Quetglas M, Besco Villegas E, et al. [Prescriptions of low therapeutic value imposed on primary care]. *Aten Primaria* 1998; 22: 227-232.

Sermet Catherine, Andrieu V, Godman B, Van Ganse E, Haycox A, Reynier J-P. Ongoing pharmaceutical reforms in France: implications for key stakeholder groups. *Appl Health Econ Health Policy* 2010; 8: 7-24.

Silcock J, Ryan M, Bond CM, Taylor RJ. The cost of medicines in the United Kingdom. A survey of general practitioners' opinions and knowledge. *Pharmacoeconomics* 1997; 11: 56-63.

De Smet PAGM, Dautzenberg M. Repeat prescribing: scale, problems and quality management in ambulatory care patients. *Drugs* 2004; 64: 1779-1800.

Stevenson FA, Greenfield SM, Jones M, Nayak A, Bradley CP. GPs' perceptions of patient influence on prescribing. *Fam Pract* 1999; 16: 255-261.

Stewart D, Milne K, Krska J, Downie G. Adherence to the Grampian joint drug formulary in general practice. *J Clin Pharm Ther* 1996; 21: 79-82.

Strickland-Hodge B, Jepson MH. Hospital consultants--an influence on G.P. prescribing? A pilot study. *J Clin Hosp Pharm* 1982; 7: 131-136.

Strickland-Hodge B, Jepson MH. The role of the hospital consultant in general practitioner prescribing. *J R Soc Med* 1988; 81: 207-209.

Stuffken R, van Hulten RP, Heerdink ER, Movig KLL, Egberts ACG. The impact of hospitalisation on the initiation and long-term use of benzodiazepines. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 61: 291-295.

-T-

Thao-Khamsing W, Juillard-Condat B. Les dépenses de médicaments remboursables en ville en 2008. *Etudes et résultats* 2010

Thompson WD, Walter SD. A reappraisal of the Kappa coefficient. *Journal of Clinical Epidemiology* 1988; 41: 949-958.

Thürmann PA, Harder S, Steiöff A. Structure and activities of hospital drug committees in Germany. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 1997; 52: 429-435.

Tichelaar J, Richir MC, Avis HJ, Scholten HJ, Antonini NF, De Vries TPGM. Do medical students copy the drug treatment choices of their teachers or do they think for themselves? *Eur. J. Clin. Pharmacol* 2010; 66: 407-412.

Tyler LS, Cole SW, May JR, Millares M, Valentino MA, Vermeulen LC, et al. ASHP guidelines on the pharmacy and therapeutics committee and the formulary system. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 1272-1283.

-V-

Vogel S, Habl C, Leopold C, Mazag J, Morak S, Zimmermann N. PHIS Hospital Pharma Report 2010. Available from: <http://phis.goeg.at> [Dernier accès 12 septembre 2011]

de Vries CS, van Diepen NM, Tromp TF, de Jong-van den Berg LT. Auditing GPs' prescribing habits: cardiovascular prescribing frequently continues medication initiated by specialists. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 1996; 50: 349-352.

-W-

Wadibia EC, Lucas BD, Hilleman DE, Mooss AN. Economic impact of inappropriate histamine2-receptor antagonist use. *Clin Ther* 1997; 19: 1085-1091.

Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA* 2000; 283: 373-380.

Weekes LM, Brooks C. Drug and Therapeutics Committees in Australia: expected and actual performance. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 551-557.

Wooldridge JM. *Introductory econometrics: a modern approach*. Cengage Learning; 2009.

World Health Organisation Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC / DDD Index. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [Dernier accès 12 novembre 2010]

World Health Organisation. Model list of essential medicines, 16th edition. 2009 Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> [Dernier accès 12 novembre 2010]

Woronoff-Lemsi Mm-C, Grall J-Y, Monier B, Bastianelli J-P. *Le médicament à l'hôpital*. 2003.

-Z-

Zink DA, Pohlman M, Barnes M, Cannon ME. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2005; 21: 1203-1209.

Publications en rapport

Articles publiés

Gallini A, Juillard-Condât B, Saux M-C, Taboulet F. Drug selection in French university hospitals: analysis of formularies for nine competitive pharmacological classes. *Br J Clin Pharmacol* [In Press]. – *Article inséré dans le corps du manuscrit* –

Gallini A, Legal R, Taboulet F. Influence des consommations de médicaments à l'hôpital sur les quantités consommées en ville. Dossier Solidarité et Santé (DREES) [In Press].

Gallini A, Taboulet F. Limites de l'intéressement financier proposé par l'accord-cadre relatif au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé. Illustration en Midi-Pyrénées *Santé Publique*. 2010 août;22(4):437-448.

Articles soumis

Gallini A, Legal R, Taboulet F. Does the use of drugs in university hospitals influence the pharmaceutical consumption in their surrounding communities? – *Article inséré dans le corps du manuscrit* –

Influence des consommations de médicaments à l'hôpital sur les quantités consommées en ville

Adeline Gallini¹⁻³, Renaud Legal⁴, Florence Taboulet^{1,2,5}

¹ INSERM, UMR 1027 Epidémiologie et analyses en santé publique, Toulouse, France

² Université de Toulouse, UPS Toulouse 3, Toulouse, France

³ Service d'épidémiologie, Centre hospitalier universitaire de Toulouse, France

⁴ Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES), ministères chargés de la santé, des solidarités et des comptes publics, France

⁵ Laboratoire de droit pharmaceutique et d'économie de la santé, Faculté des sciences pharmaceutiques, Université de Toulouse, Toulouse, France

Résumé

Les experts du domaine s'accordent sur l'existence du phénomène suivant : les laboratoires pharmaceutiques concèderaient certains médicaments à des prix de vente extrêmement faibles aux établissements de santé, dans l'objectif d'une modification des parts de marché ambulatoires en faveur de leur produit. Cette stratégie étant d'autant plus efficace que le phénomène de diffusion de l'hôpital vers la ville est important. Toutefois à ce jour, aucune étude empirique française publiée ne s'est intéressée à tester et, le cas échéant, quantifier l'existence d'un tel phénomène. Le présent travail vise à quantifier l'influence des consommations de médicaments des centres hospitaliers universitaires (CHU) sur le marché pharmaceutique ambulatoire des bassins de santé les entourant pour l'année 2008 pour les médicaments de neuf classes pharmacologiques concurrentielles. Pour ce faire, deux sources de données sont mobilisées : le recueil de la DREES sur les médicaments dans les établissements de santé et le système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM). Les consommations hospitalières et ambulatoires pour le département et la zone d'attractivité de 25 des 27 CHU métropolitains ont été converties en doses définies journalières et standardisées pour 1000 habitants-jour. La relation existant entre quantités hospitalières et ambulatoires a été étudiée à l'aide d'une régression linéaire multivariée. Afin de prendre en compte l'influence simultanée potentielle existant entre ces deux marchés, des variables instrumentales ont été utilisées (méthode des doubles moindres carrés). Notre analyse confirme une influence des achats de médicaments des CHU sur les quantités consommées en ambulatoire autour de ces centres, cet effet variant largement selon la classe pharmacologique considérée.

Remerciements : Denis Raynaud, Willy Thao-Khamsing, Frédéric Tallet

1. Introduction et revue de la littérature

La dépense de médicaments dans les établissements de santé a été évaluée entre 5 et 5,3 milliards d'euros en 2008 et représentait environ 20 % du marché pharmaceutique français [1,2]. Ce chiffre est en forte croissance (+ 8 %) par rapport à 2007, alors que le marché officinal des spécialités remboursables diminuait fortement sur la même période (- 12 %) [1]. Les prescriptions hospitalières pèsent aussi dans le budget ambulatoire lorsqu'elles sont délivrées en ville (prescriptions de consultation, de sortie d'hospitalisation ou réalisées dans les services d'accueil des urgences). Entre 2001 et 2004, cette dépense a augmenté de 37 % [3]. Depuis 2006, l'assurance maladie a attaché une attention croissante à ces prescriptions hospitalières délivrées en ville et quelques mesures d'encadrement ont été prises (accord-cadre relatif au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé en 2006, généralisé dans la loi de financement de la sécurité sociale pour 2010 et par le décret du 22 avril 2011).

Mais au-delà de cet effet direct des prescriptions hospitalières délivrées en ville sur la dépense ambulatoire, rien n'est connu sur une influence plus globale pouvant s'exercer entre marchés hospitalier et ambulatoire¹. Pourtant, un certain nombre d'arguments laissent penser qu'une telle influence hôpital-ville existe, notamment pour les médicaments en situation de concurrence. Différents phénomènes expliquant l'influence des spécialistes hospitaliers sur les prescriptions de leurs confrères généralistes peuvent être envisagés et certains ont été mis en évidence dans la littérature.

Tout d'abord, cette influence peut être directe. En effet, les spécialistes hospitaliers initient ou recommandent des médicaments pour les patients reçus en consultation ou hospitalisés dans leurs services. Ce phénomène apparaît relativement important et est variable selon les classes [4-8]. La part des prescriptions initiées par un spécialiste (ou à l'hôpital) variait de 13 à 29% selon les classes dans une étude australienne [4], était de 35 % dans une étude irlandaise [5], 40 % pour les hypolipémiants au Danemark [6] et jusqu'à 68% dans une étude néerlandaise s'intéressant uniquement aux traitements cardiovasculaires [7]. Le passage à l'hôpital est aussi associé avec des modifications des traitements ambulatoires des patients [9-11]. Ces changements peuvent être de différentes natures [9] : arrêt, remplacement par un autre principe actif, remplacement par un principe actif similaire (*me-too*), remplacement par une autre marque du même principe actif (passage du générique au

¹ C'est à dire, est-ce que les médicaments choisis et disponibles à l'hôpital sont ceux préférentiellement prescrits dans les alentours en ville ? Est-ce que plus un médicament est utilisé à l'hôpital, plus il sera consommé en ville ?

princeps ou inversement), changement de dosage, initiation d'un nouveau médicament à l'hôpital. Certains de ces changements sont basés sur des considérations cliniques, mais découlent aussi souvent de la difficulté de concilier les traitements chroniques des patients hospitalisés avec le livret thérapeutique de l'établissement². Le traitement de sortie reflète ces changements qui pourront être prolongés en ambulatoire.

L'influence sur les prescriptions des généralistes peut aussi s'exercer de manière indirecte, c'est-à-dire en dehors de l'initiation ou de la modification du traitement d'un patient donné. En effet, les médecins généralistes reconnaissent dans des études qualitatives qu'ils s'inspirent pour d'autres de leurs patients des prescriptions des spécialistes pour des patients similaires [12]. Ce phénomène, dénommé « apprentissage par démonstration », n'a pas encore été quantifié. Il pourrait être maximal pour les aires thérapeutiques où les généralistes demandent un avis spécialisé avec une fréquence moyenne. D'autre part, les médecins hospitaliers informent les médecins généralistes sur les médicaments, notamment les nouveaux médicaments [13,14], par le biais de séances de formation médicale continue, de consultations informelles [15,16], d'articles, de communications à des congrès médicaux, etc. L'influence de ces leaders d'opinion est attestée dans les études qualitatives [12,17] et a été mise à profit dans quelques études évaluant leur potentiel pour modifier les pratiques des médecins généralistes [18]. De plus, le recrutement de « key opinion leaders » représente une facette importante de la stratégie marketing des laboratoires pharmaceutiques, qui cherchent à associer le plus tôt possible dans le développement d'un médicament des experts qui pourront éventuellement promouvoir leur produit. Ce phénomène est particulièrement documenté dans un rapport s'intéressant au rôle des « notables de la ménopause » dans l'information sur le traitement hormonal substitutif en France [19]. Enfin, l'hôpital, et notamment le centre hospitalier universitaire (CHU), est le lieu de formation des jeunes médecins. Les habitudes de prescription prises dans ces services hospitaliers se poursuivront sans doute pour une bonne partie dans leur exercice futur de médecin généraliste.

Si l'influence des prescriptions hospitalières (poursuivies par le médecin traitant), des modifications de traitement lors d'une hospitalisation ou le poids des collègues hospitaliers sur les comportements de prescription des généralistes sont bien documentés à l'étranger,

² Liste limitative de médicaments disponibles au sein de chaque établissement. Cette liste, établie par chaque Commission Médicale d'Etablissement, est le résultat de la recherche du meilleur compromis entre efficacité, sécurité et coût du traitement. Pour les classes concurrentielles, habituellement un seul ou un petit nombre de médicaments sont sélectionnés parmi l'ensemble des spécialités agréées à l'usage des collectivités disponibles sur le marché. Ces médicaments choisis correspondaient pour chaque établissement aux offres économiquement les plus avantageuses, puisque le prix des médicaments est libre à l'hôpital.

rare sont les études publiées s'intéressant aux conséquences à l'échelle macroscopique des choix hospitaliers de médicaments sur la consommation pharmaceutique ambulatoire.

Une étude publiée dans le numéro de Noël 1996 du BMJ cherchait à expliquer une consommation particulièrement élevée d'une forme galénique de trinitrine dans un comté britannique [20]. Il n'était pas démontré que cette forme, plus onéreuse, présentait un avantage clinique. Les auteurs retrouvaient que cette consommation très importante était due à une partie seulement des généralistes du comté qui exerçaient dans la zone d'attraction du même hôpital, qui était lui-même fort consommateur de cette forme galénique. Ajusté sur quelques variables, le fait d'exercer dans la zone d'attraction de cet hôpital expliquait près de 30 % de la variance des prescriptions de cette forme de trinitrine.

Une étude suédoise plus récente explorait de façon qualitative une question similaire [21]. Elle cherchait à identifier les facteurs pouvant expliquer une différence de l'ordre de deux dans les consommations de trois classes cardiovasculaires entre deux villes voisines et comparables. Quinze acteurs clés étaient interrogés. Le facteur principalement cité était une différence de *tradition thérapeutique* entre les deux villes. Il était difficile pour les acteurs interrogés de fournir une définition précise de la *tradition thérapeutique* mais tous mettaient en avant l'influence de leaders d'opinion et reconnaissaient le rôle important des hôpitaux dans la dissémination des pratiques.

Enfin, une étude d'IMS Health sur les données allemandes de 1000 cabinets médicaux se proposait d'explorer l'influence des hôpitaux sur les consommations ambulatoires d'hypolipémiants [22]. L'hospitalisation était associée avec une augmentation de 40 % du nombre de patients traités par un médicament hypolipémiant. Les auteurs mettaient aussi en évidence un changement de traitement lors du passage à l'hôpital (switch de la classe des fibrates pour la classe plus récente des statines).

Quelques documents non publiés ont pu aussi être retrouvés dans la littérature grise. D'une part, un abstract présenté au congrès de la société internationale de pharmacoéconomie (ISPOR) en 2008 [23]. Ce travail mettait en évidence qu'à la suite du changement de l'oméprazole pour l'esoméprazole au livret thérapeutique des Hôpitaux Universitaires de Genève, les prescriptions délivrées en ville émanant de ces hôpitaux suivaient la modification du livret. Le surcoût engendré était estimé à près de 400.000 € en 2006 dans le canton de Genève. D'après les informations rapportées dans l'abstract, les auteurs ne semblaient pas avoir étudié l'influence de ce changement sur les prescriptions des médecins généralistes. D'autre part, une thèse de pharmacie, qui n'a pas fait l'objet de

publication scientifique, retrouvait aussi des tendances similaires dans les consommations pharmaceutiques du département de la Gironde lors des changements de molécules pour les classes des IPP et statines au CHU de Bordeaux [24]. Ce travail était essentiellement descriptif et ne faisait appel à aucune analyse statistique.

En rapprochant ces quelques éléments de la littérature avec les stratégies mises en place par les laboratoires pharmaceutiques, il est à attendre des conséquences importantes des choix hospitaliers de médicaments sur la consommation ambulatoire. En effet, le principal indice qu'un phénomène de diffusion existe bel et bien réside dans l'existence du phénomène des médicaments gratuits ou quasi-gratuits à l'hôpital qui est rendu possible par la liberté des prix du médicament à l'hôpital³. En effet, afin d'obtenir le référencement hospitalier, certaines firmes pharmaceutiques réalisent de gros efforts financiers puisque les prix des médicaments proposés à l'hôpital sont généralement très inférieurs à ceux fixés en ville, voire gratuits, pour certaines classes pharmacologiques très concurrentielles. Considérant l'industrie pharmaceutique comme un acteur économique rationnel, ces concessions ne peuvent se faire que dans l'espoir d'un retour sur les ventes de ces mêmes médicaments en ville⁴. Les industriels visent en cas de référencement hospitalier une modification des parts de marché ambulatoires des classes pharmacologiques où il existe des produits équivalents en faveur de leur produit. *A contrario*, une telle stratégie n'a que peu de sens pour les médicaments en situation de monopole où l'on ne peut augmenter indéfiniment le niveau de consommation d'un produit en ville car celui-ci dépend essentiellement de la prévalence de la maladie traitée et de l'intérêt du médicament dans cette pathologie⁵ ; par opposition aux classes concurrentielles, où l'objectif est de gagner des parts de marché.

Cette stratégie de diffusion de l'hôpital vers la ville est largement reconnue par les experts du domaine. Par exemple, un spécialiste écrivait récemment : « *A noter que les « gratuits »*

³ Le prix des médicaments à l'hôpital est libre depuis 1987 et contrairement au secteur ambulatoire où les prix des médicaments remboursables est fixé par arrêté ministériel. Toutefois, le Comité économique des produits de santé fixe un tarif de responsabilité pour le remboursement des médicaments onéreux pris en charge en sus des tarifs des groupes de séjours (GHS) de la tarification à l'activité (T2A). En pratique, ces médicaments peuvent toujours être achetés à un prix différent du tarif de responsabilité, même si les fournisseurs ont tendance à s'aligner sur ce tarif.

⁴ Cet espoir a certainement du être confirmé par des données quantitatives. Cependant, nous n'avons aucun accès aux études réalisées par ou pour les firmes pharmaceutiques.

⁵ Toutefois, la promotion auprès des médecins peut viser à améliorer la perception de l'intérêt du médicament et une nouvelle stratégie marketing de disease mongering (façonnage de maladies) est apparue récemment. Elle consiste à médicaliser les problèmes de santé jusqu'alors anodins ou à élargir les critères de définition des maladies en vue de créer ou d'élargir des marchés.

à l'hôpital, souvent des traitements à prendre au long cours, représentent un surcoût considérable pour la ville, puisque cet échantillonnage profite uniquement aux laboratoires qui le pratiquent » [25]. Ce constat est aussi établi dans le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales sur l'information des médecins généralistes sur le médicament de 2007. « Les médecins de ville hésitent à modifier les prescriptions initialisées à l'hôpital. La prescription hospitalière a donc un impact beaucoup plus important que son seul montant. Selon IMS, jusqu'à la moitié des prescriptions des généralistes peut être déterminée par la prescription hospitalière. La promotion de l'industrie pharmaceutique trouve donc dans l'hôpital un outil de démultiplication de son action » [26]. Cependant, aucune étude quantitative, scientifique n'a encore été publiée en France permettant d'étayer cette hypothèse.

Ce travail a pour objectif d'éclaircir l'existence d'un mécanisme de diffusion de l'hôpital vers la ville, et d'en quantifier l'importance. Il permettra aussi de s'interroger sur la pertinence de la régulation pharmaceutique actuelle qui cloisonne habituellement les secteurs hospitaliers et ambulatoires, à l'exception des quelques mesures spécifiques aux prescriptions hospitalières délivrées en ville précédemment citées.

2. Données

2.1. Champ de l'étude

Notre étude se restreint à l'influence des centres hospitaliers universitaires sur les consommations de ville en 2008 des neuf classes pharmacologiques suivantes :

- les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) – *antiulcéreux*,
- les antagonistes 5-HT₃ (sétrons) – *antiémétiques*,
- les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) – *anticoagulants*,
- les érythropoïétines (EPO) – *anti-anémiques*,
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) – *antihypertenseurs*,
- les antagonistes de l'angiotensine II ou sartans (ARA2) – *antihypertenseurs*,
- les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) – *hypocholestérolémiants*,
- les alpha-bloquants à visée prostatique (alpha-bloq) – *médicaments de l'hypertrophie bénigne de la prostate*,
- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) – *antidépresseurs*.

Ces classes ont été sélectionnées car elles présentaient un fort niveau de concurrence. Nous présentons ici un aperçu de cette concurrence qui peut s'exercer à plusieurs niveaux au sein de la classe (tableau 1).

Tableau 1 : Aperçu des niveaux de concurrence pour l'ensemble des classes étudiées

Classe	PA (n)	PA au répertoire ¹ (n)	Marques Princeps (n)	Marques ² (n)
IPP	5	3	8	10
Sétrons	4	2	7	11
HBPM	4	0	4	4
EPO	5	0	5	5
IEC	13	8 ³	19	27
ARA2	7	0	12	12
Statines	5	3 ³	11	14
Alpha-bloquants	4	3	9	12
IRS	6	5	7	12
Total	53	24	82	107

PA : principe actif

¹ avec au moins un générique commercialisé en 2008

² au sens tel que défini dans cette étude (cf. section 2.2)

³ dont une inscription au répertoire ou commercialisation de génériques courant 2008

– **Entre principes actifs**

Au sein de chaque classe pharmacologique, plusieurs principes actifs⁶ sont disponibles. A la suite de la mise sur le marché du premier principe actif, les molécules commercialisées par la suite dans la classe sont souvent appelées « *me-too* », c'est-à-dire des principes actifs peu innovants et présentant globalement les mêmes caractéristiques pharmacodynamiques que le premier arrivé sur le marché.

Les principes actifs ne sont pas identiques, mais sont habituellement considérés comme équivalents dans les hôpitaux pour ces neuf classes, malgré des indications thérapeutiques qui peuvent être légèrement différentes.

– **Entre marques du même principe actif (PA)**

Cette situation se produit dans deux cas de figure :

- Situations de *comarketing* : deux marques du même principe actif sont commercialisées simultanément par deux laboratoires différents. Ce phénomène est largement répandu dans les classes ciblées dans notre étude)⁷.

⁶ Un principe actif est la substance active pharmacologiquement.

⁷ Bien qu'il s'agisse du même principe actif, les pharmaciens d'officine n'ont pas le droit de substituer une marque à l'autre.

- L'inscription au répertoire des médicaments génériques⁸ : après expiration du brevet du ou des médicaments princeps (ou de référence), la commercialisation de spécialités génériques⁹ est possible. Jusqu'à environ une dizaine de médicaments génériques, copies du médicament princeps, peuvent être présents sur le marché (correspond chacun à une marque commercialisée par un laboratoire génériqueur différent).

Ici, la concurrence est explicite et un acheteur hospitalier ne pourrait justifier l'absence de mise en concurrence lors de l'achat. Cependant, même si l'équivalence clinique est évidente¹⁰, il peut exister des différences au niveau de la qualité technique du produit ou encore de son prix qui seront prises en compte au moment de l'achat hospitalier.

– **Exemple**

Le principe actif lansoprazole appartient à la classe des IPP (qui compte 5 PA différents). Il a été commercialisé bien après l'oméprazole et possède les mêmes indications et propriétés que ce dernier. Il peut donc être considéré comme un *me-too* de l'oméprazole. Le lansoprazole est disponible sous deux marques princeps différentes : Lanzor® commercialisé par Sanofi-Aventis et Ogast® commercialisé par Takeda (ces deux marques sont en comarketing). Depuis l'expiration du brevet concernant le lansoprazole (fin 2007), moins d'une dizaine de marques génériques de lansoprazole sont disponibles sur le marché français.

2.2 Mesures des consommations de médicaments à l'hôpital et en ville

Définitions

– **Les médicaments**

Les consommations pharmaceutiques ont été recueillies au niveau de la marque de médicament que nous avons définie comme le regroupement de tous les codes UCD ou CIP identifiant les différents dosages et présentations d'une même marque de médicament (par

⁸ Dans ce cas, depuis la mise en place du droit de substitution en 1999, le pharmacien d'officine peut substituer automatiquement le princeps prescrit par une spécialité générique sans en informer le prescripteur, si ce dernier ne s'y est pas opposé de façon écrite.

⁹ On entend par « ... spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de bioéquivalence appropriées... » (5^{ème} alinéa de l'article L5121-1 du code de la santé publique).

¹⁰ Des débats existent sur la substituabilité des génériques pour certaines classes pharmacologiques à marge thérapeutique étroite (classes non retenues dans l'étude comme les antiépileptiques, les hormones...).

exemple, toutes les présentations de Lanzor[®], quels que soient le dosage ou le nombre de gélules par boîte).

Pour les médicaments génériques, les différentes marques sont réunies sous une même marque *i* (marque commune à tous les génériques mais différente de la marque du princeps). Les associations fixes comprenant un des médicaments des neuf classes ont été incluses dans l'analyse. Les produits en monothérapie et en association ont été regroupés ou non sous la même marque en fonction de la parenté existant entre les différents noms de marque (i.e. Tareg[®] et Co-tareg[®] inclus sous la même marque, alors que Tahor[®] et Caduet[®] sont séparés en deux marques). Pour la classe des sétrons, nous avons réuni sous des marques différentes les différentes formes pharmaceutiques d'ondansétron (formes comprimés simples, lyophilisats, injectables et autres).

Au final, sur l'ensemble des neuf classes étudiées et selon les regroupements effectués, nous avons dénombré 107 marques de médicaments *i* différentes.

– **Les zones géographiques : département et bassin de santé**

Afin d'avoir une idée des contours de la zone d'influence du CHU, nous avons choisi d'étudier successivement deux zones géographiques centrées sur le CHU.

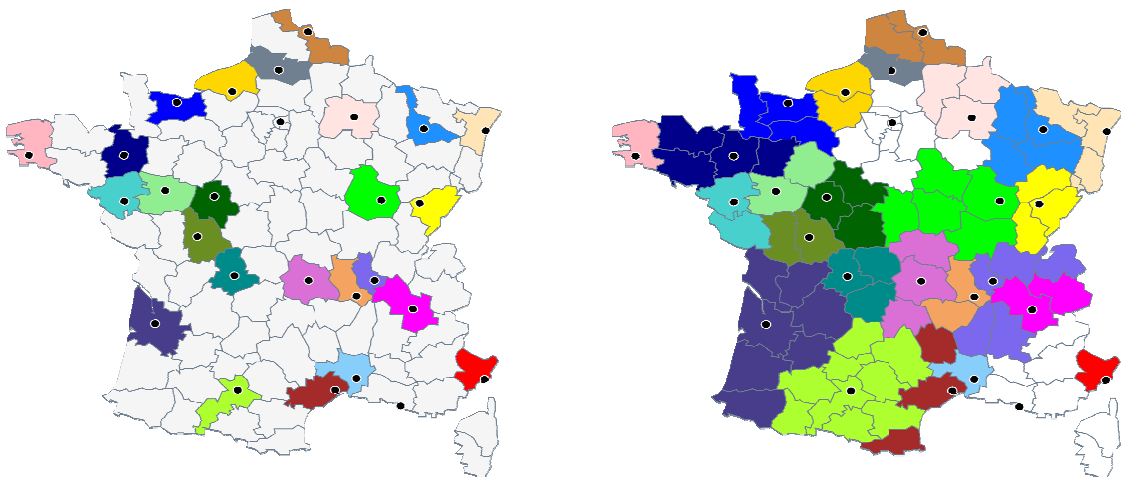
La première zone, et la plus petite étudiable à partir des données agrégées du SNIIRAM, est le département (découpage administratif) dans lequel est implanté le CHU.

Pour la deuxième zone, plus large, nous souhaitons utiliser une échelle pouvant refléter la zone d'attractivité du CHU. Nous avons utilisé la définition des bassins de santé proposée par la DREES. Cette définition présente l'avantage d'être basée sur des données observées et non pas sur des découpages administratifs, plus ou moins arbitraires.

Un bassin de santé, centré sur le CHU, est composé d'un regroupement de départements. A partir de la prédéfinition des départements comportant un CHU comme centres de bassins, les départements restant ont été rattachés à un centre de bassin en fonction de la destination favorite d'hospitalisation en CHU de leurs habitants. La destination favorite étant définie par le flux de patients majoritaire en valeur (dépenses hospitalières de médecine-chirurgie-obstétrique calculées à partir du programme de médicalisation des systèmes d'information PMSI). Une méthode itérative a été utilisée afin de rattacher tous les départements à un centre de bassin. Les données des départements appartenant aux bassins de santé des CHU exclus de l'analyse n'ont pas été exploitées.

La figure 1 présente les deux échelles étudiées. Les départements appartenant à un même bassin de santé sont représentés avec la même couleur. On note dès à présent des différences importantes dans l'attractivité des CHU, les bassins ne se superposant pas avec les régions administratives. Par exemple, seul le département de la Somme est rattaché au CHU d'Amiens. Les autres départements de la région Picardie étant captés par l'assistance publique des hôpitaux de Paris (AP-HP). Au contraire, le bassin du CHU de Bordeaux comprend tous les départements de la région Aquitaine, auxquels viennent s'ajouter deux départements voisins de la région Poitou-Charentes.

Figure 1. Les différentes échelles géographiques utilisées : départements et bassins de santé



Les cercles noirs représentent les CHU. Les départements laissés blancs dans la carte des bassins correspondent aux bassins de l'AP-HP et de l'assistance publique des hôpitaux de Marseille (AP-HM).

Sources de données

– Les consommations hospitalières

Les quantités consommées par les CHU ont été obtenues à partir du recueil sur le médicament dans les établissements de santé de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et de statistiques¹¹ (DREES) pour l'année 2008. Ce recueil est la seule source de données sur le médicament à l'hôpital qui permet de disposer du prix d'achat réel des médicaments par les établissements (et non pas du « prix catalogue » des fournisseurs). Ces quantités ont été converties en doses définies journalières¹² (DDJ) et standardisées pour 1000 habitants-jour de la zone géographique considérée (source Insee 2008).

¹¹ Ministères chargés de la santé, des solidarités et des comptes publics.

¹² La dose définie journalière est attribuée à chaque principe actif par l'Organisation mondiale de la santé. Il s'agit de la dose journalière de principe actif utilisée dans son indication principale chez l'adulte. L'utilisation de cette unité permet notamment de s'affranchir des différences de dosage existant entre les différentes molécules d'une classe pharmacologique.

Sur les 27 CHU métropolitains, 26 avaient répondu de façon exhaustive à l'enquête de la Drees¹³. Par la suite, nous avons choisi d'exclure de l'analyse l'assistance publique des hôpitaux de Paris à cause des caractéristiques très particulières de ce CHU¹⁴. Nous analysons donc ici les consommations de 25 CHU métropolitains (hors AP-HP et AP-HM).

Les consommations ambulatoires

Les quantités prescrites en ville ont été approximées par les remboursements des prescriptions pharmaceutiques émanant de médecins d'exercice libéral et délivrées en officine pour l'année 2008 à partir de la base SNIIRAM (système national informationnel inter-régimes de l'assurance maladie) [27]. Ces remboursements concernaient les assurés et bénéficiaires du régime général (soit environ 90 % de la population). Les quantités remboursées étaient converties en DDJ et standardisées pour 1000 habitants-jour de la zone géographique.

3. Méthodes

3.1 Modélisation retenue

Un peu de formalisme

Nous supposons qu'il existe un niveau naturel de la quantité consommée du médicament i en ambulatoire dans la zone géographique j en l'absence de tout effet de diffusion des CHU. Nous notons ce niveau Q_{ij}^0 . En l'absence de diffusion de l'hôpital vers la ville, la quantité de médicament i consommée dans la zone géographique j Q_{ij} coïncide exactement avec ce niveau naturel Q_{ij}^0 , soit :

$$Q_{ij} = Q_{ij}^0 \quad (1)$$

De manière formelle, l'existence d'un phénomène de diffusion de l'hôpital vers la ville se traduit par un terme d'ajout $\Delta Q_{ij} > 0$, qui éloigne la quantité Q_{ij} de son niveau naturel Q_{ij}^0 , de sorte que :

$$Q_{ij} = Q_{ij}^0 + \Delta Q_{ij} \quad (2)$$

¹³ L'assistance publique des hôpitaux de Marseille n'avait répondu que sur le champ des molécules onéreuses.

¹⁴ L'AP-HP est un regroupement de 37 établissements, réalisant plus 867.000 séjours en MCO (contre en moyenne 99.000 dans les autres établissements) en 2007.

Nous faisons l’hypothèse que l’ampleur de ce terme ΔQ_{ij} dépend positivement de la quantité Q_{ih} consommée dans le CHU h de la zone géographique j :

$$\Delta Q_{ij} = \Delta Q_{ij} \left(\underset{+}{Q_{ih}} \right) \quad (3)$$

Cette dernière hypothèse signifie que s’il existe un phénomène de diffusion, alors plus un CHU utilise un médicament i , et plus on le retrouve consommé en ville, dans la zone d’influence du CHU, toutes choses égales par ailleurs.

Tableau 2 : Le principe général du test de l’existence d’une diffusion de l’hôpital vers la ville

Diffusion de l’hôpital vers la ville	Condition
Absence	$\forall Q_{ih}, Q_{ij} = Q_{ij}^0$
Existence	$\forall Q_{ih} > 0, \exists Q_{ij}(Q_{ih}) > 0$ tel que $Q_{ij} = Q_{ij}^0 + Q_{ij}(Q_{ih})$

Approche économétrique

Pour la spécification économétrique, nous supposons que le niveau naturel Q_{ij}^0 dépend à la fois de variables observables X_i du médicament i , et de variables observables X_j de la zone géographique j :

$$Q_{ij}^0 = \alpha_i \cdot X_i + \alpha_j \cdot X_j + e_{ij} \quad (4)$$

Par ailleurs, nous supposons que la dépendance du terme d’ajout ΔQ_{ij} (dû à l’existence du phénomène de diffusion) à la quantité consommée par le CHU h , Q_{ih} , est linéaire :

$$\Delta Q_{ij}(Q_{ih}) = \beta \cdot Q_{ih} + \varepsilon_{ij} \quad (5)$$

En utilisant la relation (2) ci-dessus, il vient :

$$Q_{ij} = \alpha_i \cdot X_i + \alpha_j \cdot X_j + \beta \cdot Q_{ih} + u_{ij} \dots\dots\dots(6)$$

Avec $u_{ij} = e_{ij} + \varepsilon_{ij}$.

L’existence d’un phénomène de diffusion de l’hôpital vers la ville se matérialise alors par $\hat{\beta} \neq 0$ dans le modèle ci-dessus.

S'il est possible que Q_{ih} influence Q_{ij} , il se peut aussi que la relation inverse existe : les habitudes de prescription en ville peuvent aussi influencer les prescriptions dans les CHU. Auquel cas, la variable Q_{ih} dans le modèle (6) ci-dessus est endogène et l'estimation $\hat{\beta}$ par la méthode des moindres carrés ordinaires (MCO) du coefficient β associé est biaisée.

Une manière d'obtenir une estimation non biaisée de $\hat{\beta}$, c'est-à-dire de mesurer uniquement le phénomène de diffusion de l'hôpital vers la ville et non aussi le phénomène inverse, consiste à recourir à une estimation par la méthode des variables instrumentales [28-31].

Dans une première étape, nous avons régressé la quantité Q_{ih} sur des variables explicatives X_i et X_h et des instruments Z_{ih} . Nous avons ici eu recours à un modèle multiplicatif. La spécification du modèle de la phase d'instrumentation est détaillée ci-après.

$$\log(Q_{ih}) = \gamma.C_{ih} + \delta.\log(Z_{ih}) + v_{ih} \dots\dots\dots(7)$$

Dans une deuxième étape, l'estimation \hat{Q}_{ih} tirée de ce modèle remplace ensuite la valeur réelle Q_{ih} dans le modèle (6) ci-dessus qui s'écrit finalement :

$$Q_{ij} = \alpha_i.X_i + \alpha_j.X_j + \beta.\hat{Q}_{ih} + u_{ij} \quad (8)$$

Cette méthode fonctionnera d'autant mieux qu'on aura trouvé de bon instruments Z_{ih} dans l'équation (7), c'est-à-dire des variables qui ont les propriétés suivantes :

- des variables qui sont de bons prédicteurs de la quantité Q_{ih}
- des variables qui ne sont pas directement corrélées à Q_{ij} excepté au travers de leur corrélation avec Q_{ih}
- des variables qui n'ont pas de liens avec Q_{ij} , que ce soit de façon mesurable ou non.

Les deux dernières conditions renvoient au caractère exogène des variables instrumentales, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas corrélées avec le terme d'erreur de l'équation (6).

Phase d'instrumentation : instruments retenus et spécification de l'équation (7)

La littérature ne pouvant nous éclairer sur des variables instrumentales potentielles, nous avons alors raisonné par rapport à notre connaissance du problème et aux données disponibles.

Parmi, les informations à notre disposition, deux variables apparaissaient comme corrélées avec les quantités achetées à l'hôpital sans lien avec les quantités consommées en ville (hormis, via les quantités achetées à l'hôpital). Il s'agissait de la sélectivité du CHU et du prix du médicament relativement aux autres prix des médicaments de la classe obtenus au CHU.

Processus de décision théorique sous-jacent :

Pour les médicaments d'une classe pharmacologique donnée, on suppose que la décision d'achat se fait en trois temps.

Dans un premier temps, l'établissement h décide de la quantité totale de médicaments de la classe pharmacologique Q_h qu'il souhaite acheter. Par exemple $Q_h = 10000$ DDJ.

Dans un deuxième temps, parmi les N équivalents thérapeutiques disponibles dans la classe, l'établissement décide de n'en retenir seulement n . Par exemple, $n=2$ médicaments retenus sur $N=5$ équivalents thérapeutiques disponibles. A cette étape, le choix se fait sur la base des prix des N équivalents thérapeutiques proposés à l'établissement (que nous n'observons pas tous), mais aussi sur la base de considérations propres à l'établissement (inobservées également).

Dans un troisième temps, après avoir décidé de n'acheter que n équivalents thérapeutiques sur les N disponibles, l'établissement opère un partage notamment sur la base des prix en présence. Dans notre exemple, l'établissement répartit $Q_h = 10000$ DDJ entre $n=2$ équivalents thérapeutiques : i et i' , sur la base des prix respectifs p_{ih} et $p_{i'h}$. Au final, l'établissement décide par exemple de répartir $Q_h = 10000$ en achetant $q_{ih} = 2000$ DDJ du médicament i et $q_{i'h} = 8000$ DDJ du médicament i' .

Equation théorique de q_{ih} :

Au final, la quantité standardisée de médicament i achetée par le CHU h , q_{ih} , est une proportion τ_{ih} de la quantité totale allouée aux médicaments de la classe d'équivalents thérapeutiques à laquelle appartient le médicament i . Soit :

$$q_{ih} = Q_h * \tau_{ih}$$

Où :

- q_{ih} désigne la quantité standardisée du médicament i achetée par le CHU h
- Q_h désigne la quantité totale standardisée d'équivalents thérapeutiques du médicament i achetée par le CHU h ¹⁵
- τ_{ih} désigne la fraction de la quantité Q_h allouée au médicament i par le CHU h .

Equation théorique de τ_{ih} :

On suppose que τ_{ih} dépend de deux variables :

$$\tau_{ih} = \tau_{ih}(P_{ih}, s_{ih})$$

Avec :

- s_{ih} désignant le degré de sélectivité du CHU h pour la classe thérapeutique du médicament i (issu de la deuxième étape du processus précédent) :

$$s_{ih} = \frac{n_{ih}}{N_{ih}}$$

- P_{ih} un indice de prix indiquant dans quelle mesure le prix du médicament i est cher relativement aux prix des autres médicaments (cf. troisième étape du processus) :

$$P_{ih} = \frac{p_{ih}}{\bar{p}_{ih}}$$

Avec p_{ih} le prix du médicament i obtenu par le CHU h et \bar{p}_{ih} la moyenne des prix des médicaments de la classe pharmacologique achetés par le CHU h .

On suppose un lien multiplicatif du type :

$$\tau_{ih}(P_{ih}, s_{ih}) = P_{ih}^{\delta_1} s_{ih}^{\delta_2}$$

Avec $\delta_1 < 0$ et $\delta_2 < 0$.

¹⁵ Par exemple, si 2 équivalents thérapeutiques dans la classe du médicament i ont finalement été achetés, i, i' , dans ce cas :

$$Q_{ih} = q_{ih} + q_{i'h}$$

$\delta_1 < 0$ signifie que plus le prix d'achat du médicament i par le CHU h est élevé relativement aux autres prix obtenus (P_{ih} élevé), plus la quantité q_{ih} est faible.

De la même manière, $\delta_2 < 0$ signifie que plus la sélectivité du CHU h pour la classe thérapeutique du médicament i est faible (s_{ih} élevé), plus la quantité q_{ih} est faible.

Spécifications économétriques :

On pose :

$$Q_{ih} = Q_{ih}(C_{ih}) = e^{C_{ih}\gamma}$$

Pour tenir compte des valeurs de P_{ih} nulles, on introduit aussi des indicatrices de prix nuls, si bien que :

$$\tau_{ih} = \tau_{ih}(P_{ih}, s_{ih}) = (\Delta_0)^{1_{P_{ih}=0}} (P_{ih})^{\delta_1 1_{P_{ih} \neq 0}} (s_{ih})^{\delta_2}$$

Si bien que :

$$q_{ih} = e^\varepsilon . e^{C_{ih}\gamma} . (\Delta_0)^{1_{P_{ih}=0}} (P_{ih})^{\delta_1 1_{P_{ih} \neq 0}} (s_{ih})^{\delta_2}$$

avec ε un terme d'erreur normalement distribué

Soit en logarithme :

$$\log(q_{ih}) = C_{ih}\gamma + \delta_0 1_{P_{ih}=0} + \delta_1 1_{P_{ih} \neq 0} \log(P_{ih}) + \delta_2 \log(s_{ih}) + \varepsilon$$

Avec $\delta_0 = \log(\Delta_0)$

Retour au modèle ville :

Dans l'équation principale, on introduit alors :

$$\hat{q}_{ih} = e^{C_{ih}\hat{\gamma}} e^{1_{P_{ih}=0}\hat{\delta}_0} (P_{ih})^{\hat{\delta}_1 1_{P_{ih} \neq 0}} (s_{ih})^{\hat{\delta}_2} \Psi$$

Où Ψ désigne le smearing estimate de Duan, soit :

$$\Psi = \frac{\sum_{(i,k)} e^{\varepsilon_{ik}}}{n}$$

Interprétation du coefficient β

Le coefficient β mesure le solde de trois effets, parfois antagonistes, s'exerçant entre hôpital et ville. Les données à notre disposition ne nous permettent pas d'individualiser la part de chacun de ces trois effets dans l'estimation globale.

Effet 1. Un effet négatif qui est lié à l'arrêt ou à la modification du traitement prescrit à l'hôpital lors de la sortie. Cela peut être à l'initiative :

- du médecin hospitalier qui arrête un traitement nécessaire seulement pendant l'hospitalisation,
- du médecin traitant qui arrête le traitement à la suite de l'hospitalisation parce que celui-ci n'était plus nécessaire, ou a jugé le traitement inutile, ou n'avait pas été informé de l'instauration de ce traitement,
- du médecin traitant qui modifie le traitement (changement de molécule au sein de la même classe, prescription du générique au lieu du princeps ou vice-versa),
- du pharmacien d'officine qui délivre le générique à la place du princeps prescrit.

Effet 2. Un effet positif lors de la poursuite en ville du traitement pris à l'hôpital (par rapport au traitement antérieur à l'hospitalisation, il peut s'agir d'une instauration ou d'une modification)

Effet 3. Un effet positif en « tâche d'huile » ou de contagion où certains médecins généralistes peuvent adopter le traitement prescrit à l'hôpital pour un patient à d'autres patients présentant des caractéristiques similaires.

Un coefficient $\beta > 0$ traduit l'existence d'une diffusion de l'hôpital vers la ville. Un coefficient > 1 implique l'existence d'un « effet de levier ». Cela peut-être du à un effet simple de poursuite en ville du traitement hospitalier ou bien à un effet de contagion à d'autres patients.

Par exemple, un coefficient $\beta = 50$ peut s'interpréter de plusieurs manières selon les effets s'exerçant. En l'absence d'effet tâche d'huile, un patient traité un jour à l'hôpital poursuit son traitement pendant 50 jours en ville. En tenant compte de la durée moyenne de séjour dans les CHU qui est de 7 jours [32], un patient traité pendant son hospitalisation utiliserait en ambulatoire le médicament prescrit à l'hôpital pendant 250 jours. En présence d'un effet de contagion, alors il est possible de présenter différents scénarii correspondant à un coefficient $\beta = 50$: une augmentation d'une journée de traitement à l'hôpital est associée avec une augmentation de 25 journées en ville pour deux patients, ou encore 40 journées pour un patient et 10 journées pour un autre ou bien 10 journées pour 5 patients etc.

Nous n'avons pas pu prendre en compte dans notre modélisation la nature emboîtée des données en recourant à un modèle multi-niveaux¹⁶.

3.2 Estimation de trois modèles distincts

Nous avons choisi d'estimer trois modèles distincts, correspondant chacun à une hypothèse particulière sur la diffusion de l'hôpital vers la ville (tableau 3).

Tableau 3 : Les trois modèles estimés et leur spécification

Modèle	Spécification
Modèle A	$Q_{ij} = \underbrace{(\alpha_i \cdot X_i + \alpha_j \cdot X_j)}_{\alpha} + \beta_0 \cdot \hat{Q}_{ih} + u_{ij}$
Modèle B	$Q_{ij} = \underbrace{(\alpha_i \cdot X_i + \alpha_j \cdot X_j)}_{\alpha} + \underbrace{(\beta_0 + \beta_i \cdot C_i)}_{\beta} \cdot \hat{Q}_{ih} + u_{ij}$
Modèle C	$Q_{ij} = \underbrace{(\alpha_i \cdot X_i + \alpha_j \cdot X_j)}_{\alpha} + \underbrace{(\beta_0 + \beta_i \cdot C_i + \beta_h \cdot C_h)}_{\beta} \cdot \hat{Q}_{ih} + u_{ij}$

Le modèle A suppose que l'influence de l'hôpital vers la ville, si elle existe, est la même quelles que soient les caractéristiques C_i du médicament i ou les caractéristiques C_h du CHU h . Le modèle B suppose que si la diffusion existe, son ampleur β diffère selon les caractéristiques C_i du médicament i : $\beta = \beta_0 + \beta_i C_i$. Enfin, le modèle C suppose que si la diffusion existe, son ampleur diffère selon les caractéristiques C_i du médicament i mais aussi selon les caractéristiques C_h de la zone du CHU h .

Pour chacun de ces trois modèles, nous estimerons les effets de diffusion pour les deux zones géographique : le département et le bassin de santé.

3.3. Variables explicatives et effets attendus

Le tableau 4 présente les variables testées comme modificateurs de l'effet des quantités hospitalières sur les consommations de ville dans les trois modèles retenus.

¹⁶ Nous avons toutefois estimé les modèles avec 24 indicatrices des zones géographiques. Les résultats étaient très similaires à ceux obtenus sans ces indicatrices suggérant ainsi que la corrélation intra-zones puisse être négligeable. Une des limites principales de notre modélisation, reste l'absence de prise en compte de la corrélation intra-médicaments pouvant exister. Nous avons pu cependant la prendre en compte partiellement en tenant compte de la corrélation intra-classe pharmacologique en ajustant nos analyses à l'aide d'indicatrices de classes.

Tableau 4 : Les différentes variables explicatives retenues pour l'analyse économétrique

Type de variables	Variable	Source	Effet attendu sur le phénomène de diffusion hôpital-ville
Variables caractéristiques du médicament <i>i</i>	Inscription au répertoire des médicaments génériques (avec commercialisation d'au moins un générique en 2008)	Afssaps	Effet négatif, surtout au niveau de la marque. Les médicaments génériques sont des molécules anciennes qui ne sont plus promues par les laboratoires pharmaceutiques. Il est peu probable qu'une stratégie hôpital-ville soit mise en place par le fournisseur. Au niveau de la marque, l'influence de l'hôpital sur la ville peut être atténuée si le CHU référence le princeps, alors que le générique est principalement délivré en ville (ou inversement mais de manière moins probable).
	Indicatrices de la classe pharmacologique	OMS	Effets positifs plus ou moins importants selon les classes. Intensité maximale attendue pour les médicaments à plus « fort potentiel ambulatoire » comme les ARA2, IEC et statines. Des effets plus faibles sont attendus pour les sétrons et EPO.
Variables caractéristiques de la zone et du CHU	Type de CHU ¹⁷ : 1- CHU situés dans des zones vieillissantes avec une faible offre hospitalière, 2- CHU de pointe situés dans des zones dynamiques, 3- CHU de proximité, situés dans des zones où l'offre hospitalière est importante	SAE [32]	Effet positif attendu, variant selon les types de CHU. Il est difficile de prévoir le sens de ces variations. Un effet maximal avec chacun des types de CHU peut être attendu : type 1 du fait de la faible concurrence entre établissements de santé, type 2 du fait de la reconnaissance de l'expertise des spécialistes y exerçant, ou type 3 du fait de la proximité existante entre médecins du CHU, ambulatoires et autres structures hospitalières.
	l'activité du CHU exprimée en journée d'hospitalisations en 2008 pour le nombre d'habitants de la zone géographique	SAE	Effet positif attendu. Plus le CHU, enregistre de journées d'hospitalisation par rapport à la population de la zone, plus la part de la population ayant effectivement visité le CHU augmente, et plus l'influence attendue est forte.

Par ailleurs, nous avons introduit, en sus des variables présentées dans le tableau précédent, la part de la population de la zone géographique relevant du régime des affections de longue durée (ALD), comme explicative du taux naturel observé en ville.

¹⁷ Les CHU ont été regroupés en 3 catégories selon une typologie précédemment publiée par la DREES [32] en fonction des caractéristiques de leur activité, de leur patientèle et de leur zone d'implantation (notamment, caractéristiques démographiques et densité de l'offre).

Initialement, d'autres variables avaient été envisagées mais se sont révélées non significatives dans notre modélisation (part de la population âgée de plus de 65 ans, part de la population relevant de la couverture médicale universelle, densité de médecins libéraux, densité d'établissements de soins).

Enfin, nous avons choisi de n'utiliser que l'inscription au répertoire des médicaments génériques comme caractéristique du médicament en plus de la classe pharmacologique. L'utilisation simultanée de cette variable avec le statut générique ou non, l'ancienneté de commercialisation ou la présence d'un tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) nous exposait à un risque de colinéarité trop important. D'autant plus que nous avons recours à une modélisation par variables instrumentales qui est particulièrement sensible à ce problème méthodologique.

4. Présentation de nos données

4.1. Importances relatives du CHU et de la ville pour ces classes

Le tableau 5 présente l'importance relative des marchés des CHU et de ville pour chacune des neuf classes. En comparant, les quantités moyennes consommées dans les bassins et les quantités achetées par les CHU, il est possible de distinguer 2 catégories de classes pharmacologiques. Conformément à leurs indications thérapeutiques, le marché des sétrons, HBPM et EPO est essentiellement hospitalier, puisque les quantités achetées par le CHU sont presque équivalentes aux quantités consommées dans l'ensemble du bassin. A l'inverse, les marchés des IPP, IEC, ARA2, statines, alpha-bloquants et IRS sont essentiellement ambulatoires. En particulier, la classe des ARA2 est très peu utilisée au CHU, alors qu'elle représente des quantités considérables en ville (notamment 1,5 fois les quantités d'IEC ambulatoires).

Tableau 5 : Importances des marchés des CHU et ambulatoires (volume)

Classe	Quantités (milliers de DDJ)			
	Moyenne des départements	Moyenne des bassins	Moyenne des CHU	Rapport bassin/ CHU
IPP	12.246	23.094	104	222
Sétrons	7	13	13	1,0
HBPM	574	1.034	362	2,8
EPO	106	184	54	3,4
IEC	21.699	41.619	104	399
ARA2	36.143	69.416	52	1332
Statines	17.575	33.637	111	303
Alpha-bloquants	2.851	5.299	31	171
IRS	8.273	15.163	88	172

En valeur, la distorsion existant entre les prix en ville et au CHU (tableau 8), accentuée encore plus les rapports entre les dépenses hospitalières et ambulatoires (tableau 6).

Tableau 6 : Importances des marchés des CHU et ambulatoires (valeur)

Classe	Dépenses (€)			
	Moyenne des départements	Moyenne des bassins	Moyenne des CHU	Rapport Bassin/CHU
IPP	10.182.882	19.216.462	1.887	10184
Sétrons	109.012	204.607	37.606	5,44
HBPM	1.647.134	295.831	82.049	3,60
EPO	1.478.855	2.534.454	356.205	7,11
IEC	7.941.216	15.219.418	4.605	330
ARA2	17.039.496	32.760.907	64	51189
Statines	14.794.430	28.324.402	7.759	365
Alpha-bloquants	671.330	1.269.641	1.145	1109
IRS	3.354.575	6.153.319	13.330	462

Dans l'analyse économétrique, nous distinguerons par la suite deux types de classes pharmacologiques en fonction de l'importance relative de ces deux marchés :

- trois classes à vocation essentiellement hospitalière : sétrons, HBPM, EPO,
- six classes à vocation essentiellement ambulatoire : IPP, IEC, ARA2, statines, alpha-bloquants et IRS.

4.2 Des arguments en faveur de variations en ville attribuables à l'hôpital

Les CHU ne sélectionnent pas tous les mêmes médicaments

Nous avons pu observer dans une étude préalable [33] que la sélectivité et le niveau d'accord entre CHU variaient considérablement pour ces neuf classes.

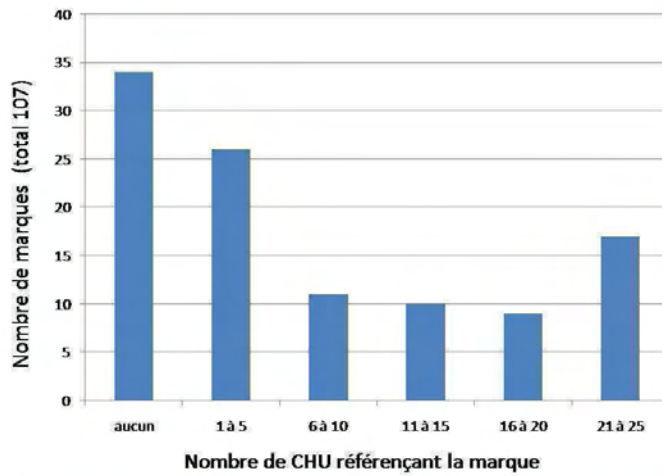
Sur les 53 principes actifs disponibles dans ces classes, les CHU sélectionnaient environ la moitié des molécules, correspondant à autant de marques différentes (tableau 7). Sur

l'ensemble des marques disponibles, 32 % n'étaient choisies par aucun CHU et 15 % par plus de 4/5^{èmes} des établissements (figure 2). Cette variabilité dans les comportements des CHU devrait nous permettre d'observer des différences entre les zones géographiques sur les consommations ambulatoires si le phénomène testé est avéré.

Tableau 7 : Aperçu de la sélectivité des CHU

	PA (n)	PA avec quantités > 10 DDJ p.1000 hosp-j (n)	Marques (n)	Marques avec quantités > 10 DDJ p.1000 hosp-j (n)
Moyenne	31	21	35	21
Médiane	30	26	35	21
Extrêmes	21-47	16-27	22-52	17-29

Figure 2. Nombre de marques en fonction du nombre de CHU les référençant



Des variations dans les parts de marché hospitaliers et ambulatoires

Au sein de chaque classe pharmacologique, nous avons pu étudier la distribution des quantités de chaque médicament utilisées. Comme attendu, celles-ci variaient considérablement selon les CHU (en fonction des choix de référencement), mais aussi en ambulatoire (en fonction notamment des choix du CHU, selon notre hypothèse de travail). Les graphiques de ces parts de marché sont présentés en annexe (figures A1 à A9).

La mise en évidence de stratégies de la part des compagnies pharmaceutiques

En considérant, le prix ville comme le « vrai » prix du princeps, l'étude du rapport des prix ville/hôpital nous renseigne sur le niveau de concession financière qu'est prêt à faire le fournisseur (tableau 8). Ce niveau est excessivement élevé pour trois de nos classes (IPP, ARA2 et statines) où le prix médian d'une DDJ au CHU est zéro. Le rapport prix ville/CHU le plus faible est retrouvé pour la classe des EPO, classe essentiellement hospitalière. Cependant, comme les médicaments appartenant à cette classe sont particulièrement onéreux, les différences de prix en valeur absolue entre la ville et les CHU peuvent toutefois représenter des sommes importantes.

Tableau 8. Etude des prix au CHU et en ville

Classes	Prix d'une DDJ au CHU*			Prix d'une DDJ en ville**			Rapport prix médians ville / CHU
	Min	Max	Médian	Min	Max	Médian	
IPP	0	6,21	0	0,62	8,87	1,32	∞
Sétrons	0	17,91	2,92	1,59	37,73	17,17	5,9
HBPM	0	3,50	0,66	2,09	4,73	3,36	5,1
EPO	4,37	8,51	6,71	6,72	11,45	9,33	1,4
IEC	0	0,53	0,05	0,08	1,19	0,36	7,2
ARA2	0	0,80	0	0,02	1,35	0,45	∞
Statines	0	1,26	0	0,19	3,03	0,76	∞
Alpha-bloquants	0,01	0,65	0,03	0,20	1,13	0,59	19,7
IRS	0	0,55	0,16	0,34	1,11	0,55	3,4

* varie en fonction des spécialités et des CHU

** varie en fonction des spécialités

En sus des variations observées selon les classes, nous avons aussi retrouvé de fortes différences selon que le PA est inscrit au répertoire des génériques ou non ($p < 10^{-4}$). En effet, lorsque le PA n'est pas inscrit au répertoire, 52 % des prix ville sont au moins 100 fois supérieurs au prix pratiqué au CHU contre 19 % pour les PA inscrits au répertoire.

Ces différences dans les stratégies des firmes en fonction de la classe pharmacologique et de l'inscription au répertoire des médicaments génériques laissent penser que la diffusion hôpital-ville s'exerce différemment selon ces paramètres.

4.3 Des premiers signes d'une diffusion de l'hôpital vers la ville

D'une manière globale, une corrélation positive significative existe entre les quantités consommées en ville et à l'hôpital (coefficient de Spearman $r = 0,41$, $p < 10^{-4}$). Les coefficients de corrélation entre taux d'utilisation à l'hôpital et en ville pour chaque classe sont présentés dans le tableau 9 et en annexe pour chaque marque (tableau A1). Les graphiques de ces corrélations sont aussi présentés en annexe (figures A10 à A18).

Tableau 9. Coefficients de corrélation de Spearman entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin de santé du CHU (résultats similaires pour le département)

	Coefficient corrélation CHU - bassin	P
IPP	0,61	$<10^{-4}$
Sétrons	-0,24	0,030
HBPM	0,79	$<10^{-4}$
EPO	0,17	0,141
IEC	0,67	$<10^{-4}$
ARA2	0,51	$<10^{-4}$
Statines	0,71	$<10^{-4}$
Alpha-bloquants	0,09	0,556
IRS	0,47	$<10^{-4}$

Globalement, la corrélation entre quantités consommées au CHU et dans le bassin est positive et généralement statistiquement significative, à l'exception de la classe des sétrons (la plupart des CHU disposent du Zophren® par voie orale ou injectable, alors qu'en ville son générique par voie orale est préférentiellement consommé). Cette première analyse permet seulement la mise en évidence de corrélations qui ne peuvent être interprétées en termes de causalité à ce stade.

5. Résultats de l'approche modélisée

5.1 Instrumentation des quantités achetées à l'hôpital (étape 1)

La première étape consistait à estimer les quantités achetées à l'hôpital avec des variables instrumentales par une régression linéaire multivariée. Le modèle intégrait les deux variables instrumentales (sélectivité du CHU et indice de prix), et l'ensemble des covariables exogènes qui seront étudiées lors de l'étape 2. Il expliquait près d'un tiers de la variabilité des quantités achetées au CHU ($R^2 = 0,35$). Les paramètres estimés sont présentés en annexe (Tableau A2).

Les quantités au CHU prédites par ce premier modèle sont utilisées à la place des quantités achetées observées pour la suite de l'analyse.

Vérification des conditions portant sur les variables instrumentales

Nous avons vérifié que nos deux variables remplissaient bien les trois conditions portant sur les variables instrumentales.

- Condition d'identification : la sélectivité du CHU et l'indice de prix étaient statistiquement associés avec les quantités achetées à l'hôpital dans la 1^{ère} étape ($p < 10^{-4}$ pour les deux variables).
- Force des instruments : le test partiel de Fischer pour nos deux variables était en faveur d'une bonne corrélation avec les quantités hospitalières ($F=52$). Habituellement, il est recommandé de n'utiliser les instruments qu'avec $F > 10$ [28].
- Exogénéité des instruments : nous avons vérifié les restrictions suridentifiantes de notre modèle par un test de Sargan [29]. Ce test concluait au caractère exogène de nos instruments ($p=0,82$).

5.2 Résultats des modèles de diffusion de l'hôpital vers la ville (étape 2)

Résultats des modèles A (modèles sans interactions)

Nous avons estimé le taux d'utilisation en ville à l'aide de caractéristiques du médicament (classe pharmacologique, inscription au répertoire des génériques), de la zone géographique (pourcentage d'habitants concernés par une ALD, activité standardisée du CHU et environnement « concurrentiel » du CHU) et des quantités consommées au CHU. Les coefficients affectant les quantités hospitalières pour l'ensemble des neuf classes étudiées sont présentés dans le tableau 10 en fonction de la zone géographique et pour deux méthodes (estimation « naïve » par les moindres carrés ordinaires MCO et par la méthode des variables instrumentales en double moindres carrés DMCO). Les modèles complets sont présentés en annexe (tableaux A3 à A6).

Tableau 10. Effets des quantités hospitalières sur les taux de consommation en ville

	Département				Bassin			
	b	sd	t	p	b	sd	t	p
MCO	5,34	0,92	5,82	<10 ⁻⁴	8,56	1,5	5,71	<10 ⁻⁴
DMCO	1,54	0,64	2,39	0,017	2,80	1,05	2,68	0,008

Ajusté pour la classe pharmacologique, inscription au répertoire des génériques, le pourcentage d'habitants en ALD, l'activité du CHU et l'environnement concurrentiel du CHU ; pour l'ensemble des 9 classes.

Quelle que soit la méthode retenue et la zone étudiée, l'effet hôpital-ville est statistiquement significatif et positif.

Celui-ci est plus important dans le bassin que dans le département (mais le département captant à lui seul environ 50 % de l'effet du bassin). Ceci était attendu puisque mesuré à l'échelle du bassin, le phénomène de diffusion hôpital-ville concerne un plus grand nombre de patients effectivement hospitalisés dans le CHU et concernés par des effets directs. Le recours à cette échelle, plus proche de la zone d'attractivité du CHU, permet de mesurer plus précisément dans sa globalité le phénomène de diffusion, et nous observons qu'il n'existe pas de phénomène de dilution de l'effet à une échelle plus grande (l'effet reste significatif).

Les larges discordances existant entre l'estimation par la méthode simple et la méthode par variables instrumentales sont en faveur de l'existence d'une causalité simultanée entre taux d'utilisation en ville et au CHU. Nous avons testé le caractère endogène des quantités hospitalières en introduisant les résidus obtenus lors de la 1^{ère} étape (instrumentation) dans la modélisation de la 2^{ème} étape expliquant le taux ville. Les coefficients associés aux résidus sont très fortement significatifs ($p < 10^{-4}$) et confortent l'hypothèse de la causalité

simultanée. Ne pas recourir à une méthode adoptée nous expose à une très forte surestimation de l'effet hôpital-ville. Par la suite, nous ne présentons donc plus que les résultats obtenus par la méthode en deux étapes à l'aide de variables instrumentales (DMCO).

L'analyse en fonction des classes essentiellement hospitalières ou ambulatoires nous permet de discriminer au sein de cet effet moyen hôpital-ville. Celui-ci est en réalité très différent pour ces deux types de classes : proche de 0 pour les classes hospitalières contre 22 pour les classes ambulatoires lors de l'analyse à l'échelle du bassin (tableau 11).

Tableau 11. Effets des quantités hospitalières sur les taux de consommation en ville

	Département				Bassin			
	b	sd	t	p	b	sd	t	p
Classes hospitalières*	0,13	0,03	4,41	<10 ⁻⁴	0,21	0,05	4,41	<10 ⁻⁴
Classes ambulatoires**	13,64	2,56	5,33	<10 ⁻⁴	21,81	3,95	5,53	<10 ⁻⁴

* EPO, sétrons, HBPM

** IPP, IEC, ARA2, statines, alpha-bloquants, IRS

Résultats des modèles B (avec interactions selon les caractéristiques du médicament)

L'objectif était ici de différencier plus avant l'effet des quantités hospitalières en fonction des caractéristiques des médicaments.

Effet de la classe pharmacologique

Nous avons conduit en parallèle des analyses pour les classes à vocation essentiellement hospitalière ou ambulatoire s'intéressant à l'effet des consommations hospitalières sur les consommations de ville en fonction de la classe pharmacologique (tableau 12). Les modèles complets sont présentés en annexe (tableaux A7 à A8).

Tableau 12. Effet hôpital-ville en fonction de la classe pharmacologique

	Département				Bassin			
	b	sd	t	p	b	sd	t	p
Classes hospitalières								
Sétrons	-0,62	3,00	-0,21	0,836	-1,62	4,54	-0,36	0,720
HBPM	0,07	0,02	3,92	<10 ⁻⁴	0,12	0,03	3,76	<10 ⁻⁴
EPO	-0,26	0,95	-0,28	0,779	-0,36	1,45	-0,25	0,803
Classes ambulatoires								
IPP	7,83	4,65	1,68	0,092	13,75	7,04	1,95	0,051
IEC	39,25	6,89	5,69	<10 ⁻⁴	51,76	9,66	5,36	<10 ⁻⁴
ARA2	14,32	9,13	1,57	0,117	33,51	15,11	2,22	0,027
Statines	18,74	3,33	5,62	<10 ⁻⁴	28,09	5,05	5,56	<10 ⁻⁴
Alpha-bloquants	1,61	12,55	0,09	0,926	8,03	17,49	0,46	0,646
IRS	3,69	17,41	0,21	0,832	17,90	22,04	0,81	0,417

Ajusté pour la classe pharmacologique, le pourcentage d'habitants en ALD, l'activité du CHU et l'environnement concurrentiel du CHU.

Pour les classes hospitalières, l'effet hôpital-ville n'est significatif que pour la classe des HBPM.

Pour les classes ambulatoires, cet effet est significatif pour l'ensemble des classes sauf pour celles des alpha-bloquants et IRS. L'effet pour les classes des IPP et ARA2 n'atteint le seuil de significativité statistique qu'à l'échelle du bassin. Nous pouvons distinguer deux groupes au sein des classes à vocation essentiellement ambulatoire : un groupe avec des effets autour de 10 (pour le bassin) constitué des alpha-bloquants, IRS et IPP et un groupe avec des effets plus importants autour de 30-50 qui comprend les classes des ARA2, statines et IEC.

Effet de l'inscription au répertoire des médicaments génériques

De façon non attendue, nous avons retrouvé pour les marques ne faisant pas l'objet d'une inscription au répertoire des génériques une diminution de l'effet hôpital-ville (beta de l'effet croisé absence d'inscription x quantités hospitalières = -4,444). Cependant, cette diminution n'était pas statistiquement significative (p=0,453).

Cette valeur moyenne variait toutefois beaucoup en fonction des classes pharmacologiques. Le tableau13 présente les estimations de l'effet croisé mesuré dans des modèles différents pour chaque classe pharmacologique concernée par au moins une inscription au répertoire des médicaments génériques.

Tableau 13. Modification de l'effet hôpital-ville en fonction de l'absence d'inscription au répertoire des médicaments génériques

Classe pharmacologiques	b	sd	t	p
Sétrons	0,639	4,18	0,15	0,879
IPP	-3,368	6,89	-0,49	0,627
IEC	-43,16	26,31	-1,64	0,103
Statines	19,727	22,19	0,89	0,377
Alpha-bloquants	-9,371	3,29	-2,85	0,008
IRS	43,496	15,39	2,83	0,005

L'effet était négatif pour les classes des IPP et IEC, mais non statistiquement significatif. Il était négatif significativement pour la classe des alpha-bloquants. Mais dans cette classe, les CHU ne sélectionnent quasiment jamais un principe actif non inscrit au répertoire (l'essentiel des quantités achetées à l'hôpital concerne le Xatral® qui est délivré en ville sous sa forme générique alfuzosine). L'absence d'inscription au répertoire des génériques était associée avec une augmentation de l'effet hôpital-ville pour les classes des sétrons, statines et IRS. Celui-ci n'était significatif que pour la classe des IRS et uniquement médié par les consommations de Séroplex® (seul IRS ne faisant pas l'objet d'une inscription au répertoire en 2008).

Résultats des modèles C (avec interactions selon les caractéristiques du médicament et de l'hôpital)

Nous disposons de deux caractéristiques relatives au CHU : l'activité exprimée en nombre de journées d'hospitalisation (discrétisé en 4 classes) et l'environnement concurrentiel du CHU selon la typologie établie précédemment par la DREES (tableau 4). Nous avons conduit des analyses séparées pour les classes essentiellement hospitalières ou ambulatoires. Les résultats de ces analyses sont présentés en annexe (tableaux A9-A12).

En utilisant la variable mesurant l'activité du CHU, nous n'observons pas de modification significative de l'effet de la relation hôpital-ville en fonction de l'activité des CHU pour les classes à vocation ambulatoire. Une tendance inversement proportionnelle à l'activité des CHU est pourtant retrouvée. Moins l'activité du CHU était importante, plus l'effet hôpital-ville était intense. Pour les classes à vocation hospitalière, le sens de la relation était moins clair. Mais une différence significative était observée pour les établissements du 3^{ème} quartile d'activité par rapport aux autres.

En utilisant la typologie des CHU, nous retrouvons des différences significatives entre les trois groupes d'établissements, le sens de ces différences variant selon les types de classes

pharmacologiques. Ainsi, pour les classes essentiellement hospitalières, l'effet le plus fort est retrouvé pour les hôpitaux situés dans des zones vieillissantes et avec peu de concurrence ; alors que pour les classes essentiellement ambulatoires, l'effet le plus fort est retrouvé pour les CHU de proximité.

6. Discussion

A ce jour, aucune étude empirique écologique s'intéressant à l'influence des choix hospitaliers de médicaments sur les prescriptions de ville n'a été publiée en France. Cette absence de données s'explique très certainement par la difficulté à obtenir des informations concernant à la fois le système hospitalier et ambulatoire. Depuis quelques années, avec d'une part l'enquête annuelle de la DREES et l'ouverture du SNIIRAM aux partenaires extérieurs de l'assurance maladie, il est possible d'effectuer le rapprochement de ces deux systèmes.

6.1 Principaux résultats

Notre analyse a permis de mettre en évidence une influence des achats de médicaments des CHU sur les quantités consommées en ambulatoire autour de ces centres, en tenant compte de l'influence réciproque ville-hôpital qui peut s'exercer. En effet, les résultats discordants obtenus par la méthode des moindres carrés ordinaires et des variables instrumentales mettent en évidence une influence ville-hôpital contemporaine de l'influence hôpital-ville. Cette influence de la ville sur l'hôpital est aisément conceptualisable puisqu'à l'entrée de chaque patient au CHU, un des rôles dévolu au médecin le prenant en charge est de réévaluer son traitement médicamenteux. Ainsi, les médicaments jugés pertinents seront reconduits pendant la durée de l'hospitalisation. Eventuellement, si ceux-ci ne sont pas disponibles, un équivalent inscrit au livret thérapeutique sera proposé. On peut donc comprendre qu'il est plus aisé de reconduire le traitement à l'identique plutôt que de le remplacer par des équivalents. Si un médicament est majoritairement prescrit en ville, il est donc plus commode d'en disposer aussi à l'hôpital afin d'éviter des modifications trop fréquentes. Il était donc important de recourir à une modélisation appropriée afin de pouvoir mesurer l'influence propre de l'hôpital sur la ville.

Cet effet hôpital-ville variait de manière importante en fonction des classes pharmacologiques considérées. Des effets positifs significatifs étaient retrouvés pour l'ensemble des classes sauf pour les alpha-bloquants, sétrons et EPO. L'ordre de grandeur de ces effets variait aussi de façon très importante entre les classes à vocation hospitalière et ambulatoire. Les plus forts effets étaient vus pour les classes des IEC, ARA2 et statines. Ces classes à visée cardiovasculaire font l'objet d'une utilisation au long cours, voire tout au long de la vie, en ambulatoire. Parmi les neuf classes sélectionnées, il s'agissait des classes présentant la prescription la plus fréquente (les maladies traitées affectent une large part

de la population) et sur les durées les plus longues. De façon quelque peu surprenante, nous n'avons pas retrouvé d'effet clair de l'inscription au répertoire des médicaments génériques sur le phénomène de diffusion. Pourtant, il s'agit bien d'un paramètre important pris en compte par les firmes dans l'élaboration de leur stratégie hospitalière. Nous pouvons toutefois remarquer que pour les classes des IEC, IPP et statines, les CHU sélectionnaient en 2008 principalement les marques les plus onéreuses du marché de ville (respectivement Coversyl[®], Inexium[®] et Tahor[®])¹⁸ qui ne sont pas inscrites au répertoire des médicaments génériques. Ainsi, un surcoût pour l'assurance maladie en ambulatoire est à attendre, qui pourra se répercuter au long cours.

L'effet hôpital-ville variait aussi en fonction des caractéristiques des CHU. Cependant le sens de ces modifications d'effet n'est pas très clair, puisque celui-ci varie aussi selon le type de classes pharmacologiques et selon la variable étudiée. Pour les classes à vocation ambulatoire, classes pour lesquelles un effet hôpital-ville est principalement retrouvé, les CHU de proximité et de petite taille semblent exercer une influence plus importante que les CHU de plus grande taille.

En moyenne, pour ces neuf classes, le coefficient β hôpital-ville était de l'ordre de 1,5 dans le département et de 2,8 dans le bassin. Ainsi, une augmentation de 1 journée de traitement pour 1000 habitants de la zone au CHU se traduit par une augmentation de 1,5 ou presque 3 journées de traitement pour 1000 habitants selon la zone considérée. L'effet hôpital-ville était ainsi peu dilué à l'échelle du bassin, laissant penser que les contours de la zone d'influence du CHU sont vastes. Pour l'analyse de l'effet global, le coefficient beta du département était égal à environ 53 % celui du bassin.

6.2 Limites de l'étude

– *Choix de modélisation*

Il aurait été particulièrement intéressant de pouvoir discriminer dans l'effet hôpital-ville le poids du référencement par rapport au poids des quantités consommées au sein du CHU. En effet, pour qu'un médicament soit consommé à l'hôpital, celui-ci doit être préalablement référencé, c'est-à-dire inscrit au livret thérapeutique de l'établissement. Nous aurions aimé pouvoir étudier l'effet de cette inscription, quelles que soient les quantités consommées dans l'hôpital. Cette analyse n'a pu être conduite devant la difficulté de disposer d'une

¹⁸ Nous ne discutons pas ici de la pertinence clinique de ces choix.

variable instrumentale satisfaisante pour prendre en compte la causalité simultanée existante.

Dans l'étude de l'influence des quantités, nous nous sommes donc placés, en aval, dans le cas où le médicament était effectivement référencé ($Q_{ih} > 0$). Travailler sur ce champ réduit (860 observations au lieu de 2675) n'affecte pas l'estimation des coefficients β relatifs aux quantités hospitalières (équation 8), mais diminue cependant la quantité d'information qui aurait pu être mobilisable pour estimer le taux ville naturel (Q_{ij}^0 ou α selon la notation utilisée).

Biais de temporalité

La structure de nos données (disponibles annuellement seulement pour l'enquête DREES) expose notre travail à une limite principale. En effet, les marchés hospitaliers sont généralement conclus pour une à deux années à la date de convenue de l'établissement. Ainsi, l'enquête DREES, interrogeant les établissements sur leurs achats au cours d'une année calendaire, regroupe possiblement les achats effectués lors de deux marchés distincts. Prenons l'exemple d'un CHU ayant choisi sur le marché 1^{er} mars 2006 - 29 février 2008 l'IPP x et sur le marché 1^{er} mars 2008 - 28 février 2010 l'IPP y . Sur l'année 2008, les données achetées comporteront donc une petite part d'achat d'IPP x et une grande part d'IPP y . Si une influence des choix hospitaliers existe effectivement sur les prescriptions de ville, alors on devrait retrouver une prescription préférentielle de l'IPP x en début d'année, mais aussi le temps que l'établissement épuise ses stocks d'IPP x et que les médecins modifient leurs habitudes de prescription en faveur de l'IPP y , ce qui peut prendre plusieurs mois. Ainsi, il existe un décalage temporel entre les choix hospitaliers (et les quantités achetées) et les quantités consommées en ville que nous ne pouvons appréhender avec des données recueillies de façon annuelle. Cette limite va dans le sens d'un amoindrissement de la force de la relation mise en évidence et donc n'aurait pas tendance à remettre en cause les effets significatifs observés. Notre prochain travail longitudinal étudiera ce phénomène temporel et devrait permettre de différencier les cas où il n'existe effectivement pas d'influence du CHU de ceux où nous ne pouvons l'observer du fait de cette limite.

– Facteurs inobservés

Le phénomène que nous tentons d'observer est évidemment multifactoriel. De nombreux facteurs non observés vont influencer la nature de la relation qui peut exister entre choix hospitaliers et prescriptions de ville. Parmi ceux-ci, citons : la visite médicale de l'industrie

pharmaceutique, tant à l'hôpital (particulièrement les visites des firmes dont les produits n'ont pas été référencés), qu'en ville, où elle est reconnue comme le principal pourvoyeur d'informations sur les médicaments du médecin généraliste [26] ; la « contre-visite médicale » des délégués de l'assurance maladie, qui est notamment consacrée à promouvoir la prescription dans le répertoire [26] ; les autres confrères « savants » exerçant dans les hôpitaux non universitaires avoisinant ou les habitudes de prescription des médecins spécialistes des alentours ; la substitution pharmaceutique, qui dès lors que le produit prescrit est inscrit au répertoire des génériques, va brouiller les cartes (en effet, la marque recensée dans la base de l'assurance maladie est la marque délivrée et non pas la marque prescrite).

6.3 La question de la transposabilité des résultats

– *Transposabilité dans le temps : évolution des règles du jeu et du marché pharmaceutique*

Avec l'union des CHU en un groupement d'achat national effectif dès l'année 2006, le paysage dépeint dans cette étude est en train d'être bouleversé. Depuis cette date, chaque année, le nombre de segments du marché pharmaceutique concernés par un achat national ne cesse d'augmenter. En 2008, parmi les neuf classes étudiées, seules les classes des sétrons et IPP faisaient l'objet d'un achat groupé¹⁹. La multiplication des marchés nationaux devrait aboutir à une uniformisation des choix hospitaliers qui devrait se traduire par un renforcement d'une influence positive sur les prescriptions ambulatoires à l'échelle nationale. Cependant, il y a fort à penser que les laboratoires pharmaceutiques non choisis au niveau national redéployent leur stratégie marketing vers la ville.

Par ailleurs, la recherche de l'industrie pharmaceutique s'essouffle depuis plusieurs années. Le nombre de nouveaux médicaments mis sur le marché se réduit et très peu représentent des innovations [34] et de nombreux blockbusters sont génériques. Parmi les neuf classes étudiées, seules trois classes n'étaient pas encore inscrites au répertoire en 2008. Depuis, des génériques d'ARA2 et du Coversyl[®] (IEC majoritairement choisi par les CHU) notamment ont été commercialisés. Des génériques du Tahor[®] ne devraient pas tarder à faire leur apparition sur le marché. Dans ce contexte, il est difficile de présager des nouvelles pistes poursuivies par l'industrie pharmaceutique afin de continuer à profiter de l'influence des choix hospitaliers sur la ville.

¹⁹ En 2009, la classe des EPO a été à son tour achetée par une procédure nationale.

– **Transposabilité dans l'espace**

Nous pouvons nous interroger sur la nature de l'influence existant entre les choix d'autres types d'établissements de santé et le secteur ambulatoire. Serait-il du même ordre de grandeur que celui mis en évidence pour les CHU ? La relation inverse mise en évidence entre activité (taille) du CHU et phénomène de diffusion pour les classes à visée ambulatoire laisse supposer que les poids des influences directes est supérieur à celui des influences indirectes. Ainsi, l'on pourrait penser que l'influence des établissements de proximité est plus grande que celle des CHU. Toutefois, les influences indirectes sont maximales dans le cas des établissements de pointe et celles-ci, bien que non quantifiées, sont attestées dans la littérature.

7. Conclusion

Notre analyse confirme une influence des achats de médicaments des CHU sur les quantités consommées en ambulatoire autour de ces centres. Cet effet varie largement selon la classe pharmacologique considérée : il est maximal pour les classes à fort potentiel ambulatoire, c'est-à-dire pour les médicaments pris sur de longues périodes, voire tout au long de la vie. Par contre, cet effet ne variait pas significativement selon les types de CHU. Compte tenu d'une tendance des hôpitaux à sélectionner les molécules les plus onéreuses des classes pharmacologiques, un surcoût, par rapport à l'option la plus avantageuse, est à attendre en ambulatoire pour l'assurance maladie.

Références bibliographiques

1. Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé. Les ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France: Chiffres clés 2008 [Internet]. 2009. Available from: http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/4f3d4a5ef9ebec8bf8feb4bff44ffdb2.pdf
2. Thao-Khamsing W, Juillard-Condat B. Les dépenses de médicaments remboursables en ville en 2008. Etudes et résultats. 2010;(7).
3. CNAMTS. Maîtrise des dépenses de santé à l'hôpital: l'Assurance Maladie et les établissements s'engagent. Point d'information mensuel. 2006 janv 18;
4. Robertson J, Fryer JL, O'Connell DL, Sprogis A, Henry DA. The impact of specialists on prescribing by general practitioners. *Med. J. Aust.* 2001 oct 15;175(8):407-411.
5. Fahey T, Sinclair H. Hospital initiated prescribing in the General Medical Services scheme. *Ir Med J.* 1993 août;86(4):122-124.
6. Larsen J, Andersen M, Kragstrup J, Gram LF. Changes in the utilisation of lipid-lowering drugs over a 6-year period (1993-1998) in a Danish population. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2001 juill;57(4):343-348.
7. de Vries CS, van Diepen NM, Tromp TF, de Jong-van den Berg LT. Auditing GPs' prescribing habits: cardiovascular prescribing frequently continues medication initiated by specialists. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1996;50(5):349-352.
8. Quinn R, Kelly A. How much of a general practitioner's prescribing is outside his/her control? *Ir Med J.* 1998 nov;91(5):168-172.
9. Himmel W, Kochen MM, Sorns U, Hummers-Pradier E. Drug changes at the interface between primary and secondary care. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004 févr;42(2):103-109.
10. Cochrane RA, Mandal AR, Ledger-Scott M, Walker R. Changes in drug treatment after discharge from hospital in geriatric patients. *BMJ.* 1992 sept 19;305(6855):694-696.
11. Bijl D, Van Sonderen E, Haaijer-Ruskamp FM. Prescription changes and drug costs at the interface between primary and specialist care. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998 juin;54(4):333-336.
12. Robertson J, Treloar CJ, Sprogis A, Henry DA. The influence of specialists on prescribing by GPs. A qualitative study. *Aust Fam Physician.* 2003 juill;32(7):573-576.
13. Prosser H, Almond S, Walley T. Influences on GPs' decision to prescribe new drugs-the importance of who says what. *Fam Pract.* 2003 févr;20(1):61-68.
14. McGettigan P, Golden J, Fryer J, Chan R, Feely J. Prescribers prefer people: The sources of information used by doctors for prescribing suggest that the medium is more important than the message. *Br J Clin Pharmacol.* 2001 févr;51(2):184-189.

15. Kuo D, Gifford DR, Stein MD. Curbside consultation practices and attitudes among primary care physicians and medical subspecialists. *JAMA*. 1998 sept 9;280(10):905-909.
16. Keating NL, Zaslavsky AM, Ayanian JZ. Physicians' experiences and beliefs regarding informal consultation. *JAMA*. 1998 sept 9;280(10):900-904.
17. Mason A. New medicines in primary care: a review of influences on general practitioner prescribing. *J Clin Pharm Ther*. 2008 févr;33(1):1-10.
18. Doumit G, Gattellari M, Grimshaw J, O'Brien MA. Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD000125.
19. Sallès C. Au bénéfice du doute: les « notables de la ménopause » face aux risques su traitement hormonal substitutif. Rapport de recherche pour la MiRe DREES; 2004.
20. Pryce AJ, Heatlie HF, Chapman SR. Buccaling under the pressure: influence of secondary care establishments on the prescribing of glyceryl trinitrate buccal tablets in primary care. *BMJ*. 1996 déc 21;313(7072):1621-1624.
21. Jonsson L, Lundborg CS. Exploring unexplained twofold differences in sales of cardiovascular drugs between two neighbouring Swedish municipalities. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005 mai;14(5):349-355.
22. Schröder-Bernhardi D, Dietlein G. Lipid-lowering therapy: do hospitals influence the prescribing behavior of general practitioners? *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2002 juill;40(7):317-321.
23. Vernaz-Hegi N, Girardin F, Muscionico D, Salomon J, Bonnabry P. Chiralty and hospital formulary: a second life for a blockbuster. *Value in Health*. 2008;11(6):A379 [Abstract].
24. Andlauer E. Impact des choix hospitaliers de médicaments sur les ventes officinales: état des lieux en Aquitaine et analyse pharmaco-économique. 2006;
25. Pesty F. Analyse: l'hôpital, malade de ses médicaments? *Gestions hospitalières*. 2010;(496):323-330.
26. Inspection générale des affaires sociales. L'information des médecins généralistes sur le médicament [Internet]. 2007. Available from: <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/074000703/0000.pdf>
27. Lenormand F. Le système d'information de l'assurance maladie, le SNIIR-AM et les échantillons de bénéficiaires. *Courrier des statistiques (Insee)*. 2005;(113-114):33-51.
28. Wooldridge JM. *Introductory econometrics: a modern approach*. Cengage Learning; 2009.
29. Sargan JD. The Estimation of Economic Relationships using Instrumental Variables. *Econometrica*. 1958 juill 1;26(3):393-415.
30. Angrist J, Imbens G, Rubin DB. *Identification of causal effects using instrumental variables*. National Bureau of Economic Research Cambridge, Mass., USA; 1993.

31. Reiersøl O. Confluence Analysis by Means of Lag Moments and Other Methods of Confluence Analysis. *Econometrica*. 1941 janv 1;9(1):1-24.
32. Evain F, Minodier C. Les centres hospitaliers universitaires: entre activité de pointe et activité de proximité. Un essai de typologie. Dans: *Les établissements de santé - Un panorama pour l'année 2007*. DREES; 2010. p. 11-29.
33. Gallini A, Juillard-Condât B, Saux M-C, Taboulet F. Drug selection in French university hospitals: analysis of formularies for nine competitive pharmacological classes. *Br J Clin Pharmacol* 2011 [Epub ahead of print].
34. Les palmarès Prescrire. *Rev Prescrire*. 2011;31(328):85-88.

Table des Annexes

Figures A1 à A9 : Partage des taux d'utilisation CHU et bassin entre les différents médicaments de la classe	40
Tableau A1 : Coefficients de corrélation de Spearman entre taux d'utilisation au CHU et en ambulatoire pour les marques sélectionnées par au moins 10 CHU	49
Figures A10 à A18 : Corrélations entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin	51
Classes de référence des variables utilisées dans les modèles	56
Tableau A2 : Paramètres du modèle d'instrumentation (données standardisées pour le bassin).....	57
Tableaux A3-A4 : Modèles A (sans effet croisé sur les taux d'utilisation CHU) à l'échelle du bassin ...	58
Tableau A3 : Modèle A estimé par les moindres carrés ordinaires	58
Tableau A4 : Modèle A estimé par la méthode des variables instrumentales.....	58
Tableaux A5-A6 : Modèles A à l'échelle du bassin par type de classes.....	59
Tableau A5 : Modèle A estimé par la méthode des variables instrumentales, classes hospitalières	59
Tableau A6 : Modèle A estimé par la méthode des variables instrumentales, classes ambulatoires	59
Tableaux A7-A8 : Modèles B (avec effets croisés caractéristiques médicament * taux d'utilisation CHU) à l'échelle du bassin	60
Tableau A7 : Modèle B estimé par la méthode des variables instrumentales, effet de la classe, classes hospitalières	60
Tableau A8 : Modèle B estimé par la méthode des variables instrumentales, effet de la classe, classes ambulatoires	60
Tableaux A9-A12 : Modèles C (avec effets croisés caractéristiques CHU * taux d'utilisation CHU) à l'échelle du bassin	61
Tableau A9 : Modèle C estimé par la méthode des variables instrumentales, effet des journées d'hospitalisation, classes hospitalières	61
Tableau A10 : Modèle C estimé par la méthode des variables instrumentales, effet des journées d'hospitalisation, classes ambulatoires.....	61
Tableau A11 : Modèle C estimé par la méthode des variables instrumentales, effet du type de CHU, classes hospitalières	62
Tableau A12 : Modèle C estimé par la méthode des variables instrumentales, effet du type de CHU, classes ambulatoires	62

Figures A1 à A9 : Partage des taux d'utilisation CHU et bassin entre les différents médicaments de la classe

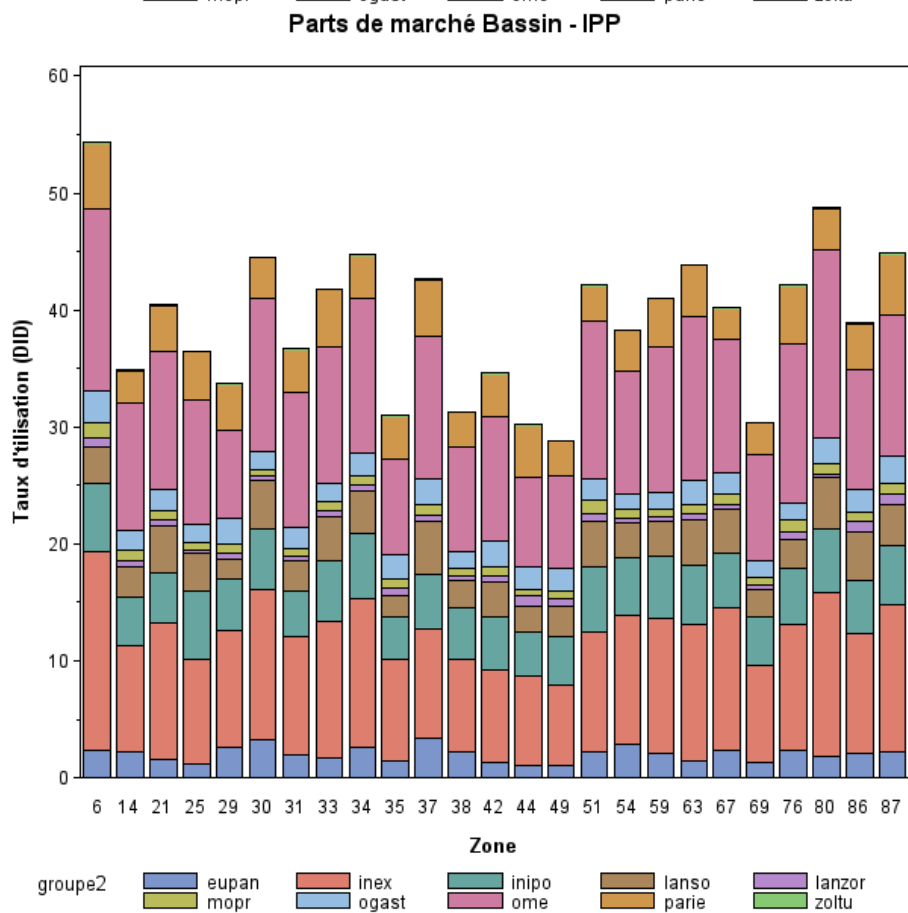
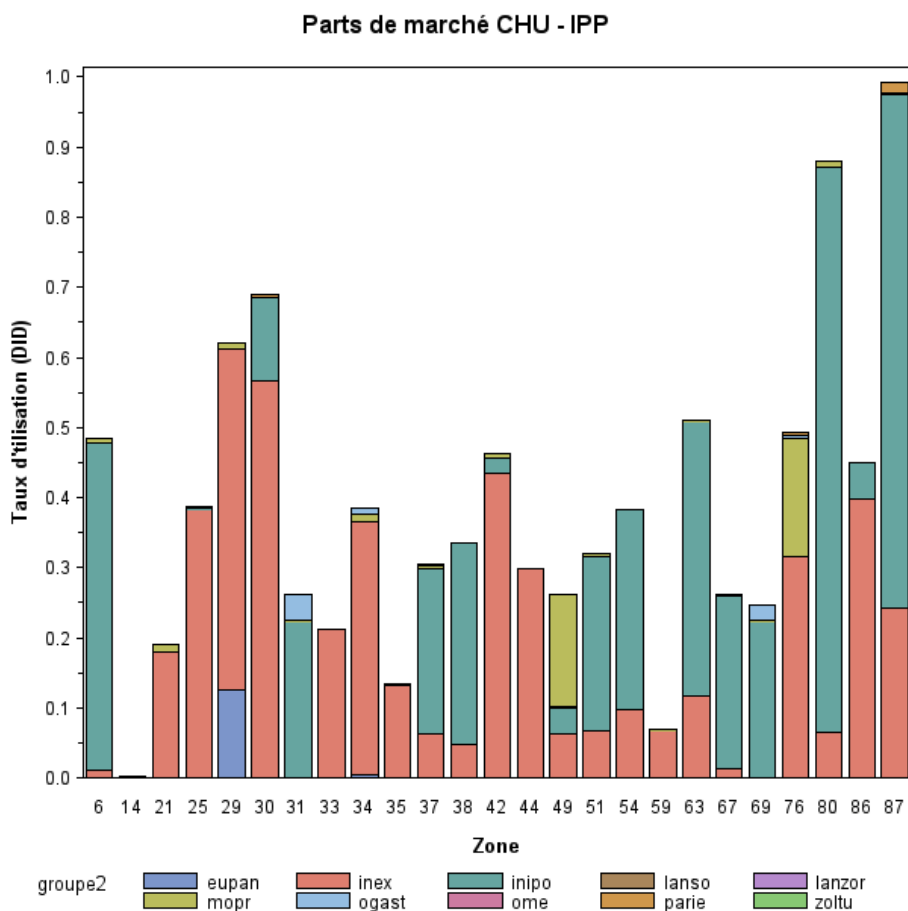
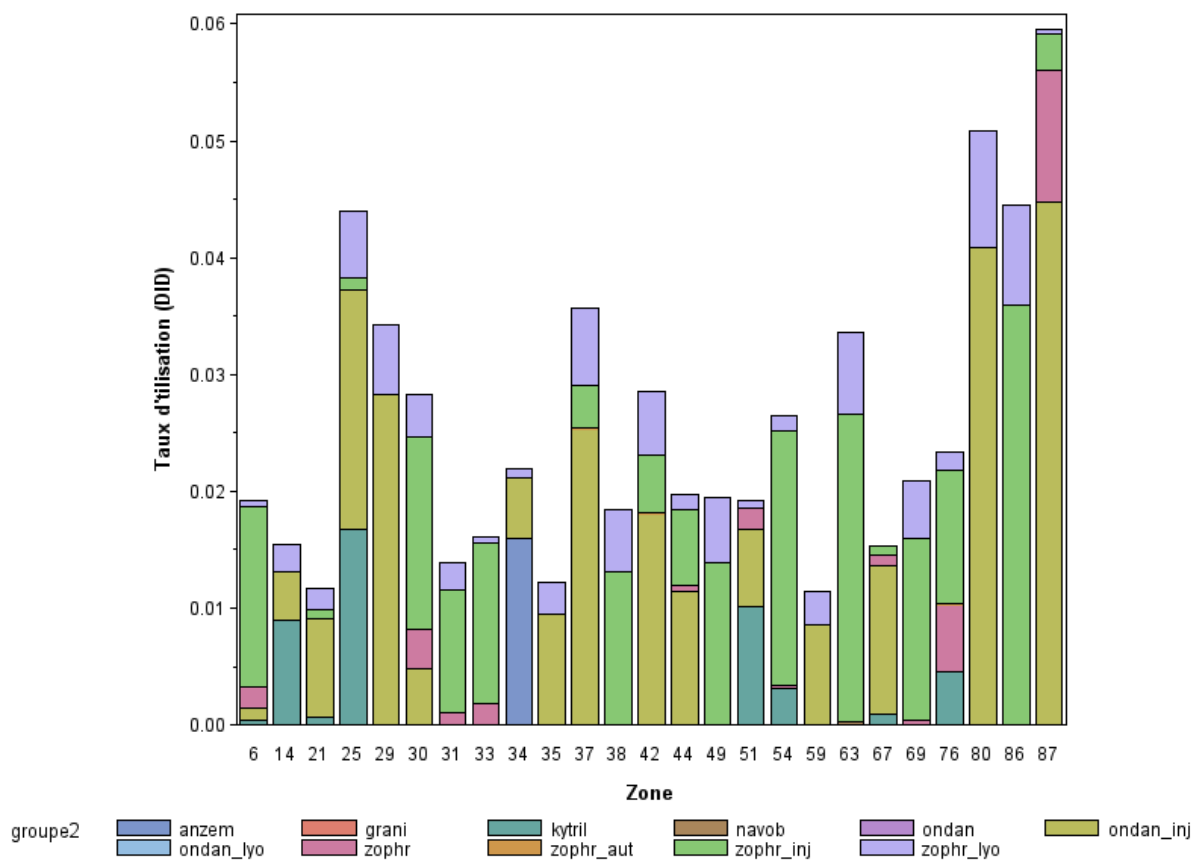


Figure A1. Classe des IPP

Parts de marché CHU - Sétrons



Parts de marché Bassin - Sétrons

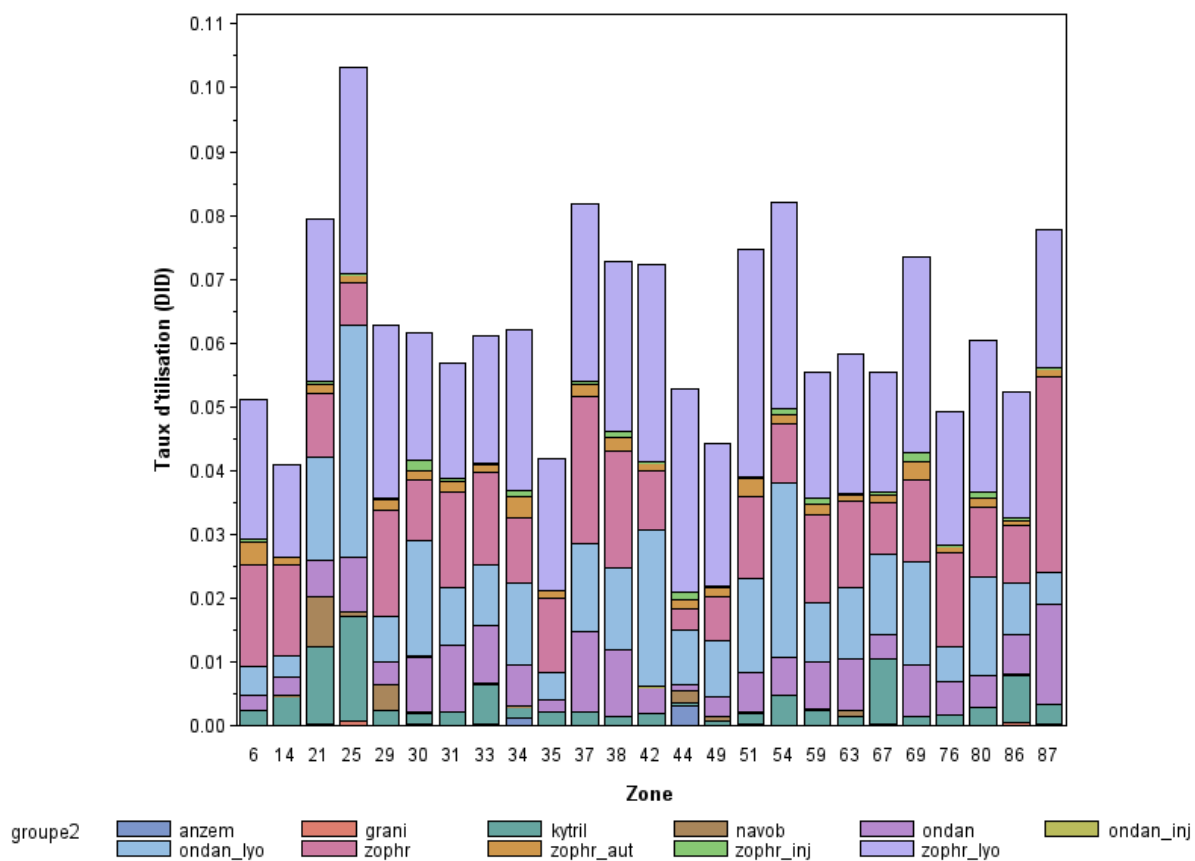


Figure A2. Classe des sétrons

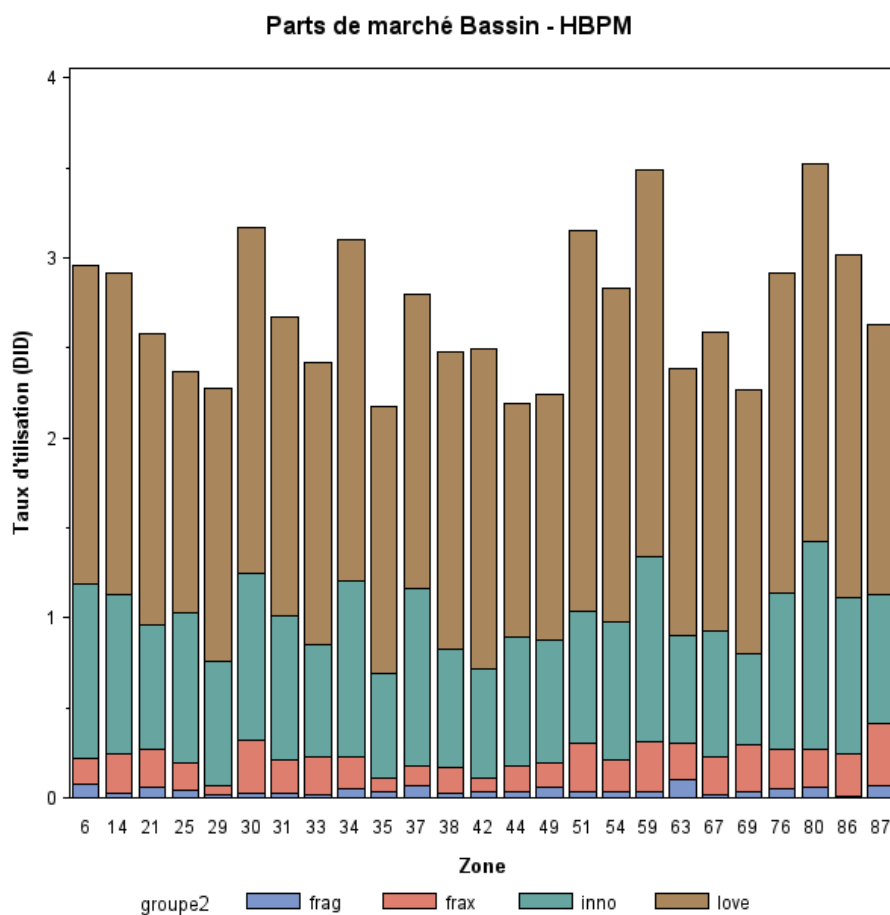
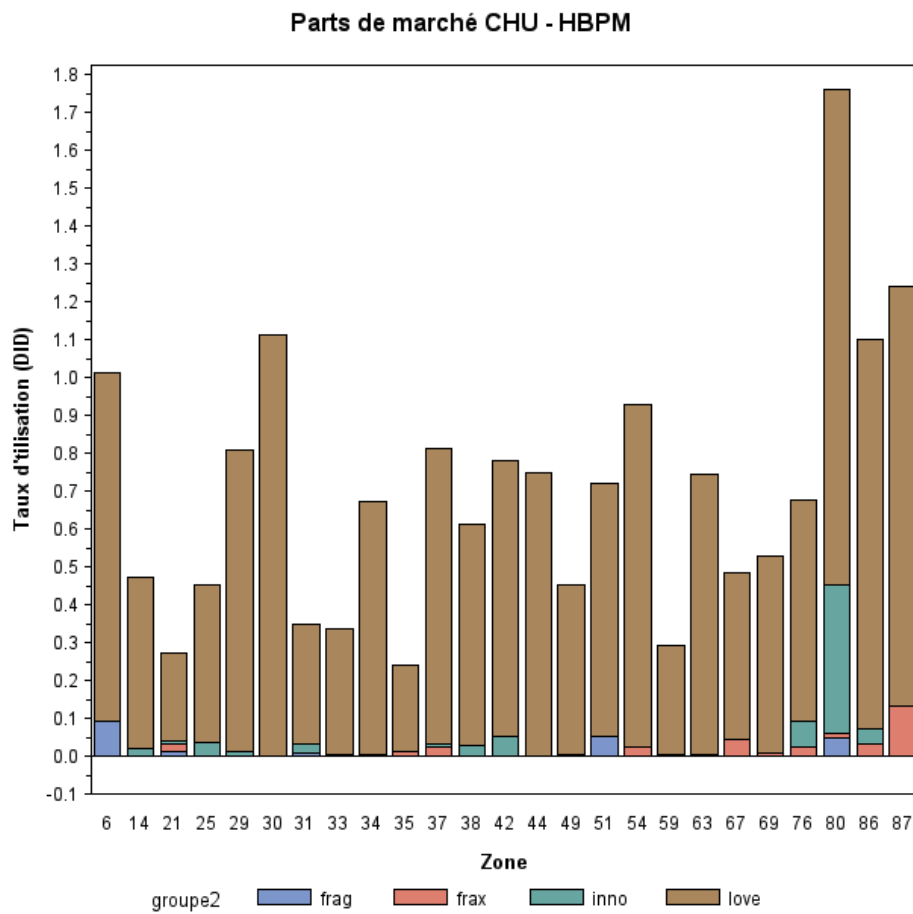


Figure A3. Classe des HBPM

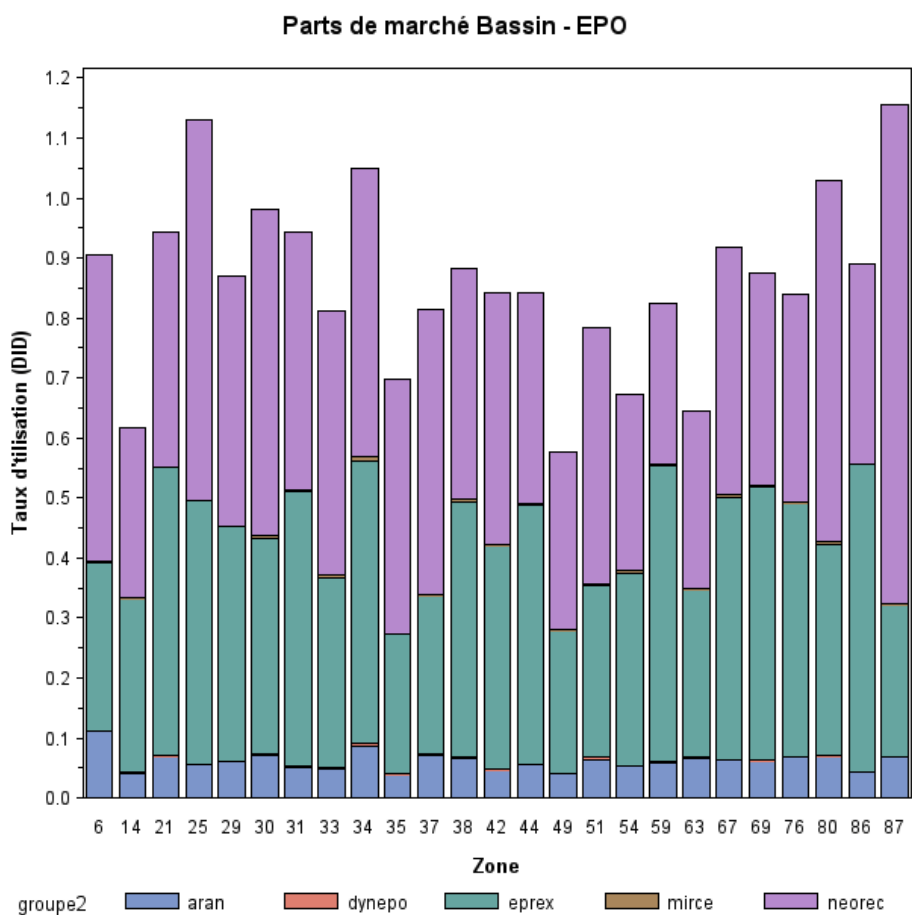
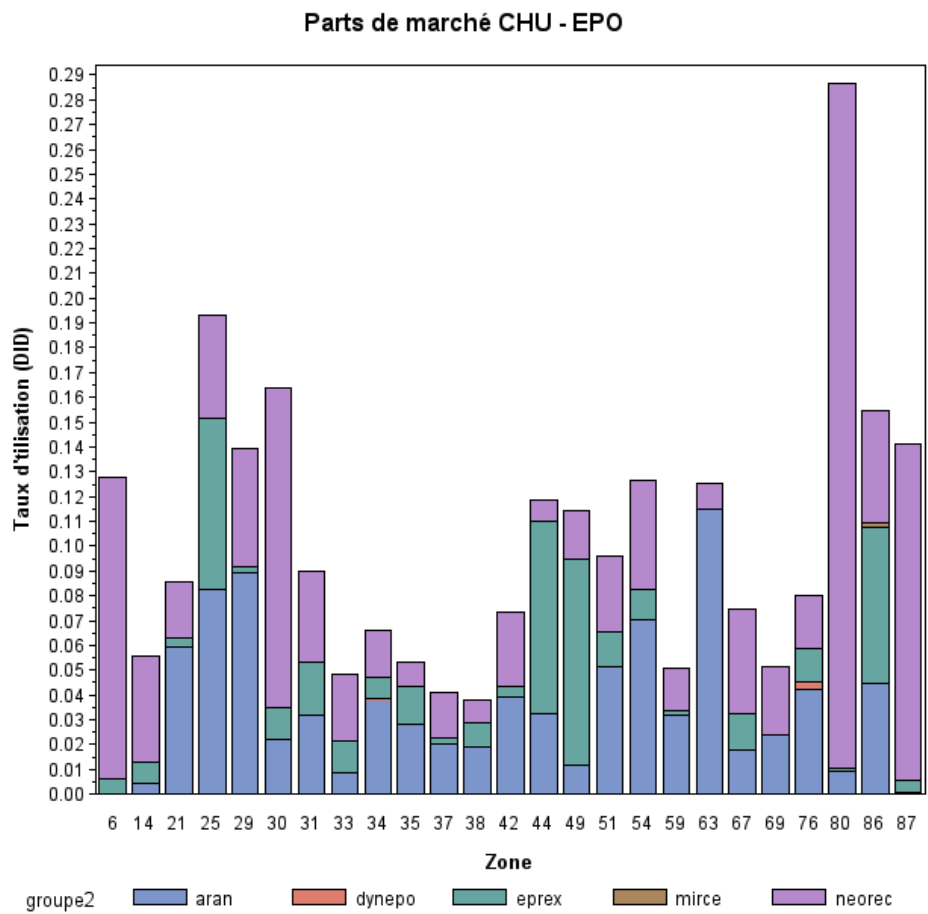


Figure A4. Classe des EPO

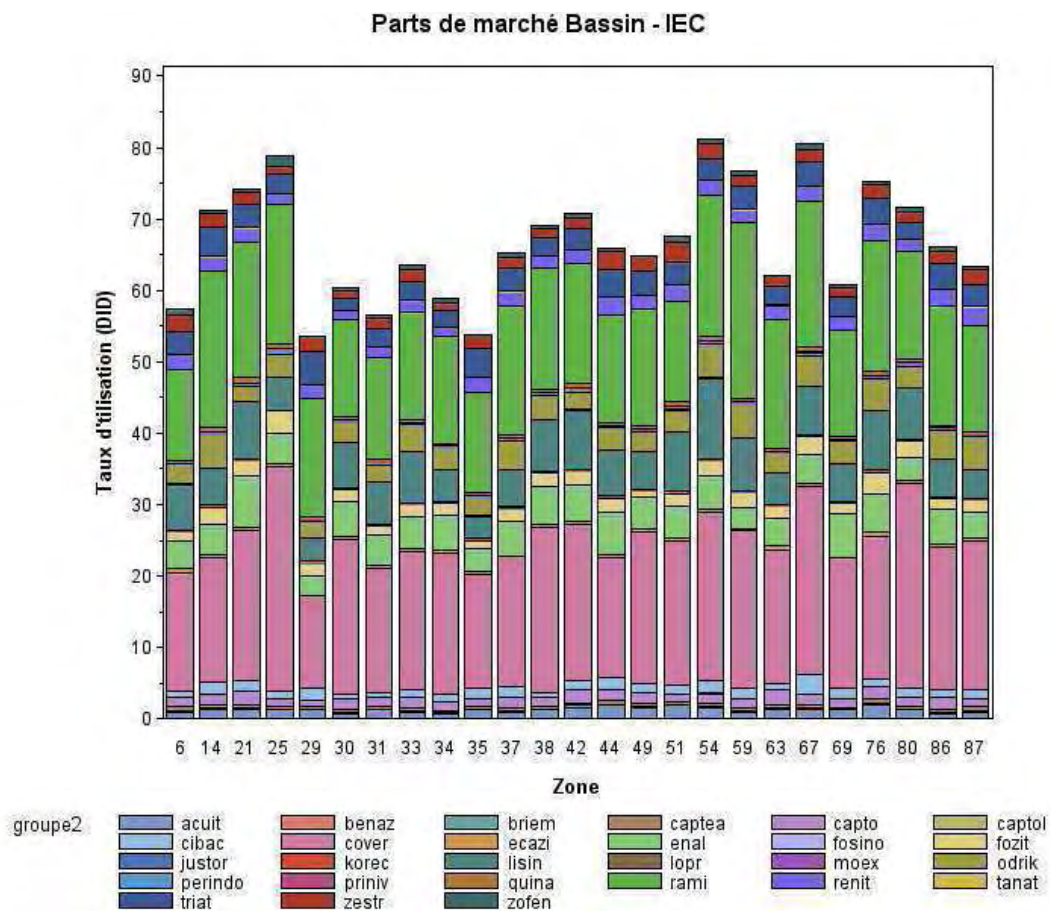
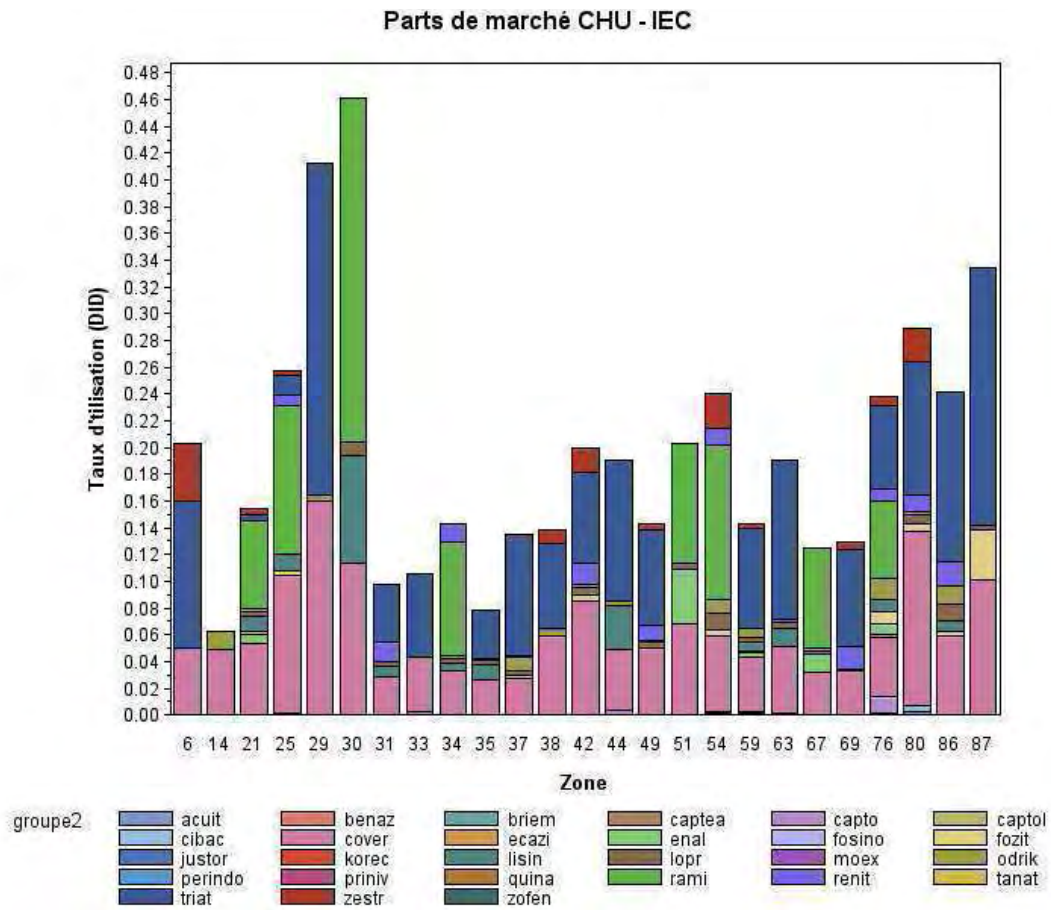


Figure A5. Classe des IEC

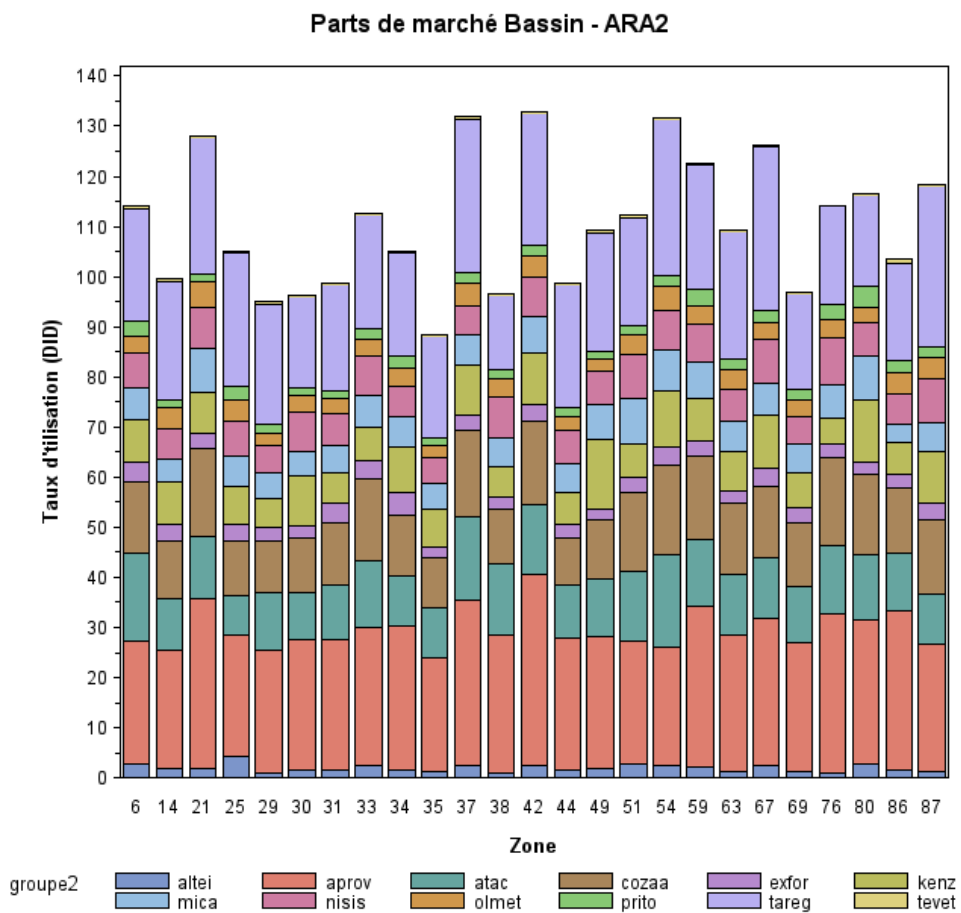
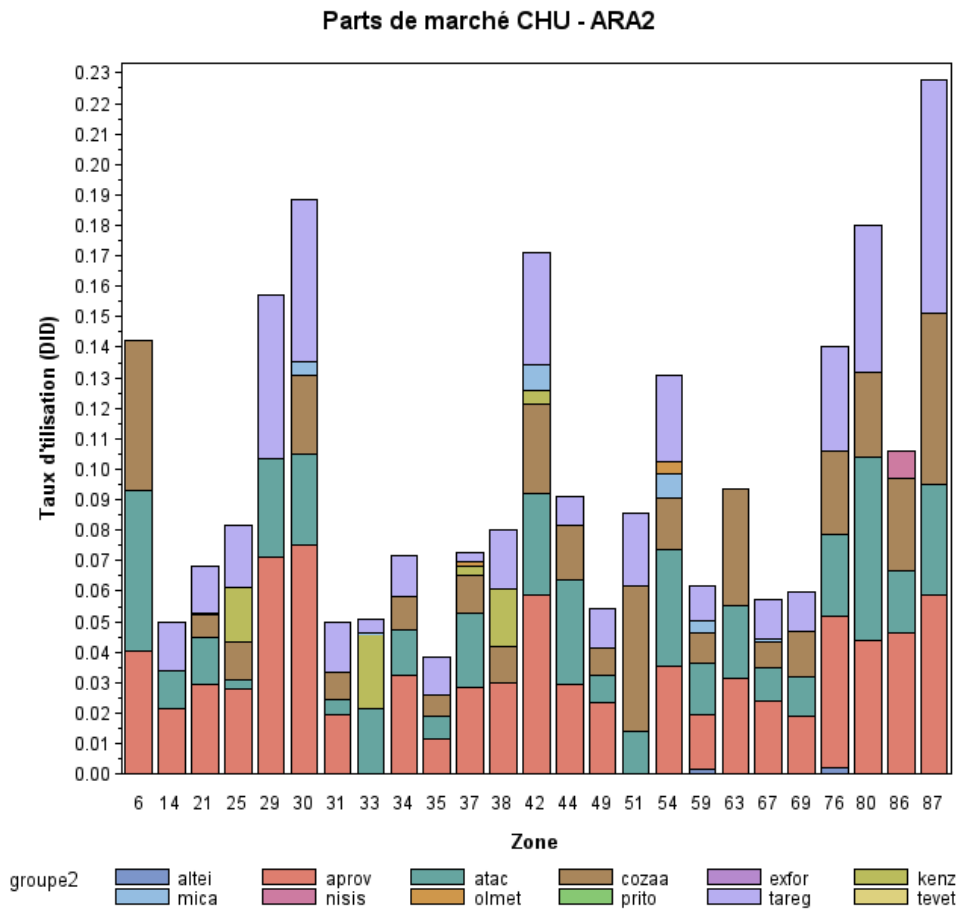


Figure A6. Classe des ARA2

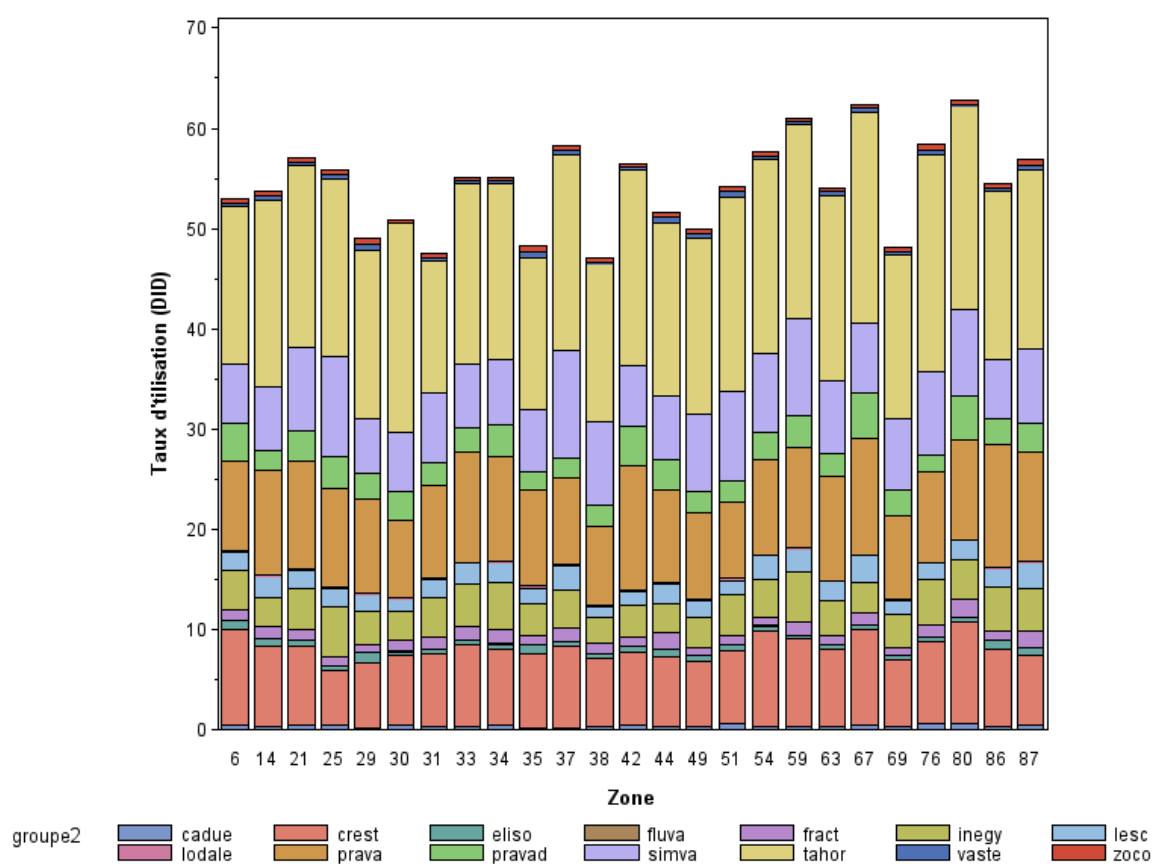
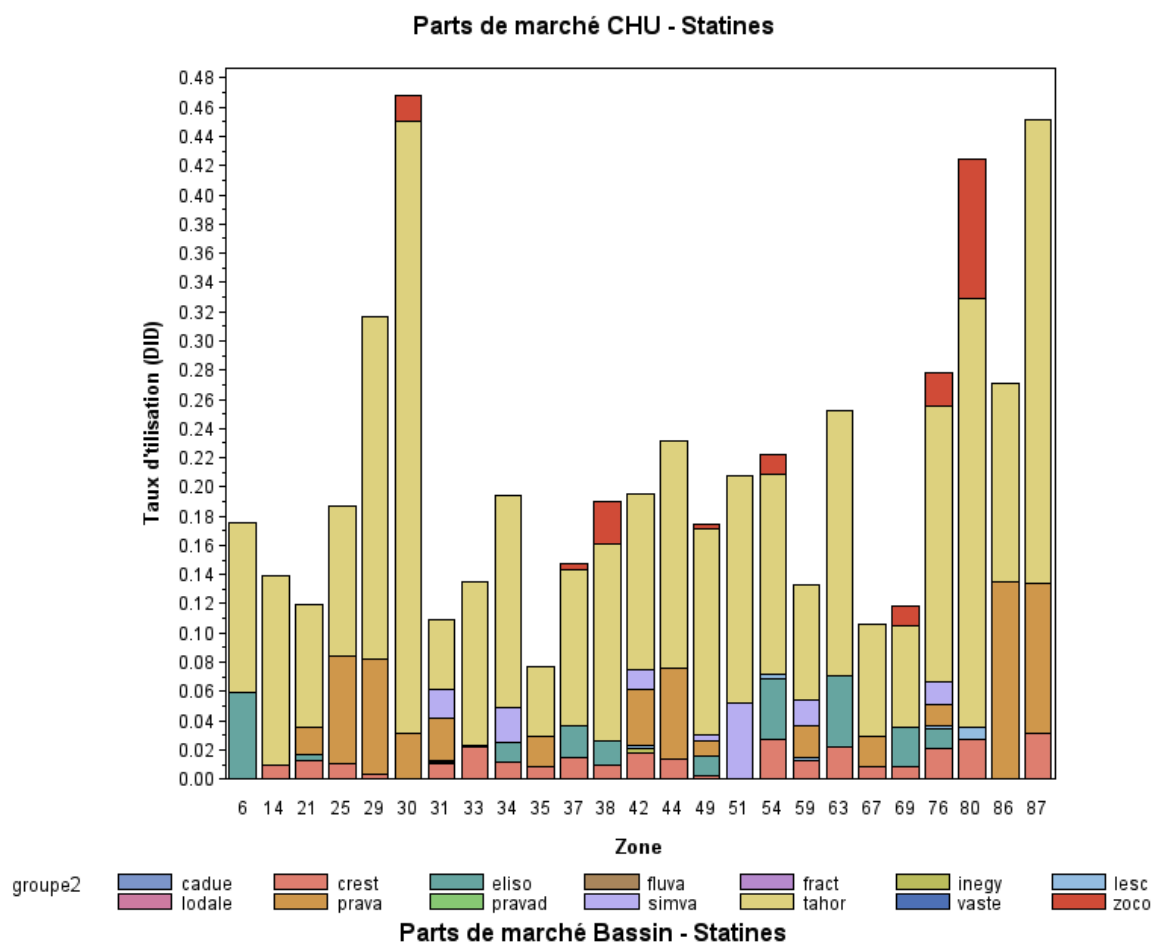
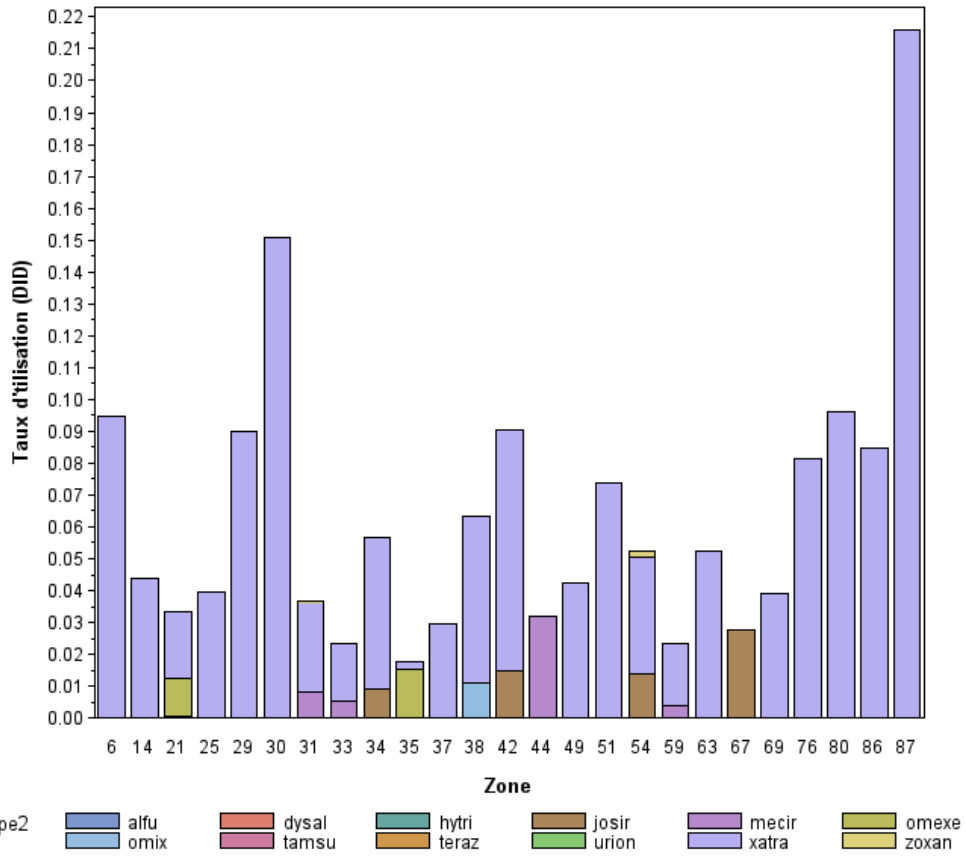


Figure A7. Classe des statines

Parts de marché CHU - Alpha-bloquants



Parts de marché Bassin - Alpha-bloquants

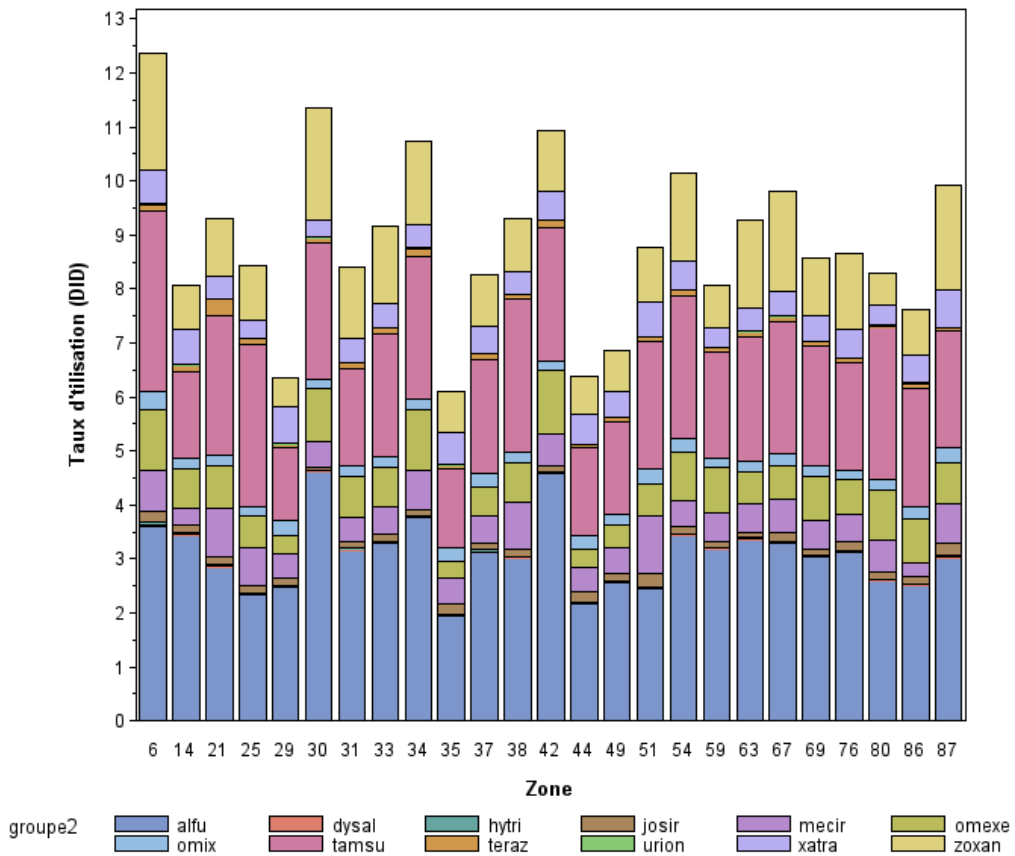


Figure A8. Classe des alpha-bloquants

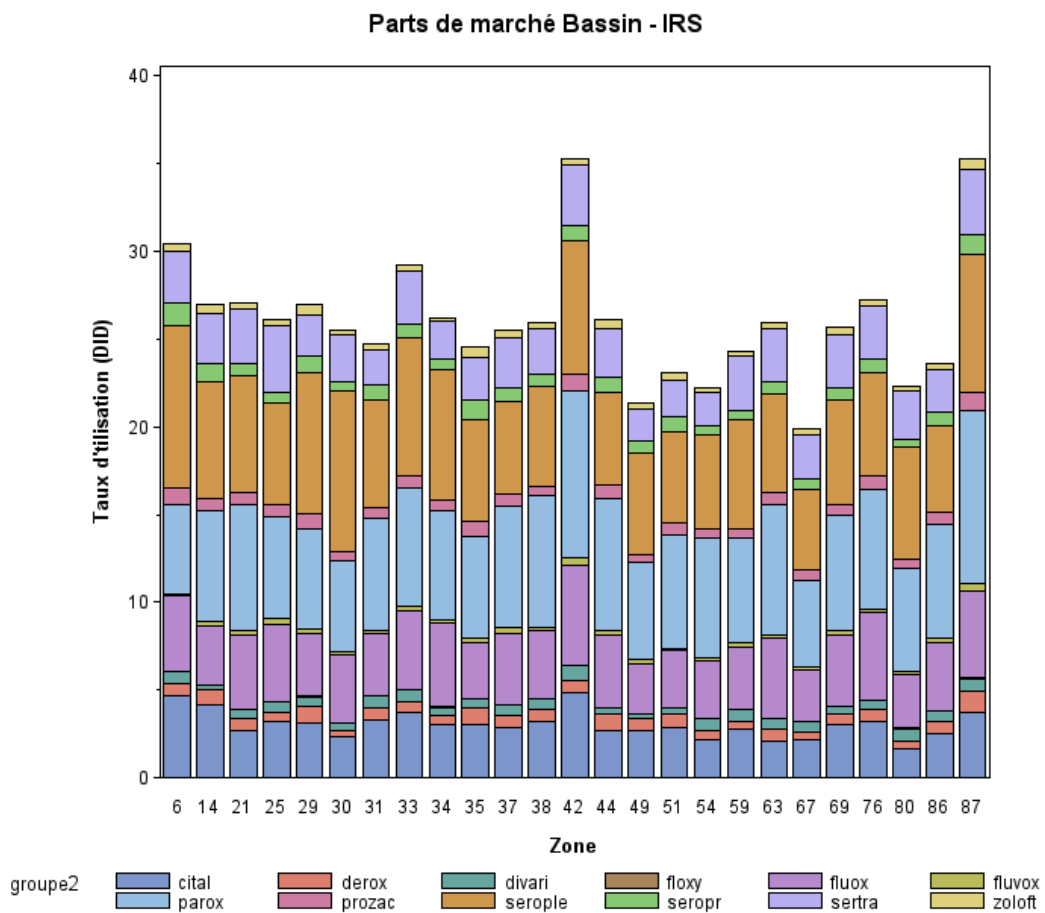
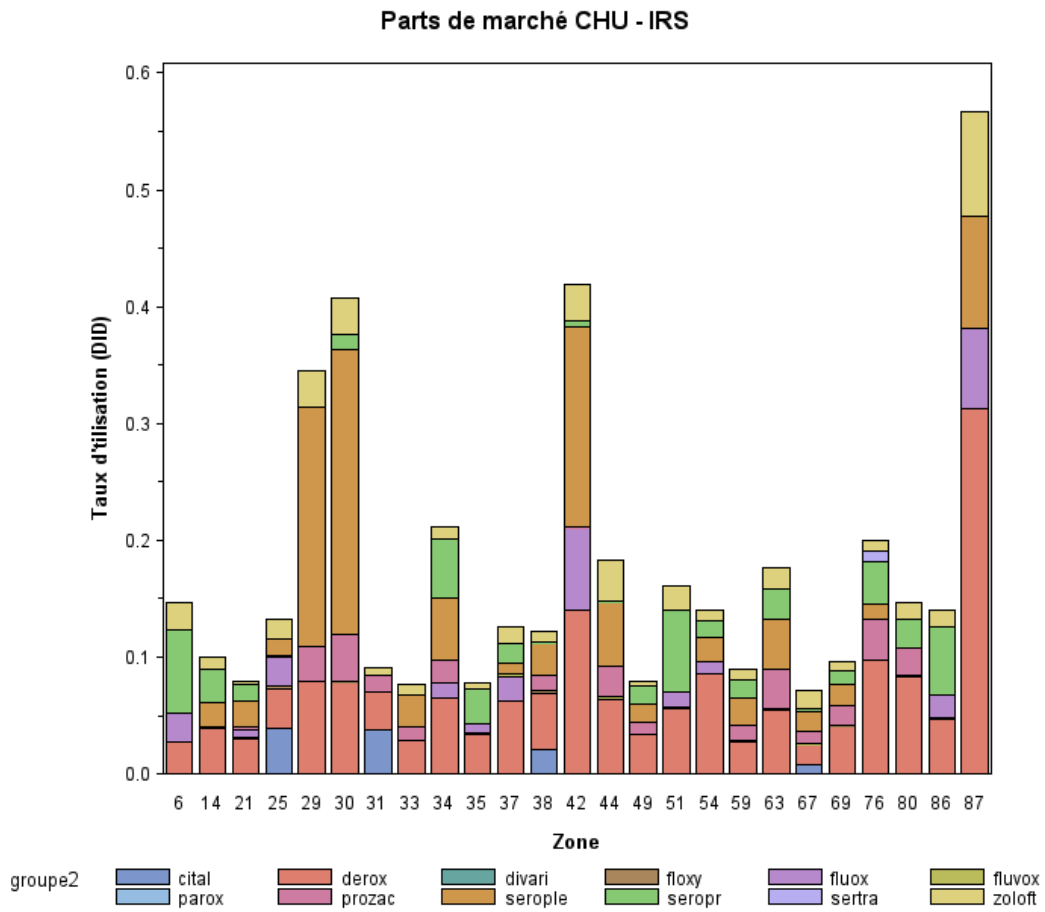


Figure A9. Classe des IRS

Tableau A1 : Coefficients de corrélation de Spearman entre taux d'utilisation au CHU et en ambulatoire pour les marques sélectionnées par au moins 10 CHU

Classe Marque (dci)	Coefficient de corrélation CHU-département	Coefficient de corrélation CHU-bassin
IPP		
Mopral (<i>oméprazole</i>)	0,20	0,16
Oméprazole Gé (<i>oméprazole</i>)		
Inipomp (<i>pantoprazole</i>)	0,37	0,35
Eupantol (<i>pantoprazole</i>)		
Lanzor (<i>lansoprazole</i>)		
Ogast (<i>lansoprazole</i>)		
Lansoprazole Gé (<i>lansoprazole</i>)		
Pariet (<i>rabéprazole</i>)		
Inexium (<i>esomeprazole</i>)	0,02	-0,03
Sétrons		
Zophren cp (<i>ondansétron</i>)	0,52*	0,55*
Ondansétron Gé cp (<i>ondansétron</i>)		
Zophren lyoc (<i>ondansétron</i>)	0,02	0,05
Ondansétron Gé lyoc (<i>ondansétron</i>)		
Zophren inj (<i>ondansétron</i>)	0,23	0,14
Ondansétron Gé inj (<i>ondansétron</i>)		
Kytril (<i>granisétron</i>)	0,39	0,48
Granisétron Gé (<i>granisétron</i>)		
Anzemet (<i>dolasétron</i>)		
Navoban (<i>tropisétron</i>)		
HBPM		
Fragmine (<i>daltéparine</i>)	0,47	0,41
Lovenox (<i>enoxaparine</i>)	0,39*	0,26
Fraxiparine/Fraxodi (<i>nadroparine</i>)	-0,02	0,09
Innohep (<i>tinzaparine</i>)	0,48*	0,32
EPO		
Eprex (<i>erythroépine alpha</i>)	0,14	0,02
Néorecomon (<i>erythroépine beta</i>)	0,42**	0,40**
Aranesp (<i>darbépoépine</i>)	0,04	0,06
Mircera (<i>PEG-époépine beta</i>)		
Dynépo (<i>erythroépine delta</i>)		
IEC		
Lopril (<i>captopril</i>)	-0,11	0,12
Captopril Gé (<i>captopril</i>)		
Rénitec (<i>énalapril</i>)	-0,20	-0,01
Enalapril Gé (<i>énalapril</i>)		
Zestril (<i>lisinopril</i>)	0,57*	0,57*
Prinivil (<i>lisinopril</i>)		
Lisinopril Gé (<i>lisinopril</i>)	-0,09	0,04
Coversyl (<i>périndopril</i>)	0,42	0,43**
Périndopril Gé (<i>périndopril</i>)		
Triatec (<i>ramipril</i>)	0,24	0,20
Ramipril Gé (<i>ramipril</i>)		
Acuitel (<i>quinapril</i>)		
Korec (<i>quinapril</i>)		
Quinapril Gé (<i>quinapril</i>)		
Briem (<i>bénazépril</i>)		
Cibacène (<i>bénazépril</i>)		
Bénazépril Gé (<i>bénazépril</i>)		
Justor (<i>cllazapril</i>)		
Fozitec (<i>fosinopril</i>)	0,22	0,25
Fosinopril Gé (<i>fosinopril</i>)		
Odrik (<i>trandolapril</i>)	0,62***	0,65***
Moex (<i>moexipril</i>)		
Zofenil (<i>zofenopril</i>)		
Tanatril (<i>imidapril</i>)		
ARA2		
Cozaar (<i>losartan</i>)	0,27	0,14
Teveten (<i>eprosartan</i>)		
Nisis (<i>valsartan</i>)		
Tareg (<i>valsartan</i>)	-0,07	-0,09
Aprovel (<i>irbesartan</i>)	0,19	0,28

Atacand (<i>candesartan</i>)	0,61**	0,54**
Kenzen (<i>candesartan</i>)		
Micardis (<i>telmisartan</i>)		
Pritor (<i>telmisartan</i>)		
Olmotec (<i>olmesartan</i>)		
Altéis (<i>olmesartan</i>)		
Statines		
Zocor (<i>simvastatine</i>)		
Lodalès (<i>simvastatine</i>)		
Simvastatine Gé (<i>simvastatine</i>)		
Elisor (<i>pravastatine</i>)	-0,02	-0,09
Vasten (<i>pravastatine</i>)		
Pravastatine Gé (<i>pravastatine</i>)	0,37	0,35
Lescol (<i>fluvastatine</i>)		
Fractal (<i>fluvastatine</i>)		
Tahor (<i>atorvastatine</i>)	0,30	0,31
Crestor (<i>rosuvastatine</i>)	0,60***	0,49**
Alpha-bloquants		
Xatral (<i>alfuzosine</i>)	0,19	0,23
Urion (<i>alfuzosine</i>)		
Alfuzosine Gé (<i>alfuzosine</i>)		
Omix (<i>tamsulosine</i>)		
Josir (<i>tamsulosine</i>)		
Omexel (<i>tamsulosine</i>)		
Mecir (<i>tamsulosine</i>)		
Tamsulosine Gé (<i>tamsulosine</i>)		
Zoxan (<i>doxazosine</i>)		
Hytrine (<i>térazosine</i>)		
Dysalfa (<i>térazosine</i>)		
Térazosine Gé (<i>térazosine</i>)		
IRS		
Prozac (<i>fluoxétine</i>)	-0,05	-0,09
Fluoxétine Gé (<i>fluoxétine</i>)	0,44	0,47
Séropram (<i>citalopram</i>)	0,06	0,26
Citalopram Gé (<i>citalopram</i>)		
Déroxat (<i>paroxétine</i>)	0,25	0,23
Divarius (<i>paroxétine</i>)		
Paroxétine Gé (<i>paroxétine</i>)		
Zoloft (<i>sertraline</i>)	0,35*	0,36*
Sertraline Gé (<i>sertraline</i>)		
Floxyfral (<i>fluvoxamine</i>)	0,15	0,18
Fluvoxamine Gé (<i>fluvoxamine</i>)		
Séroplex (<i>escitalopram</i>)	0,71****	0,62***

* p<0.10, ** p<0.05, *** p<0.01, ****p<0.001

Figures A10 à A18 : Corrélations entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin

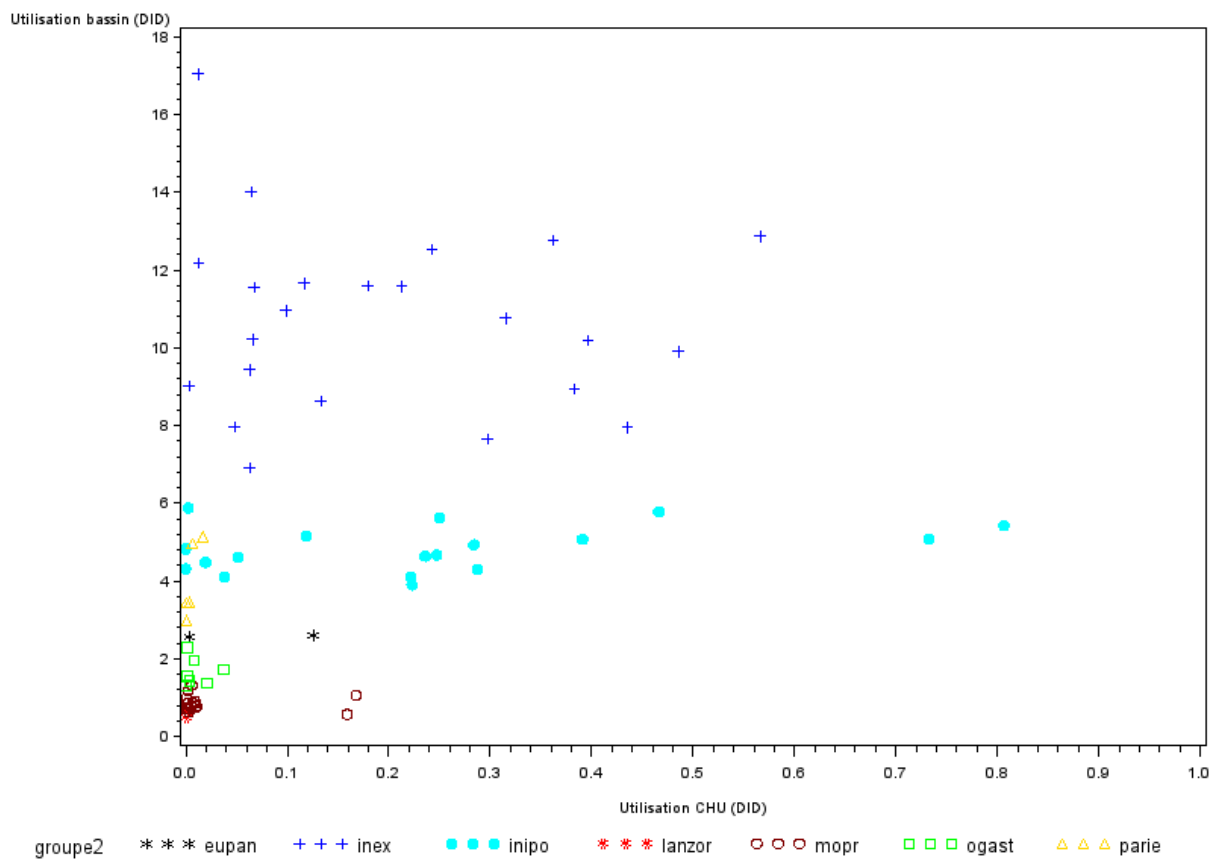


Figure A10. Corrélacion entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin pour la classe des IPP

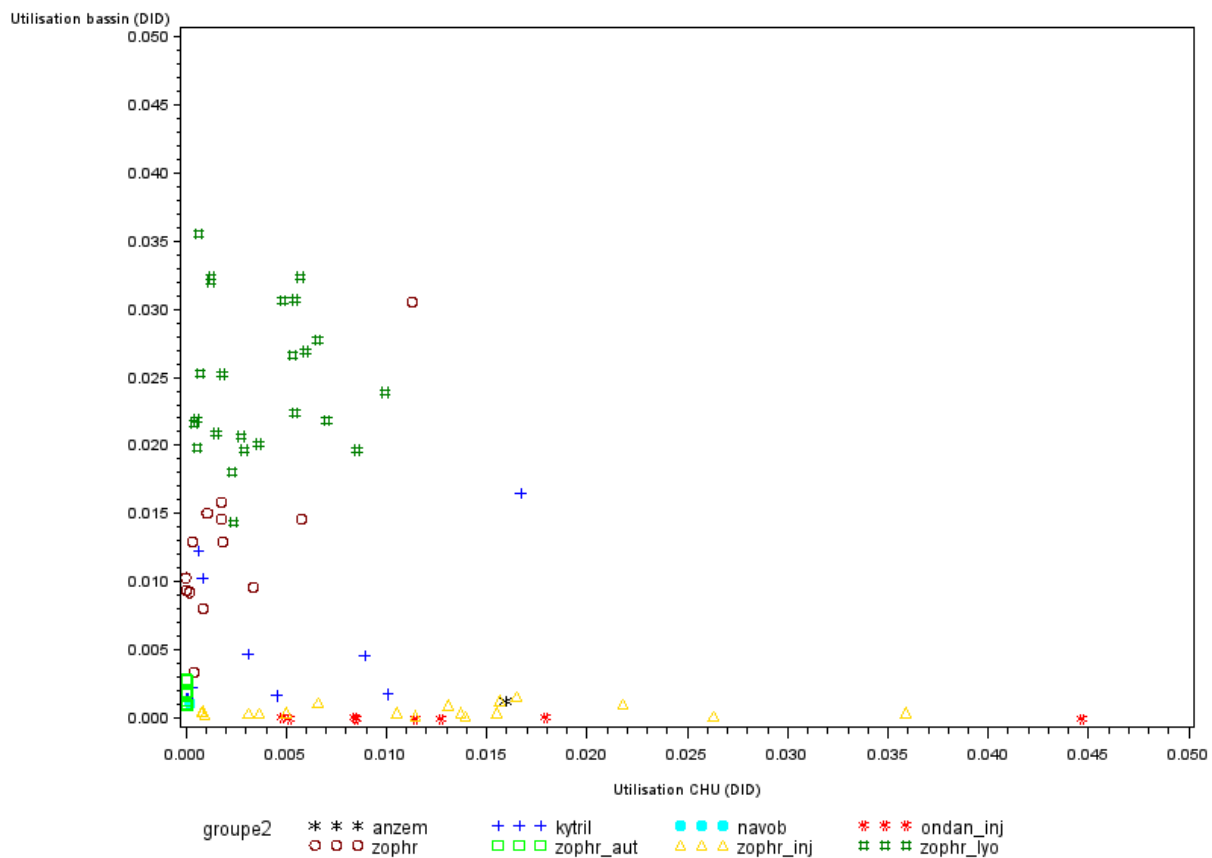


Figure A11. Corrélacion entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin pour la classe des sétrons

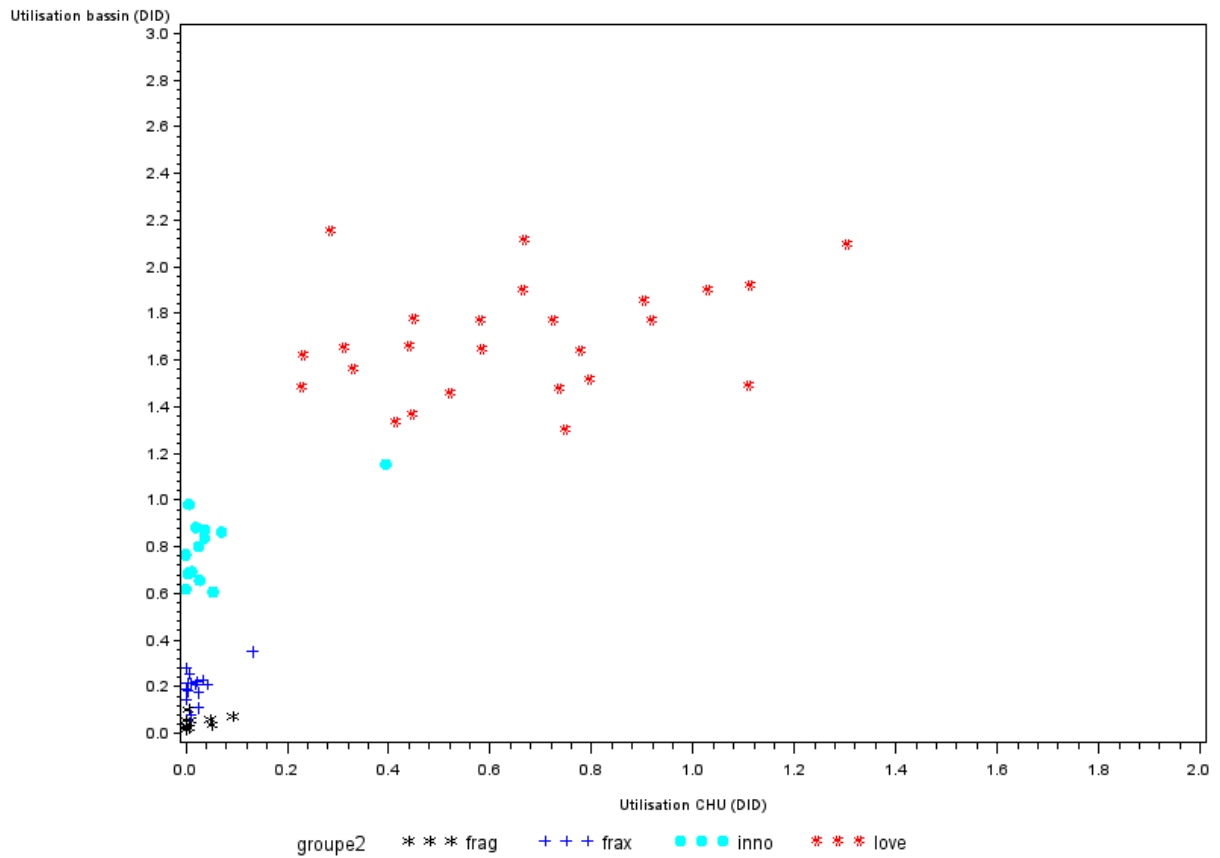


Figure A12. Corrélation entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin pour la classe des HBPM

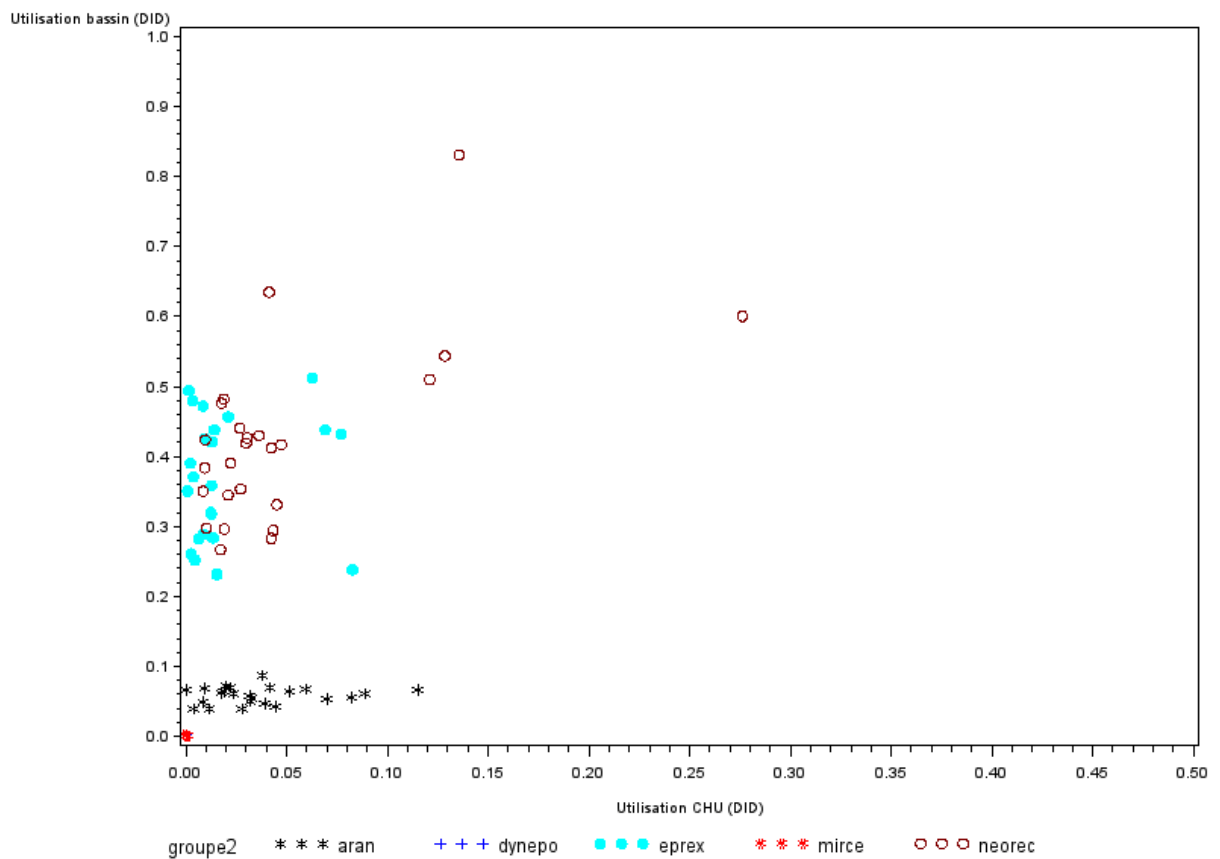


Figure A13. Corrélation entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin pour la classe des EPO

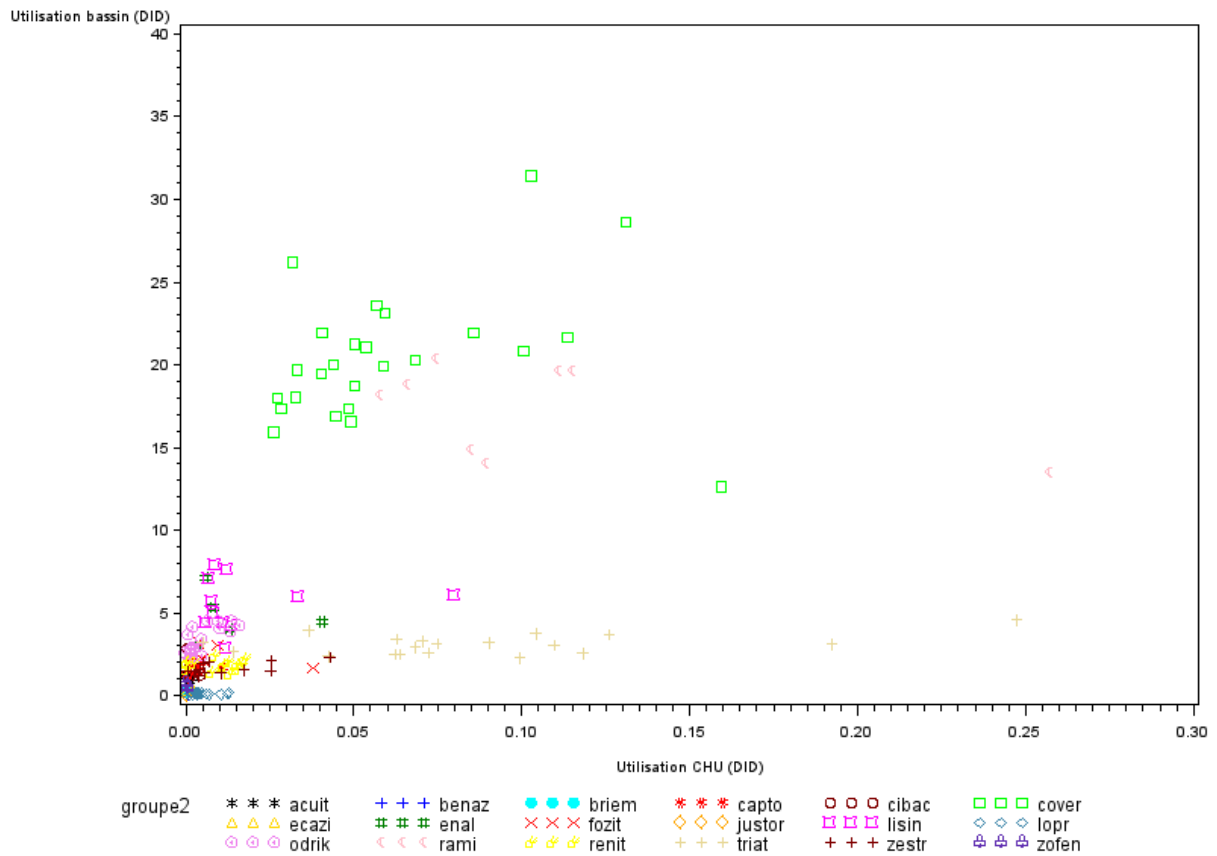


Figure A14. Corrélation entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin pour la classe des IEC

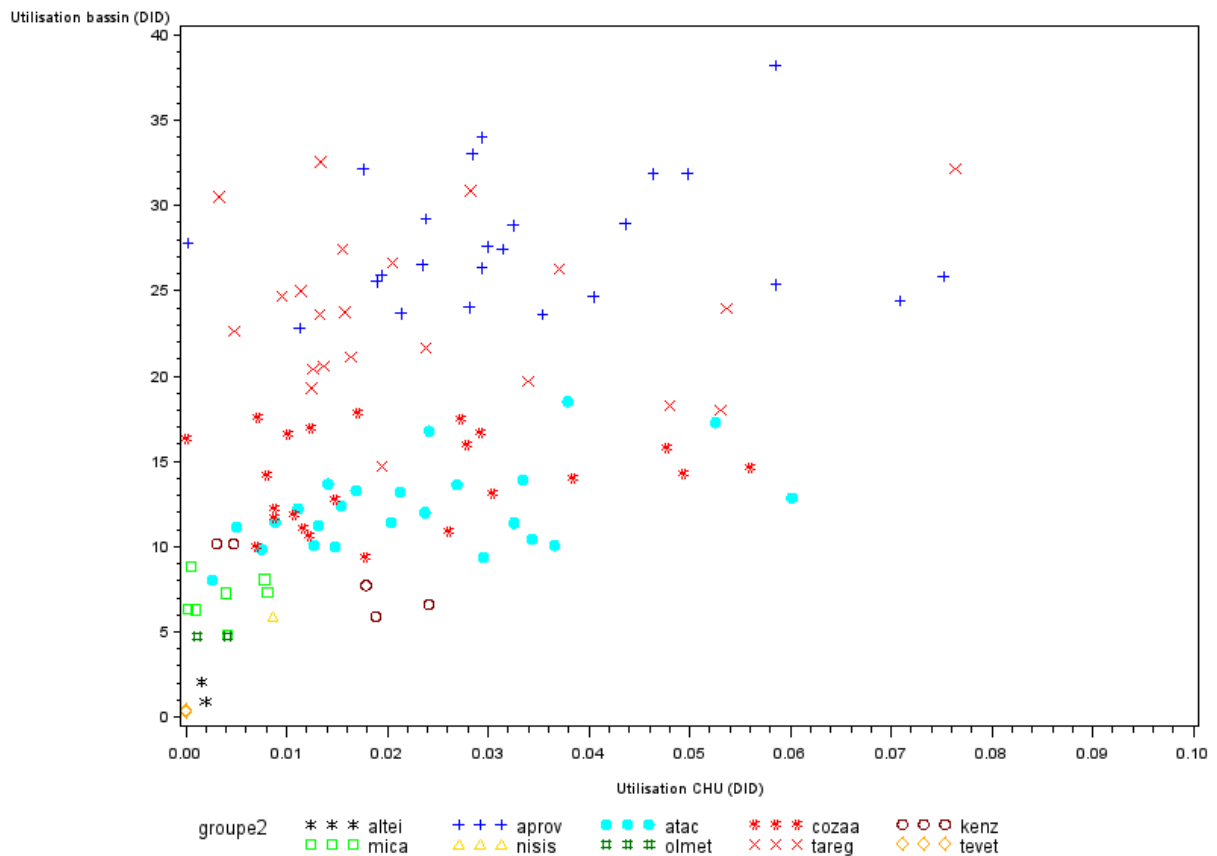


Figure A15. Corrélation entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin pour la classe des ARA2

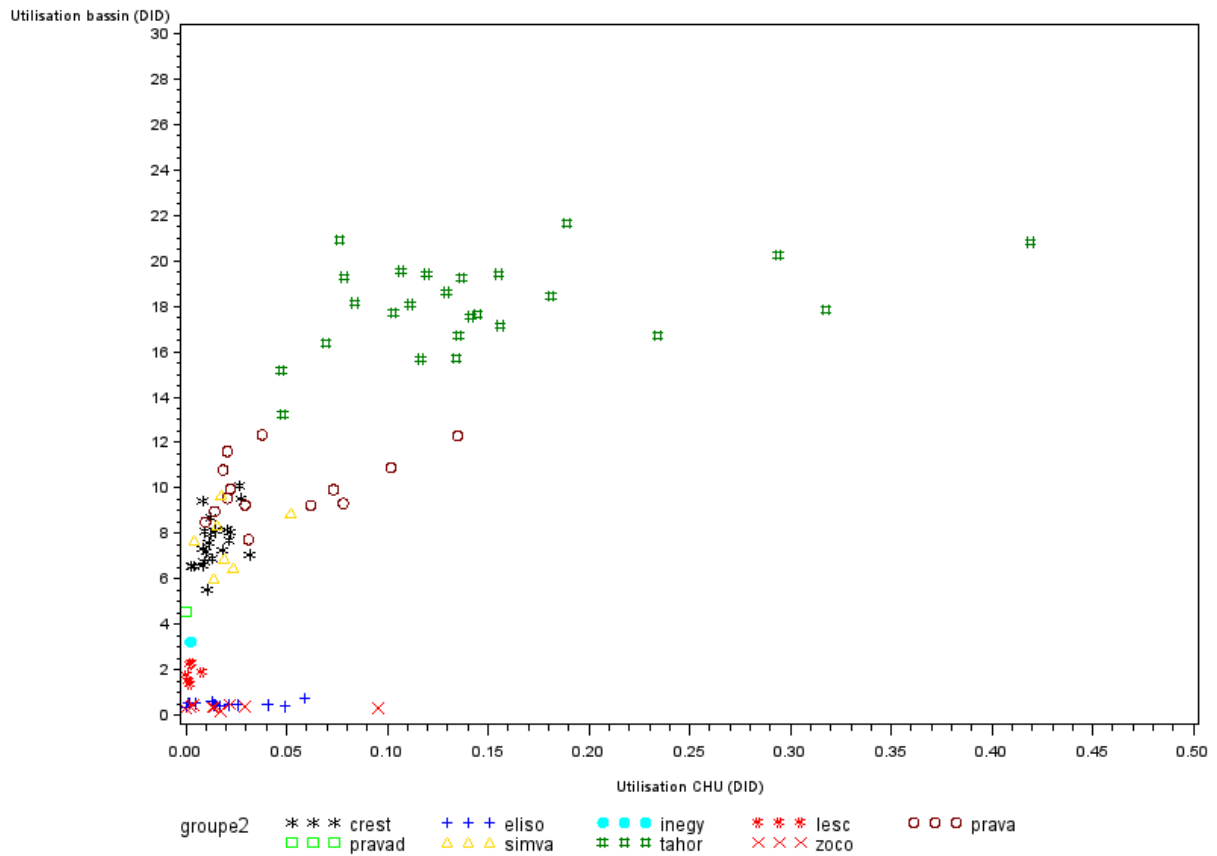


Figure A16. Corrélation entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin pour la classe des statines

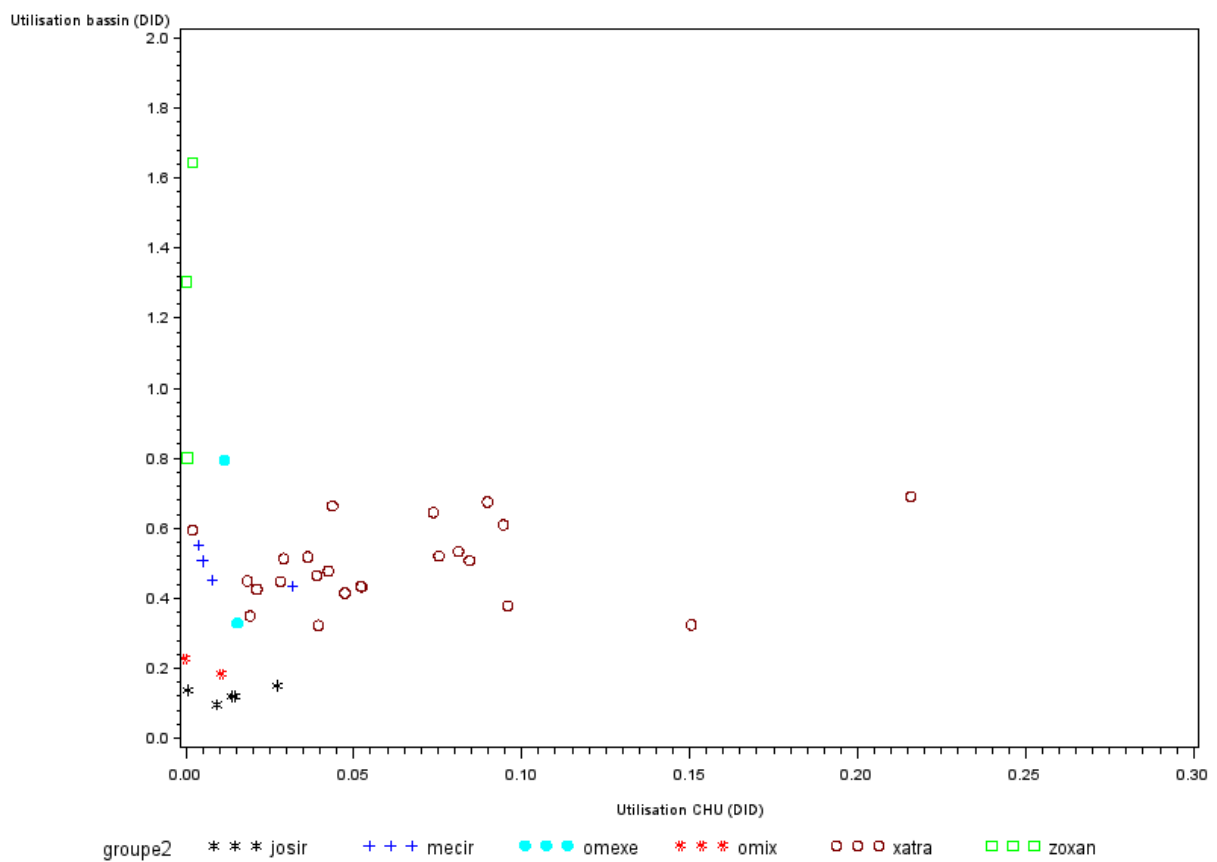


Figure A17. Corrélation entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin pour la classe des alpha-bloquants

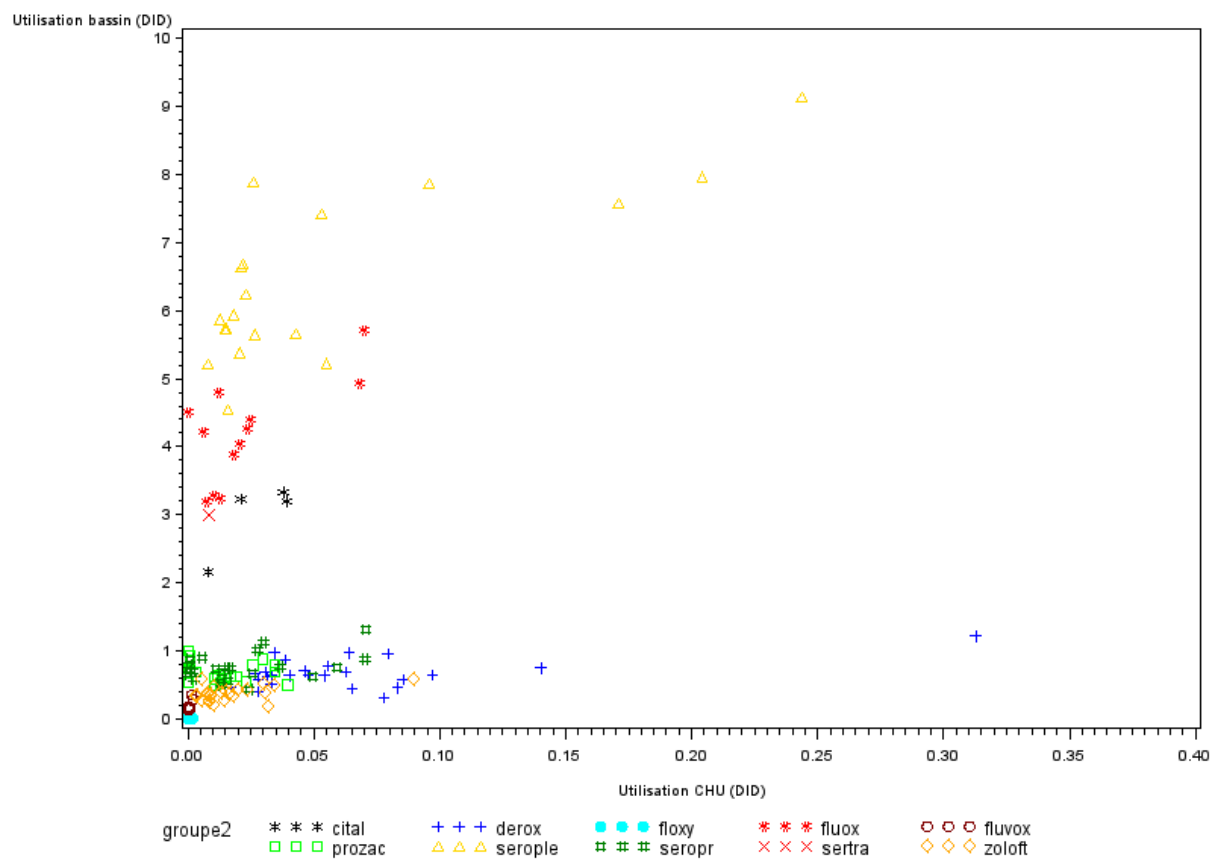


Figure A18. Corrélation entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin pour la classe des IRS

Classes de référence des variables utilisées dans les modèles

Classe pharmacologique : référence = classe des alpha-bloquants (pour les analyses sur l'ensemble des classes et pour les classes ambulatoires) ou classe des sétrons (pour les analyses sur les classes hospitalières seules).

Effet du répertoire : référence = existence de médicaments génériques

Activité du CHU : référence = 4^{ème} quartile du nombre de journées d'hospitalisation en 2008 standardisées pour la population du bassin (soit > 1,41 pour 1000 habitants/jour).

Typologie du CHU : référence = CHU de proximité

Proportion de patients relevant d'une ALD dans le bassin : référence = 1^{er} quartile (< 14,2 %)

Tableau A2 : Paramètres du modèle d'instrumentation (données standardisées pour le bassin)

Variable	Estimation paramètre	Erreur type	Test t	p
Intercept	-11.04367	0.37248	-29.65	<.0001
selectivité	-1.56216	0.20776	-7.52	<.0001
Indicatrice prix nul	1.08491	0.18624	5.83	<.0001
Indice prix si prix non nul	-0.43185	0.04881	-8.85	<.0001
classe_IPP	-0.59858	0.36672	-1.63	0.1030
classe_sétrons	-2.14694	0.33907	-6.33	<.0001
classe_HBPM	1.20023	0.38165	3.14	0.0017
classe_EPO	0.28887	0.37304	0.77	0.4389
classe_IEC	-1.23625	0.31413	-3.94	<.0001
classe_ARA2	-0.63627	0.36682	-1.73	0.0832
classe_statines	-0.31104	0.33938	-0.92	0.3597
classe_IRS	-0.16366	0.31854	-0.51	0.6075
absence_génériques	-0.34423	0.18678	-1.84	0.0657
%_ALD_4èmequartile	-0.13593	0.19404	-0.70	0.4838
%_ALD_3èmequartile	-0.02065	0.17754	-0.12	0.9074
%_ALD_2èmequartile	0.04724	0.18179	0.26	0.7950
chu_faible_concurrence	-0.22593	0.16711	-1.35	0.1767
chu_de_pointe	-0.37326	0.19226	-1.94	0.0525
journées_hospitCHU_1erquartile	-0.91317	0.20098	-4.54	<.0001
journées_hospitCHU_2èmequartile	-0.49794	0.18435	-2.70	0.0070
journées_hospitCHU_3èmequartile	-0.43192	0.18954	-2.28	0.0229

Tableaux A3-A4 : Modèles A (sans effet croisé sur les taux d'utilisation CHU) à l'échelle du bassin

Tableau A3 : Modèle A estimé par les moindres carrés ordinaires

Variable	Estimation paramètre	Erreur type	Test t	p
Intercept	-0.00085432	0.00099140	-0.86	0.3891
Taux_chu	8.56150	1.49828	5.71	<.0001
classe_IPP	0.00332	0.00099972	3.32	0.0009
classe_sétrons	0.00017499	0.00097858	0.18	0.8581
classe_HBPM	-0.00448	0.00114	-3.93	<.0001
classe_EPO	-0.00302	0.00107	-2.83	0.0048
classe_IEC	0.00572	0.00089590	6.39	<.0001
classe_ARA2	0.01397	0.00102	13.72	<.0001
classe_statines	0.00704	0.00096213	7.32	<.0001
classe_IRS	0.00158	0.00090419	1.75	0.0809
absence_génériques	0.00368	0.00052160	7.06	<.0001
%_ALD_4emequartile	0.00021450	0.00054455	0.39	0.6938
%_ALD_3emequartile	-0.00019649	0.00050432	-0.39	0.6969
%_ALD_2emequartile	0.00003689	0.00052031	0.07	0.9435
chu_faible_concurrence	0.00024569	0.00047435	0.52	0.6046
chu_de_pointe	-0.00062855	0.00054782	-1.15	0.2516
journées_hospitCHU_1erquartile	0.00058598	0.00057963	1.01	0.3123
journées_hospitCHU_2emequartile	0.00024626	0.00051754	0.48	0.6343
journées_hospitCHU_3emequartile	0.00045659	0.00055045	0.83	0.4071

Tableau A4 : Modèle A estimé par la méthode des variables instrumentales

Variable	Estimation paramètre	Erreur type	Test t	p
Intercept	-0.00057152	0.00101	-0.57	0.5713
Taux_chu	2.80459	1.04740	2.68	0.0076
classe_IPP	0.00400	0.00101	3.97	<.0001
classe_sétrons	0.00006740	0.00099479	0.07	0.9460
classe_HBPM	-0.00315	0.00113	-2.80	0.0053
classe_EPO	-0.00313	0.00109	-2.88	0.0040
classe_IEC	0.00572	0.00090997	6.29	<.0001
classe_ARA2	0.01375	0.00103	13.32	<.0001
classe_statines	0.00704	0.00097647	7.21	<.0001
classe_IRS	0.00158	0.00091861	1.72	0.0851
absence_génériques	0.00380	0.00052902	7.19	<.0001
%_ALD_4emequartile	0.00014286	0.00055247	0.26	0.7960
%_ALD_3emequartile	-0.00006861	0.00051157	-0.13	0.8933
%_ALD_2emequartile	0.00008335	0.00052801	0.16	0.8746
chu_faible_concurrence	0.00029936	0.00048128	0.62	0.5341
chu_de_pointe	-0.00062415	0.00055597	-1.12	0.2619
journées_hospitCHU_1erquartile	0.00025718	0.00058731	0.44	0.6616
journées_hospitCHU_2emequartile	-0.00005337	0.00052295	-0.10	0.9187
journées_hospitCHU_3emequartile	0.00025272	0.00055727	0.45	0.6503

Tableaux A5-A6 : Modèles A à l'échelle du bassin par type de classes

Tableau A5 : Modèle A estimé par la méthode des variables instrumentales, classes hospitalières

Variable	Estimation paramètre	Erreur type	Test t	p
Intercept	0.00004381	0.00009634	0.45	0.6498
Taux_chu	0.20529	0.04652	4.41	<.0001
classe_HBPM	0.00078772	0.00013529	5.82	<.0001
classe_EPO	0.00024725	0.00013174	1.88	0.0619
%_ALD_4èmequartile	-0.00000281	0.00013151	-0.02	0.9830
%_ALD_3èmequartile	-0.00005103	0.00008293	-0.62	0.5390
%_ALD_2èmequartile	0.00001859	0.00007671	0.24	0.8088
chu_faible_concurrence	-0.00000838	0.00007845	-0.11	0.9150
chu_de_pointe	0.00000789	0.00007149	0.11	0.9122
journées_hospitCHU_1erquartile	-0.00002448	0.00008136	-0.30	0.7638
journées_hospitCHU_2èmequartile	-0.00003397	0.00008631	-0.39	0.6943
journées_hospitCHU_3èmequartile	-0.00003122	0.00007769	-0.40	0.6882

Tableau A6 : Modèle A estimé par la méthode des variables instrumentales, classes ambulatoires

Variable	Estimation paramètre	Erreur type	Test t	p
Intercept	-0.00265	0.00127	-2.08	0.0379
Taux_chu	21.81445	3.94696	5.53	<.0001
classe_IPP	0.00411	0.00115	3.58	0.0004
classe_IEC	0.00632	0.00104	6.08	<.0001
classe_ARA2	0.01443	0.00120	12.05	<.0001
classe_statines	0.00668	0.00111	6.02	<.0001
classe_IRS	0.00223	0.00105	2.12	0.0342
absence_génériques	0.00342	0.00065082	5.25	<.0001
%_ALD_4èmequartile	0.00056232	0.00073158	0.77	0.4424
%_ALD_3èmequartile	0.00001016	0.00067556	0.02	0.9880
%_ALD_2èmequartile	0.00011853	0.00070032	0.17	0.8657
chu_faible_concurrence	0.00007279	0.00064079	0.11	0.9096
chu_de_pointe	-0.00084971	0.00074034	-1.15	0.2515
journées_hospitCHU_1erquartile	0.00168	0.00082324	2.04	0.0420
journées_hospitCHU_2èmequartile	0.00106	0.00072768	1.46	0.1455
journées_hospitCHU_3èmequartile	0.00117	0.00075645	1.55	0.1215

Tableaux A7-A8 : Modèles B (avec effets croisés caractéristiques médicament * taux d'utilisation CHU) à l'échelle du bassin

Tableau A7 : Modèle B estimé par la méthode des variables instrumentales, effet de la classe, classes hospitalières

Variable	Estimation paramètre	Erreur type	Test t	p
Intercept	0.00008134	0.00011730	0.69	0.4888
Taux_chu	-1.62792	4.54284	-0.36	0.7204
Taux_chu*classe_HBPM	1.74484	4.54368	0.38	0.7014
Taux_chu*classe_EPO	1.26976	4.65726	0.27	0.7854
classe_HBPM	0.00079953	0.00008022	9.97	<.0001
classe_EPO	0.00026241	0.00011246	2.33	0.0206
%_ALD_4emequartile	-0.00006102	0.00008747	-0.70	0.4862
%_ALD_3emequartile	0.00001174	0.00007903	0.15	0.8821
%_ALD_2emequartile	-0.00001021	0.00008057	-0.13	0.8992
chu_faible_concurrence	0.00000784	0.00007248	0.11	0.9139
chu_de_pointe	-0.00003837	0.00008420	-0.46	0.6491
journées_hospitCHU_1erquartile	-0.00005459	0.00008916	-0.61	0.5410
journées_hospitCHU_2emequartile	-0.00004635	0.00007995	-0.58	0.5627
journées_hospitCHU_3emequartile	-0.00001603	0.00008466	-0.19	0.8500

Tableau A8 : Modèle B estimé par la méthode des variables instrumentales, effet de la classe, classes ambulatoires

Variable	Estimation paramètre	Erreur type	Test t	p
Intercept	-0.00127	0.00183	-0.69	0.4892
Taux_chu	8.02741	17.49456	0.46	0.6465
Taux_chu*classe_IPP	5.72348	18.64683	0.31	0.7590
Taux_chu*classe_IEC	43.72818	19.37510	2.26	0.0244
Taux_chu*classe_ARA2	25.47842	21.95832	1.16	0.2464
Taux_chu*classe_statines	20.06075	17.97584	1.12	0.2649
Taux_chu*classe_IRS	9.87445	26.65003	0.37	0.7111
classe_IPP	0.00429	0.00174	2.47	0.0137
classe_IEC	0.00398	0.00161	2.48	0.0136
classe_ARA2	0.01557	0.00173	8.98	<.0001
classe_statines	0.00607	0.00169	3.60	0.0003
classe_IRS	0.00112	0.00171	0.65	0.5133
%_ALD_4emequartile	0.00054388	0.00075192	0.72	0.4698
%_ALD_3emequartile	-0.00002088	0.00068618	-0.03	0.9757
%_ALD_2emequartile	-0.00019824	0.00071044	-0.28	0.7803
chu_faible_concurrence	0.00017849	0.00065154	0.27	0.7842
chu_de_pointe	-0.00061367	0.00075963	-0.81	0.4195
journées_hospitCHU_1erquartile	0.00212	0.00088071	2.41	0.0163
journées_hospitCHU_2emequartile	0.00149	0.00078597	1.90	0.0578
journées_hospitCHU_3emequartile	0.00131	0.00078598	1.66	0.0970

Tableaux A9-A12 : Modèles C (avec effets croisés caractéristiques CHU * taux d'utilisation CHU) à l'échelle du bassin
Tableau A9 : Modèle C estimé par la méthode des variables instrumentales, effet des journées d'hospitalisation, classes hospitalières

Variable	Estimation paramètre	Erreur type	Test t	p
Intercept	0.00006829	0.00009660	0.71	0.4804
Taux_chu	-2.03239	3.69709	-0.55	0.5831
Taux_chu*classe_HBPM	2.19239	3.69975	0.59	0.5541
Taux_chu*classe_EPO	1.55597	3.88416	0.40	0.6891
Taux_chu*journées_hospitCHU_1erquartile	0.01469	0.12764	0.12	0.9085
Taux_chu* journées_hospitCHU_2emequartile	0.48052	0.14325	3.35	0.0009
Taux_chu* journées_hospitCHU_3emequartile	1.98446	0.49495	4.01	<.0001
classe_HBPM	0.00062733	0.00013356	4.70	<.0001
classe_EPO	0.00021626	0.00015448	1.40	0.1630
absence_génériques	9.530176E-8	0.00013371	0.00	0.9994
%_ALD_4emequartile	-0.00005287	0.00008009	-0.66	0.5099
%_ALD_3emequartile	0.00004901	0.00008336	0.59	0.5572
%_ALD_2emequartile	-0.00000541	0.00008268	-0.07	0.9479
journées_hospitCHU_1erquartile	0.00006249	0.00008337	0.75	0.4544
journées_hospitCHU_2emequartile	-0.00002523	0.00008003	-0.32	0.7529
journées_hospitCHU_3emequartile	-0.00014652	0.00008641	-1.70	0.0914

Tableau A10 : Modèle C estimé par la méthode des variables instrumentales, effet des journées d'hospitalisation, classes ambulatoires

Variable	Estimation paramètre	Erreur type	Test t	p
Intercept	-0.00112	0.00177	-0.63	0.5259
Taux_chu	5.95415	23.55790	0.25	0.8005
Taux_chu*classe_IPP	-3.93393	23.70049	-0.17	0.8682
Taux_chu*classe_IEC	33.85730	23.82308	1.42	0.1558
Taux_chu*classe_ARA2	19.68014	26.12096	0.75	0.4515
Taux_chu*classe_statines	9.32927	22.71632	0.41	0.6814
Taux_chu*classe_IRS	2.84612	34.68098	0.08	0.9346
Taux_chu*journées_hospitCHU_1erquartile	12.04187	12.49802	0.96	0.3357
Taux_chu* journées_hospitCHU_2emequartile	6.13080	11.35035	0.54	0.5893
Taux_chu* journées_hospitCHU_3emequartile	8.93479	11.05363	0.81	0.4192
Classe_IPP	0.00435	0.00189	2.31	0.0214
Classe_IEC	0.00475	0.00175	2.71	0.0070
Classe_ARA2	0.01331	0.00190	7.00	<.0001
Classe_statines	0.00602	0.00182	3.31	0.0010
Classe_IRS	0.00176	0.00193	0.91	0.3636
absence_génériques	0.00331	0.00067029	4.93	<.0001
%_ALD_4emequartile	0.00116	0.00070131	1.65	0.0987
%_ALD_3emequartile	0.00036331	0.00075793	0.48	0.6319
%_ALD_2emequartile	0.00044433	0.00073060	0.61	0.5433
journées_hospitCHU_1erquartile	-0.00026895	0.00087067	-0.31	0.7575
journées_hospitCHU_2emequartile	-0.00082443	0.00087252	-0.94	0.3451
journées_hospitCHU_3emequartile	-0.00080038	0.00090287	-0.89	0.3757

Tableau A11 : Modèle C estimé par la méthode des variables instrumentales, effet du type de CHU, classes hospitalières

Variable	Estimation paramètre	Erreur type	Test t	p
Intercept	0.00008415	0.00011336	0.74	0.4587
Taux_chu	-0.97615	3.15952	-0.31	0.7577
Taux_chu*classe_HBPM	1.08058	3.15209	0.34	0.7321
Taux_chu*classe_EPO	0.90734	3.32458	0.27	0.7852
Taux_chu*chu_faible_concurrence	0.33501	0.14055	2.38	0.0180
Taux_chu*chu_de_pointe	0.07969	0.11661	0.68	0.4951
classe_HBPM	0.00076390	0.00013348	5.72	<.0001
classe_EPO	0.00025837	0.00015868	1.63	0.1050
absence_génériques	-0.00002305	0.00013699	-0.17	0.8665
%_ALD_4emequartile	-0.00005499	0.00008291	-0.66	0.5079
%_ALD_3emequartile	0.00001488	0.00007693	0.19	0.8469
%_ALD_2emequartile	-0.00002794	0.00007861	-0.36	0.7226
chu_faible_concurrence	-0.00005513	0.00007431	-0.74	0.4589
chu_de_pointe	0.00008415	0.00011336	0.74	0.4587

Tableau A12 : Modèle C estimé par la méthode des variables instrumentales, effet du type de CHU, classes ambulatoires

Variable	Estimation paramètre	Erreur type	Test t	p
Intercept	-0.00166	0.00171	-0.98	0.3296
Taux_chu	15.32078	16.63904	0.92	0.3575
Taux_chu*classe_IPP	11.19844	19.06783	0.59	0.5572
Taux_chu*classe_IEC	48.38849	18.88700	2.56	0.0106
Taux_chu*classe_ARA2	19.58022	21.06695	0.93	0.3530
Taux_chu*classe_statines	16.60587	17.49724	0.95	0.3430
Taux_chu*classe_IRS	3.44350	28.16595	0.12	0.9027
Taux_chu*chu_faible_concurrence	-18.51234	9.36665	-1.98	0.0486
Taux_chu*chu_de_pointe	-10.63279	10.70532	-0.99	0.3210
Classe_IPP	0.00352	0.00173	2.03	0.0426
Classe_IEC	0.00410	0.00157	2.61	0.0094
Classe_ARA2	0.01325	0.00173	7.67	<.0001
Classe_statines	0.00576	0.00164	3.50	0.0005
Classe_IRS	0.00155	0.00171	0.91	0.3647
absence_génériques	0.00335	0.00065887	5.09	<.0001
%_ALD_4emequartile	0.00060614	0.00070394	0.86	0.3895
%_ALD_3emequartile	-0.00011175	0.00066499	-0.17	0.8666
%_ALD_2emequartile	-0.00023849	0.00068215	-0.35	0.7268
chu_faible_concurrence	0.00167	0.00086305	1.93	0.0537
chu_de_pointe	0.00074564	0.00089464	0.83	0.4049

Limites de l'intéressement financier proposé par l'accord-cadre relatif au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé. Illustration en Midi-Pyrénées

*Methodological reflections on financial rewards
gained by hospitals in the event of decreased spending
as a result of hospital prescriptions of antibiotics dispensed
in community pharmacies*

Adeline Gallini ⁽¹⁾, Florence Taboulet ^{(1), (2)}

Résumé : Le premier accord-cadre national d'amélioration des pratiques hospitalières a été signé en janvier 2006 entre les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, l'assurance maladie et les représentants des établissements de santé. Son objectif principal visait à améliorer le bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé. Un intéressement financier était aussi proposé en cas de diminution des dépenses liées aux remboursements de prescriptions hospitalières d'antibiotiques délivrées en ville. Cet article décrit les limites relatives à l'intéressement financier proposé par l'accord-cadre, et notamment celles liées à la mesure et à la pertinence de l'indicateur retenu. À défaut de publication de résultats quantitatifs nationaux, quelques résultats pour la région Midi-Pyrénées sont présentés.

Mots-clés : Antibiotiques - hôpital - politique de santé - coût des médicaments.

Summary: A contract between French hospitals and national health authorities was signed in early 2006 to improve the rational use of antibiotics in hospitals. The contract offers a financial reward in the event of decreased spending as a result of hospital prescriptions dispensed in community pharmacies compared to the previous year. The article describes the limitations relating to the financial rewards defined by the contract, particularly those concerning the measurement and relevance of the chosen indicator. Since no national data are currently available, quantitative results drawn from the Midi-Pyrénées region are used to illustrate the analysis.

Keywords: Antibiotics - Hospital - Health policy - Drug costs.

(1) UMR Inserm, Université de Toulouse, U 558. Service de Droit pharmaceutique et d'Économie de la Santé - Faculté des sciences pharmaceutiques - 35 Chemin des Maraîchers - 31062 Toulouse Cedex 09.

(2) Droit pharmaceutique et Économie de la santé, Faculté des sciences pharmaceutiques, Université de Toulouse.

La loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie introduit un nouveau dispositif pour promouvoir la qualité des soins dans les établissements de santé. Il s'agit de la possibilité de signer des accords-cadres d'amélioration des pratiques entre les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie et les fédérations nationales représentatives des établissements de santé (article L.6113-12 du code de la santé publique). Le premier accord-cadre national, signé le 26 janvier 2006, vise à améliorer le bon usage des antibiotiques au sein des établissements de santé [13], dans l'objectif de maîtriser les résistances bactériennes. Notre article a pour principal objectif d'étudier les limites relatives à l'intéressement financier proposé par l'accord-cadre relatif au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé, et notamment celles liées à la mesure et à la pertinence de l'indicateur retenu. Nous proposons, à titre d'illustration, quelques chiffres concernant la région Midi-Pyrénées pour les années 2006-2007.

Présentation de l'accord-cadre antibiotiques

Fondement

La justification du premier accord-cadre repose tout d'abord sur le constat d'une surconsommation ambulatoire [16] et hospitalière [35] d'antibiotiques en France par rapport aux autres pays européens, ce haut niveau de consommation apparaissant associé à un niveau élevé de résistances bactériennes [20]. Une seule étude [35] compare la consommation hospitalière d'antibiotiques en France à celles des autres pays européens. Elle retrouve une forte variation dans les consommations d'antibiotiques hospitalières : de 1,3 dose définie journalière (DDJ) pour 1 000 habitants-jour en Norvège et Suède à 3,9 DDJ/1 000 habitants-jour en France. Ce travail fait aussi apparaître de fortes disparités dans la nature des classes d'antibiotiques consommées selon les pays.

Par ailleurs, des études françaises ont montré que la pertinence des prescriptions d'antibiotiques au sein des établissements hospitaliers pouvait être améliorée. Ces études d'évaluation des pratiques, basées généralement sur des audits ponctuels, s'intéressent le plus souvent à une seule maladie en prophylaxie [5, 6, 27] ou en curatif [2, 22, 24, 32], ou bien à une seule classe d'antibiotiques [17] dans un ou plusieurs établissements. D'autres articles rapportent une analyse du bon usage des antibiotiques à l'échelle d'un ou plusieurs établissements [4, 25], ou au sein d'un service [37], notamment d'accueil des urgences [3, 19, 28]. S'agissant essentiellement de pratiques locales, toute extrapolation des résultats s'avère hasardeuse, d'autant plus que des définitions différentes de la conformité, plus ou moins restrictives, étaient adoptées. Malgré ces limites, la synthèse des résultats est intéressante. Le pourcentage de prescriptions d'antibiotiques justifiées variait entre 67 et 97 %, et l'antibiotique choisi en première intention était jugé conforme aux recommandations dans 38 à 93 % des cas.

Les données de consommations hospitalières européennes, ainsi que ces études sur le bon usage des antibiotiques à l'hôpital, laissent donc présager qu'une amélioration des pratiques de prescription en antibiothérapie est

possible en France, ce qui pourrait se traduire par une diminution des consommations hospitalières. Toutefois, il est important de rappeler qu'une amélioration des pratiques ne se traduit pas nécessairement par une réduction des volumes prescrits. Car si la plupart des travaux montrent des prescriptions injustifiées, une durée de traitement trop longue ou des associations inutiles, un sous-dosage fréquent des pénicillines est aussi relevé [3, 19, 24], ce phénomène étant lui aussi associé à l'émergence de résistances bactériennes [15].

Enfin, le succès du programme d'action [29] développé en ambulatoire sur les prescriptions d'antibiotiques aura certainement encouragé son élargissement au secteur hospitalier et ainsi permis un « rééquilibrage » des efforts consentis entre médecins libéraux et hospitaliers [7].

Description du dispositif

Un objectif global national quantifié est proposé : diminuer de 10 %, sur trois ans, en volume, la consommation d'antibiotiques au sein des établissements de santé. Les établissements signataires s'engagent à mettre en place certains indicateurs : notamment des protocoles de bon usage des antibiotiques et le suivi des consommations d'antibiotiques en doses définies journalières (DDJ) pour 1 000 journées d'hospitalisation.

De plus, l'accord propose que, sans condition d'atteinte de l'objectif de diminution en volume de la consommation au sein des établissements, les établissements signataires puissent être récompensés à hauteur de 50 % des dépenses évitées sur leurs prescriptions hospitalières délivrées en ville (PHDV) d'antibiotiques par rapport à l'année de référence.

Cette incitation micro-économique représentait essentiellement l'élément novateur de l'accord-cadre, les autres aspects étant déjà couverts notamment, par le plan national de lutte contre les infections nosocomiales de 1994, le plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques de 2001, la circulaire de la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé [12] et la version 1 du manuel d'accréditation (certification) des établissements de santé de 2003 [1].

Ainsi, l'accord-cadre d'amélioration des pratiques hospitalières repose sur un fondement scientifique solide, étayé par de nombreuses études publiées, dont la majorité avant la rédaction de l'accord. Soulignons cependant qu'aucun des documents officiels diffusés ne mentionne ces études portant sur le bon usage des antibiotiques à l'hôpital, alors que leur intégration aurait permis une meilleure justification de ce contrat, notamment aux yeux de la communauté médicale, et peut-être une meilleure adhésion des établissements.

Analyse de l'intéressement financier de l'accord-cadre

Un manque de preuves scientifiques pour justifier cette mesure d'intéressement

Au-delà du fondement de l'accord-cadre, la pertinence de l'intéressement financier proposé est plus discutable. Cette mesure de maîtrise des dépenses semble avoir été proposée par l'assurance maladie, qui la justifie, plus que

par les données de consommation en ambulatoire et à l'hôpital, par l'augmentation des dépenses liées aux PHDV en général (+ 37 % entre 2001 et 2004) [9], les remboursements pour PHDV d'antibiotiques représentant 8,4 % de l'ensemble des PHDV [10] et 7,9 % de l'ensemble des remboursements d'antibiotiques en ambulatoire en 2004 [13]. Toutefois, il n'y a pas d'étude ou de donnée disponible qui permettrait d'avancer que les PHDV d'antibiotiques sont particulièrement élevées ou inadaptées.

D'une façon plus globale, nous n'avons retrouvé que peu d'études s'intéressant exclusivement aux PHDV [18, 21, 26, 30, 31], certainement en raison de la difficulté d'accès à ces données, situées à l'interface de deux systèmes d'information qui, jusqu'à présent, ne communiquaient que très peu. Le chaînage des données hospitalières du PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) et du SNIIR-AM (système national d'informations inter-régimes de l'assurance maladie), effectif depuis 2006, devrait permettre de réduire ce frein. Depuis la signature de l'accord-cadre, la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a consacré une de ses notes d'information aux PHDV [11]. Mais malheureusement ce document ne fournit des informations que sur les montants remboursés.

À notre connaissance, aucune étude ou donnée publiée ne rapporte la nature et/ou les quantités des PHDV d'antibiotiques, pouvant servir de justification à cette mesure ciblée de maîtrise médicalisée des dépenses. Enfin, dans une perspective strictement comptable et du point de vue du payeur, les dépenses liées aux PHDV d'antibiotiques et leurs taux de croissance restent nécessairement trop élevés, indépendamment de leur éventuelle pertinence médicale.

Mesure de l'indicateur

L'indicateur retenu par l'accord-cadre pour l'intéressement financier est l'évolution des montants remboursés des PHDV d'antibiotiques pour chaque établissement signataire entre l'année n et l'année $n+1$ pour les assurés et bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie. Le suivi national de l'intéressement de l'accord est réalisé par la CNAMTS à partir de la base nationale de remboursement du régime général Erasme.

Résultats

L'adhésion des établissements

Les établissements éligibles pour la signature de l'accord-cadre étaient définis comme ayant « une prescription importante d'antibiotiques dans le cadre d'hospitalisations et/ou de consultations externes, le plus souvent en liaison avec une activité de médecine-chirurgie-obstétrique, mais aussi parfois en liaison avec une activité de soins de suite et de réadaptation » [33]. Environ 2 900 établissements de santé (dont 829 publics) présentent des lits ou places d'hospitalisation en France [14], parmi lesquels 733 établissements étaient concernés par l'accord-cadre (26 %). Au 31 décembre 2007, 488 établissements (67 %) avaient signé la déclinaison de l'accord-cadre national [33]. Ce taux est inférieur à celui qui était attendu par une circulaire de juillet 2006 qui prévoyait l'adhésion de l'ensemble des établissements dans un délai de deux ans [23]. Au 31 décembre 2008, 536 établissements

avaient signé l'accord-cadre, représentant un taux d'adhésion de 84 % (à noter, que pour l'année 2008, le nombre d'établissements éligibles au niveau national avait été abaissé à 637) [34]. Précisons que seuls les établissements publics et privés à but non lucratif sont concernés par l'intéressement financier.

Quelques résultats régionaux à l'issue de la première année de contractualisation

Plus de trois années après la signature de l'accord-cadre national, aucune donnée quantitative sur les résultats de l'accord-cadre n'a été publiée (en dehors des taux d'adhésion), aussi bien sur son objectif principal (consommation au sein des établissements) que sur l'intéressement financier (remboursements de PHDV). Nous proposons donc ici, à titre d'illustration, quelques résultats sur les PHDV d'antibiotiques en région Midi-Pyrénées (tableau I).

La méthode utilisée

Dans le cadre de notre travail, nous avons réalisé une requête *ad-hoc* dans la base régionale de l'assurance maladie qui recense toutes les demandes de remboursement de médicaments des assurés du régime général de la région (soit environ 80 % de la population). Nous avons interrogé la CNAMTS sur les modalités effectives de calcul de l'indicateur, afin de répliquer la même requête dans la base régionale. Nous avons donc recueilli pour chaque établissement éligible pour la signature de l'accord-cadre les montants remboursés provenant d'une prescription hospitalière de l'établissement en 2006 et 2007. Comme pour la requête nationale, nous avons exclu les antibiotiques sortis de la réserve hospitalière en 2006 et 2007 et étendu le champ aux assurés et bénéficiaires des sections locales mutualistes. À noter que ces deux derniers points n'étaient pas mentionnés dans l'annexe de l'accord-cadre prévoyant les modalités de calcul de l'indicateur. Enfin, afin d'éclairer la pertinence des évolutions mesurées, nous avons aussi recueilli les quantités délivrées (en DDJ) pour chaque classe d'antibiotiques (selon la classification anatomique thérapeutique et chimique ATC de niveau 4) et pour certaines molécules particulièrement intéressantes (ATC de niveau 5 : amoxicilline, amoxicilline + acide clavulanique, cotrimoxazole, lévofloxacine, moxifloxacine, télichromycine).

Nous avons pu comparer nos résultats à ceux « officiels » transmis par la CNAMTS à l'URCAM pour la région Midi-Pyrénées. Les montants remboursés diffèrent du fait que la requête dans la base régionale ne prend en compte que les PHDV de l'établissement pour des assurés de la région Midi-Pyrénées, ainsi les remboursements sont-ils légèrement sous-estimés. Cependant, les évolutions mesurées restent similaires à celles mises en évidence dans la base nationale.

Quelques résultats

La région Midi-Pyrénées regroupe 29 des établissements français concernés (environ 4 %), dont 17 avaient signé l'accord au 31 décembre 2007 (59 %). Dans cette région, les PHDV d'antibiotiques représentaient une dépense de 1,3 million d'euros en 2006 (cf. tableau I). Les quinze établissements ayant signé le contrat entre la fin de l'année 2006 et le début

Tableau 1 : Évolutions des prescriptions hospitalières d'antibiotiques délivrées en ville en Midi-Pyrénées

	Quantités (DDJ)			Évolution (%)	Montants remboursés (€)			Évolution (%)
	2006	2007	2007		2006	2007	2007	
Établissements ayant signé l'accord-cadre (n = 15)	408 495	437 713	7,1	484 370	500 227	3,3		
N° 1	58 945	67 958	15,3	59 369	61 848	4,2		
N° 2	53 587	59 443	10,9	70 823	77 085	8,8		
N° 3	7 580	8 822	16,4	9 565	10 572	10,5		
N° 4	15 659	15 864	1,3	17 696	18 620	5,2		
N° 5	48 992	50 524	3,1	53 577	59 148	10,4		
N° 6	55 911	58 248	4,2	76 262	78 462	2,9		
N° 7	19 058	18 054	-5,3	20 174	16 498	-18,2		
N° 8	27 927	30 009	7,5	30 260	31 488	4,1		
N° 9	5 114	4 631	-9,4	5 534	4 579	-17,3		
N° 10	11 219	11 300	0,7	17 129	15 876	-7,3		
N° 11	1 003	1 106	10,3	1 051	960	-8,6		
N° 12	51 997	55 533	6,8	65 479	66 966	2,3		
N° 13	12 079	12 060	-0,2	13 213	13 296	0,6		
N° 14	4 888	6 423	31,4	5 106	5 485	7,4		
N° 15	34 536	37 737	9,3	39 133	39 342	0,5		
Établissements n'ayant pas signé l'accord-cadre (n = 14)	721 719	752 740	4,3	824 161	1 054 795	28,0		
N° 1	10 647	10 661	0,1	12 289	10 753	-12,5		
N° 2	1 580	2 100	32,9	1 477	1 525	3,3		
N° 3	516 589	531 814	2,9	605 548	826 825	36,5		
N° 4	26 226	29 736	13,4	25 124	31 964	27,2		
N° 5	16 272	16 330	0,4	15 329	14 201	-7,4		
N° 6	781	1 207	54,7	839	2 318	176,4		
N° 7	3 037	2 822	-7,1	3 411	3 234	-5,2		
N° 8	25 598	27 406	7,1	30 521	8 530	-6,5		
N° 9	49 200	53 166	8,1	47 504	49 131	3,4		
N° 10	7 905	8 221	4,0	7 609	7 052	-7,3		
N° 11	3 462	4 247	22,7	3 399	4 581	34,8		
N° 12	16 069	16 698	3,9	20 986	24 307	15,8		
N° 13	21 629	22 702	5,0	26 224	26 375	0,6		
N° 14	22 724	25 630	12,8	23 901	23 999	0,4		
Ensemble des établissements (n = 29)	1 130 214	1 190 453	5,3	1 308 531	1 555 023	18,8		

Abréviation : DDJ = doses définies journalières

de l'année 2007 étaient à l'origine de 37 % de ces dépenses. Parmi ces établissements signataires, seuls quatre (27 %) ont vu leurs dépenses de PHDV d'antibiotiques diminuer, avec une baisse d'environ 100 à 3 700 € entre 2006 et 2007.

Les limites de l'indicateur retenu : mesure et pertinence

La suite de cet article décrit les limites de mesure des évolutions des PHDV visées par l'intéressement financier et s'interroge sur la pertinence de l'indicateur retenu (montants remboursés) au regard de l'objectif de santé publique de l'accord-cadre.

Les limites de la mesure : autres facteurs affectant les évolutions des remboursements de PHDV

Le contexte épidémique

Dans l'instruction DHOS [13] présentant l'accord-cadre aux directeurs des agences régionales d'hospitalisation, le directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins précise « [qu'] il est tenu compte dans la comparaison des dépenses du contexte épidémique » pour le calcul du reversement. Ces variations épidémiques constituent en effet l'un des principaux déterminants de l'évolution des prescriptions d'antibiotiques. Malheureusement, il s'agissait là d'un vœu pieux, car devant la difficulté d'ajuster les données sur un indicateur reflétant ces variations, cela n'a pas été réalisé en pratique. Pourtant, différentes pistes auraient pu être envisagées : ajustement à partir des données du réseau Sentinelles ou à partir de consommations d'un « groupe de médicaments témoins » souvent prescrits en association aux antibiotiques dans les infections (antitussifs, antipyrétiques...) comme cela avait été le cas dans quelques études [8]. Certes, la réalisation d'un tel ajustement aurait alourdi de façon conséquente le travail de suivi des PHDV.

Les variations d'activité des établissements de santé

De même, il était prévu à l'article 9.1 de l'accord-cadre national d'ajuster sur les variations de l'activité des établissements (nombre d'hospitalisations et consultations externes), ces variations pouvant, par ailleurs, être la conséquence d'évolutions épidémiques. Ces données sont disponibles à partir du PMSI ou de l'enquête SAE [14] mais n'ont pas été exploitées par la CNAMTS pour la mesure de l'indicateur. Il convient de remarquer que l'accord-cadre prévoyait de réaliser deux calculs différents : un pour les prescriptions de sortie et un pour les consultations externes. Or, à partir des données disponibles dans la base Erasme, il est impossible d'identifier les prescriptions relevant d'une sortie d'hospitalisation ou d'une consultation. En outre, il est étonnant que les PHDV issues de prescriptions aux urgences n'aient pas été mentionnées, alors qu'elles seront de fait incluses dans les PHDV de l'établissement, leur individualisation étant impossible dans la base Erasme. De plus, les seules études disponibles qui mettent en évidence des écarts par rapport aux recommandations de bon usage des antibiotiques, pouvant principalement relever de PHDV, ont été réalisées dans des services d'urgence [16-18]. Toutefois, ces travaux ne distinguaient pas les prescriptions faisant l'objet d'une délivrance en ville ou d'une

administration à l'hôpital. Les termes de l'accord-cadre dénotaient donc un certain optimisme quant aux garanties méthodologiques susceptibles d'être mises en place, révélant peut-être une méconnaissance des données accessibles à partir des bases de l'assurance maladie.

L'évolution des prix des médicaments

« L'effet prix », modification du prix moyen des antibiotiques consommés, peut être à lui seul, et à volume constant, à l'origine d'une diminution des dépenses, grâce à la délivrance plus fréquente de médicaments génériques (prescriptions rédigées en dénomination commune internationale, ou le plus souvent, substitution par le pharmacien), grâce à la commercialisation de nouveaux médicaments génériques ou encore grâce à la baisse de prix des spécialités pharmaceutiques. Par exemple, les PHDV d'amoxicilline associée à un inhibiteur de bêta-lactamase augmentaient de 5,9 % en volume entre 2006 et 2007, mais parallèlement diminuaient de 4,6 % en valeur dans la région Midi-Pyrénées.

L'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments

À l'inverse, l'arrivée sur le marché à l'année n+1 de médicaments particulièrement onéreux peut être à l'origine d'une augmentation des dépenses, à volume constant. Ce phénomène, dénommé « effet de structure », a été partiellement neutralisé par l'exclusion des antibiotiques sortis de la réserve hospitalière en 2006 et 2007, ceux-ci étant généralement plus coûteux que les antibiotiques disponibles en ville. Néanmoins, l'arrivée sur le marché ambulatoire de la Colimycine® pour inhalation⁽³⁾ au 1^{er} janvier 2007, dont le coût de traitement varie entre 13 et 79 € par jour⁽⁴⁾, n'a pas été prise en compte. À titre d'exemple, cette commercialisation a entraîné, à elle seule, une augmentation de 200 000 € des PHDV d'antibiotiques du CHU de Toulouse en 2007 (+ 20 % par rapport à 2006).

De multiples facteurs pouvaient donc influencer les évolutions des montants remboursés des PHDV d'antibiotiques au-delà du simple effort de rationalisation des prescriptions mis en œuvre à la suite de la signature de l'accord-cadre. Regrettons que certains de ces facteurs signalés par les rédacteurs de l'accord-cadre (variations épidémiques, de l'activité des établissements) n'aient pas été contrôlés en pratique (en dehors de l'exclusion des antibiotiques sortis de la réserve hospitalière), affectant ainsi la qualité des évolutions mesurées.

L'inadéquation de l'indicateur retenu avec l'objectif de santé publique de l'accord-cadre

Au-delà de la qualité de la mesure, il convient de s'interroger sur l'opportunité d'avoir choisi comme indicateur l'évolution des montants remboursés de PHDV pour un accord-cadre d'amélioration des pratiques.

(3) Cet antibiotique est indiqué dans la prévention et la lutte contre les infections à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose. Il est disponible en officine de ville sur prescription initiale hospitalière semestrielle depuis le 1^{er} janvier 2007.

(4) Sur la base d'une posologie de 1 à 6 MUI par jour, à partir du conditionnement le plus économique (résumé des caractéristiques du produit, Vidal 2007).

Corrélation imparfaite avec les quantités délivrées

Tout d'abord, un problème découle de la complexité des relations entre unités de mesure des consommations en valeur et en volume, particulièrement quand il s'agit de comparer les évolutions, puisque les deux indicateurs ne sont pas toujours corrélés. Il est légitime de penser que l'indicateur utilisé pour l'intéressement, basé sur des évolutions des données en valeur, était censé refléter des évolutions en volume, antibiotiques prescrits et délivrés, conformément à l'objectif de santé publique affiché. Or, il existe des biais (effet prix, effet de structure). Il aurait été intéressant de recueillir également les quantités remboursées. L'utilisation de la dose définie journalière (DDJ), unité internationale, standardisée, développée par l'Organisation Mondiale de la Santé [36], paraissait s'imposer car elle permettait notamment de s'affranchir des différences de posologies entre principes actifs. Ces quantités en DDJ pouvaient être calculées à partir des informations de la base Erasme au prix d'un effort relativement modeste. Le recueil en parallèle de ces deux indicateurs aurait permis d'étudier leur corrélation et de s'assurer que les établissements récompensés pour une réduction des dépenses voyaient effectivement leurs quantités prescrites, et donc remboursées, diminuer. En région Midi-Pyrénées, une corrélation positive modeste existe (coefficient de corrélation = 0,55, $p = 0,02$). Mais pour six établissements, la diminution des montants remboursés observés s'accompagne d'une augmentation ou d'une stagnation des quantités délivrées.

L'absence de prise en compte de la nature des antibiotiques remboursés

De même, la nature des antibiotiques remboursés n'a pas été recueillie pour le suivi de l'intéressement de l'accord. Cette information était pourtant accessible dans les bases de l'assurance maladie et aurait mérité d'être étudiée pour juger de l'effet d'un accord « de bon usage ». En moyenne, pour les établissements ayant signé l'accord-cadre en région Midi-Pyrénées, une diminution des volumes des PHDV remboursés (en DDJ) n'est observée que pour la classe des aminosides (- 11 %) entre 2006 et 2007. Toutes les autres classes sont en augmentation, avec des hausses particulièrement marquées pour certaines molécules comme la télithromycine (+ 27 %), la lévofloxacine (+ 23 %) ou encore la moxifloxacine (+ 38 %). En l'absence d'information sur le bien-fondé de ces évolutions, remarquons seulement que ces trois médicaments ne correspondent pas aux antibiotiques recommandés en première intention dans les infections les plus fréquentes.

Les écueils à craindre

La récompense d'établissements qui n'améliorent pas leurs pratiques

De par toutes les raisons énoncées dans le paragraphe précédent, il est à craindre que les établissements récompensés financièrement par l'accord-cadre ne soient pas nécessairement ceux qui améliorent leurs pratiques, ou même qui diminuent seulement leurs PHDV d'antibiotiques. Pour la seule région Midi-Pyrénées, nous avons pu constater que sur les quatre établissements signataires ayant diminué leurs dépenses liées aux PHDV d'antibiotiques, seuls deux avaient également réduit leurs quantités délivrées.

La faible implication des médecins

L'accord-cadre étant signé par la direction de l'établissement, il est possible, que par défaut de communication, les médecins, responsables de leurs prescriptions, soient peu informés de la mise en place de ce dispositif. Un défaut de mobilisation des médecins pourrait être aussi observé, ces derniers n'étant pas personnellement intéressés par les reversements de l'accord-cadre.

Le possible transfert des prescriptions vers les médecins de ville

À l'inverse, il faut souligner une conséquence possible de l'intéressement, qui, même si elle est peu probable expose à un « effet pervers » de ce système de contractualisation : certains praticiens hospitaliers, bien informés de cette modalité d'intéressement, pourraient laisser les prescriptions d'antibiotiques à la charge des médecins traitants qui ne sont pas visés par l'accord-cadre, avec un risque d'une moins bonne maîtrise de l'antibiothérapie, notamment de par la pluralité des prescripteurs.

L'introduction de confusion dans le message de santé publique

Enfin, le volet « intéressement financier » semble avoir été conçu pour favoriser la signature des établissements. Nous avons vu qu'à l'issue d'une année de démarches, un peu plus des deux tiers des établissements avaient signé l'accord fin 2007. Paradoxalement, il est plausible que la mise en place de l'intéressement financier ait pu desservir l'accord-cadre et freiner sa signature en créant de la confusion dans le message de santé publique véhiculé. Certains acteurs, médicaux et pharmaceutiques en particulier, ont pu refuser la signature d'un accord, dont le point essentiellement mis en avant par les tutelles était éloigné de son objectif principal, et donc sinon pas recevable, au moins discutable. Le nombre d'établissements signataires aurait-il été moindre en l'absence de cette incitation micro-économique ? Enfin, ajoutons que les sommes reversées aux établissements ayant diminué leurs remboursements de PHDV d'antibiotiques restaient relativement modestes pour être réellement incitatives : de 67 à 2 140 € en 2007 dans la région Midi-Pyrénées.

Cet article portait essentiellement sur l'intéressement financier proposé par « l'accord-cadre antibiotiques » à l'issue de la première année de contractualisation. À défaut de résultats nationaux, nous observons en région Midi-Pyrénées, en 2007, que la mise en place de ce contrat ne s'était pas accompagnée d'une diminution des dépenses ou des quantités de PHDV d'antibiotiques, ni d'une modification des classes prescrites pour les établissements signataires.

L'accord-cadre national sur les antibiotiques était le premier d'une série de mesures de maîtrise des dépenses portant sur les PHDV. Depuis des accords-cadres locaux ont été signés sur les transports, et deux accords-cadres nationaux sur le bon usage des statines et la prescription en dénomination commune internationale dans les établissements de santé ont été envisagés. De plus, le projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2010 stipule à l'article 31 *bis* la possibilité de signer des contrats portant sur la diminution des dépenses liées aux PHDV médicamenteuses. Ces contrats prévoient pour les établissements, en plus d'un intéressement, des sanctions

financières en cas de non adhésion ou de dépassement du taux national d'évolution des PHDV fixé. En l'absence d'évaluation (du moins publiée) des résultats de l'accord-cadre antibiotiques, on peut s'étonner de la généralisation du dispositif. Nous ne pouvons que recommander, pour crédibiliser ces actions aux yeux de la communauté médicale, que les indicateurs prévus pour l'intéressement soient mieux fondés scientifiquement et suivis avec plus de précautions méthodologiques.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Docteur R. Bourrel (CNAMTS, Direction régionale du service médical de l'assurance maladie, Midi-Pyrénées) et Madame F. Osselin (Union régionale des caisses d'assurance maladie, Midi-Pyrénées) pour la mise à disposition de données.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANAES. Manuel d'accréditation des établissements de santé. 2003. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/manuel_juin_03-v1.pdf (Dernier accès le 20/11/2009).
2. Arnaud I, Elkouri D, N'Guyen JM, Foucher Y, Karam G, Lepage JY *et al.* [Adequate prescription of antibiotic therapy for urinary tract infections in hospital: identifying and correcting non-observance of guidelines]. *Med Mal Infect* 2005;35:141-8.
3. Asseray N, Bleher Y, Poirier Y, Hoff J, Boutoille D, Bretonniere C *et al.* [Use of antibiotics in emergency units: Qualitative and quantitative assessment.]. *Med Mal Infect* 2009;39:203-8.
4. Asseray N, Mallaret M, Sousbie M, Liberelle B, Schaerer L, Borrel E *et al.* [Antibiotherapy in hospital: evaluation of prescription habits within a hospital network.]. *Med Mal Infect* 2002;32:468-76.
5. Bailly P, Lallemand S, Thouverez M, Talon D. Multicentre study on the appropriateness of surgical antibiotic prophylaxis. *J Hosp Infect* 2001;49:135-8.
6. Bedouch P, Labarere J, Chirpaz E, Allenet B, Lepape A, Fourny M *et al.* Compliance with guidelines on antibiotic prophylaxis in total hip replacement surgery: results of a retrospective study of 416 patients in a teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:302-7.
7. Bourguignon A. Dépenses d'assurance maladie : les transferts de charge hôpital/ville s'accroissent. *Le Quotidien du Médecin* 2006;8065:4-5.
8. Bourrel R. Impact de la campagne nationale de l'Assurance Maladie : évolution en Midi-Pyrénées des prescriptions des antibiotiques indiqués dans les infections respiratoires hautes. *Médistat* 2003;9:1-4.
9. CNAMTS. Maîtrise des dépenses de santé à l'hôpital : l'Assurance Maladie et les établissements s'engagent. 2006.
10. CNAMTS. Élargir la maîtrise médicalisée à l'hôpital : le plan d'action 2007. 2007. http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_HOPITAL.pdf (Dernier accès le 20/11/09).
11. CNAMTS. Dépenses de médicaments en 2007 : Quels sont les principaux moteurs de la croissance ? 2008. http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Note_croissance_medicaments_2007.pdf (Dernier accès le 20/11/09).
12. DHOS. Circulaire DHOS/E 2 – DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002 relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux. *Bulletin Officiel* 2002;21.
13. DHOS. Instruction DHOS n° 2006-111 du 9 mars 2006 relative aux accords locaux pris en application de l'accord-cadre national d'amélioration des pratiques portant sur le bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé. *Bulletin Officiel* 2006;3.
14. DREES. Statistique annuelle des établissements. 2007. http://www.sae-diffusion.sante.gouv.fr/Collecte_2008/ (Dernier accès le 20/11/09).
15. Drusano G. "Pharmacodynamics aspects of the prevention of emergence of resistance". In *Antibiotic therapy and control of antimicrobial resistance in hospitals*. Paris. Elsevier 1999;71-80.
16. Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C *et al.* European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:401-7.
17. Floret N, Thouverez M, Thalamy B, Estavoyer JM, Talon D. Evaluation of vancomycin use in a large university-affiliated hospital in eastern France in 1999. *Pharm World Sci* 2001;23:93-7.

18. Fourgon R, Virey C, Blanchon B, Vassort S, Blum-Boisgard C. [The editorial quality of hospital drug prescriptions in the Ile de France area. A study by the Health Insurance.]. *Presse Med* 2005;34:203-7.
19. Gennai S, Pavese P, Vittoz J, Decouchon C, Remy S, Dumont O *et al.* [Assessment of antibiotic prescriptions in the emergency department of a general hospital. Prospective analysis of 211 prescriptions]. *Presse Med* 2008;37:6-13.
20. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
21. Herengt G, Roussel C, Jay N, Toussaint E, Kohler F. Les prescriptions hospitalières réalisées en ville. *Gestions hospitalières* 2002;158-63.
22. Labarère J, Fourny M, Arnould J, Bedouch P, Olive F, Pavese P *et al.* [Management of acute community-acquired pneumonia in a health centre. Assessment of 101 cases using the retrospective clinical audit method.]. *Presse Med* 2003;32:1841-8.
23. NDCSS. Circulaire NDSS/MCGR n° 2006-295 du 4 juillet 2006 relative aux axes prioritaires assignés aux missions régionales de santé pour l'année 2006. *Bulletin Officiel* 2006;8.
24. Navas D, Caillon J, Potel G. [Appropriate use of antibiotics in hospitals. Investigating clinical practices in management of community-acquired pneumonia]. *Presse Med* 2005;34:1687-95.
25. Patry I, Leroy J, Hénon T, Talon D, Hoen B, Bertrand X. [Evaluation of antibiotic prescription in a French university hospital]. *Med Mal Infect* 2008;38:378-82.
26. Paul M, Brossier PL, Broissand I, Cordonnier C, Astier A, Roudot-Thoraval F. [Evaluation of the quality drug prescription for patients to be discharged from a university teaching hospital: statutory aspects]. *Ann Pharm Fr* 2001;59:130-8.
27. Quenon J, Eveillard M, Vivien A, Bourderont D, Lepape A, Lathelize M *et al.* Evaluation of current practices in surgical antimicrobial prophylaxis in primary total hip prosthesis-a multicentre survey in private and public French hospitals. *J Hosp Infect* 2004;5:202-7.
28. Roger PM, Martin C, Taurel M, Fournier JP, Nicole I, Carles M *et al.* [Motives for the prescription of antibiotics in the emergency department of the University Hospital Center in Nice. A prospective study]. *Presse Med* 2002;31:58-63.
29. Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, Pépin S, Leroy M, Boëlle P *et al.* Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. *PLoS Med* 2009;6:e1000084.
30. Sagnes-Raffy C, Escudier G, Jaume R, Tapie B. [AMBOS: Evaluation of Public Hospital Prescriptions]. *Journal d'économie médicale* 2005;23:3-14.
31. Sampieri N, Gulian T, Mosse P. Les prescriptions hospitalières en ville. Une pratique aux frontières. *Journal d'économie médicale* 2002;20:19-32.
32. Saurer N, Pavese P, Boyer L, Vittoz J, Decouchon C, Feroni L *et al.* [Adequacy of antibiotic therapy to guidelines for urinary tract infection in hospital]. *Med Mal Infect* 2006;36:369-74.
33. Sécurité Sociale. Programme de qualité et d'efficience « maladie ». 2009. http://www.securite-sociale.fr/chiffres/lfss/lfss2009/2009_plfss_pqe/2009_plfss_pqe_maladie.pdf (*Dernier accès le 20/11/09*).
34. Sécurité Sociale. Programme de qualité et d'efficience « maladie » – PLFSS2010. 2009. http://www.securite-sociale.fr/chiffres/lfss/lfss2010/2010_plfss_pqe/2010_plfss_pqe_maladie_4_7.pdf (*Dernier accès le 10/11/2009*).
35. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J. Antimicrob Chemother* 2006;58:159-67.
36. WHO. Anatomical Therapeutic Chemical classification index with Defined Daily Doses. <http://www.whocc.no/atcddd/> (*Dernier accès le 20/11/2009*).
37. Zahar J, Ghaffari P, Kamga I, Perronne V. [Audit on antibiotic prescriptions in a department of infectious diseases]. *Presse Med* 2003;3:1208-12.

Communications orales

Gallini A, Legal R, Taboulet F. Influence of hospital choices of competitive drugs on the pharmaceutical consumption in the community. Congrès PPRI Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information, Organisation mondiale de la santé OMS, Vienne, Autriche, septembre 2011.

Gallini A, Legal R, Taboulet F. Influence des consommations hospitalières de médicament sur les consommations pharmaceutiques ambulatoires. 33èmes journées des économistes de la santé français, Clermont-Ferrand, France, décembre 2011.

Legal R, Thao-Khamsing W, Juillard-Condât B, Gallini A. Les facteurs de la variabilité du prix du médicament dans les établissements de santé : une approche empirique. 32èmes journées des économistes de la santé français, Lyon, France, décembre 2010.

Diapositives présentées à la Conférence Pharmaceutical Pricing and Reimbursement information

Vienne, Autriche, Septembre 2011

Influence of hospital choices of competitive drugs on the pharmaceutical consumption in the community

Adeline Gallini, Renaud Legal, Florence Taboulet
University of Toulouse, UMR 1027
Epidemiology and analyses in public health



- This study was funded by the French Ministry of Health (Direction de la recherche des études, de l'évaluation et des statistiques DREES, ministères chargés de la santé, des solidarités et des comptes publics)
- Acknowledgments
 - Willy Thao-Khamsing, Denis Raynaud, Frédéric Tallet (DREES)



French context

- Pharmaceutical expenditures in 2009
 - 36 billion euros
 - 75% reimbursed
- European comparisons
 - Highest quantities
 - Highest cost per capita
 - Low prices
 - Distortion of the market in favour of new drugs

3

Two separate compartments

	Ambulatory care setting	Hospital setting
Market	80% Stabilizing	20% Increasing
Drugs available	Any with market authorization (efficacy)	Listed on the formulary (price)
Prices	Fixed (improvement in medical care)	Free determination (competition)
	Decreasing with the age of drug	Increasing with the age of drug
Regulation	Many (i.e. Incentives to generics)	None (apart from exceptions)

4

What we observe in hospitals

- Hospital price of drugs << fixed price in ambulatory care
- Free drugs or almost free drugs for on-patent principles of competitive classes
 - i.e. atorvastatin in 2008 (one 40 mg tablet)
 - Mean price in university hospitals = 0.0003 €
 - Fixed price in the community = 1.41 €
- Supposed firms' strategies
 - To sell really cheap to hospitals
 - In order to get their product selected in the hospital formulary
 - To gain market shares in the community on the long-term
 - Through direct or indirect influences

5

Review of the literature

- Strategies are widely acknowledged
- BUT
- Rare empiric published data to support this knowledge
- Only 1 quantitative study of good quality
 - Pryce et al. BMJ 1996
 - Focus on 1 product: glyceryl trinitrate buccal tablets
 - To investigate differences in its use between counties
 - GPs' prescription belonging to the same hospital influence's area explained 30% of the variability

6

Objective

- To test and quantify the influence of hospital consumption of drugs on the pharmaceutical market in the ambulatory care setting

7

Materials and methods

- Quasi-experimental study, year 2008
- 6 competitive drug classes and 25 university hospitals
- Drug consumptions (DDD/1000 inhabitants-day)
 - For the university hospital
 - National survey about hospital drug consumption (DREES)
 - For 2 geographic areas centred on the hospital
 - Reimbursed quantities from 3 main schemes (around 90% of the population)
- Analysis of the relationship hospital-community
 - Linear regression with instrumental variables (double least square estimation)
 - To take into account the community-hospital influence

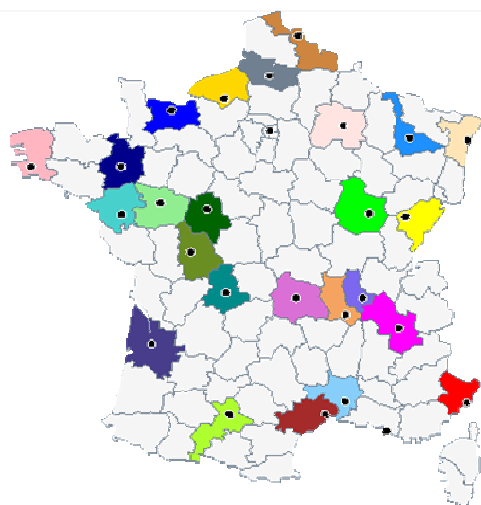
8

Competitive classes

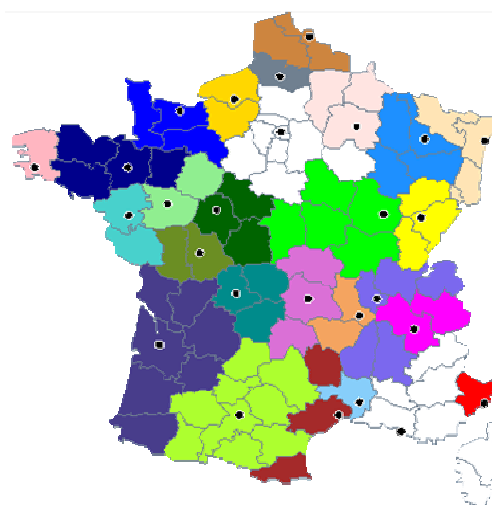
Pharmacological classes	Drug agents	Brands
Proton pump inhibitors (PPI)	5	10
Angiotensin conversion enzyme (ACE) inhibitors	13	27
Angiotensin receptor blockers (ARB)	7	12
Statins (STA)	5	14
Alpha-adrenoreceptor antagonists (AAA)	4	12
Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)	6	12

9

Geographical areas



Départements



Catchment areas

Results – for the 6 classes

- Hospital – outpatient sector effect
 - 13.6 at the département scale ($p < 10^{-4}$)
 - 21.8 at the catchment's area scale ($p < 10^{-4}$)
- An increase of 1 day of treatment in the university hospital was associated with an increase of 22 days of treatment with the same brand in the catchment area
 - For one patient hospitalized ?
 - For various patients, some non-hospitalized (indirect influences) ?
- Mean duration of stay = 7 days

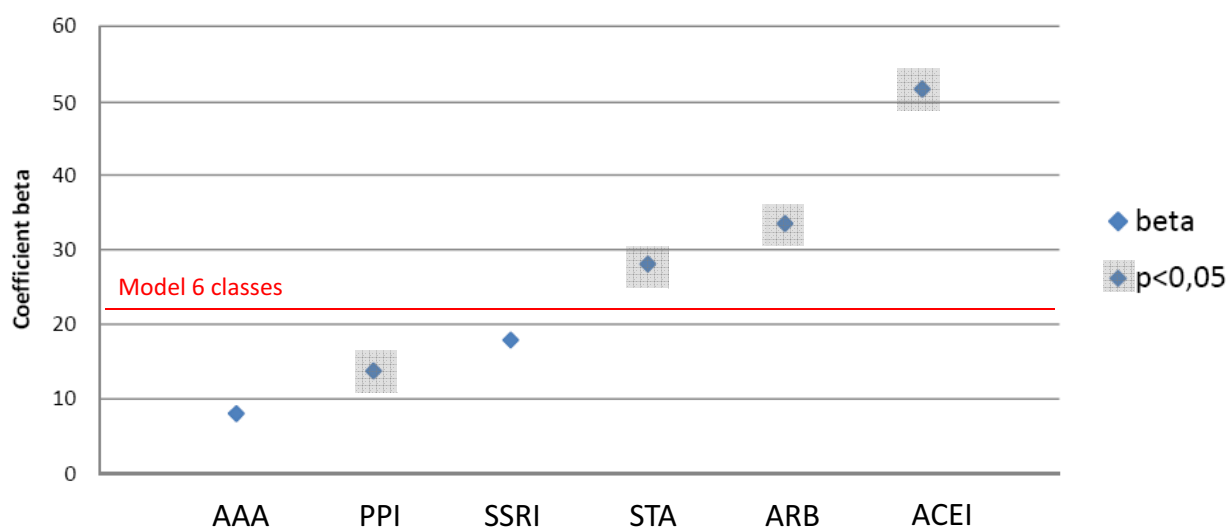


154 days in the community

11

Results – according to classes

- Results for the hospital's catchment area
 - Vary from 10 to 50



12

Discussion - Conclusion

- Main limitations & strength
 - Non exhaustive study , Causality?
 - Influence community-hospital is taken into account
- Influence hospital - outpatient sector is significant for competitive pharmacological classes
 - Effect varies across classes
 - Significant spillovers
 - ACE inhibitors class: additional 7 day-stay in the hospital with one brand is associated with one more year with the same brand in the community
- Extra-cost is to be expected
 - Selection of the most expensive drugs in the hospitals (Gallini et al. BJCP 2011)

Influence des consommations hospitalières de médicaments sur les consommations pharmaceutiques ambulatoires

Adeline Gallini, Renaud Legal, Florence Taboulet

Nature de la communication

Il s'agit d'une communication empirique qui vise à déterminer s'il existe une influence des consommations hospitalières de médicaments sur la consommation pharmaceutique ambulatoire.

Problématique et enjeu

La dépense de médicaments dans les établissements de santé a été évaluée entre 5 et 5,3 milliards d'euros en 2008 et représentait environ 20 % du marché pharmaceutique français [1,2]. Ce chiffre est en forte croissance (+ 8 %) par rapport à 2007, alors que le marché officinal des spécialités remboursables diminuait fortement sur la même période (- 12 %) [1]. Les prescriptions hospitalières pèsent aussi dans le budget ambulatoire lorsqu'elles sont délivrées en ville (prescriptions de consultation, de sortie d'hospitalisation ou réalisées dans les services d'accueil des urgences). Entre 2001 et 2004, cette dépense a augmenté de 37 % [3]. Depuis 2006, l'assurance maladie a attaché une attention croissante à ces prescriptions hospitalières délivrées en ville et quelques mesures d'encadrement ont été prises (accord-cadre relatif au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé en 2006, généralisé dans la loi de financement de la sécurité sociale pour 2010 et dans le décret du 22 avril 2011).

Mais au-delà de cet effet direct des prescriptions hospitalières délivrées en ville sur la dépense ambulatoire, rien n'est connu sur une influence plus globale pouvant s'exercer entre marchés hospitalier et ambulatoire. Pourtant, un certain nombre d'arguments laissent penser qu'une telle influence hôpital-ville existe, notamment pour les médicaments en situation de concurrence.

Différents phénomènes expliquant l'influence des spécialistes hospitaliers sur les prescriptions de leurs confrères généralistes peuvent être envisagés et certains ont été mis en évidence dans la littérature. Tout d'abord, cette influence peut être directe. En effet, les spécialistes hospitaliers initient ou recommandent des médicaments pour les patients reçus en consultation ou hospitalisés dans leurs services ; ces prescriptions seront pour la plupart poursuivies en ville. Ce phénomène apparaît relativement important et est variable selon les classes. L'hospitalisation est aussi associée à des modifications des traitements ambulatoires des patients, qui pourront être prolongées en ambulatoire. Certains de ces changements sont basés sur des considérations cliniques, mais découlent aussi souvent de la difficulté de concilier les traitements chroniques des patients hospitalisés avec le livret thérapeutique de l'établissement¹.

L'influence des pratiques hospitalières sur les prescriptions des généralistes peut aussi s'exercer de manière indirecte, c'est-à-dire en dehors de toute initiation ou modification du traitement d'un patient donné. En effet, d'après des études qualitatives, les médecins généralistes reconnaissent qu'ils s'inspirent pour d'autres de leurs patients des prescriptions des spécialistes réalisées pour des patients présentant des pathologies similaires [5]. Par ailleurs, les médecins hospitaliers informent les médecins généralistes sur les médicaments, notamment les nouveaux médicaments, par le biais de séances de formation médicale continue, de consultations informelles, d'articles, de communications à des congrès médicaux, etc. L'influence de ces « opinion leaders » est attestée dans les études qualitatives et a été mise à profit dans quelques études évaluant leur potentiel pour modifier les

¹ Liste limitative de médicaments disponibles au sein de chaque établissement. Cette liste, établie par chaque Commission Médicale d'Établissement, est le résultat de la recherche du meilleur compromis entre efficacité, sécurité et coût du traitement. Pour les classes concurrentielles, habituellement un seul ou un petit nombre de médicaments sont sélectionnés parmi l'ensemble des spécialités agréées à l'usage des collectivités disponibles sur le marché. Ces médicaments choisis correspondaient pour chaque établissement aux offres économiquement les plus avantageuses, puisque le prix des médicaments est libre à l'hôpital.

pratiques des médecins généralistes. De plus, le recrutement de « key opinion leaders » représente une facette importante de la stratégie marketing des laboratoires pharmaceutiques. Cette pratique vise à associer le plus tôt possible dans le développement d'un médicament des experts reconnus qui pourront éventuellement promouvoir leur produit. Enfin, l'hôpital, et notamment le centre hospitalier-universitaire (CHU), est le lieu de formation des jeunes médecins. Les habitudes de prescription prises dans ces services hospitaliers se poursuivront sans doute dans leur exercice futur de médecin généraliste.

En dehors de toute étude sur le sujet à ce jour, le principal indice qu'un phénomène de diffusion existe bel et bien réside dans l'existence du phénomène des médicaments « quasi-gratuits » qui est rendu possible par la liberté des prix du médicament à l'hôpital². En effet, depuis des années, afin d'obtenir le référencement hospitalier, certaines firmes pharmaceutiques réalisent de gros efforts financiers puisque les prix des médicaments proposés à l'hôpital sont généralement très inférieurs à ceux fixés en ville, voire gratuits, pour certaines classes pharmacologiques très concurrentielles. Considérant l'industrie pharmaceutique comme un acteur économique rationnel, ces concessions ne peuvent se faire que dans l'espoir d'un retour sur les ventes de ces mêmes médicaments en ville³. Les industriels visent en cas de référencement hospitalier une modification des parts de marché ambulatoires des classes pharmacologiques où il existe des produits équivalents en faveur de leur produit. *A contrario*, une telle stratégie n'a que peu de sens pour les médicaments en situation de monopole où l'on ne peut augmenter indéfiniment le niveau de consommation d'un produit en ville car celui-ci dépend essentiellement de la prévalence de la maladie traitée et de l'intérêt du médicament dans cette pathologie⁴ ; par opposition aux classes concurrentielles, où l'objectif est de gagner des parts de marché.

Cette stratégie de diffusion de l'hôpital vers la ville est largement reconnue par les experts du domaine. Par exemple, un spécialiste écrivait récemment : « *A noter que les « gratuits » à l'hôpital, souvent des traitements à prendre au long cours, représentent un surcoût considérable pour la ville, puisque cet échantillonnage profite uniquement aux laboratoires qui le pratiquent* » [4]. Ce constat est aussi établi dans le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales sur l'information des médecins généralistes sur le médicament de 2007. « *Les médecins de ville hésitent à modifier les prescriptions initialisées à l'hôpital. La prescription hospitalière a donc un impact beaucoup plus important que son seul montant. Selon IMS, jusqu'à la moitié des prescriptions des généralistes peut être déterminée par la prescription hospitalière. La promotion de l'industrie pharmaceutique trouve donc dans l'hôpital un outil de démultiplication de son action* » [6]. Cependant, aucune étude quantitative, scientifique n'a encore été publiée en France permettant d'étayer cette hypothèse.

Notre communication a pour objectif d'éclaircir l'existence d'un mécanisme de diffusion de l'hôpital vers la ville, et d'en quantifier l'importance. Elle permettra aussi de s'interroger sur la pertinence de la régulation pharmaceutique actuelle qui cloisonne habituellement les secteurs hospitaliers et ambulatoires, à l'exception des quelques mesures spécifiques aux prescriptions hospitalières précédemment citées.

Originalité de la communication

Si l'influence des prescriptions hospitalières (poursuivies par le médecin traitant), des modifications de traitement lors d'une hospitalisation ou le poids des collègues hospitaliers sur les comportements de prescription des généralistes sont bien documentés à l'étranger, rares sont les études publiées s'intéressant aux conséquences à l'échelle macroscopique des choix hospitaliers de médicaments sur la consommation pharmaceutique ambulatoire [7-9].

² Le prix des médicaments à l'hôpital est libre depuis 1987 et contrairement au secteur ambulatoire où les prix des médicaments remboursables est fixé par arrêté ministériel. Toutefois, le Comité économique des produits de santé fixe un tarif de responsabilité pour le remboursement des médicaments onéreux pris en charge en sus des tarifs des groupes de séjours (GHS) de la tarification à l'activité (T2A). En pratique, ces médicaments peuvent toujours être achetés à un prix différent du tarif de responsabilité, même si les fournisseurs ont tendance à s'aligner sur ce tarif.

³ Cet espoir a certainement dû être confirmé par des données quantitatives. Cependant, nous n'avons aucun accès aux études des firmes ou réalisées pour les firmes pharmaceutiques.

⁴ Toutefois, la promotion auprès des médecins peut viser à améliorer la perception de l'intérêt du médicament et une nouvelle stratégie marketing de disease mongering (façonnage de maladies) est apparue récemment. Elle consiste à médicaliser les problèmes de santé jusqu'alors anodins ou à élargir les critères de définition des maladies en vue de créer ou d'élargir des marchés.

En France, seule une thèse de pharmacie, qui n'a pas fait l'objet de publication scientifique, s'est intéressée au problème [10]. Elle retrouvait de manière contemporaine aux changements de médicaments sélectionnés par le CHU de Bordeaux pour deux classes pharmacologiques des tendances similaires dans le département de la Gironde. Ce travail était essentiellement descriptif et ne faisait appel à aucune analyse statistique.

A ce jour, il n'existe donc en France, aucune donnée publiée, qui intégrerait à l'échelle macroscopique les différents phénomènes d'influence existant entre l'hôpital et la ville et qui étudierait leur solde. Notre étude vise à tester, et le cas échéant à quantifier, l'influence des consommations de médicaments dans les CHU sur les marchés pharmaceutiques ambulatoires pour neuf classes pharmacologiques concurrentielles.

De plus, cette communication présente une originalité méthodologique car elle s'appuie sur le rapprochement inédit de deux bases de données relatives au médicament : d'une part, le recueil sur le médicament dans les établissements de santé de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES, ministères chargés de la santé, des solidarités et des comptes publics) et d'autre part le Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM).

Démarche méthodologique

Notre étude se restreint à l'influence des centres hospitaliers universitaires sur les consommations de ville en 2008 de neuf classes pharmacologiques. Ces classes ont été sélectionnées en raison du fort niveau de concurrence qu'elles présentaient (entre principes actifs au sein de la classe pharmacologique, mais aussi entre marques pour un même principe actif). Ces classes peuvent par ailleurs être séparées en deux groupes en fonction de l'importance relative de leurs marchés hospitaliers et ambulatoires. Ainsi nous avons étudié les consommations de :

- 3 classes à visée essentiellement hospitalière : les antagonistes 5-HT₃ ou sétrons, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et les érythropoïétines ;
- 6 classes à visée essentiellement ambulatoire : les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes de l'angiotensine II ou sartans (ARA2), les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines), les alpha-bloquants à visée prostatique, et les antidépresseurs inhibiteurs *sélectifs* de la recapture de la sérotonine.

Données

Les consommations ont été recueillies pour l'année 2008, à l'échelle de la marque i de médicament et ont été converties en doses définies journalières⁵ (DDJ) et standardisées pour 1000 habitants-jour de la zone géographique (source Insee 2008).

Les consommations hospitalières des CHU, T_{ih} , ont été extraites du recueil de la DREES sur le médicament dans les établissements de santé. Les consommations ambulatoires, T_{ij} , ont été recueillies à partir du SNIIRAM pour deux zones géographiques centrées sur le CHU : le département dans lequel est implanté le CHU et le bassin de santé qui reflète sa zone d'attractivité (en fonction de la destination favorite d'hospitalisation des habitants des départements alentours).

Modélisation économétrique

En supposant une dépendance linéaire entre consommations hospitalières et ambulatoires, tester l'hypothèse d'une diffusion hôpital-ville revient à tester la significativité du coefficient β par rapport à 0 dans le modèle ci-dessous :

$$\text{Equation (1) : } T_{ij} = \alpha_i \cdot X_i + \alpha_j \cdot X_j + \beta \cdot T_{ih} + u_{ij}$$

⁵ La dose définie journalière est attribuée à chaque principe actif par l'Organisation mondiale de la santé (www.whooc.no/atc_ddd_index/). Il s'agit de la dose journalière de principe actif utilisée dans son indication principale chez l'adulte. L'utilisation de cette unité permet notamment de s'affranchir des différences de dosage existant entre les différentes molécules d'une classe pharmacologique.

Avec X_i des caractéristiques observables du médicament i (indicatrices de classes pharmacologiques, existence de médicaments génériques) et X_j des variables observables de la zone géographique j (caractéristiques de la morbidité dans la zone géographique approchée par la part d'habitants en affection de longue durée ALD, la part d'habitants relevant de la couverture médicale universelle CMU, le poids du CHU dans l'activité hospitalière de la zone, la typologie du CHU par rapport à son environnement concurrentiel).

S'il est possible que T_{ih} influence T_{ij} , il se peut aussi que la relation inverse existe : les habitudes de prescription en ville peuvent aussi influencer les prescriptions dans les CHU. Auquel cas, la variable T_{ih} dans le modèle (1) ci-dessus est endogène et l'estimation $\hat{\beta}$ par la méthode des moindres carrés ordinaires du coefficient associé β est biaisée. Afin d'obtenir une estimation non biaisée de β , c'est-à-dire de mesurer uniquement le phénomène de diffusion de l'hôpital vers la ville et non aussi le phénomène inverse, nous avons eu recours à une estimation par la méthode des variables instrumentales. Dans une première étape, nous avons estimé la quantité T_{ih} à l'aide des variables explicatives X_j et X_j et des instruments Z_{ih} (Equation 2). Nous avons ici eu recours à un modèle multiplicatif.

$$\text{Equation (2) : } \log(T_{ih}) = \gamma \cdot X_i + \delta \cdot X_j + \theta \cdot \log(Z_{ih}) + \vartheta_{ij}$$

Dans une deuxième étape, l'estimation $\widehat{T_{ih}}$ tirée de ce modèle (2) remplace ensuite la valeur réelle T_{ih} dans le modèle (1) ci-dessus qui s'écrit finalement (Equation 3) :

$$\text{Equation (3) : } T_{ij} = \alpha_i \cdot X_i + \alpha_j \cdot X_j + \beta \cdot \widehat{T_{ih}} + u_{ij}$$

La littérature ne pouvant nous éclairer sur des variables instrumentales potentielles Z_{ih} , nous avons alors raisonné par rapport à notre connaissance du problème et aux données disponibles. Parmi, les informations à notre disposition, deux variables apparaissaient comme corrélées avec les quantités achetées à l'hôpital sans lien avec les quantités consommées en ville (hormis, via l'effet des quantités achetées à l'hôpital). Il s'agissait de la sélectivité du CHU et du prix du médicament relativement aux autres prix des médicaments de la classe obtenus par le CHU. Les variables instrumentales retenues consistaient donc en deux variables :

- La sélectivité du CHU, s_{ih} , calculée comme le pourcentage de marques i sélectionnées dans la classe pharmacologique par le CHU h ,
- Un indice de prix, p_{ih} , égal au rapport du prix de la marque i dans le CHU h sur la moyenne des prix des autres marques de la classe pharmacologique concernée dans le CHU h .

Ces deux variables remplissaient les conditions portant sur les variables instrumentales. C'est-à-dire, qu'il s'agissait de bons prédicteurs de T_{ih} (l'association était forte et statistiquement significative ; les quantités achetées au CHU augmentant d'autant plus que les établissements sont sélectifs et que le médicament est peu cher par rapport aux équivalents) et qu'ils n'étaient associés à T_{ij} que par leur effet sur T_{ih} (test de Sargan).

Nous avons estimé des modèles distincts en fonction d'hypothèses différentes sur la nature de l'effet hôpital-ville. Tout d'abord, un modèle simple où l'effet hôpital-ville est uniforme (correspondant à l'équation 3 présentée ici). Puis, nous avons fait varier l'effet hôpital-ville (soit le coefficient β de nos équations) en fonction des caractéristiques du médicament i puis des caractéristiques du médicament i et du CHU j .

Nous avons réalisé des estimations séparées pour les quantités mesurées à l'échelle du département et du bassin de santé ; ainsi que pour les classes à vocation essentiellement hospitalière et à vocation essentiellement ambulatoire.

Résultats

L'estimation par les moindres carrés ordinaires de l'équation (1) retrouve des effets hôpital-ville très significatifs de l'ordre de 16 au niveau du département et de 25 pour le bassin. Après prise en compte de l'effet simultané liant les consommations ambulatoires et hospitalières par la méthode des variables instrumentales, l'effet est atténué mais toujours très significatif : 13,6 pour le département ($p < 10^{-4}$) et 21,8 pour le bassin ($p < 10^{-4}$). Ainsi, par exemple, une augmentation d'une journée de traitement au CHU est associée globalement à une augmentation d'environ 14 journées dans le département de ce même établissement. Il ne nous est pas possible de distinguer si cette augmentation concerne le même patient ou des patients différents (dans le cas d'une influence directe et/ou indirecte).

En s'intéressant de manière séparée aux différentes classes, nous voyons que cet effet moyen de l'ordre de 14 ou 22 est en réalité médié principalement par les classes à vocation essentiellement ambulatoire. En effet, comme attendu, les effets hôpital-ville des classes à vocation hospitalière sont très proches de 0 (mais significatif pour la classe des HBPM), puisque l'essentiel de leur marché se situe au sein des établissements. En ce qui concerne, les classes à vocation ambulatoire, les estimations des coefficients β variaient fortement en fonction des classes allant de 1,6 pour la classe des alpha-bloquants à 39,2 pour les IEC à l'échelle du département, et de 8,0 à 51,8 à l'échelle du bassin. Ces estimations étaient significatives pour trois des six classes (IEC, ARA2 et statines) et à la limite de la significativité pour les IPP ($p = 0,051$ à l'échelle du bassin). L'effet de levier était maximal pour ces quatre classes correspondant aux médicaments en situation de concurrence extrême et prescrits de façon massive en ambulatoire et au long cours (dans le traitement de l'hypertension artérielle ou de l'hypercholestérolémie notamment). Compte tenu d'une tendance des hôpitaux à sélectionner dans les classes pharmacologiques les molécules les plus onéreuses en ville (qui sont aussi souvent les moins chères à l'hôpital), un surcoût, par rapport à l'option la plus avantageuse, est à attendre en ambulatoire pour l'assurance maladie.

Ce travail sera poursuivi par l'analyse de l'effet des caractéristiques du CHU sur l'influence hôpital-ville.

Références

1. Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé. Les ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France: Chiffres clés 2008 2009. Consultable à : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/4f3d4a5ef9ebec8bf8feb4bff44ffdb2.pdf [dernier accès 29/03/2011]
2. Thao-Khamsing W, Juillard-Condât B. Les dépenses de médicaments remboursables en ville en 2008. Etudes et résultats. 2010;(7).
3. CNAMTS. Maîtrise des dépenses de santé à l'hôpital : l'Assurance Maladie et les établissements s'engagent. Point d'information mensuel. 18 janvier 2006.
4. Pesty F. Analyse: l'hôpital, malade de ses médicaments? Gestions hospitalières. 2010;(496):323-330.
5. Robertson J, Treloar CJ, Sprogis A, Henry DA. The influence of specialists on prescribing by GPs. A qualitative study. Aust Fam Physician. 2003;32(7):573-576.
6. Inspection générale des affaires sociales. L'information des médecins généralistes sur le médicament 2007. Consultable à : <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/074000703/0000.pdf> [dernier accès 29/03/2011]
7. Pryce AJ, Heatlie HF, Chapman SR. Buccaling under the pressure: influence of secondary care establishments on the prescribing of glyceryl trinitrate buccal tablets in primary care. BMJ. 1996;313(7072):1621-1624.
8. Jonsson L, Lundborg CS. Exploring unexplained twofold differences in sales of cardiovascular drugs between two neighbouring Swedish municipalities. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005;14(5):349-355.
9. Schröder-Bernhardi D, Dietlein G. Lipid-lowering therapy: do hospitals influence the prescribing behavior of general practitioners? Int J Clin Pharmacol Ther. 2002;40(7):317-321.
10. Andlauer E. Impact des choix hospitaliers de médicaments sur les ventes officinales: état des lieux en Aquitaine et analyse pharmaco-économique. Thèse pharmacie 2006, Université Bordeaux 2.

Proposition de communication acceptée aux
32èmes Journées des Economistes de la Santé Français
Lyon, Décembre 2010

Les facteurs de variabilité du prix du médicament dans les établissements de santé : une approche empirique

Nature de la communication

Il s'agit d'une communication empirique qui vise à identifier de manière inédite les facteurs de variabilité du prix des médicaments dans les établissements de santé à partir d'une source de données originale, ces facteurs étant recherchés à la fois du côté des caractéristiques des médicaments, mais aussi du côté des caractéristiques des établissements.

Problématique et enjeu

En 2008, les ventes de médicaments dans les établissements de santé représentent un montant de 5 milliards d'euros soit 20 % de la dépense de médicament en France [1]. La dépense pharmaceutique hospitalière se caractérise par un taux de croissance beaucoup plus élevé que la dépense de ville : sur la période 1998-2008, son taux de croissance annuel moyen est de 8,6 % contre 5,4 % pour la ville [2]. La maîtrise des dépenses de médicaments des établissements représente donc un des enjeux importants de la maîtrise (?) des dépenses de santé. Or la dépense de médicaments dans un établissement dépend en réalité de trois paramètres : de son périmètre (nombre et nature des médicaments disponibles), des quantités achetées et des prix unitaires d'achat. Si chacun de ces paramètres fait l'objet de mécanismes de régulation spécifiques, notre étude se limite au rôle prépondérant du prix.

Depuis 1987, le prix des médicaments est libre à l'hôpital : il appartient donc à chacun des établissements de santé de négocier au mieux avec ses fournisseurs les prix d'achat des médicaments. Il convient de remarquer toutefois que depuis 2004, des tarifs de remboursement (fixés au niveau national par le comité économique des produits de santé) existent à l'hôpital pour deux catégories de médicaments : les médicaments pouvant être délivrés aux patients ambulatoires¹ (rétrocession) et les molécules onéreuses prises en charge en sus des tarifs des groupes homogènes de séjour (GHS)². Toutefois, ce système de prix de référence maintient une incitation pour les établissements à négocier le meilleur prix, dans la mesure où un intéressement de l'établissement est prévu en cas de prix d'achat inférieur au tarif national.

Le prix d'achat dépendant des capacités d'organisation et de négociation des établissements, une forte variabilité inter établissements doit exister.

Deux enquêtes ponctuelles ont permis de donner un aperçu de la distribution du prix des médicaments à l'hôpital. Ces enquêtes portaient sur un petit nombre d'établissements (respectivement 15 et 50) et sur un échantillon de médicaments (respectivement 7 médicaments et 8 classes pharmacologiques) La mission nationale d'expertise et d'audit hospitaliers a publié en 2003 un rapport dans le cadre de sa mission d'optimisation des

¹ Art. L.162-16-5 du code de la sécurité sociale

² Art. L.162-16-6 du code de la sécurité sociale

achats hospitaliers [3]. L'étude met en évidence une disparité importante dans les prix des médicaments, sans toutefois identifier de facteur explicatif. Les juridictions financières ont par ailleurs procédé à des comparaisons entre hôpitaux publics, mais aussi entre ces derniers et le secteur privé. Les écarts de prix mis en évidence sont là encore substantiels, couramment de un à trois [4]. Cette variabilité peut alors être vue comme autant de poches d'efficience à mobiliser.

Originalité de la communication

Cette communication se propose de réaliser une première analyse de la variabilité du prix des médicaments dans les établissements de santé dans une perspective exhaustive (sur l'intégralité du périmètre des médicaments disponibles et pour l'ensemble des établissements) et d'étudier certains de ses facteurs explicatifs en utilisant le recueil de la Direction de la recherche des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES, ministères chargés de la santé, des affaires sociales et des comptes publics) sur le médicament dans les établissements de santé.

Le prix n'est que très imparfaitement approché dans les bases de données classiquement utilisées pour étudier le marché du médicament à l'hôpital. En effet, dans ces bases, les dépenses sont valorisées en utilisant le prix tarif des fournisseurs, et non le prix d'achat réel des établissements ; ce qui rend impossible toute étude de la variabilité des prix. A notre connaissance, le recueil DREES est donc à ce jour la seule base de données à contenir cette information. Aussi, une étude d'une telle ampleur sur la variabilité du prix du médicament dans les établissements de santé est inédite en France.

Démarche méthodologique : source et outils

L'étude de variabilité des prix dans les établissements de santé reposera sur l'exploitation d'une base de données originale construite à partir de trois sources : la base de données du recueil de la DREES sur le médicament dans les établissements de santé , les données de la Statistique Annuelle des Établissements (SAE) (pour obtenir davantage d'information sur les établissements) et certaines informations de la base Thériaque (pour compléter les informations sur les médicaments).

Le recueil DREES sur le médicament dans les établissements de santé

La DREES organise chaque année depuis 2004 un recueil facultatif sur les médicaments achetés, délivrés aux unités de soins ou vendus au public dans les établissements de santé [5-8]. Depuis sa mise en place, le champ des établissements concernés par le recueil n'a cessé de s'étendre. En 2008, 1220 établissements publics ou privés, ayant une activité principale de médecine, chirurgie, obstétrique (MCO), psychiatrie ou de soins de suite et de réadaptation (SSR), ont répondu soit un taux de réponse de 70 % en terme d'activité. Ces établissements fournissent pour chaque médicament acheté en 2008, disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte, le prix moyen pondéré (PMP) toutes taxes

comprises³, les quantités achetées, les quantités rétrocédées et les quantités délivrées aux unités de soins⁴ exprimées en unités communes de dispensation (UCD).

La Statistique Annuelle des Établissements (DREES) :

La SAE est une enquête administrative exhaustive et obligatoire auprès des établissements de santé publics et privés installés en France. Le questionnaire recueille pour chaque établissement de santé des données sur : ses structures (maternités, urgences etc.), ses capacités (taux d'occupation des lits d'hôpitaux etc.), ses équipements (scanners, IRM etc.), son personnel, son activité (nombre de journées d'hospitalisation etc.). Les données de la SAE seront appariées aux données du recueil médicament afin d'étudier des caractéristiques de l'établissement de santé (taille, activité, nature de l'activité etc.).

Thériaque (Centre national hospitalier d'information sur le médicament) :

Thériaque est une banque de données sur l'ensemble des médicaments disponibles en France destinée aux professionnels de santé. Les caractéristiques technico-réglementaires des médicaments utilisées pour l'analyse seront extraites de la version 2008 de cette base. Notamment, trois catégories de médicaments seront définies car nous apparaissant comme susceptibles de jouer un rôle primordial dans la variabilité des prix :

- les médicaments rétrocédables ou sur la liste en sus des tarifs des GHS pour lesquels un tarif de remboursement existe,
- les médicaments aussi disponibles en ville pour lesquels aucun tarif de remboursement n'existe à l'hôpital, cependant leur prix hospitalier peut être comparé au prix administré en ville,
- les médicaments réservés à l'usage hospitalier pour lesquels aucun tarif de remboursement n'existe et qui ne dispose d'aucun prix de comparaison. Sont aussi inclus dans cette catégorie les médicaments des autres catégories pour lesquels aucun tarif de remboursement n'est fixé ou aucun prix en ville n'est connu (i.e. médicaments non remboursables).

En matière de modélisation, compte tenu de la nature emboîtée des données, nous recourrons à une analyse multi-niveaux. Plus précisément, nous considérerons un modèle à 3 niveaux et supposerons que le prix d'achat P_{ijk} du médicament i (repéré par son code UCD)⁵ appartenant à la classe pharmacologique j et délivré par l'établissement k , suit la relation suivante :

$$P_{ijk} = B_i' \cdot \beta + D_j' \cdot \delta + G_k' \cdot \gamma + \tilde{u}_j + \tilde{u}_k + e_{ijk}$$

B_i' , D_j' , G_k' désignant des vecteurs de variables explicatives respectivement du médicament i (médicament rétrocédable ou sur la liste en sus, réservé à l'usage hospitalier ou aussi disponible en ville, générique ou non, durée de commercialisation, valeur totale de ses ventes à l'hôpital, volume total de ses ventes à l'hôpital, valeur de

³ Le PMP est par définition le prix moyen d'achat du médicament sur l'année étudiée, pondéré par les quantités achetées durant cette même année.

⁴ Il s'agit des quantités délivrées aux unités fonctionnelles (UF) correspondant au secteur {MCO + Psychiatrie + SSR}, quel que soit le type d'activité (hospitalisation conventionnelle, hôpital de jour, de nuit et de semaine, consultations).

⁵ Un médicament i est défini par son nom de marque, son dosage et sa présentation.

son prix ville⁶, amélioration du service médical rendu, nombre d'indications...), de la classe j (nombre de molécules, nombre de spécialités, existence de génériques dans la classe...) et de l'établissement k . (taille de l'établissement, statut de l'établissement, autres caractéristiques de son activité, localisation géographique...). Le modèle comportera une spécification fine du terme d'erreur décomposée en trois termes : un effet aléatoire « classe pharmacologique » \tilde{u}_j captant l'hétérogénéité inter classes non prise en compte par les variables du vecteur D'_j , un effet aléatoire « établissement » \tilde{u}_k captant l'hétérogénéité inter établissements non prise en compte par les variables du vecteur G'_k et un terme résiduel e_{ijk} . Enfin, l'objet de cette étude étant la mesure de la variabilité du prix des médicaments dans les établissements de santé, il s'agit certes d'identifier les facteurs concourant à cette variabilité et leur influence respective, mais aussi de caractériser finement l'hétérogénéité inobservée, qui transite notamment par \tilde{u}_j et \tilde{u}_k . C'est pourquoi, nous modéliserons finement la variance des effets aléatoires en acceptant l'idée qu'ils soient hétéroscédastiques. Pour cela, nous supposons que : $\tilde{u}_j \rightarrow N(0, \sigma_j^2(D'_j) = D'_j \cdot \eta + e)$ et $\tilde{u}_k \rightarrow N(0, \sigma_k^2(G'_k) = G'_k \cdot \mu + \nu)$.

Premiers résultats

La répartition de la dépense hospitalière pour les établissements ayant répondu au recueil de la DREES en 2008 est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Répartition de la dépense hospitalière en fonction des catégories de médicaments

Catégorie de médicament	Nombre de médicaments référencés	Volume de médicaments achetés (millions d'UCD)	PMP médian TTC (€)	Dépense (millions €)	Part dans la dépense totale (%)
Rétrocédable ou hors-GHS	659	66	5,62	2 635	65,8
Aussi disponible en ville	5497	1 518	0,06	598	14,9
Réservé à l'usage hospitalier*	3427	511	0,26	771	19,3

* Ou non remboursable en ville

L'achat des médicaments rétrocedables ou hors-GHS représente l'essentiel de la dépense hospitalière (66 %), mais ne contribue que pour 3 % des unités achetées en volume. Les deux autres catégories de médicaments pèsent beaucoup plus faiblement dans le poids de la dépense hospitalière. C'est dans la catégorie des médicaments aussi disponibles en ville (72% des médicaments en volume) que l'on retrouve la plus grande hétérogénéité dans le périmètre des médicaments achetés par les établissements.

Afin de donner un premier aperçu de la variabilité des prix des médicaments dans les établissements, nous présentons la distribution des prix des médicaments à l'origine des 3 plus grosses dépenses au niveau national pour chacune des trois catégories de médicament (Tableau 2).

6 Source : Base AMELI BDM_it

Tableau 2 : Distribution des prix moyens pondérés en 2008 pour les médicaments à l'origine des plus grosses dépenses pour chaque catégorie de médicament

Catégorie de médicament	Ensemble des établissements			PMP médians (€) selon le type d'établissements				
	PMP médian (€)	Ecart-type (€)	Coefficient de variation	CHU	CLCC	Autres publics	Privés à but non lucratif	Privés à but lucratif
Rétrocédable ou hors-GHS								
Avastin 500 mg	1307,85	2326,90	1,80	1307,85	1307,85	1307,85	1307,85	1307,85
Remicade 100mg	572,78	712,81	1,25	572,78	572,78	572,78	572,78	572,78
Mabthera 500mg/50ml	1439,61	1208,05	0,84	1438,72	1439,61	1439,61	1439,61	1439,61
Aussi disponible en ville								
Bicalutamide 50mg	4,16	91,77	22,07	0,00	NR	4,16	NR	0,82
Ceftazidime 1g inj	2,04	80,12	38,90	1,89	2,98	2,04	2,25	2,19
Terbinafine 250mg	1,17	22,44	19,22	0,29	NR	1,17	0,33	0,73
Réservé à l'usage hospitalier*								
Voluven 500ml	12,33	230,82	18,85	10,37	10,01	12,33	9,79	9,36
Sorbitol Delalande 5g	1,05	32,15	31,72	0,05	0,06	1,05	0,06	0,07
Atracurium 25mg/2,5ml	1,43	13,22	9,25	1,12	1,00	1,43	1,00	1,28

* Ou non remboursable en ville. PMP : prix moyen pondéré, CHU : centres hospitaliers universitaires, CLCC : centres de lutte contre le cancer, GHS : groupes homogènes de séjour, NR : aucun prix renseigné.

En s'intéressant aux coefficients de variation (CV) des prix (i.e. le rapport entre l'écart-type et la moyenne des prix) sur ce très petit échantillon de produits, on remarque une grande stabilité pour les médicaments rétrocedables ou hors-GHS (CV voisins de 1), les prix recueillis correspondant généralement aux tarifs de remboursement fixés. En revanche, les prix varient de façon plus conséquente pour les autres catégories de produits. En distinguant selon les différents types d'établissements, on remarque encore une variation substantielle dans les prix médians. Sur les quelques produits étudiés, la médiane de prix la plus faible n'est pas systématiquement retrouvée pour le même type d'établissements.

Ces résultats, très préliminaires, seront complétés par l'analyse multi-niveaux qui nous permettra notamment d'étudier l'effet sur le niveau de prix de la catégorie de médicaments ou du type d'établissements pour l'ensemble des médicaments.

Bibliographie

- [1] Thao Khamsing W., Julliard-Condât B. « Les dépenses de médicaments remboursables en ville en 2008 », Etudes et Résultats, n°728-juin 2010, DREES
- [2] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. « Les ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France : Chiffres clés 2008 » Novembre 2009
- [3] AT. Kearney pour la Mission nationale d'expertise et d'audit hospitaliers. « Optimisation des achats hospitaliers » Novembre 2003. Ce rapport est disponible à l'adresse suivante : <http://www.meah.sante.gouv.fr/meah/index.php?id=307>
- [4] Cour des Comptes, Rapport sur le financement de la Sécurité Sociale 2007
- [5] Clerc ME, Haury B., Vernois J. « Les médicaments dans les établissements de santé : premiers résultats de l'enquête menée auprès des CHU et des CLCC en 2004 », Etudes et Résultats, n°521-septembre 2006, DREES.
- [6] Clerc ME, Haury B. « Les médicaments dans les établissements de santé en 2005 », Etudes et Résultats, n°563-mars 2007, DREES.
- [7] Clerc ME, Haury B., Rieu C. « Les médicaments hors tarification à l'activité dans les établissements de santé », Etudes et Résultats, n°653-août 2008, DREES.
- [8] Clerc ME, Haury B., Stamenkovic S. « Les consommations d'antibiotiques dans les centres hospitaliers universitaires en 2005 », Dossiers Solidarité et Santé, n°7- 2008, DREES.

Communications affichées

Gallini A, Taboulet F. Drug Selection in French University Hospitals: Analysis of Formularies for Nine Competitive Pharmacological Classes. 4^{ème} congrès de Pharmacologie, Physiologie et de Thérapeutique (P2T), Grenoble, Mars 2011. *Fundam Clin Pharmacol.* 2011 ;25(S1) :p. 81.

Gallini A, Juillard-Condât B, Saux M-C, Taboulet F. Drug Selection in French University Hospitals: Analysis of Formularies for Nine Competitive Pharmacological Classe. 27th International Conference on Phramacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, Chicago, IL, USA, Août 2011. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 ;20 :S36.

Gallini A, Legal R, Taboulet F. Influence of hospital choices of drus on the pharmaceutical consumption in the community. 16th International Conference on Pharmacoeconomics and Outcome Research, Baltimore, MA, USA, Mai 2011. *Value in Health* 2011 ;14 :A27.

Gallini A, Legal R, Taboulet F. Does Hospital Consumption of Drugs Influence Pharmaceutical Use in the Community? 27th International Conference on Phramacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, Chicago, IL, USA, Août 2011. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 ;20 :S95

Gallini A, Legal R, Thao-Khamsing W, Taboulet T, Raynaud D. Determinants of purchased quantities of drugs in French University Hospitals for seven competitive pharmacological classes. 4^{ème} congrès de Pharmacologie, Physiologie et de Thérapeutique (P2T), Grenoble, Mars 2011. *Fundam Clin Pharmacol.* 2011 ;25(S1) :p. 82

day, with meal and acid beverage), may be explained by co-administration of Protons Pump Inhibitors and by the population considered. PZC treatment was stopped for 51% of patients, mainly for mucositis (59%). This confirmed the difficulty for patients after inductive therapy to take PZC per os. Fifteen percent of patients experienced aspergillosis (four probable and one possible) which is a high proportion compared to the literature. Further studies are needed to confirm the relationship between C_{min} level and aspergillosis occurrence during antifungal prophylaxis.

403

Drug selection in French University Hospitals: analysis of formularies for nine pharmacological classes: selectivity and level of agreement

A Gallini, F Taboulet UMR INSERM 1027, Université de Toulouse, Toulouse, France

Introduction: Hospital drug formularies have been instituted in order to improve rational drug use, and consequently to yield savings. No studies have so far focused on the variation in drug formularies of university hospitals (UH) in France.

Methods: Transversal survey. Pharmacists responsible for purchase process were asked to send the list of selected drugs by their hospital as of January 2009 for proton pump inhibitors (PPI), serotonin antagonists (setrons), low molecular weight heparins (LMWH), erythropoietins (EPO), angiotensin conversion enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin II receptors antagonists (ARA), statins, alpha-adrenoreceptor antagonists (AAA) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). They were also asked to send the list of selection criteria used to sort tenders. Level of agreement between UH was assessed with modified kappa coefficients for multi-raters.

Results: Twenty-one out of the 29 French UH had sent their list of drugs. On average, hospitals chose to use 50% of the molecules available in the nine classes (extremes: 34–63%). The number of molecules varied from 18 to 35 between hospitals. Larger variations were seen in the selection of drug products which varied between hospitals from 38 to 112 (i.e. 195%).

Selection criteria were sent by only 12 hospitals. All but one used a system of scoring/weighting to sort the tenders (vs. hierarchy system). The technical component (i.e. individual packaging, divisibility, quality of labelling, stability, easiness of storage...) was the most important in all hospitals. The weight of the economic component varied between 20% and 40% in the tender's grade.

Regarding the nature of chosen drug entities, level of agreement varied with molecules. Selection was unanimous for ondansetron, perindopril, ramipril, atorvastatin, and paroxetine. Overall, the level of agreement was good for setrons, moderate for ARA, AAA, ACEI and PPI, fair for EPO, LMWH and statins and poor for SSRI. For the six classes with available generic drugs, the percentage of selection of generics varied between 0% and 35% between hospitals. This rate was null for all hospitals for PPI and AAA.

Discussion: Large variations were seen in the number and the nature of drugs selected by UH in 2009. Variability was noticed even in case of national purchase processes (setrons, PPI, EPO). Selectivity can be seen as an accomplished rationalization process achieved by drug and therapeutics committees. Our survey indicates that selectivity depends both on the pharmacological class and the hospital selection behaviour.

404

About an overdose: interest of o,p'-DDA and o,p'-DDE determination for the therapeutic drug monitoring of mitotane in adrenocortical carcinoma therapy

O Mathieu, A Wojtusciszyn, I Raingeard, D Hillaire-Buys CHRU de Montpellier, Département de Pharmacologie Médicale et Toxicologie, Montpellier, France

Introduction: Mitotane (DDD) is an adrenolytic drug used as adjuvant therapy after surgical resection of adrenocortical carcinoma. It leads to two main metabolites: o,p'-DDE (DDE) a known endocrine disruptor, and o,p'-DDA (DDA) whose pharmacodynamic effects are poorly known. The efficiency of therapeutic drug monitoring (TDM) of DDD plasma level is not perfectly assessed. The therapeutic range of DDD was consensually fixed to be [14–20 mg/L] but very few data are available to determine the interest of a TDM of DDE and DDA.

Methods: A 51-year-old man, treated with DDD (3 g/day) and hydrocortisone (40 mg/day) for 8 months after a complete left adrenal gland-kidney resection for adrenocortical carcinoma (Weiss score, 9), was hospitalized in our University Hospital for intense asthenia and dizziness. High hypertriglyceridemia (82.5 g/L) was the most remarkable biological abnormality. Renal and hepatic functions were correct and unmodified compared with the previous data of the patient. The patient's recovery was complete after a strict glucidic and lipidic diet, and DDD therapy was reintroduced with a progressively increased dosage. As no clinical explanation was available for this event, we looked for any singularity in the history of the patient levels of DDD, DDE and DDA, and compared with those of the other patients followed in our laboratory.

Results: Patient's DDD and DDE levels increased progressively from 8 to 20 mg/L and from 2 to 10 mg/L, respectively, over 3 months during the 3 g/day DDD treatment. In contrast, DDA levels were stable (16.3 ± 4.2 mg/L) for the same period. DDD and DDE plasma concentrations reached suddenly 160 and 100 mg/L at the hospitalization time. DDA plasma concentrations were poorly affected and did not exceed 26 mg/L but the (DDA/DDD) ratio was lowered. The (DDE/DDD) ratio was unaffected and remarkably stable during the whole course of treatment for the patient.

A negative correlation between the (DDA/DDD) or (DDE/DDD) ratios and dosage was found in other treated patients, probably due to a saturation of the metabolic pathway. The (DDE/DDD) was very stable and seemed to be specific for each patient. We suspect a blockage of the DDD metabolism occurred in the patient. The causal agent remains to be found.

Conclusion: We suggest to associate DDA and DDE in the TDM of DDD and to consider DDA as a marker of adherence, the decrease of the (DDA/DDD) ratio as an early marker of potential toxicity, and the ratio DDE/DDD as a robust marker of DDD impregnation and maybe of the treatment efficacy.

405

Bullous lichen planus induced by metformin

R Sahnoun, A Zaiem, G Lakhoua, R Daghfous, M Lakhali, S El Aidli Centre National de Pharmacovigilance, Tunisia

Introduction: Lichen is a chronic itching dermatosis characterized by shiny flat violaceous polygonal papules affecting any part of the body. It can be induced by drugs such as antimalarial drugs, angiotensin-converting enzyme inhibitors and oral hypoglycemic drugs mainly with sulfonyleureas. There is only one case of lichen planus associated with metformin. We report the second case of lichen planus induced by metformin in a patient with diabetes mellitus.

Case report: In 2007, a 58-year-old woman was treated for non-insulin-dependent diabetes mellitus by metformin 2550 mg/day. One month after the beginning of this treatment, the patient developed a general cutaneous eruption. The lesions consisted of small, shiny and polygonal papules associated with pinkish violaceous papules in the limbs. Metformin was stopped and insulin therapy was started. The eruption resolved spontaneously within 3 months after discontinuation of metformin. In February 2010, in spite of the first event presented in 2007, metformin was prescribed again at 1700 mg/day to reduce insulin resistance. One month after starting metformin therapy, the patient presented a general cutaneous eruption, similar to the one presented in 2007. The lesions consisted of small, shiny and polygonal papules associated with pinkish violaceous papules in the limbs. The patient developed also mucous lesions at the mouth and at the nose. A skin biopsy showed bullous lichen. The patient was treated by PUVA therapy and lesions healed within 1 month. Serological tests for infections (HVB, HVC, syphilis) were all negative. The case was notified to the Tunisian Centre of Pharmacovigilance and analyzed according to the French method of imputation.

Conclusion: This study reported the second case of bullous lichen associated with metformin therapy.

406

Severe delayed thrombocytopenia after abciximab administration: a case report

F Chavant, C Plazanet, S Favrelière, A Ramassamy, C Lafay-Chebassier, M Pérault-Pochat Service de Pharmacologie Clinique et Vigilances, CHU de Poitiers, France

Abciximab is a glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist used as platelet aggregation inhibitor after coronary artery procedures like angioplasty. Among its adverse effect, thrombocytopenia is a well-known serious adverse effect (although rare) after therapy by abciximab. We report here a severe delayed thrombocytopenia occurred 10 days after abciximab administration.

A 42-year old woman with history of epilepsy, hypothyroidism, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, bilateral and partial deafness and smoking, was admitted to the department of Cardiology in Hospital for management of a myocardial infarction. She underwent coronary angioplasty and stent emplacement and received abciximab and enoxaparin (a low molecular weight heparin).

Ten days after this intervention, she was re-admitted to hospital for petechial purpura with hematoma on her lower limbs. Biological investigations showed a severe thrombocytopenia (3000 platelets/ μ L). During her previous hospitalization, platelets levels were normal ($>200\ 000/\mu$ L). A bone marrow biopsy showed a large number of megakaryocytes (with normal morphology) indicating a peripheral origin for the thrombocytopenia.

Iatrogenic origin was evoked. The patient received abciximab and enoxaparin during her angioplasty and was also treated by clopidogrel and lysine acetylsalicylate (aspirin) since the intervention. These last drugs were stopped when thrombocytopenia occurred. The heparin antibody test (anti-Platelet Factor 4) was made for suspicion of heparin induced-thrombocytopenia but was negative.

The patient received platelet concentrates and her platelet counts increased (53 000/ μ L). Clopidogrel and lysine aspirin were re-introduced. Thrombocytopenia resolved in 5 days (201 000/ μ L). Enoxaparin responsibility was excluded because of negativity of the heparin anti-PF4 test. So, abciximab was the only suspected drug in the occurrence of this thrombocytopenia.

In the literature, thrombocytopenia was described with abciximab therapy (Coller et al 2001) but we found only few reports of delayed thrombocytopenia after abciximab withdraw (Reddy et al 2001). Although rare, clinicians should be aware of this effect with abciximab which could be delayed after abciximab administration.

References:

- Coller B. Anti-GPIIb/IIIa drugs: current strategies and future directions. *Thromb Haemostasis* 2001; 86:427–43.
- Reddy MS, Carmody TJ, Kereiakes DJ. Severe delayed thrombocytopenia associated with abciximab (ReoPro) therapy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52(4): 486–8.

407

Anaphylactic shock induced by mephenesin

Z Chadly, G Lakhoua, R Sahnoun, A Zaiem, R Daghfous, M Lakhali, S El Aidli Centre National de Pharmacovigilance, Tunisia

Introduction: Mephenesin is an aromatic glycerol ether, used as a skeletal muscle relaxant in the treatment of multiple diseases: painful muscle spasm, hyperkinetic syndrome, neuralgia. The common side effects of Mephenesin are rashes, nausea, vomiting and somnolence. Anaphylactic shock was exceptionally reported.

We report a case of anaphylactic shock induced by Mephenesin. This case was notified to the National Centre of Pharmacovigilance on October 4, 2010 and evaluated according to Begaud's Method of imputation.

Observation: BS is a 25-year-old man, without personal or family history of atopy. On May, 2010 he was operated for a fracture of the left lower limb. He underwent a reeducational program about 2 months after the surgery. For knees pain he was prescribed ketoprofen (Ketofen 50[®]) 1 tablet \times 3/day and mephenesin (Decontractyl 500[®]) 1 tablet \times 2/day.

On September 29, 2010, he received only ketoprofen (1 tablet \times 2) without any incident. The next day, (September, 30th) he took one tablet of mephenesin at

Objectives: To provide significant scientific knowledge on the safety of this educational tool.

Methods: We will investigate whether two recent publications: 1) Draft Guidance for Industry, Investigators, and FDA Staff: Live Case Presentations During IDE Clinical Trials; and 2) SCAI/ACC/HRS/ESC/SOLACI/APSIC statement on "Use of Live Case Demonstrations at Cardiology Meetings: Assessments of the Past and Standards for the Future", will enhance the tracking of live cases and allow FDA to collect data to independently assess the safety of live case presentations at interventional cardiology conferences. FDA hopes to educate stakeholders and evaluate the effectiveness of the draft guidance on sponsor submitted data on the outcome of the live cases.

Conclusions: The use live case demonstrations for investigational medical products are unique to devices, and not generally applicable to investigational drugs and biologics. As the number of conferences who use these broadcasts increase, it is important to provide information on both their potential risks and benefits.

82. Drug Selection in French University Hospitals: Analysis of Formularies for Nine Competitive Pharmacological Classes

Adeline Gallini,^{1,2} Blandine Juillard-Condât,^{1,2,3,4} Marie-Claude Saux,^{5,6} Florence Taboulet.^{1,2,3} ¹INSERM, U10MR27 *Epidémiologie et analyses en santé publique, Toulouse, France*; ²Université de Toulouse, UPS Toulouse 3, Toulouse, France; ³Droit pharmaceutique et économie de la santé, Faculté des sciences pharmaceutiques, Université de Toulouse, UPS Toulouse 3, Toulouse, France; ⁴Pharmacie, CHU de Toulouse, Toulouse, France; ⁵Pharmacie Clinique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université Bordeaux 2, Bordeaux, France; ⁶Pharmacie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France.

Background: Limited selection of drugs in hospital is justified by potential savings and improvement in drug usage. Authors have suggested that the nature and range of agents on the formulary for specific groups of drugs is a valuable indicator of drugs and therapeutics committees' performance.

Objectives: To give a panorama of the selectivity and agreement of French university hospitals' drug formularies (HDF) for nine competitive classes.

Methods: All university hospitals were asked to send their HDF and selection criteria as of January 2009 for nine competitive pharmacological classes (proton pump inhibitors, serotonin antagonists, low molecular weight heparins, erythropoietins, angiotensin conversion enzyme inhibitors, angiotensin II receptors antagonists, statins, alpha-adrenoreceptor antagonists and selective serotonin reuptake inhibitors). Selectivity of HDF was estimated by the percentage of drug entities selected by the hospital within the pharmacological class. Correlation with selected determinants was

explored. Agreement between hospitals was assessed with modified kappa coefficients for multi-raters.

Results: 21 out of the 29 French university hospitals agreed to participate. These hospitals selected between 34 and 63% of the drug entities available for the nine classes, which represented 18 to 35 agents. Selectivity was not correlated with the hospital level of specialization or the age of patients. An insignificant trend towards a positive correlation was observed with hospital size. Regarding the nature of chosen drug entities, the overall level of agreement was "fair" (kappa=37%) and varied with pharmacological classes ("substantial" for setrons vs "slight" for SSRIs). All hospitals selected 5 agents (ondansetron, perindopril, ramipril, atorvastatin, and paroxetine).

Conclusions: Large variations were seen in the number and nature of drugs selected by university hospitals which can be attributable to two successive decision-making processes (evaluation by the drug and therapeutic committee followed by the purchasing process). Further studies should explore the influence of such variations on the pharmaceutical consumption in the community.

83. Association between Minocycline and Thyroid Cancer in the GPRD: Preliminary Findings

Sigal Kaplan, Marian Callahan, Yulan Ding, Stephine Keeton, Mark Levenson, Naomi Lowy, Tarek Hammad. *FDA, Silver Spring, United States.*

Background: Black pigmentation of the thyroid gland is a rare but known side effect of most tetracycline-like antibiotics. Several case reports in the FDA's Adverse Event Reporting System (AERS) database and in the literature have identified some thyroid cancer cases among patients exposed to minocycline.

Objectives: To examine the association between tetracycline use, particularly minocycline, and thyroid cancer in patients with acne vulgaris and to determine whether this risk is associated with duration or intensity of tetracycline exposure.

Methods: A retrospective cohort study of patients with a diagnosis of acne vulgaris was implemented using data from General Practice Research Database (GPRD) between January 1, 1990 and May 1, 2010. Patients were categorized by their exposure to minocycline, non-minocycline tetracyclines, and non-use. The study outcome is incident thyroid cancer events identified from the recorded diagnoses. Further validation of the outcome will be conducted using general practitioner questionnaires, and cancer registry data linkage. Cox regression models adjusted for important covariates will be used to calculate hazard ratios of thyroid cancer among the different exposure groups.

Results: We identified a preliminary cohort of 242,160 patients with recorded acne vulgaris diagnoses. Of these individuals, 8% and 40% used minocycline or tetracyclines alone, respectively and 42% were not exposed to any tetra-

aspect, evaluation criteria and schemes of HTA system. Based on analytic hierarchy process (AHP) methods, We make interviews with health officials, health care providers and customers by using the AHP questionnaire. Fuzzy multiple criteria decision making (Fuzzy MCDM) was adopted to proceed the empirical evidence analysis and evaluation on the schemes of HTA systems. **RESULTS:** A total of 65 participants were included in this survey. Three category's aspect, twelve evaluation criteria and three schemes of HTA system were generated. For the category's aspect, the sequence of importance is 'To meet the expectations of health care providers', then 'To satisfy the requirements of customer' and the last is 'To accomplish the coverage policy of government' (0.375, 0.337 and 0.238, respectively). The deviation of balancing weight among these three aspects is little and the importance is very similar. The effective score of HTA systems, which is evaluated and selected by whole interviewees, the sequence from large to small is 'system of safety and efficacy', 'system of ethical standards', and 'system of cost effectiveness' (67.18, 61.41 and 58.01, respectively). **CONCLUSIONS:** The 'system of cost effectiveness' is not suitable to adopt at current stage. It does not meet the expectations from health care stakeholders if there is only one HTA system. The Bureau of National Health Insurance should select 'system of safety and efficacy' as the basis to establish a new, proper HTA system in Taiwan.

Health Care Use & Policy Studies – Population Health

PHP86

IRRATIONAL USE OF ANTIBIOTICS AND ROLE OF PHARMACISTS: AN INSIGHT FROM A QUALITATIVE STUDY IN NEW DELHI, INDIA

Kotwani A¹, Watal C², Joshi PC³, Holloway K⁴

¹V. P. Chest Institute, University of Delhi, Delhi, India, ²Sir Ganga Ram Hospital, New Delhi, India, ³Delhi University, Delhi, India, ⁴World Health Organization, New Delhi, India

OBJECTIVES: Antimicrobial resistance (AMR) is a global public health problem. Antibiotic misuse is one of the important factors for increasing trend of AMR. In developing countries like India, pharmacists often dispense "prescription only" drugs, like antibiotics to patients who do not have a prescription. It is important to understand the dispensing practices and behaviour of community pharmacists in order to develop policy interventions that will effectively improve the use of antibiotics at the community level. **METHODS:** Focus group discussions (FGDs) were held for five municipal wards of Delhi with retail pharmacists, public sector pharmacists and the office-bearers of pharmacists' associations. Data on antibiotic use and resistance was collected earlier in these five wards. FGDs (n=3 with 40 pharmacists) were analysed through grounded theory. **RESULTS:** From the FGDs four broad themes identified were: prescribing and dispensing behaviour; commercial interests; advisory role; and intervention strategies for rational use of antibiotics which were further divided into sub themes. FGDs with pharmacists working in the public sector found that, besides the factors listed above, overstock and near-expiry, and under supply of antibiotics, promoted antibiotic over-use or under-use. Findings elucidates pharmacists' role in increasing AMR through inappropriate dispensing practices and profit-driven irrational prescribing. Suggestions for interventions from pharmacists were (1) education to increase awareness about rational use and resistance to antibiotics for pharmacists; (2) involving them as partners to create awareness among communities for rational use and resistance to antibiotics; and (3) developing an easy return policy for near-expiry antibiotics in public sector facilities. **CONCLUSIONS:** In a scenario where pharmacists are not only intermediates between prescribers and users, but are also prescribing and dispensing, they become important stakeholders for intervention programs. A multidisciplinary team of policymakers should design sustainable intervention programs to improve pharmacists' antibiotic prescribing behavior, as well as awareness programs for community members.

Health Care Use & Policy Studies – Prescribing Behavior & Treatment Guidelines

PHP87

IMPACT OF PRESCRIPTION MONITORING PROGRAMS ON CONTROLLED SUBSTANCE PRESCRIBING BEHAVIOR

Freeman PR¹, Talbert J², Blumenschein K¹

¹University of Kentucky, Lexington, KY, USA, ²University of Kentucky College of Pharmacy, Lexington, KY, USA

OBJECTIVES: Prescription drug monitoring programs (PDMPs) have been implemented by states as a means to reduce abuse and diversion of controlled substances (CS). Relatively little is known, however, about their effectiveness in achieving these goals. The purpose of this project was to assess the perceived impact of the Kentucky All Schedule Prescription Electronic Reporting program (KASPER) on CS prescribing behavior and to evaluate the perceived effectiveness of KASPER as a tool to reduce drug abuse, diversion and doctor shopping. **METHODS:** A sample of two thousand prescribers, including physicians, advanced practice nurses and dentists, was randomly selected from a list of over 4,000 registered with KASPER. The prescribers were contacted via mail to complete a survey. A reminder postcard and second survey was sent to non-responders two weeks after the first mailing. Five hundred fifty-seven (557) responses were received from prescribers for a response rate of approximately 28%. Responses were coded and descriptive analysis was conducted in STATA v11. **RESULTS:** The majority (89%) of prescribers responding to the survey were physicians who reported using a mean of 19.7 KASPER reports monthly for treatment decisions. 89% of respondents indicated that information in the reports impacts their treatment decisions. One-half of respondents indicated no change in CS prescribing behavior over the past year as a result of KASPER while 35% indicated a decrease in CS prescribing and 13% indi-

cated an increase in CS prescribing. 96% of respondents believe KASPER is an effective tool for reducing abuse and diversion while 95% believe it is an effective tool to reduce doctor shopping. **CONCLUSIONS:** Respondents that use KASPER regularly find the information in reports valuable for making treatment decisions. Overall, the vast majority of respondents perceive KASPER as an effective tool to reduce drug abuse, diversion and doctor shopping. Further research is needed to directly assess the effectiveness of PDMPs.

PHP88

INFLUENCE OF HOSPITAL CHOICES OF DRUGS ON THE PHARMACEUTICAL CONSUMPTION IN THE COMMUNITY

Gallini A¹, Legal R², Taboulet F¹

¹University of Toulouse - INSERM 1027, Toulouse, France, ²French Department of Health, Paris, France

Hospital doctors influence general practitioners' prescribing patterns. But, no study has focused on the influence of hospital choices of drugs on prescribing patterns in the community for competitive pharmacological classes at the macro level. **OBJECTIVES:** To investigate the influence of hospital choices of drugs on the pharmaceutical consumption in its surrounding community. **METHODS:** Quasi-experimental study. Data from the national survey about drugs in hospitals of the French Department of Health were used to extract purchased quantities in 2008 by 25 of the 29 French university hospitals for proton pump inhibitors (PPI), serotonin antagonists (setrons), low molecular weight heparins (LMWH), erythropoietins (EPO), angiotensin conversion enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin II receptors antagonists (ARA), statins, alpha-adrenoreceptor antagonists (AAA) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). Reimbursed quantities from general practitioners' prescriptions for patients living in the hospital's catchment area were extracted from the national health insurance database (concerning 90% of the population). Quantities for each brand and each drug entity were expressed in defined daily doses per 1000 hospitalizations-day (DHD) or 1000 inhabitants-day (DID) and log-transformed. Correlations between consumption in university hospitals and their catchment areas were assessed using Spearman rank correlation coefficients. **RESULTS:** University hospitals selected between 30 and 52% of the available drug entities for these 9 classes. A correlation coefficient superior to 0.20 was calculated for 45% of brand names and 75% of the drug entities. Significant correlations were found for the classes of SSRI and ACEI. For statins, ARA, LMWH and setrons, correlation was quite good but did not achieve statistical significance boundary. For the remaining classes (PPI, EPO and AAA), correlation varied with the drugs, but was globally nonexistent. **CONCLUSIONS:** Correlations between hospital and community uses varied with classes and drugs. The direction of the relationship, as well as its determinants, will be further assessed in a multivariate analysis.

PHP89

THE IMPLEMENTATION OF PUBLIC HEALTH GUIDANCE: PREFERENCE FOR CLINICAL OVER BEHAVIOURAL INTERVENTIONS

Hammerslag L, Kusel J, Haynes S, Brooks-Rooney C, Costello S

Costello Medical Consulting Ltd, Cambridge, UK

OBJECTIVES: Guidance on public health topics such as contraception, smoking and obesity is regularly provided in developed countries. These guidelines on social behaviour have a tendency to be less distinct than those for explicit clinical conditions, as they often recommend interventions such as support and access to information rather than specific drugs or surgical procedures. The aim of this study was to compare the implementation of behavioural guidance to that of guidance recommending clinical interventions in various public health topics. **METHODS:** All reports on the implementation of public health guidance in the UK that were listed in July 2010 by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) were reviewed and compared. **RESULTS:** Six reports were published on the implementation of public health guidance. These focused on attention deficit hyperactivity disorder, anxiety, long-acting reversible contraception, secondary prevention of myocardial infarctions, obesity and smoking cessation. Implementation was measured by either the Prescription Cost Analysis system, the electronic Prescribing Analysis Cost Tool or through analysis of anonymised patient records. Generally, guidance for clinical recommendations, such as drugs or surgical procedures, was accurately adhered to in the topics assessed. Conversely, supportive recommendations, such as access to information and counselling, displayed very limited implementation. However, these variables were very difficult to assess through the current information systems available. **CONCLUSIONS:** For public health guidance, it is often difficult to follow up on how well the advice is implemented throughout society due to methodological difficulties in measuring supportive interventions. However, there appears to be a clear trend towards the poor implementation of behavioural guidance compared to specific recommendations for drugs and surgical procedures. In public health topics, where guidance is often indistinct, it is important that supportive recommendations are emphasised enough for them to be implemented alongside clinical interventions.

PHP90

TRENDS IN UTILIZATION OF PREGNANCY RISK CATEGORY D AND X DRUGS AMONG PREGNANT WOMEN IN THE UNITED STATES

Shah AJ, Patil DS, Kadakia A, Aparasu RR

University of Houston, Houston, TX, USA

OBJECTIVES: The US Food and Drug Administration (FDA) has classified drugs used in pregnancy into five categories namely A, B, C, D and X with category A being the safest and category X being absolutely contraindicated in pregnancy based on fetal risk associated with these medications. The objective of the study was to determine the time trend and predictors of FDA's category D and X drugs among outpatient visits in pregnant women. **METHODS:** A retrospective study using the 1997-98

Toulouse 3, Toulouse, France; ³Direction du service médical, Echelon Midi-Pyrénées, Caisse nationale d'assurance maladie CNAMTS, Toulouse, France; ⁴Droit Pharmaceutique et Economie de la Santé, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université de Toulouse, UPS Toulouse 3, Toulouse, France.

Background: France was ranked seventh in Europe for quinolone consumption in 2003. Little is known about interregional variation in antimicrobial use in our country.

Objectives: To investigate geographic variations in outpatient use of quinolones in France in 2007 and to explore some of its determinants.

Methods: All reimbursement claims of antimicrobials were collected for 90% of the French population for the year 2007. Dispensed quantities were then converted into defined daily doses (DDD) and expressed per 1000 inhabitants-day (DID). Quantities were adjusted for the age structure of the national population. Correlations between quinolone use and total antimicrobial use, some demographic and morbidity characteristics were explored with Spearman rank correlation coefficients.

Results: On average 2.05 DDD of quinolones per 1000 inhabitants-day were dispensed to outpatients in 2007 in France, accounting for 10.2% of the total antimicrobial consumption in adults. Large variations in the age structure of the population of the different French regions exist. After age-standardisation, a 40% variation was observed between the region with the lowest (1.73 DID) and the highest use (2.44 DID). This variation was more important for antipneumococcal quinolones than with quinolones directed against urinary tract infections (coefficients of variation: 26 vs. 6%). Quinolone use was strongly correlated with total health expenditures, influenza-like illness prevalence, physician density and gross domestic product of the region. Unlike previously reported, it was not correlated with prevalence of diabetes mellitus or population density.

Conclusions: After age-adjustment, large variations in quantitative and qualitative quinolone use were observed among French regions, especially for anti-pneumococcal fluoroquinolones. These results, though not controlled for potential epidemics variations, suggest that there is a scope for improving the quality of quinolone prescribing in some regions.

219. Does Hospital Consumption of Drugs Influence Pharmaceutical Use in the Community?

Adeline Gallini,^{1,2} Renaud Legal,³ Florence Taboulet.^{1,2,4}
¹INSERM, UMR1027 Epidémiologie et analyses en santé publique, Toulouse, France; ²Université de Toulouse, UPS Toulouse 3, Toulouse, France; ³Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques DREES, Ministères Chargés de la Santé, des Solidarités et des Comptes Publics, Paris, France; ⁴Droit Pharmaceutique et Economie

de la Santé, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université de Toulouse, UPS Toulouse 3, Toulouse, France.

Background: Hospital doctors influence general practitioners' prescribing patterns. But, no study has focused on the influence, at the macro level, of hospital on drug consumption in the community.

Objectives: To investigate the influence of hospital drug use on the consumption in the surrounding community.

Methods: Quasi-experimental study. Purchased quantities in 2008 for 25 of the 29 French university hospitals for PPIs, serotonin antagonists (setrons), LMWHs, erythropoietins (EPO), ACE inhibitors (ACEI), angiotensin II receptors antagonists (ARA), statins, alpha-adrenoreceptor antagonists (AAA) and SSRIs were extracted from the national survey about drugs in hospitals. Reimbursed quantities in 2008 from non-hospital doctors' prescriptions for patients living in the hospital's catchment area were extracted from the national health insurance database (90% of the population). Quantities for each brand were expressed in defined daily doses and converted per 1000 inhabitants-day (DID) for community use. To account for simultaneous causality, a multivariate 2 stage least squares model with instrumental variables was used to explain variations in community consumption. Selectivity of hospital (percentage of brands selected in the class) was chosen as an instrumental variable for hospital quantities.

Results: A 1%-rise in DDD in hospital was associated with a 0.10%-increase in community use (DID) for these 9 classes ($p < 10^{-4}$). This average effect varied with pharmacological classes: negative for setrons, EPOs and SSRIs, moderately positive for AAAs, ARAs, LMWHs, PPIs and highly positive for ACEIs (0.26%) and statins (0.62%). The effect was stronger for brands with no available generic alternatives ($p < 10^{-4}$). Not taking into account simultaneous causality resulted in overestimating the overall effect (0.14% vs 0.10%) and in conflicting results for the different classes.

Conclusions: Hospital consumption influences community use of drugs and vice-versa. A strong effect of hospital on the community was found, especially for competitive classes used on the long term basis. This is in line with pharmaceutical firms' strategies to get their products selected by hospitals.

220. Comparison of the Trends in Prevalence of Overweight among Adolescents on Antipsychotics to Non-Users from 2000 to 2009

Sameer R Ghate,¹ Qayyim Said,² Diana I Brixner,¹ Mia Hashibe,¹ Elizabeth Joy,^{1,3} Christina A Porucznik.¹
¹University of Utah, Salt Lake City, UT, United States; ²University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR, United States; ³Intermountain Health Care, Salt Lake City, UT, United States.

9 AM for the first time. Ten minutes later, he presented facial oedema, pruritis and dyspnea. He was hospitalized and physical examination revealed generalized oedema without skin eruption, tachycardia and low blood pressure (80/40 mmHg). The ketoprofen and the mephenesin were stopped. The diagnosis of anaphylactic shock was retained. He had been treated with systemic corticotherapy, adrenaline, and oxygenotherapy, with a good evolution within few hours.

Discussion: The role of Mephenesin was retained with a possible imputation score of 12 in front of:

1. A suggestive delay (few minutes after its beginning).
2. A good evolution after drug withdrawal.
3. A less high score of imputability of the ketoprofen (I1) or doubtful in front of a compatible delay (>12 h).

In literature, many allergic reactions, mainly cases of cutaneous eruption, were notified with Mephenesin. Anaphylactic shock is cited in the summary of product characteristics (SPC), but we only found one case in the literature.

Conclusion: We reported an exceptional side effect of Mephenesin, with a good evolution under symptomatic treatment.

408

Lichenoid drug eruption, study of the cases declared to the French Pharmacovigilance

F Rouby, P Auriche, S Tagourdeau-Raymond, J Ponte-Astoul, M Jean-Pastor CRPV Marseille, Marseille, France

Introduction: Lichenoid drug eruptions are uncommon and difficult to differentiate from idiopathic lichen planus. Clinically, the possibility of a lichenoid drug eruption is suggested by: An age of onset older than 60 years old, a polymorphism of lesions and usually a lack of classic 'Wickham's striae'. Histologically, the hypergranulosis can miss, inflammatory infiltrate may be mixed rather than purely lymphocytic (eosinophils may be prominent) and is usually less tightly aggregated below the dermo-epidermal junction than is seen in true lichen planus, furthermore a focal parakeratosis can be present.

Methods: A research has been done on the French pharmacovigilance database with the key words 'lichenoid keratosis', 'lichen planus' as PT. Because there were not included in the former PT, 'lichen planus caused by drug', and 'lichen' were added in the research as LLT. All cases were reviewed for assessment according to the French pharmacovigilance causality assessment method. Cases with an assessment of C2 or C3, whatever the semiologic score, were kept.

Results: From 1995 to 2009, 321 cases of lichenoid reaction were retrieved, involving 425 drugs (255 different drugs). The mean age of patients was 60 years and the sex ratio 1.21. The drugs most often suspected of lichenoid drug eruption are: Antihypertensive which rank first with 82 cases (ACE inhibitors: 46 cases, thiazides: 24 cases, beta-blockers: 12 cases). NSAIDs rank second with 28 cases, and statins third with 27 cases. Vaccine are supposed to be involved in 19 cases (Hepatitis B vaccine in 16 cases). Gold salt therapy in 18 cases. Benzodiazepines in 17 cases (Tetrazepam: 10 cases). Antidepressant (mainly SRSI), proton pump inhibitor and allopurinol are suspected in 10 cases.

Conclusion: Main age of onset is consistent with the data of literature concerning lichenoid drug eruptions. The lesion are essentially cutaneous without mucous involvement in the majority of cases. It is interesting to note the predominance of tetrazepam among benzodiazepines like in other drug induced skin toxicities. This predominance is related, according to some author, with its particular chemical structure. If the drugs most frequently mentioned to cause lichenoid eruption are retrieved in this study, this exhaustive review of the French pharmacovigilance database can give an indication of the relative frequency of occurrence among drugs.

409

Determinants of purchased quantities of drugs in French University Hospitals for seven competitive pharmacological classes

A Gallini, R Legal, W Thao-Khamsing, F Taboulet, D Raynaud UMR INSERM 1027, Université de Toulouse, Toulouse, France

Introduction: Large variations in the number and nature of drugs selected by university hospitals have been previously reported. No information is available on the extent of variation in purchased quantities between hospitals and its determinants.

Methods: Transversal study. Data from the national survey about drugs in hospitals of the French Department of Health (DREES) were used to extract purchased quantities in 2008 by 25 of the university hospitals for proton pump inhibitors (PPI), low molecular weight heparins (LMWH), angiotensin conversion enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin II receptors antagonists (ARA), statins, alpha-adrenoreceptor antagonists (AAA) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). Quantities for each brand were expressed in defined daily doses per 1000 hospitalizations-day (DHD) and log-transformed. A multivariate linear regression was performed to study the determinants of purchased quantities.

Results: Coefficient of variation for total quantities between hospitals was 45%. The extent of variation was similar in all classes (from 35% for LMWH to 42% for SSRI). Our modeling accounted for 61% of the quantities' variability. For classes with available generic drugs (i.e. PPI, ACEI, statins, AAA and SSRI), the effect of patent protection and of generic status differed according to classes. Drugs with patent protection were more selected for SSRI and PPI classes only. Concerning the generic status of drugs, no generics were purchased for the classes of PPI and AAA. For other classes, statins' generics were significantly more bought than their brand name counterparts, whereas SSRI's brand name drugs were.

Adjusting for the class effect, French nationality of the firm, commercialization for <15 years, small hospital price, large ratio between ambulatory and hospital prices and selectivity of the hospital were significantly positively associated with the purchased quantities. Finally, the consumption of the brand in the ambulatory care sector was also a positive factor of hospital quantities. No characteristics of hospitals

(i.e. activity, size, or position in the surrounding healthcare system) were significantly associated with the purchased quantities.

Discussion: Large variation in purchased quantities was found between hospitals. Observable determinants explained a substantial amount of its variability. Further studies are needed to establish the direction of the relation between price or community consumption and bought quantities in hospital, as simultaneous causality is to be expected.

410

Comparison of safety between detemir and neutral protamine hagedorn (NPH) in ageing subjects: the '3 L study'

J Doucet, J Le Floch, H Hanaire, J Courrèges, B Alexandre, B Bauduceau CHU de Rouen, Rouen, France

Introduction: Despite the high prevalence of diabetes in older people, few data are available with respect to insulin use in this population. Fear of hypoglycemia, especially during the night and their consequences remain a limiting factor in prescribing insulin. Insulin detemir is a long-acting insulin analogue inducing less hypoglycemia than insulin NPH in most of published clinical trials.

Material and methods: The 3L study ('Levemir in Later life') was a 7-month, randomised, two-national (France/UK), multicenter, treat-to-target trial, and assessed the non-inferiority of detemir and NPH insulins on safety and tolerability of use. Patients were insulin naive with type 2 diabetes (T2DM) aged 70 years old and over. Both drugs were given once daily in the morning, and used identical age-adapted targets (PPG, ≤ 160 mg/dL) and titration schemes. Lack of power prevented statistical comparisons of efficacy parameters, and safety data only are presented here. Between groups comparisons were done using the chi-square and Wilcoxon W tests.

Results: The study did last prematurely due to the low recruitment, but 86 patients were randomised. Baseline data were (mean \pm SD): 76.8 \pm 5.2 years, 47% female, BMI 29.5 \pm 5.1 kg/m², HbA1c 9.2 \pm 0.8%, diabetes duration 13.3 \pm 10.3 years with no significant differences between groups: 38 received insulin detemir and 48 NPH. HbA1c did not differ between groups (detemir vs. NPH): 9.26 \pm 0.87% vs. 9.12 \pm 0.78%, 8.67 \pm 1.09% vs. 8.60 \pm 0.87%, 8.60 \pm 1.02% vs. 8.58 \pm 1.12%, at screening, month 4 (M4) or 7 (M7), respectively.

During the study, 17 (on detemir) and 28 (on NPH) patients withdrew. Reasons were, respectively: adverse event [AE] (0 vs. 2), non compliance (2 vs. 4), ineffective therapy (1 vs. 0) and other (14 vs. 22); 20 (detemir) and 28 (NPH) presented with an AE, mostly mild to moderate; 2 vs. 7 patients suffered severe AE and 4 vs. 10 serious AE.

Hypoglycemia rates (per patient and per week) tended to be lower in the detemir group: 0.03 \pm 0.10 vs. 0.12 \pm 0.29 (M1, NS), 0.02 \pm 0.05 vs. 0.07 \pm 0.17 (M4, NS) and 0.02 \pm 0.08 vs. 0.04 \pm 0.1 (M7, $P = 0.01$). Patients with at least one hypoglycemia were: 8% vs. 21% (M1, NS), 11% vs. 28% (M4, NS) and 5% vs. 23% (M7, $P < 0.05$), respectively.

Conclusion: This study is unique because it involved subjects 70 year-old and over using age-adapted methods. It confirms that insulin detemir is a valuable option in this population, where it seemed to result in less hypoglycemia than NPH, and with equivalent overall safety.

411

Clinical features of dress syndrome: a series of 21 documented cases

C Philibert, P Calvet, H Peyrière, O Mathieu, J Tourel, V Pinzani-Harter, O Dereure, D Hillaire-Buys CRLC Val d'Aurelle, Montpellier, France

Introduction: Initially described for sulfamides and anticonvulsants, the DRESS syndrome was now reported for numerous drugs; we report a series of 21 cases.

Methods: DRESS syndromes, notified to the Regional center of Pharmacovigilance over a period of 7 years, were selected using criteria described by Mockenhaupt (JDDG, 2009; 7: 142-162). The excluded cases were those with a score <2. A prospective and standardized study was performed to collect maximum data.

Results: Twenty-one patients (9 M/12 F), were included with an average age of 54 years. Patient histories were: hypertension (30%), depression (50%), renal impairment (25%). Half of patients had a personal or family atopic history. Suspected drugs were: antibiotics (11), anticonvulsants (4), NSAIDs (3), allopurinol (2), others (2). Using Mockenhaupt's criteria, 10/21 reports obtained a score >5 (certain), 8/21 a score of 4-5 (probable), 3/21 a score of 2-3 (possible). Median delay was 21 day, shorter for antibiotics and NSAIDs but longer for anticonvulsants. Corticosteroid therapy did not modify the mean duration of the syndrome (23 vs. 22 day). Fever was omnipresent (except with allopurinol), peaking in 72 h. Skin reaction was always present but variable in its expression (mainly maculopapular or pustular exanthema). Oedema and/or pruritus were observed in half the cases. Pneumopathy was the main systemic symptom (50%). Two patients died, one quickly (10 day) and the other one at distance (6 months). The biological data showed hyper eosinophilia in 90% of the cases, rising from d4 (median). An initial monocytosis (d1, d2) was present in more than 80% of the cases. A rapid increase of hepatic enzymes was observed in 75% of the cases. CRP levels raised in 90% of the cases. Testing for autoimmunity was always negative. In 7/21 cases, protein electrophoresis showed both hypoalbuminemia and hypogammaglobulinemia. HHV6 serology testing was found positive solely in one case (tested in 11/21 patients). There was a non specific aspect of cutaneous biopsy. Immunological tests showed a monoclonal component in 50% of the cases.

Conclusion: Mockenhaupt's criteria allow to confirm main symptoms of DRESS: fever, skin reaction and hyper eosinophilia which were present in most cases, except with allopurinol (lack of fever). Adenopathies are found more often with anticonvulsants and minocycline. Monocytosis occurs before hyper eosinophilia. Lung impairment is frequent and hepatic disturbance is mostly represented by a rise of transaminases, and is still found for drugs showing hepatic metabolism.

Annexes

Annexe 1. Classe des IPP	253
Annexe 1.1. Informations administratives sur les spécialités commercialisées.....	253
Annexe 1.2. Indications des spécialités commercialisées	254
Annexe 2. Classe des sétrons	256
Annexe 2.1. Informations administratives sur les spécialités commercialisées.....	256
Annexe 2.2. Indications des spécialités commercialisées	257
Annexe 3. Classe des héparines de bas poids moléculaire (HBPM)	258
Annexe 3.1. Informations administratives sur les spécialités commercialisées.....	258
Annexe 3.2. Indications des spécialités commercialisées	260
Annexe 4. Classe des érythropoïétines	262
Annexe 4.1. Informations administratives sur les spécialités commercialisées.....	262
Annexe 4.2. Indications des spécialités commercialisées	265
Annexe 5. Classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).....	266
Annexe 5.1. Informations administratives sur les spécialités commercialisées.....	266
Annexe 5.2. Indications des spécialités commercialisées	268
Annexe 6. Classe des antagonistes de l'angiotensine 2 (sartans).....	270
Annexe 6.1. Informations administratives sur les spécialités commercialisées.....	270
Annexe 6.2. Indications des spécialités commercialisées	271
Annexe 7. Classe des statines	273
Annexe 7.1. Informations administratives sur les spécialités commercialisées.....	273
Annexe 7.2. Indications des spécialités commercialisées	274
Annexe 8. Classe des alpha-bloquants à visée prostatique	275
Annexe 8.1. Informations administratives sur les spécialités commercialisées.....	275
Annexe 8.2. Indications des spécialités commercialisées	276
Annexe 9. Classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS).....	277
Annexe 9.1. Informations administratives sur les spécialités commercialisées.....	277
Annexe 9.2. Indications des spécialités commercialisées	278

Annexe 1. Classe des IPP

Annexe 1.1. Informations administratives sur les spécialités commercialisées

DCI ATC	Dosage	Spécialités		Dates		Prix TTC / UCD (€)		Référéncement (%)	Prix TTC / UCD (€) Moyenne [min-max]
		PRINCEPS Laboratoire	GNR	Priniceps (AMM)	GNR (répertoire)	Priniceps Ville	GNR		
Oméprazole A02BC01	10 mg	MOPRAL AstraZeneca ZOLTUM AstraZeneca	18 spécialités	03/1996	05/2005	0.745 0.727	0.483 0.464	8 (38.1)	0.584 [0.001-0.684]
	20 mg								
	40 mg in ^a								
Pantoprazole A02BC02	20 mg	INIPOMP Titulaire : Sanofi- Aventis (Nycomed) EUPANTOL Nycomed	0 spécialités	01/1999	12/2008	0.786 0.768		3 (14.3)	0.0003 [0-0.001]
	40 mg								
	40 mg inj								
Lansoprazole A02BC03	15 mg	LANZOR Sanofi-Aventis OGAST Takeda	12 spécialités	04/1996	11/2007	0.666 0.648	0.447 0.393	0	
	30 mg								
	15 mg orodisp. 30 mg orodisp.								
Rabéprazole A02BC04	10 mg	PARIET Janssen-Cilag		11/1998		0.786 0.730		1 (4.8)	0
	20 mg								
Esoméprazole A02BC05	20 mg	INEXIUM AstraZeneca		09/2000		0.923 0.883 0.864		19 (90.5)	0.025 [0-0.041]
	40 mg								
	inj ^b								

^a Seule la spécialité Mopral dispose d'une forme injectable. ^b Réservé aux collectivités.

^{*} Pour les 18 CHUs avec prix disponibles.

Abréviations : DCI : dénomination commune internationale, ATC : code dans la classification anatomique thérapeutique et clinique, GNR : générique, UCD : unité commune de dispensation, NA : non applicable.

Sources

- Thériaque : date d'AMM (priniceps), date de création du groupe générique (GNR), nombre de génériques commercialisés (1^{er} janvier 2009)

- Base Assurance Maladie (BDM) : prix des génériques

- Vidal 2009 : prix des priniceps (1^{er} janvier 2009)

Annexe 1.2. Indications des spécialités commercialisées

DCI	Do- sa- ge	Indication 1	Indication 2	Indication 3	Indication 4	Indication 6	Indication 7	Indication 8	Indication 9	Indication 10
Oméprazole	10 mg	Traitement symptomatique du RGO associé ou non à une oesophagite, en cas de résistance ou d'inadaptation des traitements de première intention	Traitement d'entretien des oesophagites par reflux.	Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par HP ou chez qui l'éradication n'a pas été possible	En association à une bithérapie antibiotique, éradication de HP en cas d'UGD	Ulcère duodénal évolutif. Ulcère gastrique évolutif.	Traitement des lésions gastroduodénales induites par les AINS lorsque la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable	Prévention des lésions gastroduodénales induites par les AINS chez les patients à risque pour lesquels un traitement par AINS est indispensable	Syndrome de Zollinger-Ellison	Chez l'enfant de plus d'un an : Oesophagite érosive ou ulcéraire symptomatique par RGO
	20 mg		Oesophagite érosive ou ulcéraire symptomatique par RGO							
	inj	Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale est impossible								
Pantoprazole	20 mg	Traitement symptomatique du RGO et des symptômes associés), cicatrisation des oesophagites légères	Traitement d'entretien et prévention des récurrences des oesophagites par RGO					Traitement préventif des ulcères gastro-duodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs (AINS) chez les patients à risque pour lesquels un traitement par AINS doit être poursuivi		
	40 mg		Oesophagite par RGO		En association à une bithérapie antibiotique, éradication de HP en cas d'UGD	Ulcère duodénal évolutif. Ulcère gastrique évolutif			Traitement au long cours du syndrome de Zollinger-Ellison	
	inj	Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale est impossible								

DCI	Do- sa- ge	Indication 1	Indication 2	Indication 3	Indication 4	Indication 6	Indication 7	Indication 8	Indication 9	Indication 10
Lansoprazole	15 mg	RGO symptomatique	Traitement de l'oesophagite par reflux		Eradication de HP par administration concomitante d'une antibiothérapie appropriée	Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique	Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique bénin, induits par les AINS chez des patients nécessitant un traitement continu par AINS	Prévention de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique induits par les AINS chez des patients à risque	Syndrome de Zollinger-Ellison	
	30 mg		Prévention de l'oesophagite par reflux							
Rabéprazole	10 mg	RGO modéré à très sévère	Oesophagite érosive ou ulcéreuse		Eradication de HP en cas d'UGD, en association à une antibiothérapie adaptée	Ulcère duodénal évolutif, Ulcère gastrique évolutif bénin.			Syndrome de Zollinger-Ellison	
	20 mg		Traitement symptomatique du RGO	Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une oesophagite par RGO (20 et 40 mg)		En association à une antibiothérapie appropriée, éradication de HP pour cicatrisation de l'ulcère duodénal et prévention de la récurrence de l'UGD		Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS	Prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque	
Esoméprazole	20 mg	Traitement symptomatique du RGO								
	40 mg	Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale est impossible.	Traitement de l'oesophagite érosive par reflux							

Oméprazole : seul inhibiteur de la pompe à protons avec une indication chez l'enfant de moins de 12 ans (plus de un an).

Abréviations :

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, HP : *Helicobacter Pylori*, RGO : reflux gastro-oesophagien, UGD : ulcère gastro-duodénal

Restrictions de prise en charge :

- Pantoprazole 20 mg (Imipomp) : Non remb Séc soc chez l'enfant de 12 ans et plus.

- Esoméprazole 20 mg : Non remb Séc soc dans l'indication « Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison ».

Source : Vidal 2009

Annexe 2. Classe des sétrons

Annexe 2.1. Informations administratives sur les spécialités commercialisées

DCI ATC	Dosage	Spécialités		Dates		Prix TTC / UCD (€)		Référencement Nombre CHUs (%)	Prix TTC / UCD (€) CHU*
		PRINCEPS <i>Laboratoire</i>	GNR	Princeps (AMM)	GNR (répertoire)	Princeps Ville	GNR		
Ondansétron A04AA01	4 mg	ZOPHREN ^b GlaxoSmithKline	NA	03/1990		4.89	NA	9 (7)	Moyenne [min-max] 0.440 [0.37-0.86]
	8 mg		11 spécialités	03/1990	10/2006	5.00	5.00	13 (11)	0.615 [0.48-1.60]
	4 mg lyoc		NA	10/1997		4.89	NA	13 (13)	0.859 [0.86-0.88]
	8 mg lyoc		8 spécialités	10/1997	08/2007	5.00	5.00	13 (13)	0.873 [0.83-1.40]
	buvable					4.86	4.86	5 (5)	22.29 [22.29-22.30]
	suppos							1 (1)	10.33
Granisétron A04AA02	4 mg inj	14 spécialités		03/1990	11/2006	9.43	6.23	19 (18)	0.994 [0.47-2.22]
	8 mg inj	14 spécialités		10/2006 ^a	11/2006	17.82	11.59	20 (18)	1.120 [0.63-2.75]
	1 mg	1 spécialité		03/1994	01/2008	7.18	4.88	4 (4)	1.480 [1.40-1.56]
Tropisétron A04AA03	2 mg	KYTRIL Roche	1 spécialité	02/1994	11/2007	14.36	9.76	4 (4)	3.035 [2.80-3.11]
	3 mg inj		1 spécialité	04/1991	11/2007	21.35	14.42	6 (6)	3.414 [1.83-9.77]
	5 mg	NAVOBAN Novartis	NA	02/1995		19.75	NA	1 (1)	0
Dolasétron^c A04AA04	5 mg inj		NA	02/1995		18.97	NA	0	
	200 mg	ANZEMET Sanofi-Aventis	NA	04/1997		17.72			
	100 mg inj		NA	04/1997		20.33			

^a Pour la forme en seringue. Pas de génériques de la forme seringue.

^b Il existe aussi une forme suppositoires (16 mg), une forme injectable (2 mg/ml) et une forme buvable.

^c Les spécialités de dolasétron ne sont plus commercialisées depuis octobre 2008.

* Pour les 18 CHUs avec prix disponibles.

Abréviations : DCI : dénomination commune internationale, ATC : code dans la classification anatomique thérapeutique et chimique, GNR : générique, UCD : unité commune de dispensation, NA : non applicable.

Prix Ville : soumis à un tarif forfaitaire de responsabilité (TFR).

Sources

- Thériaque : date d'AMM (princeps), date de création du groupe générique (GNR), nombre de génériques commercialisés (1^{er} janvier 2009)

- Base Assurance Maladie (BDM) : prix des génériques

- Vidal 2009 : prix des princeps (1^{er} janvier 2009)

Annexe 2.2. Indications des spécialités commercialisées

DCI	Dose	Indication 1	Indication 2	Indication 3	Indication 4	Indication 5
Ondansétron	4 mg 8 mg per os	Prévention et traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante	Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie moyennement émétisante	Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus et retardés induits par la radiothérapie hautement émétisante	<i>Chez l'enfant</i> : prévention et traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante	Traitement des nausées et vomissements postopératoires
	4 mg 8 mg inj		Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie moyennement à hautement émétisante	Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus induits par la radiothérapie hautement émétisante		
Granisétron	1 mg		Prévention des nausées et des vomissements aigus induits par la chimiothérapie moyennement à hautement émétisante chez l'adulte			
	2 mg			Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus induits par la radiothérapie hautement émétisante		
	3 mg inj					
Tropisétron	5 mg	Prévention et traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante				
	2 mg inj		Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie moyennement à hautement émétisante			
Dolasétron	200 mg		<i>Prévention des nausées et de vomissements aigus induits par la chimiothérapie moyennement émétisante</i>			
	100 mg inj		<i>Prévention et traitement des nausées et de vomissements aigus induits par la chimiothérapie hautement émétisante</i>			

Précisions : Si non précisé : indication réservée à l'adulte.

Ondansétron : Les indications « Traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte » (ampoule et seringue préremplie à 4 mg/2 ml) et « Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'enfant » (ampoules à 2 mg/ml) se situent dans un cadre strictement hospitalier.

Les spécialités de dolasétron ne sont plus commercialisées depuis octobre 2008.

Restrictions de prise en charge :

Médicaments d'exception, pris en charge dans les indications de la fiche d'indication thérapeutique (FIT) qui sont les mêmes que les indications de l'AMM.

Source : Vidal 2009

Annexe 3. Classe des héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Annexe 3.1. Informations administratives sur les spécialités commercialisées

DCI ATC	Dosage	Spécialités		Dates		Prix TTC / UCD (€)		Référéncement Nombre CHUs (%)	Prix TTC / UCD (€) Moyenne [min-max]	
		PRINCEPS Laboratoire	GNR	Princeps (AMM)	GNR (répertoire)	Princeps Ville	GNR			
Dalteparine B01AB04	2500 UI	FRAGMINE <i>Pfizer</i>	NA	12/1987		3.43		1 (1)	0.001	
	5000 UI					3.25				
	7500 UI					6.60				
	10000 UI					6.26				
				04/1994		7.51		2 (2)	1.04 [0.001-2.04]	
				04/1994		6.70		1 (1)	0.001	
	2000 UI			04/1987		4.05		20 (17)	0.442 [0-0.66]	
4000 UI					3.88					
6000 UI					7.84					
8000 UI					7.32					
				03/1993		9.00		20 (17)	0.711 [0-1.02]	
				03/1993		7.96		18 (16)	0.705 [0-1.02]	
	10000 UI	LOVENOX <i>Aventis</i>	NA	03/1993		10.03		19 (16)	0.652 [0-1.02]	
						8.85				
	30000 UI ^a			08/1998		10.89		10 (10)	2.423 [2.25-3.10]	
	1900 UI ^b			12/1989		NA		2 (2)	0.521 [0-1.04]	
2850 UI					03/1985		4.15		3 (3)	0.674 [0-1.02]
3800 UI ^b					18/1989		3.97		3 (3)	1.021 [1.00-1.04]
5700 UI					03/1985		NA		3 (3)	3.639 [1.00-7.83]
	7600 UI	FRAXIPARINE <i>GlaxoSmithKline</i>	NA	12/1989		8.02		2 (2)	1.542 [1.00-2.08]	
						7.48				
	9500 UI			03/1985		10.10		1 (1)	2.085	
	11400 UI	FRAXODI <i>GlaxoSmithKline</i>	NA	05/1998		15.01		4 (4)	2.053 [2.04-2.08]	
						13.09				
						18.54				
						16.45				
	15200 UI			05/1998		16.45		6 (5)	1.936 [1.47-2.08]	
	19000 UI			05/1998		18.54		5 (4)	1.911 [1.47-2.08]	
				10/1991		3.32		1 (1)	1.56	
	2500 UI	INNOHEP <i>LEO Pharma</i>	NA	10/1991		3.14		0		
	3500 UI					4.85				
	4500 UI					4.67				
				12/1996		6.38		2 (2)	2.567 [1.56-3.57]	
						6.08				

	10000 UI			10/1995		12.45		6 (6)	3.354
	14000 UI			10/1995		10.91			[3.11-3.57]
	18000 UI			10/1995		15.40		8 (8)	3.806
						13.43			[9.11-0.04]
						19.00		9 (8)	3.423
						16.91			[3.11-3.68]

^a Réserve à l'usage hospitalier. Flacon multidoses.

^b Modèles hospitaliers seulement.

* Pour les 18 CHUs avec prix disponibles.

Abréviations : DCI : dénomination commune internationale, ATC : code dans la classification anatomique thérapeutique et chimique, GNR : générique, UCD : unité commune de dispensation,

NA : non applicable

Sources

- Thériaque : date d'AMM (princeps), date de création du groupe générique (GNR), nombre de génériques commercialisés (1^{er} janvier 2009)

- Base Assurance Maladie (BDM) : prix des génériques

- Vidal 2009 : prix des princeps (1^{er} janvier 2009)

Nevirapine (Clivarine) n'est plus commercialisée depuis 2002

Annexe 3.2. Indications des spécialités commercialisées

DCI	Dose	Indication 1	Indication 2	Indication 3	Indication 4	Indication 5	Indication 6
Dalteparine	2500		Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé ainsi qu'en chirurgie oncologique.				Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse ^b
	5000	Traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë ^a		Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées	Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine		
	7500						
	10000						
Enoxaparine	2000		Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé.				Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse ^b
	4000	Traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë ^a					
	6000			Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées, avec ou sans embolie pulmonaire sans signe de gravité clinique, à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.	Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine	Traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à un traitement thrombolytique, ou non à une angioplastie coronaire secondaire.	
	8000						
	10000						
	30000		Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé.				
Nadroparine	1900		Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé.				Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse ^b
	2850			Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées.	Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine.		
	3800						
	5700						
	7600						

9500						
11400						
15200						
19000						
2500		Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé.				Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse ^b
3500						
4500						
10000			Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées, avec ou sans embolie pulmonaire sans signe de gravité clinique, à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.			
14000						
18000						

Tinzaparine

^a une insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA, ou une insuffisance respiratoire aiguë, ou un épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë, associé à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux.

^b séances en général d'une durée \leq 4 heures

Restrictions de prise en charge :

Enoxaparine 6000 UI, 8000 UI, 10 000 UI anti-Xa : Non remb Séc soc dans le traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST.

Source : Vidal 2009

Annexe 4. Classe des érythropoïétines

Annexe 4.1. Informations administratives sur les spécialités commercialisées

DCI ATC	Dosage	Spécialités		Dates		Prix TTC / UCD (€)		Référéncement Nombre CHUs (%)	Prix TTC / UCD (€) CHU*
		PRINCEPS <i>Laboratoire</i>	Biosimilaire <i>Laboratoire</i>	Princeps (AMM)	Biosimilaire (AMM)	Princeps Ville	Biosimilaire Ville		
Epoetine alpha B03XA01	1000 UI	EPREX <i>Janssen-Cilag</i>	BINOCRIT <i>Sandoz</i>	02/1994	08/2007 Disponible ?	10.57	9.64	10 (9)	6.53 [4.26-13.23]
	2000 UI					20.27	8.63	10 (9)	13.03 [8.52-26.19]
	3000 UI					29.16	18.74	10 (9)	18.98 [11.67-37.12]
	4000 UI					39.04	16.39	10 (9)	25.37 [17.06-46.07]
	5000 UI					48.07	27.83	9 (8)	31.93 [21.32-57.19]
	6000 UI					57.10	24.14	10 (9)	39.31 [25.59-67.86]
	7000 UI ^a					NA	36.26	1 (1)	79.18
	8000 UI					75.16	31.80	6 (6)	58.76 [34.12-90.49]
	9000 UI ^a					NA	44.01	1 (1)	101.8
	10000 UI					92.91 ^c	39.03	12 (11)	60.43 [42.65-89.34]
	20000 UI					198.1	51.77	3 (3)	131.3 [87.5-166.7]
	30000 UI					288.4	46.25	3 (2)	126.6 [122.8-130.4]
	40000 UI					378.7 183.7	NA	18 (16)	274.4 [175-357]
	Epoetine beta B03XA01					500 UI	NEORECORMON <i>Rochie</i>	NA	07/1997
1000 UI		5.72	NA	17 (16)	6.39 [4.06-8.17]				
2000 UI		11.92	NA	16 (15)	12.81 [7.98-16.82]				
3000 UI		10.57	NA	15 (14)	18.76 [11.67-24.50]				
4000 UI		23.29	NA	17 (16)	25.97 [17.27-32.95]				
5000 UI		20.27	NA	15 (15)	32.16 [18.45-42.04]				
6000 UI		34.33	NA	16 (16)	39.43 [22.34-68.79]				
10000 UI		29.97	NA	16 (15)	64.39 [40.64-81.68]				
20000 UI		44.03	NA	7 (7)	133.0 [91.9-161.3]				
		39.04	NA						

	30000 UI					288.41			18 (18)	205.5 [121.9-344.0]		
	50000 UI				272.33	0						
	60000 UI				468.85	1 (1)					551.3	
	100000 UI				557.49	0						
PEG-Epoetine beta B03XA03	30 µg			09/2008		74.51	NA	NA	0			
	50 µg			07/2007		120.70					4 (4)	98.65 [89.3-116.9]
	75 µg			07/2007		178.44					3 (3)	138.3 [132.5-145.5]
	100 µg			07/2007		232.50					3 (3)	200.8 [178.7-233.8]
	120 µg	MIRCERA Roche	NA	09/2008	NA	275.51					0	
	150 µg			07/2007		340.02					1 (1)	291
	200 µg			07/2007		447.53					2 (2)	370.6 [353.3-388.0]
	250 µg			07/2007		553.27					2 (2)	465.8 [446.7-485.0]
	360 µg			09/2008		785.42					0	
	Epoetine delta B03XA01	1000 UI									9.16	NA
2000 UI						17.45	1 (1)	12.14				
3000 UI						17.10	1 (1)	19.14				
4000 UI		DYNEPO Stire Pharmaceuticals	NA	03/2002	NA	25.74	1 (1)	25.52				
5000 UI						24.90	1 (1)	31.91				
6000 UI						33.79	1 (1)	38.29				
8000 UI						32.62	1 (1)	51.05				
10000 UI						41.51	1 (1)	63.81				
						49.22	1 (1)					
						64.66	1 (1)					
Epoetine zeta B03XA01	1000 UI	NA	RETACRIT Hospira	NA	12/2007 Disponible depuis 03/2009	NA	8.62	0	NA			
	2000 UI					16.38						
	3000 UI					24.14						
	4000 UI					31.80						

		5000 UI						39.03	
		6000 UI						46.25	
		8000 UI						60.69	
		10000 UI						75.14	
		20000 UI						160.38	
		30000 UI						234.16	
		40000 UI						306.38	
Darbepoetine alpha B03XA02		10 µg					23.29 20.71		15 (14) [13.55-16.95]
		15 µg ^b							10 (9) [20.68-24.35]
		20 µg				44.03			17 (16) [27.10-33.90]
		30 µg				63.43 58.55			17 (16) [40.65-50.85]
		40 µg				82.83 76.62			18 (17) [54.21-104.05]
		50 µg				102.23 94.68			15 (14) [67.76-84.74]
		60 µg		NA	06/2001	NA	121.63 112.74	NA	15 (14) [81.31-137.8]
		80 µg				160.43 148.23			14 (13) [108.4-135.6]
		100 µg				198.10 183.70			17 (16) [135.5-169.5]
		130 µg				252.29			1 (1) 176.2
		150 µg				288.41 272.33			15 (14) [203.3-254.2]
		300 µg				557.49 538.25			15 (14) [406.6-508.5]
		500 µg				912.05			13 (13) [677.6-847.1]

^a Supprimés en juin 2007. ^b Supprimé en décembre 2008

^c Présentations de 1 ml.

* Pour les 18 CHUs avec prix disponibles.

Abréviations : DCI : dénomination commune internationale, ATC : code dans la classification anatomique thérapeutique et chimique, GNR : générique, UCD : unité commune de dispensation, NA : non applicable.

Sources

- Thériaque : date d'AMM (princeps), date de création du groupe générique (GNR), nombre de génériques commercialisés (1^{er} janvier 2009)

- Base Assurance Maladie (BDM) : prix des génériques

- Vidal 2009 : prix des princeps (1^{er} janvier 2009)

Annexe 4.2. Indications des spécialités commercialisées

DCI	Dose	Indication 1	Indication 2	Indication 3	Indication 4	Indication 5	Indication 6
Epoetine alpha	Autres doses	Traitement de l'anémie secondaire à une insuffisance rénale chronique chez les enfants et les patients adultes hémodialysés et les patients adultes en dialyse péritonéale.	Traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés.	Traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, des lymphomes malins ou des myélomes multiples et à risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple état cardiovasculaire, anémie pré-existante au début de la chimiothérapie).	Pour augmenter les dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées.	Pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologues chez les patients adultes, sans carence martiale, devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, ayant un risque présumé important de complications transfusionnelles.	
	3000 0 - 40.00 0 UI						
Epoetine beta	500 UI	Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.		Traitement de l'anémie symptomatique des patients adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie.	Pour augmenter le volume des dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées.		Prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré, de poids de naissance compris entre 750 et 1500 g et dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines.
	Autres doses						
PEG-Epoetine beta	Tous doses	Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique					
Epoetine delta	Tous doses	Traitement de l'anémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.					
Darbepoetine alpha	Tous doses	Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant.		Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.			

Restrictions de prise en charge :

Aranesp : Traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant à partir de onze ans. Traitement de l'anémie chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie

Source : Vidal 2009

Annexe 5. Classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Annexe 5.1. Informations administratives sur les spécialités commercialisées

DCI ATC	Dosage	Spécialités			Dates		Prix TTC / UCD (€)		Référencement (%)	Prix TTC / UCD (€) CHU*
		PRINCEPS Laboratoire	GNR	Princeps (AMM)	GNR (répertoire)	Princeps Ville	GNR	Moyenne [min-max]		
Captopril C09AA01	25 mg	LOPRIL ^a Bristol-Myers-Squibb	11 spécialités	02/1981	01/2001	0.268	0.190	17 (81.0)	0.108 [0-0.225]	
	50 mg			02/1981	01/2001	0.463	0.331	16 (76.2)	0.202 [0-0.408]	
	5 mg/ml			NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Enalapril C09AA02	5 mg	RENITEC Merck Sharp et Dohme-Chibret	16 spécialités	03/1984	04/2001	0.178	0.178	11 (52.4)	0.048 [0.001-0.061]	
	20 mg			03/1984	04/2001	0.474	0.474	11 (52.4)	0.117 [0.001-0.163]	
Lisinopril C09AA03	5 mg	ZESTRIL AstraZeneca	7 spécialités	10/1987	10/2004	0.158	0.158	13 (61.9)	0.063 [0-0.190]	
	20 mg			PRINIVIL Merck Sharp et Dohme-Chibret	10/1987	10/2004	0.606	0.442	13 (61.9)	0.166 [0-0.57]
Péridopril C09AA04	2 mg	COVERSYL ^b Servier	1 spécialité	06/1988	10/2006 ^c	0.646	0.393	15 (71.4)	0.029 [0-0.041]	
	4 mg			06/1988	10/2006 ^c	0.912	0.561	21 (100)	0.042 [0-0.704]	
	8 mg			12/2003	01/2007	1.433	NA	6 (28.6)	0.002 [0-0.010]	
Ramipril C09AA05	1,25 mg	TRIA TEC Sanofi-Aventis	13 spécialités	01/1989	07/2005	0.420	0.272	21 (100)	0.052 [0-0.104]	
	2,5 mg			01/1989	07/2005	0.384	0.254	21	0.058 [0-0.118]	
	5 mg			01/1989	01/2005	0.441	0.290	19	0.069 [0-0.131]	
	10 mg			02/2003	09/2005	0.613	0.353	5 (23.8)	0.101 [0.084-0.112]	
2,5 – 5 – 10 mg	TRIAECKIT Sanofi-Aventis	NA	07/2004	NA	0.746	NA	0	NA		
Quinapril C09AA06	5 mg	ACUITEL Pfizer	2 spécialités	04/1989	04/2006	0.201	0.147	2 (9.5)	0.186 [0.148-0.225]	
	20 mg			KOREC Sanofi-Aventis	04/1989	10/2004	0.188	0.129	2 (9.5)	0.511 [0.421-0.602]
Bénazépril C09AA07	5 mg	BRIEM Pierre Fabre	1 spécialité	06/1990	03/2007	0.364-0.321	0.249	3 (14.3)	0.085 [0-0.254]	
	10 mg			CIBACENE Ephyfarma	06/1990	03/2007	0.352-0.309	0.403	2 (9.5)	0.102 [0-0.204]

DCI ATC	Dosage	Spécialités		Dates		Prix TTC / UCD (€)		Référencement	Prix TTC / UCD (€) CHU*
		PRINCEPS <i>Laboratoire</i>	GNR	Princeps (AMM)	GNR (répertoire)	Princeps Ville	GNR Ville		
Céfazapril C09AA08	0,5 mg	JUSTOR <i>Chiesi</i>	0 Spécialités	09/1990	10/2008	0.180	NA	0	
	1 mg			09/1990	10/2008	0.312	NA	0	
	2,5 mg			09/1990	10/2008	0.684	NA	0	
Fosinopril C09AA09	10 mg	FOZITEC <i>Merck Lipha (BMS)</i>	4 spécialités	03/1992	07/2006	0.515 0.460	0.366 0.327	9 (42.9)	0.155 [0-0.260]
	20 mg		4 spécialités	03/1992	07/2006	0.647 0.568	0.459 0.401	7 (33.3)	0.196 [0-0.320]
Trandolapril C09AA10	0,5 mg	ODRIK ^d <i>Abbott</i>	0 spécialité	02/1992	07/2008	0.210 0.197	NA	12 (57.1)	0 [0-0]
	2 mg		0 spécialité	02/1992	07/2008	0.684 0.629	NA	13 (61.9)	0.041 [0-0.531]
	4 mg		0 spécialité	06/2004	07/2008	1.075 0.962	NA	2 (9.5)	0 [0-0]
Moexipril C09AA13	7,5 mg	MOEX <i>UCB Pharma</i>	NA	08/1996	NA	0.445	NA	1 (4.8)	0.357
	15 mg		NA	08/1996	NA	0.520	NA	1 (4.8)	0.419
Zofénozil C09AA15	15 mg	ZOFENIL <i>Menarini</i>	NA	03/1999	NA	0.615 0.567	NA	1 (4.8)	0.001
	30 mg		NA	03/1999	NA	0.615 0.567	NA	1 (4.8)	0.001
Imidapril C09AA16	5 mg	TANATRIL <i>Beaufour Ipsen</i>	NA	09/1998	NA	0.303	NA	0	
	10 mg		NA	09/1998	NA	0.418	NA	0	

^a La spécialité Captolane (Pierre Fabre) se fait plus depuis janvier 2008.

^b En avril 2009, les dosages de Coversyl 2.5, 5 et 10 mg ont remplacé les dosages 2, 4 et 8 mg qui ne sont plus disponibles. Les nouvelles spécialités sont inscrites comme spécialités de référence dans les groupes génériques Périndopril 2, 4 et 8 mg.

^c Commercialisation du Périndopril Sandoz (seul générique au 01/01/2009) depuis septembre 2008.

^d La spécialité Gopten (Abbott) se fait plus depuis novembre 2004.

* Pour les 18 CHUs avec prix disponibles.

Abréviations : DCI : dénomination commune internationale, ATC : code dans la classification anatomique thérapeutique et chimique, GNR : générique, UCD : unité commune de dispensation, NA : non applicable.

Prix Ville : soumis à un tarif forfaitaire de responsabilité (TFR).

Sources

- Thériaque : date d'AMM (princeps), date de création du groupe générique (GNR), nombre de génériques commercialisés (1^{er} janvier 2009)

- Base Assurance Maladie (BDM) : prix des génériques

- Vidal 2009 : prix des princeps (1^{er} janvier 2009)

Annexe 5.2. Indications des spécialités commercialisées

DCI	Dosage	Indication 1	Indication 2	Indication 3	Indication 4	Indication 5	Indication 6
Captopril	25 mg	Hypertension artérielle	Insuffisance cardiaque congestive		Infarctus du myocarde dans les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamiquement stable.	Post-infarctus du myocarde chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection <= 40 %), et par ailleurs en l'absence de signe clinique d'insuffisance cardiaque	Néphropathie diabétique macroprotéinurique du diabète insulino-dépendant
	50 mg						
	5 mg/ml	ATU nominative pédiatrique (Hypertension artérielle)					
Enalapril	5 mg	Hypertension artérielle	Insuffisance cardiaque symptomatique	Prévention de l'insuffisance cardiaque symptomatique chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (fraction d'éjection <= 35 %)			
	20 mg						
Lisinopril	5 mg	Hypertension artérielle	Insuffisance cardiaque symptomatique		Traitement à court terme (6 semaines), chez les patients en situation hémodynamique stable, de l'infarctus du myocarde en phase aiguë, dès les 24 premières heures		Traitement de l'atteinte rénale chez l'hypertendu diabétique de type II présentant une néphropathie débutante
	20 mg						
Périndopril	2-2.5 mg		Insuffisance cardiaque symptomatique			Réduction du risque d'événements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation	
	4-5 mg	Hypertension artérielle					
	8-10 mg						
Ramipril	1.25 mg			Prévention des complications cardiovasculaires chez les patients à haut risque vasculaire (notamment les coronariens et les diabétiques), ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée			
	2.5 mg	Hypertension artérielle					
	5 mg						
Quinapril	10 mg						
	5 mg	Hypertension artérielle	Insuffisance cardiaque congestive			Post-infarctus du myocarde compliqué d'insuffisance cardiaque transitoire ou persistante	
	20 mg						

DCI	Dosage	Indication 1	Indication 2	Indication 3	Indication 4	Indication 5	Indication 6
Bénazépril	5 mg	Hypertension artérielle					Ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale chez les patients atteints d'une néphropathie glomérulaire avec hypertension et protéinurie et ayant une clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min ^a
	10 mg						
Céfazapril	0.5 mg	Hypertension artérielle	Insuffisance cardiaque congestive				
	1 mg						
	2.5 mg						
Fosinopril	10 mg	Hypertension artérielle	Insuffisance cardiaque congestive				
	20 mg						
Trandolapril	0.5 mg	Hypertension artérielle				Post-infarctus du myocarde : prévention secondaire après infarctus du myocarde, chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche (correspondant à une fraction d'éjection <= 35 %) avec ou sans signes d'insuffisance cardiaque	
	2 mg						
	4 mg						
Moexipril	7.5 mg	Hypertension artérielle					
	15 mg						
Zofénopril	15 mg	Hypertension artérielle			Infarctus du myocarde dans les 24 premières heures chez les patients hémodynamiquement stables n'ayant pas reçu de traitement thrombolytique		
	30 mg						
Imidapril	5 mg	Hypertension artérielle essentielle					
	10 mg						

^a seulement pour Cibacene 10 mg.

Restrictions de prise en charge :

- Captopril Boîtes de 90 cp : Non remb Séc soc dans les indications 4 et 5.
- Trandolapril Boîtes de 84 cp : Non remb Séc soc dans l'indication 5.
- Zofénopril Boîtes de 90 cp : Non remb Séc soc dans l'indication 4.

Source : Vidal 2009

Annexe 6. Classe des antagonistes de l'angiotensine 2 (sartans)

Annexe 6.1. Informations administratives sur les spécialités commercialisées

DCI ATC	Dosage	Spécialités		Dates		Prix TTC / UCD (€)			Référéncement	Prix TTC / UCD (€) CHU*
		PRINCEPS Laboratoire	GNR	Princeps (AMM)	GNR (répertoire)	Princeps Ville	GNR	Nombre CHUs (%)		
Losartan C09CA01	50 mg	COZAAR Merck Sharp et Dohme-Chibret	0	02/1995	08/2007	0.776 0.704	NA	18 (85.7)	0.0003 [0-0.001]	
	100 mg		0	04/2002	08/2007	1.300 1.172	NA	5 (23.8)	0.0001 [0-0.001]	
Eprosartan C09CA02	300 mg	TEVETEN Solvay Pharma	NA	04/1998		0.378 0.311	NA	1 (4.8)	0	
	40 mg		NA	05/2001		0.677 0.592-0.620	NA	14 (66.7)	0.0001 [0-0.001]	
Valsartan C09CA03	80 mg	NISIS Beaufour Ipsen TAREG Novartis Pharma	NA	05/2001		0.813 0.702-0.736	NA	16 (76.2)	0.0001 [0-0.001]	
	160 mg		NA	05/2001		1.019 0.869-0.912	NA	8 (38.1)	0.0001 [0-0.001]	
Irbésartan C09CA04	75 mg	APROVEL Sanofi Pharma Bristol Myers Squibb	NA	03/2004		0.522 0.487	NA	13 (61.9)	0.0001 [0-0.001]	
	150 mg		NA	03/2004		0.791 0.717	NA	18 (85.7)	0.0001 [0-0.001]	
	300 mg		NA	03/2004		1.062 0.948	NA	12 (57.1)	0.0001 [0-0.001]	
Candésartan C09CA06	4 mg	ATACAND AstraZeneca KENZEN Takeda	NA	01/1998		0.594 0.549	NA	12 (57.1)	0.0001 [0-0.001]	
	8 mg		NA	01/1998		0.761 0.709-0.876	NA	20 (95.2)	0.0001 [0-0.001]	
	16 mg		NA	05/1999		0.750 0.759-0.724	NA	11 (52.4)	0.0001 [0-0.001]	
	32 mg		NA	09/2005		1.359	NA	1 (4.8)	NC	
Telmisartan C09CA07	20 mg	MICARDIS Boehringer Ingelheim PRITOR Bayer Pharma	NA	09/1999		libre	NA	0		
	40 mg		NA	12/1996		0.737 0.671	NA	5 (23.8)	0.0002 [0-0.001]	
	80 mg		NA	12/1996		0.893 0.804	NA	3 (14.3)	0.0003 [0-0.001]	
Olmesartan C09CA08	10 mg	OLMETEC Ephyfarma ALTEIS Daichi Sankyo	NA	08/2003 10/2003		0.515 0.482	NA	1 (4.8)	0	
	20 mg		NA	08/2003 10/2003		0.809 0.738	NA	2 (9.5)	0	
	40 mg		NA	08/2003 10/2003		0.822 0.744	NA	1 (4.8)	0	

* Pour les 18 CHUs avec prix disponibles.

Abréviations : DCI : dénomination commune internationale, ATC : code dans la classification anatomique thérapeutique et chimique, GNR : générique, UCD : unité commune de dispensation, NA : non applicable.

Sources

- Thériaque : date d'AMM (princeps), date de création du groupe générique (GNR), nombre de génériques commercialisés (1^{er} janvier 2009)

- Base Assurance Maladie (BDM) : prix des génériques

- Vidal 2009 : prix des princeps (1^{er} janvier 2009)

Annexe 6.2. Indications des spécialités commercialisées

DCI	Dosage	Indication 1	Indication 2	Indication 3	Indication 4	Indication 5
Losartan	50 mg	Hypertension artérielle essentielle	Traitement de l'insuffisance rénale chez les patients diabétiques de type 2 avec protéinurie : chez le diabétique de type 2, hypertendu, présentant une insuffisance rénale avec protéinurie > 0,50 g/j, le losartan ralentit la progression de l'atteinte rénale, en association avec d'autres traitements antihypertenseurs.	Réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires chez des patients hypertendus ayant une hypertrophie ventriculaire gauche (le plus souvent en association à un diurétique thiazidique).		
	100 mg					
Eprosartan	300 mg	Hypertension artérielle essentielle				
	40 mg	Hypertension artérielle essentielle			Post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours), en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) chez des patients cliniquement stables présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique et/ou des signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance ventriculaire gauche	
	80 mg					
160 mg						
Irbesartan	75 mg	Hypertension artérielle essentielle	Traitement de l'atteinte rénale des patients hypertendus diabétiques de type 2, dans le cadre de la prise en charge par un médicament antihypertenseur			
	150 mg					
	300 mg					
Candesartan	4 mg	Hypertension artérielle essentielle				Insuffisance cardiaque de classe II à III NYHA, avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (FEVG ≤ 40 %) : - en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ; - ou en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) chez les patients restant symptomatiques sous IEC.
	8 mg					
	16 mg					
	32 mg					

DCI	Dosage	Indication 1	Indication 2	Indication 3	Indication 4	Indication 5
Telmisartan	20 mg	Hypertension artérielle essentielle				
	40 mg					
	80 mg					
Olmesartan	10 mg	Hypertension artérielle essentielle				
	20 mg					
	40 mg					

Restrictions de prise en charge :

- Telmisartan 20 mg : Non remb Séc soc.

Source : Vidal 2009

Annexe 7. Classe des statines

Annexe 7.1. Informations administratives sur les spécialités commercialisées

DCI ATC	Dosage	Spécialités		Dates		Prix TTC / UCD (€)		Référéncement Nombre CHUs (%)	Prix TTC / UCD (€) CHU*
		PRINCEPS Laboratoire	GNR	Princeps (AMM)	GNR (répertoire)	Princeps Ville	GNR		
Pravastatine C:10AA03	10 mg	ELISOR	11 spécialités	08/1989	09/2005	0.36	0.23	1 (4.8)	Moyenne [min-max] [0.296]
	20 mg	Bristol-Myers-Squibb	17 spécialités	08/1989	09/2005	0.69 0.64	0.45 0.38	19 (90.5)	0.1597 [0-0.38]
	40 mg	VASTEN ^a Sanofi-Aventis	17 spécialités	06/1999	09/2005	1.31 1.19	0.83 0.72	12 (57.1)	0.2901 [0-0.881]
Simvastatine ^b C:10AA01	5 mg	ZOCOR	0 spécialité	05/1992	06/2005	libre	NA	1 (4.8)	[0.51]
	10 mg	Merck Sharp et Dohme-Chibret	7 spécialités	05/1988	06/2005	NA	0.25	0	
	20 mg	LODALES ^c Sanofi-Aventis	17 spécialités	05/1988	10/2004	0.75 0.69	0.49 0.50	9 (42.9)	0.1509 [0.102-0.300]
	40 mg		17 spécialités	02/2001	10/2004	1.31 1.18	0.84 0.73	6 (28.6)	0.3004 [0.15-0.58]
Atorvastatine C:10AA05	10 mg			03/1997		0.67 0.61	NA	21 (100)	0.0004 [0-0.001]
	20 mg	TAHOR Pfizer		03/1997		1.35 1.22	NA	1 (4.8)	NC
	40 mg			03/1997		1.54 1.41	NA	19 (90.5)	0.0003 [0-0.001]
	80 mg			10/2000		1.54 1.41	NA	6 (28.6)	0.0007 [0-0.001]
Fluvastatine C:10AA04	20 mg	FRACTAL Pierre Fabre	2 spécialités	09/1995	05/2008	0.50 0.47	0.34 0.31	1 (4.8)	[0]
	40 mg	LESCOL Novartis	2 spécialités	09/1995	05/2008	0.56 0.60	0.44 0.40	2 (9.5)	[0-0]
	80 mg			02/2001		1.10 0.98	NA	4 (19.0)	[0-0]
Rosuvastatine C:10AA07	5 mg			10/2005		0.67 0.62	NA	16 (76.2)	0 [0-0]
	10 mg	CRESTOR AstraZeneca		06/2003		0.98	NA	14 (66.7)	0 [0-0]
	20 mg			06/2003		1.48	NA	7 (33.3)	0 [0-0]

^a AMM Vasten 10 mg en mai 2006.

^b Les spécialités de Simvastatine 5 mg sont non remboursées. Lodales 5 mg ne se fait plus. Zocor 10 mg ne se fait plus et Lodalés 10 mg n'est pas commercialisé. Les spécialités de simvastatine 80 mg ne se font plus.

^c Lodales 5 mg ne se fait plus. AMM du Lodales 20 mg en 03/1989 et Lodales 40 mg en 09/2001.

* Pour les 18 CHU avec prix disponibles.

Abréviations : DCI : dénomination commune internationale, ATC : code dans la classification anatomique thérapeutique et clinique, GNR : générique, UCD : unité commune de dispensation, NA : non applicable.

Sources

- Thériaque : date d'AMM (princeps), date de création du groupe générique (GNR) et nombre de génériques commercialisés (1^{er} janvier 2009)

- Base Assurance Maladie (BDM) : prix des génériques

- Vidal 2009 : prix des princeps (1^{er} janvier 2009)

Annexe 7.2. Indications des spécialités commercialisées

DCI	Dosage	Indication 1	Indication 2	Indication 3	Indication 4
Pravastatine	10 mg	Hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes ^a	Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients présentant une hypercholestérolémie modérée ou sévère et exposés à un risque élevé de premier événement cardiovasculaire, en complément d'un régime	Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable et un taux de cholestérol normal ou élevé, en plus de la correction des autres facteurs de risque	Réduction des hyperlipidémies post-transplantation chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur à la suite d'une transplantation d'organe
	20 mg				
	40 mg				
Simvastatine	5 mg	Hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes ^a	Hypercholestérolémies familiales homozygotes ^c	Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire avérée d'origine athéroscléreuse ou un diabète, avec cholestérol normal ou élevé en complément de l'effet de la correction des autres facteurs de risque et des autres traitements cardioprotecteurs	Prévention des événements coronaires et cerebrovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 avec un autre facteur de risque, avec ou sans hyperlipidémie associée
	20 mg				
	40 mg				
Atorvastatine	10 mg	Hypercholestérolémies pures (type IIa) ou mixtes (type IIb et III) ^b	Hypercholestérolémie familiale homozygote ^c	Réduction des événements coronaires chez des patients hypertendus traités avec 3 facteurs de risque en prévention primaire, avec ou sans hyperlipidémie associée*	Prévention des événements coronaires et cerebrovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 avec un autre facteur de risque, avec ou sans hyperlipidémie associée
	20 mg				
	40 mg				
Fluvastatine	20 mg	Hypercholestérolémies pures (IIa), mixtes (IIb) ^b	Après angioplastie coronaire, le traitement par la fluvastatine permet une réduction du risque d'événements coronaires graves. La poursuite du régime est indispensable.	Réduction des événements coronaires chez des patients hypertendus traités avec 3 facteurs de risque en prévention primaire, avec ou sans hyperlipidémie associée*	Prévention des événements coronaires et cerebrovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 avec un autre facteur de risque, avec ou sans hyperlipidémie associée
	40 mg				
	80 mg				
Rosuvastatine	5 mg	Hypercholestérolémies pures (type IIa) et dyslipidémies mixtes (type IIb) ^a	Hypercholestérolémie familiale homozygote ^c	Réduction des événements coronaires chez des patients hypertendus traités avec 3 facteurs de risque en prévention primaire, avec ou sans hyperlipidémie associée*	Prévention des événements coronaires et cerebrovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 avec un autre facteur de risque, avec ou sans hyperlipidémie associée
	10 mg				
	20 mg				

^a en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements hypolipémiants (par exemple aphérese des LDL) ou si de tels traitements sont inappropriés

^b en complément d'un régime adapté et assidu

^c en complément du régime et des autres traitements hypolipémiants (par exemple aphérese des LDL) ou si de tels traitements sont inappropriés

Restrictions de prise en charge :

- Simvastatine 5 mg : Non Remboursé.

- Atorvastatine 10 mg : Remboursé dans la seule indication n°3.

- Fluvastatine 20 mg : Non remboursé dans l'indication n°2.

- Rosuvastatine 5 mg : Remboursé si la posologie quotidienne ne dépasse pas 1 comprimé.

- Rosuvastatine 10 mg et 20 mg : Remboursement réservé aux patients n'ayant pas atteint les objectifs de réduction du LDL-C recommandés par l'AFSSAPS, malgré un traitement bien suivi à la posologie appropriée d'une autre statine. La prise en charge n'intervient que si la posologie journalière ne dépasse pas 20 mg sauf pour les hypercholestérolémies familiales homozygotes.

Source : Vidal 2009

Annexe 8. Classe des alpha-bloquants à visée prostatique

Annexe 8.1. Informations administratives sur les spécialités commercialisées

DCI ATC	Dosage	Spécialités		Dates		Prix TTC / UCD (€)		Référéncement Nombre CHUs (%)	Prix TTC / UCD (€) CHU ^e Moyenne [min-max]
		PRINCEPS Laboratoire	GNR	Princeps (AMM)	GNR (répertoire)	Princeps	GNR		
Alfuzosine G04CA01	2,5 mg	XATRAL Sanofi-Aventis	0 spécialité	11/1987	10/2004	0.334	NA	11 (10)	0.130 [0.10-0.16]
	LP 10 mg	URION ^a Zambon	10 spécialités	11/1999	02/2006	0.809	0.548	17 (15)	0.099 [0.03-0.95]
Tamsulosine G04CA01	LP 0,4 mg gél	OMIX Astellas-Pharma JOSIR Boehringer Ingelheim	12 spécialités	12/1995	03/2006	0.830 ^b 0.749 ^c	0.473	5 (5)	0.044 [0.04-0.06]
	LP 0,4 mg cp	OMEXEL Astellas-Pharma MECIR Boehringer Ingelheim	NA	05/2005 08/2005 ^d	NA	0.560	NA	6 (4)	0.028 [0.01-0.04]
Térazosine G04CA01	1 mg	HYTRINE Abbott	NA	10/1987 ^e 01/1997	NA	0.545	NA	1 (1)	0.653
	5 mg	DYSALFA Solvay Pharma	3 spécialités	10/1987 ^e 01/1997	10/2001	0.689 ^a 0.588	0.588	1 (1)	0.653
Doxazosine C02CA04	LP 4 mg	ZOXAN Pfizer	NA	08/1999	NA	0.820	NA		
	LP 8 mg		NA	08/1999	NA	0.820	NA		

^a Seulement le dosage 2,5 mg. AMM en septembre 1990.

^b pour Omix. ^c pour Josir. ^d pour Mecir. ^e pour Hytrine.

* Pour les 18 CHUs avec prix disponibles.

Abréviations : DCI : dénomination commune internationale, ATC : code dans la classification anatomique thérapeutique et chimique, GNR : générique, UCD : unité commune de dispensation, NA : non applicable.

Prix Ville : soumis à un tarif forfaitaire de responsabilité (TFR).

Sources

- Thériaque : date d'AMM (princeps), date de création du groupe générique (GNR), nombre de génériques commercialisés (1^{er} janvier 2009)

- Base Assurance Maladie (BDM) : prix des génériques

- Vidal 2009 : prix des princeps (1^{er} janvier 2009)

Annexe 8.2. Indications des spécialités commercialisées

DCI	Dosage	Indication 1	Indication 2
Alfuzosine	2.5 mg	Traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate	Traitement adjuvant au sondage vésical dans la rétention aiguë d'urine liée à l'hypertrophie bénigne de la prostate.
	10 mg LP		
Tamsulosine	0.4 mg	Traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate	
	40 mg		
Terazosine	1 mg	Traitement de certaines manifestations fonctionnelles de l'hypertrophie bénigne de la prostate, notamment : - dans le cas où la chirurgie pour une raison ou pour une autre doit être retardée, - au cours des poussées évolutives de l'adénome où la symptomatologie est augmentée et d'autant plus que le patient est plus âgé.	
	5 mg		
Doxazosine	4 mg LP	Traitement des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate.	
	8 mg LP		

Restrictions de prise en charge :

- Alfuzosine LP 10 mg : Non Remboursé Séc Soc dans l'indication n°2.

Source : Vidal 2009

Annexe 9. Classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS)

Annexe 9.1. Informations administratives sur les spécialités commercialisées

DCI ATC	Dosage	Spécialités		Dates		Prix TTC / UCD (€)		Référéncement Nombre CHUs (%)	Prix TTC / UCD (€) Moyenne [min max] CHU*	
		PRINCEPS <i>Laboratoire</i>	GNR	Princeps (AMM)	GNR (répertoire)	Princeps Ville	GNR Ville			
Fluoxétine N06AB03	20 mg	PROZAC <i>Lilly</i>	16 spécialités	06/1988	10/2001	0.541	0.398	19 (16)	0.051 [0.03-0.11]	
	20 mg cp disp									0.375
	buvable									
Citalopram N06AB04	20 mg	SEROPRAM <i>Lundbeck</i>	13 spécialités	12/1994	05/2004	0.685	0.455	12 (12)	0.126 [0.08-0.15]	
	20 inj ^a									NA
	40 inj									
	buvable									
Paroxétine N06AB05	20 mg	DEROXAT <i>GlaxoSmithKline</i>	12 spécialités	06/1992 10/2002 ^b	05/2004	0.704 0.611 ^b	0.474	21 (18)	0.002 [0.08-0.19]	
	buvable									
Sertraline N06AB06	25 mg	ZOLOFT <i>Pfizer</i>	11 spécialités	11/2000	04/2006	0.770	0.507	13 (11)	0.154 [0.15-0.16]	
	50 mg									
Fluvoxamine N06AB08	50 mg	FLOXYFRAL <i>Solvay</i>	4 spécialités	05/1984	04/2003	0.348	0.187	6 (6)	0.218 [0.12-0.27]	
	100mg									
	5 mg									
Escitalopram N06AB10	10 mg	SEROPLEX <i>Lundbeck</i>	NA	08/2002	NA	0.758	NA	14 (12)	0.328 [0.25-0.55]	
	15 mg									
	20 mg									
										1.061

^a Réservé à l'usage hospitalier

^b Pour Divarius

* Pour les 18 CHUs avec prix disponibles.

Abréviations : DCI : dénomination commune internationale, ATC : code dans la classification anatomique thérapeutique et chimique, GNR : générique, UCD : unité commune de dispensation.

NA : non applicable

Prix Ville : soumis à un tarif forfaitaire de responsabilité (TFR).

Sources

- Thériaque : date d'AMM (princeps), date de création du groupe générique (GNR), nombre de génériques commercialisés (1^{er} janvier 2009)

- Base Assurance Maladie (BDM) : prix des génériques

- Vidal 2009 : prix des princeps (1^{er} janvier 2009)

Annexe 9.2. Indications des spécialités commercialisées

DCI	Dose	Indication 1	Indication 2	Indication 3	Indication 4	Indication 5	Indication 6	Indication 7
Fluoxétine	20 mg	Adulte : Épisodes dépressifs majeurs Enfant de plus de 8 ans : Épisode dépressif majeur modéré à sévère, en cas de non-réponse à l'issue de 4 à 6 séances de prise en charge psychothérapeutique.	Troubles obsessionnels compulsifs.	Boulimie : en complément d'une psychothérapie				
	20 mg	Épisodes dépressifs majeurs			Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.			
Citalopram	40 mg inj ^a							
	20 mg	Épisode dépressif majeur.	Troubles obsessionnels compulsifs.		Trouble panique, avec ou sans agoraphobie	Trouble anxieux sociale/phobie sociale	Trouble anxieux généralisé	État de stress post-traumatique
Sertraline	25 mg	Épisodes dépressifs majeurs	Adulte et Enfant de 6 à 17 ans : Troubles obsessionnels compulsifs.					Prévention des récurrences dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire.
	50 mg							
Fluvoxamine	50 mg	Épisodes dépressifs majeurs	Troubles obsessionnels compulsifs.					
	100 mg							
Escitalopram	5 mg				Traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie.	Traitement du trouble « anxieux sociale » (phobie sociale).		
	10 mg	Traitement des épisodes dépressifs majeurs	Traitement des troubles obsessionnels compulsifs.					
	15 mg							
	20 mg							

^a Réservé à l'usage hospitalier

Restrictions de prise en charge :

- Fluoxétine 20 mg : Non remb Sec soc dans l'indication 3 et chez l'enfant.

Source : Vidal 2009

Influence of the hospital selection of drugs on the pharmaceutical consumption in the ambulatory care setting

This work aimed to test the existence of the influence of hospital choices of drugs on surrounding general practitioners' prescriptions.

A review of the literature showed the paucity of the available data.

Three studies, restricted to university hospitals (UH) and 9 competitive pharmacological classes were conducted. The first one described the selection of drugs in UH. The second aimed to detect similar trends in the evolutions of hospital and ambulatory consumptions of drugs. The second was a quasi-experimental study which goal was to quantify the influence of the consumption of drugs in UHs on their surrounding communities (département and catchment area).

Our analyses confirmed the influence of hospital drug consumption on drug use in the community. This effect largely varied according to the pharmacological classes.

Regulatory avenues are proposed in order to limit this phenomenon which is associated with negative clinical and economic outcomes.

AUTEUR : Adeline GALLINI

TITRE : Influence de la sélection des médicaments des centres hospitaliers universitaires sur les prescriptions ambulatoires

DIRECTEUR DE THESE : Pr Florence TABOULET et Pr Marie-Claude SAUX

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, le 28 novembre 2011

RESUME

Ce travail a pour objectif de tester l'existence d'une influence des choix hospitaliers de médicaments sur les prescriptions des médecins généralistes alentours.

Une revue de la littérature a mis en évidence la pauvreté des données disponibles.

Trois études limitées aux CHU et à 9 classes pharmacologiques concurrentielles sont proposées. La première décrit de façon inédite la sélection des médicaments dans les CHU. La deuxième à l'échelle d'un CHU et d'un département cherche à mettre en évidence des tendances similaires dans l'évolution des consommations hospitalières et ambulatoires. La deuxième étude quasi-expérimentale vise à quantifier l'influence des consommations de médicaments des CHU sur le marché ambulatoire de leurs bassins de santé et départements.

Nos analyses confirment une influence de l'hôpital ; l'effet variant selon la classe.

Des pistes de régulation sont proposées pour limiter ce phénomène associé avec des conséquences négatives sur les plans clinique et économique.

MOTS-CLES

Médicament, hôpital, régulation pharmaceutique, économie de la santé
