

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 princeps ou inversement), changement de dosage, initiation d'un nouveau médicament à

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 ?

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

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.

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'hypolipidémiant [22]. L'hospitalisation était associée avec une augmentation de 40 % du nombre de patients traités par un médicament hypolipidémiant. 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 » 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*

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 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 dû 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.

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 étude⁷.
- 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

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.

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).

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 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.

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...).

– **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.

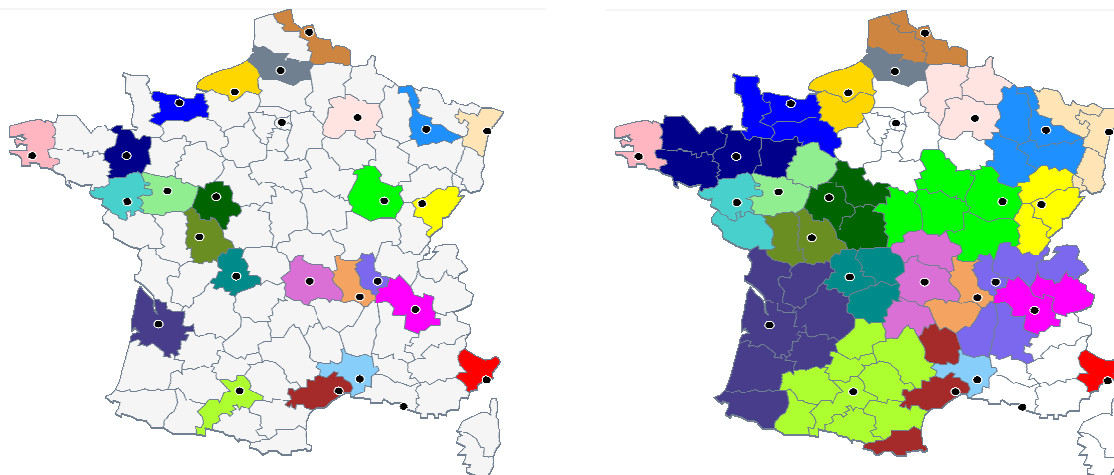
La première zone, et la plus petite étudiable à partir des données agrégées du SNIIRAM, est le département (découpage administratif) dans lequel est implanté le CHU.

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).

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

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.

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.

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 :

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

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 :

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

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 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.

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

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 :

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

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 précédant) :

¹⁵ Par exemple, si 2 équivalents thérapeutiques dans la classe du médicament i ont finalement été achetés, i, i' , dans ce cas :
 $Q_{ih} = q_{ih} + q_{i'h}$.

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

- 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.

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	$Q_{ij} = \underbrace{(\alpha_i \cdot X_i + \alpha_j \cdot X_j)}_{\alpha} + \underbrace{(\beta_0 + \beta_i \cdot C_i + \beta_h \cdot C_h)}_{\beta} \cdot \hat{Q}_{ih} + u_{ij}$

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.

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.

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	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,	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

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).

	3- CHU de proximité, situés dans des zones où l'offre hospitalière est importante		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.

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.

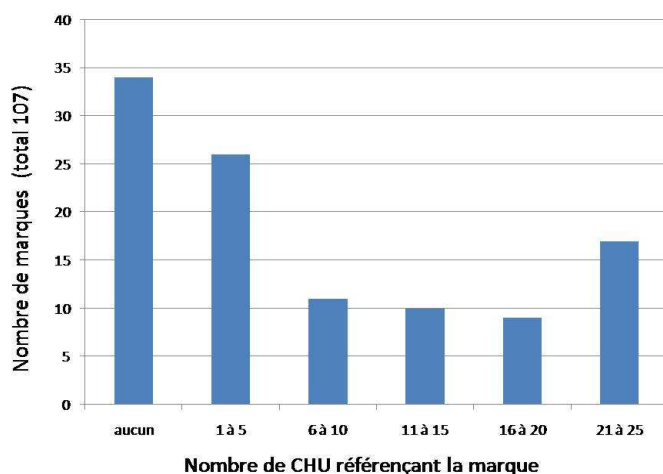
Sur les 53 principes actifs disponibles dans ces classes, les CHU sélectionnaient environ la moitié des molécules, correspondant à autant de marques différentes (tableau 7). Sur l'ensemble des marques disponibles, 32 % n'étaient choisies par aucun CHU et 15 % par plus

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	ω
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	ω
Statines	0	1,26	0	0,19	3,03	0,76	ω
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 tableau 13 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 variable instrumentale satisfaisante pour prendre en compte la causalité simultanée existante.

¹⁸ Nous ne discutons pas ici de la pertinence clinique de ces choix.

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 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. 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 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. 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.

– *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

¹⁹ En 2009, la classe des EPO a été à son tour achetée par une procédure nationale.

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/4f3d4a5ef9e9bec8bf8feb4bff44ffdb2.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-Condat 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	37
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	46
Figures A10 à A18 : Corrélations entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin	48
Classes de référence des variables utilisées dans les modèles	53
Tableau A2 : Paramètres du modèle d'instrumentation (données standardisées pour le bassin).....	54
Tableaux A3-A4 : Modèles A (sans effet croisé sur les taux d'utilisation CHU) à l'échelle du bassin ...	55
Tableau A3 : Modèle A estimé par les moindres carrés ordinaires	55
Tableau A4 : Modèle A estimé par la méthode des variables instrumentales.....	55
Tableaux A5-A6 : Modèles A à l'échelle du bassin par type de classes.....	56
Tableau A5 : Modèle A estimé par la méthode des variables instrumentales, classes hospitalières	56
Tableau A6 : Modèle A estimé par la méthode des variables instrumentales, classes ambulatoires	56
Tableaux A7-A8 : Modèles B (avec effets croisés caractéristiques médicament * taux d'utilisation CHU) à l'échelle du bassin	57
Tableau A7 : Modèle B estimé par la méthode des variables instrumentales, effet de la classe, classes hospitalières	57
Tableau A8 : Modèle B estimé par la méthode des variables instrumentales, effet de la classe, classes ambulatoires	57
Tableaux A9-A12 : Modèles C (avec effets croisés caractéristiques CHU * taux d'utilisation CHU) à l'échelle du bassin	58
Tableau A9 : Modèle C estimé par la méthode des variables instrumentales, effet des journées d'hospitalisation, classes hospitalières	58
Tableau A10 : Modèle C estimé par la méthode des variables instrumentales, effet des journées d'hospitalisation, classes ambulatoires.....	58
Tableau A11 : Modèle C estimé par la méthode des variables instrumentales, effet du type de CHU, classes hospitalières	59
Tableau A12 : Modèle C estimé par la méthode des variables instrumentales, effet du type de CHU, classes ambulatoires	59

Figures A1 à A9 : Partage des taux d'utilisation CHU et bassin entre les différents médicaments de la classe

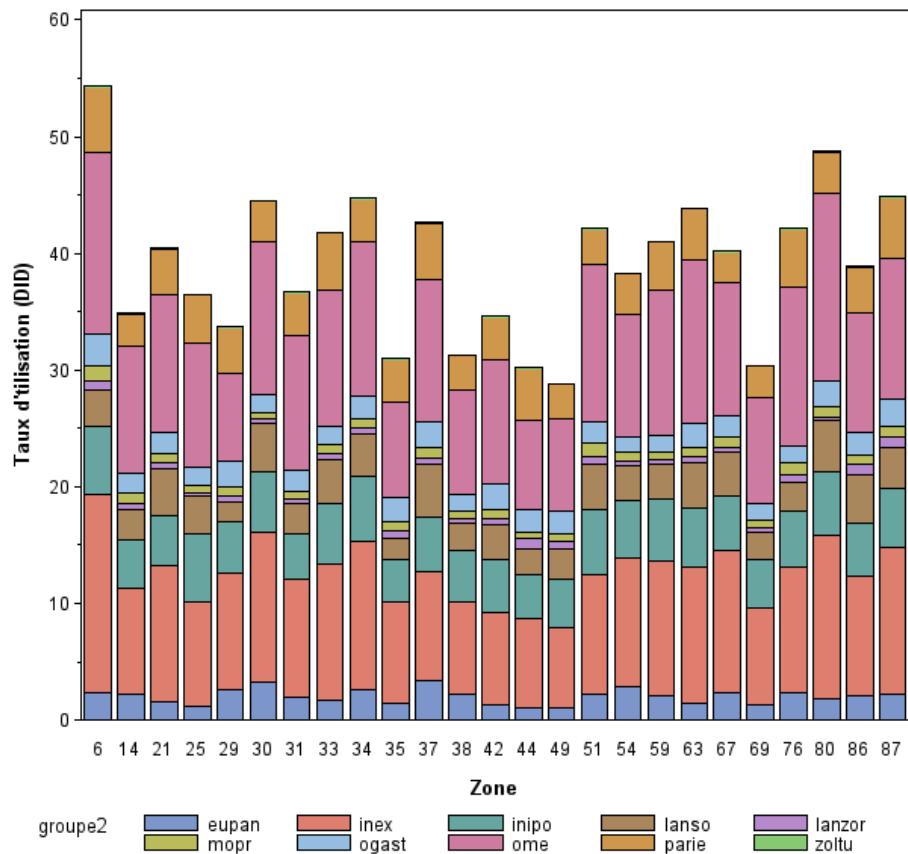
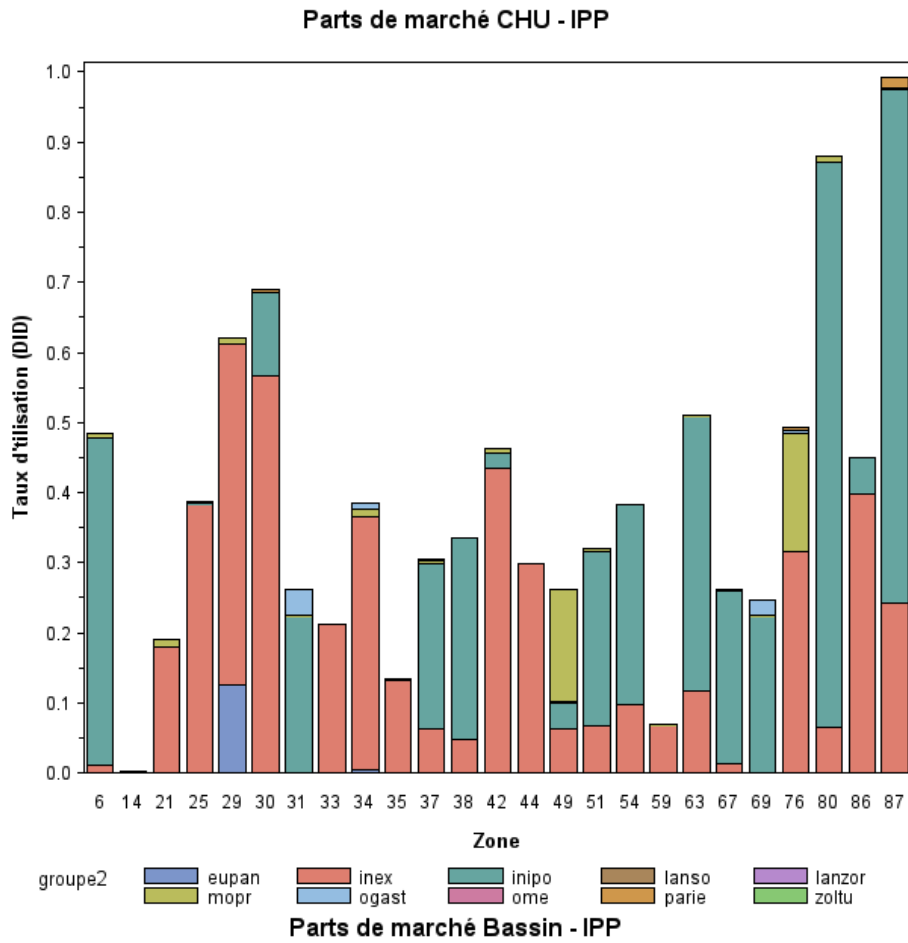
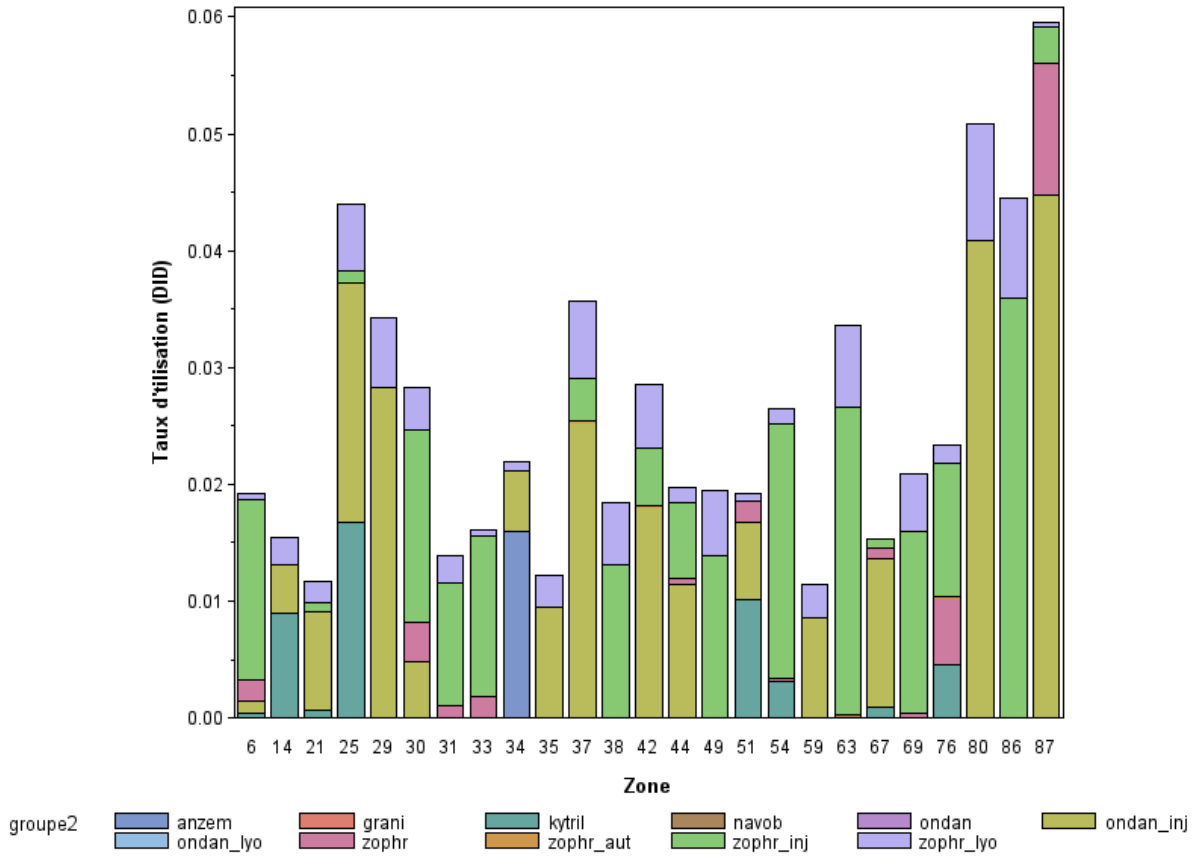


Figure A1. Classe des IPP

Parts de marché CHU - Sétrons



Parts de marché Bassin - Sétrons

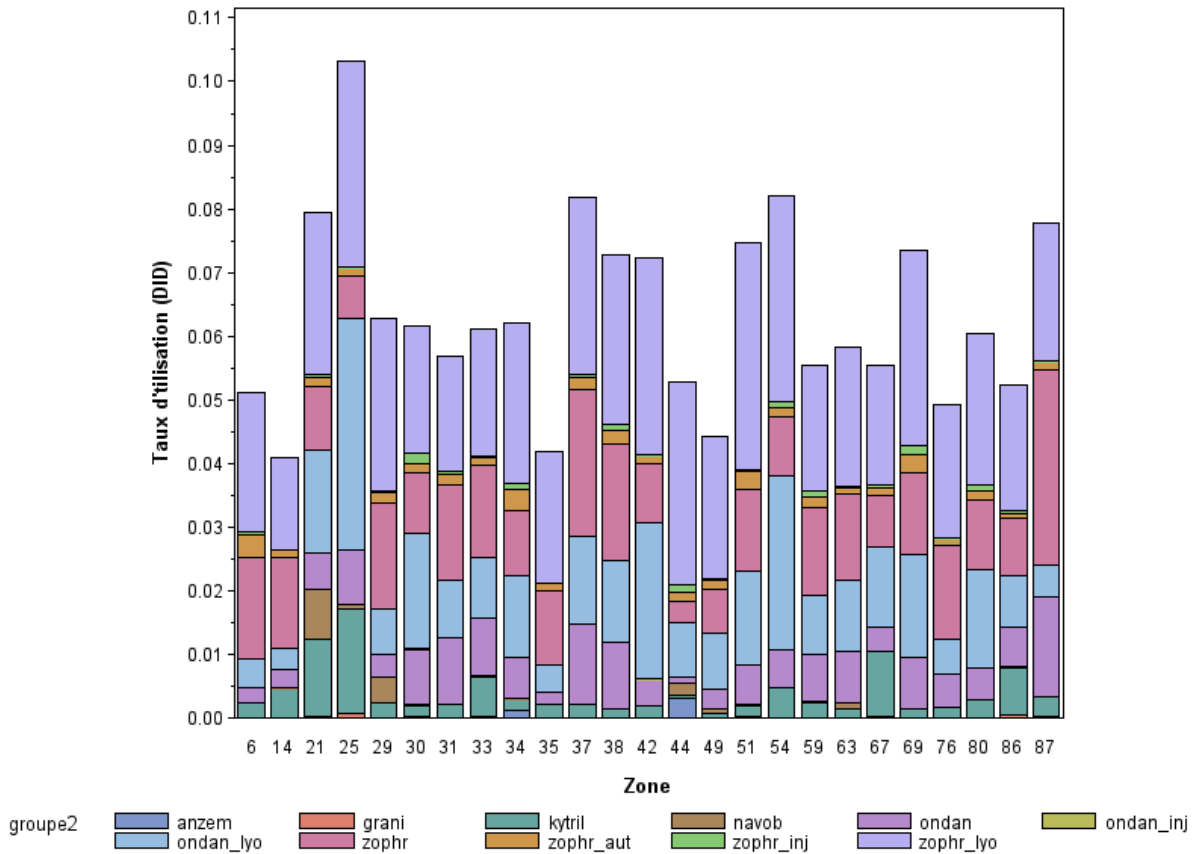


Figure A2. Classe des sétrons

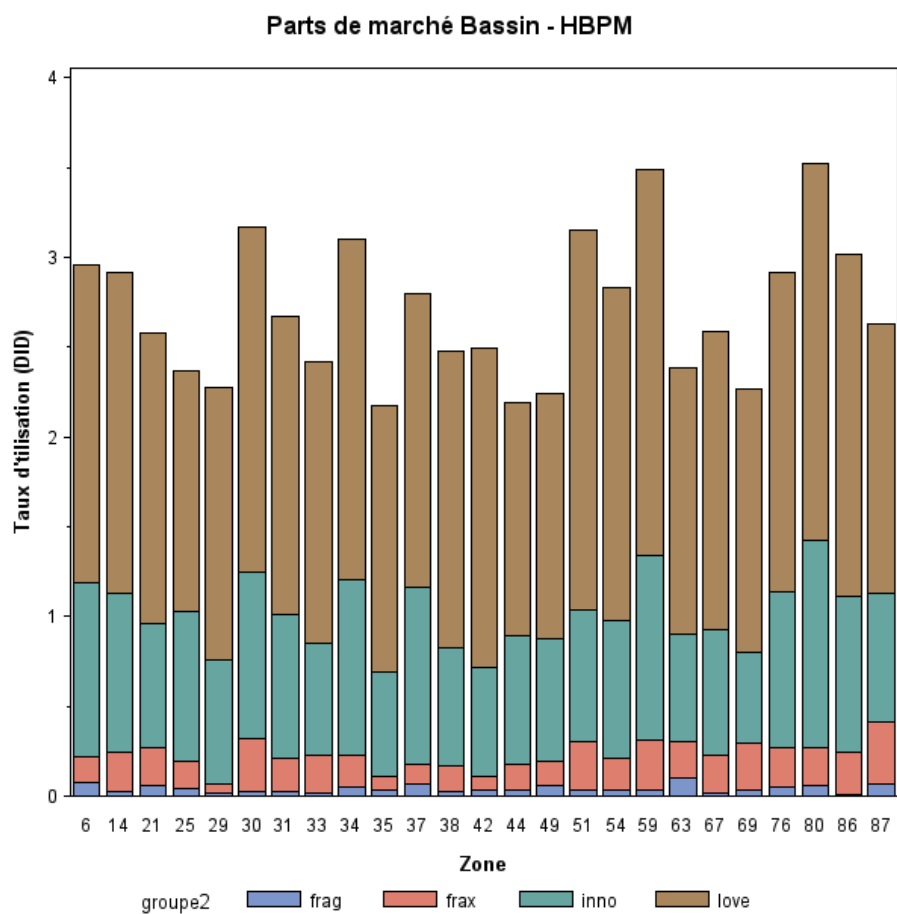
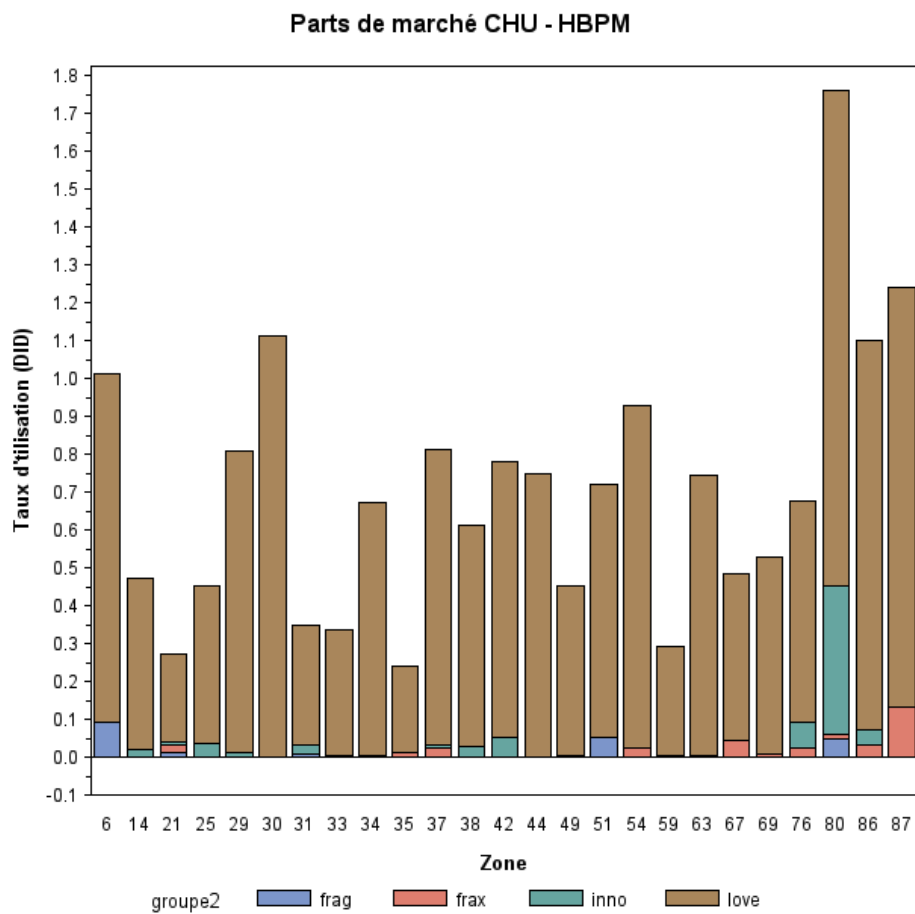
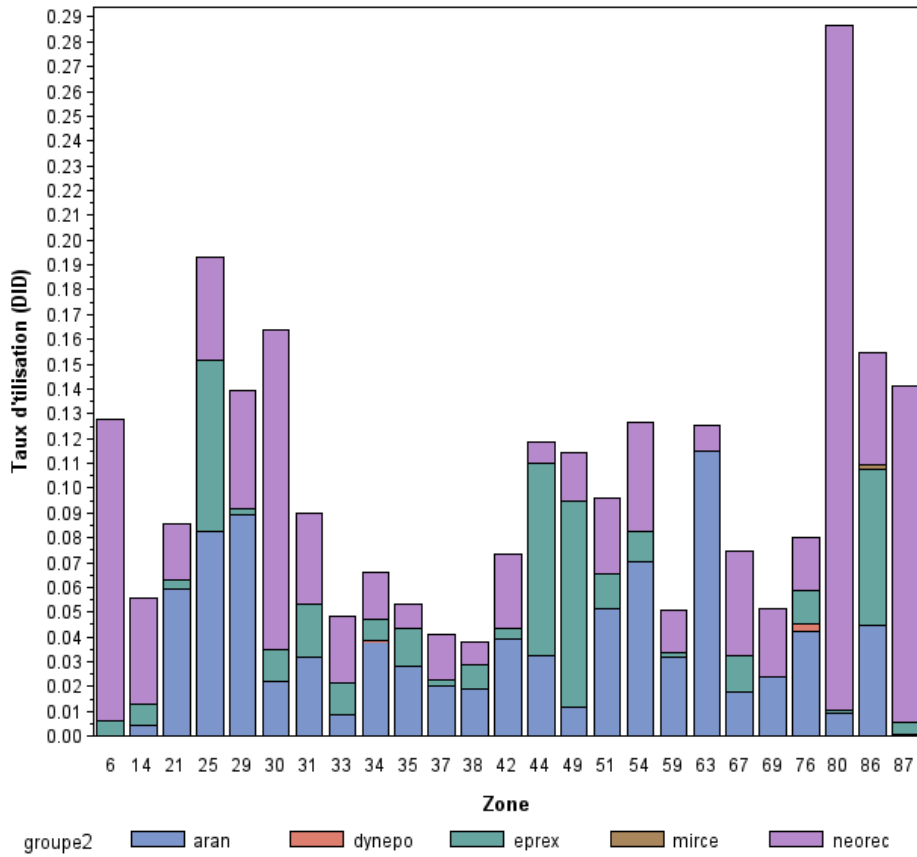


Figure A3. Classe des HBPM

Parts de marché CHU - EPO



Parts de marché Bassin - EPO

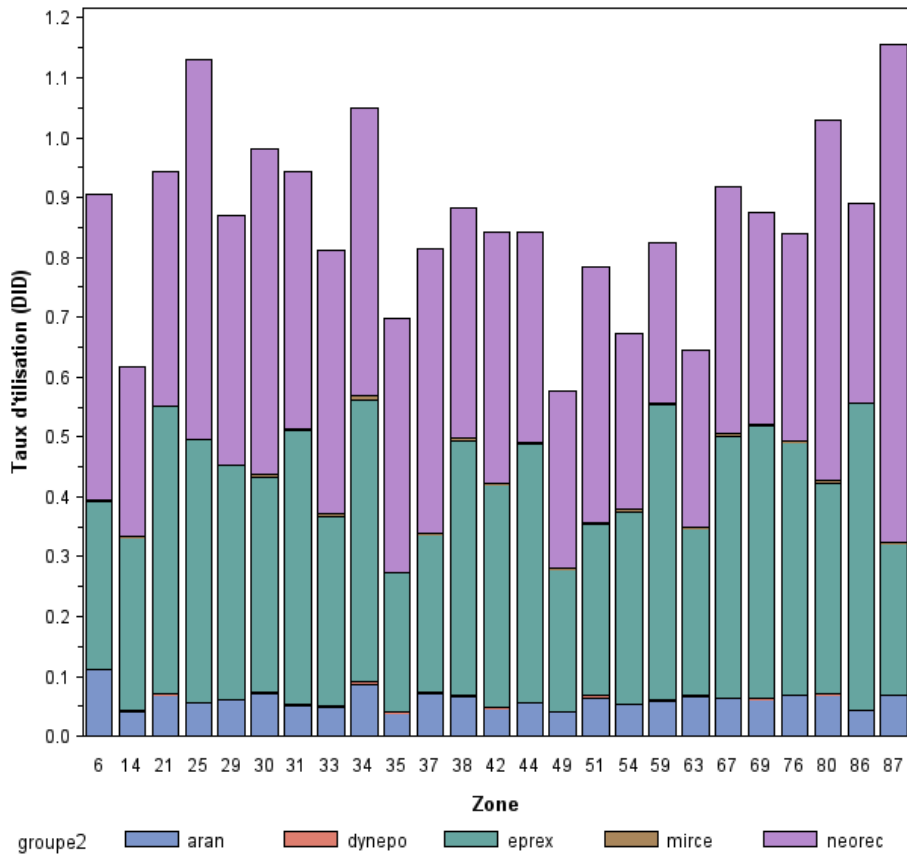
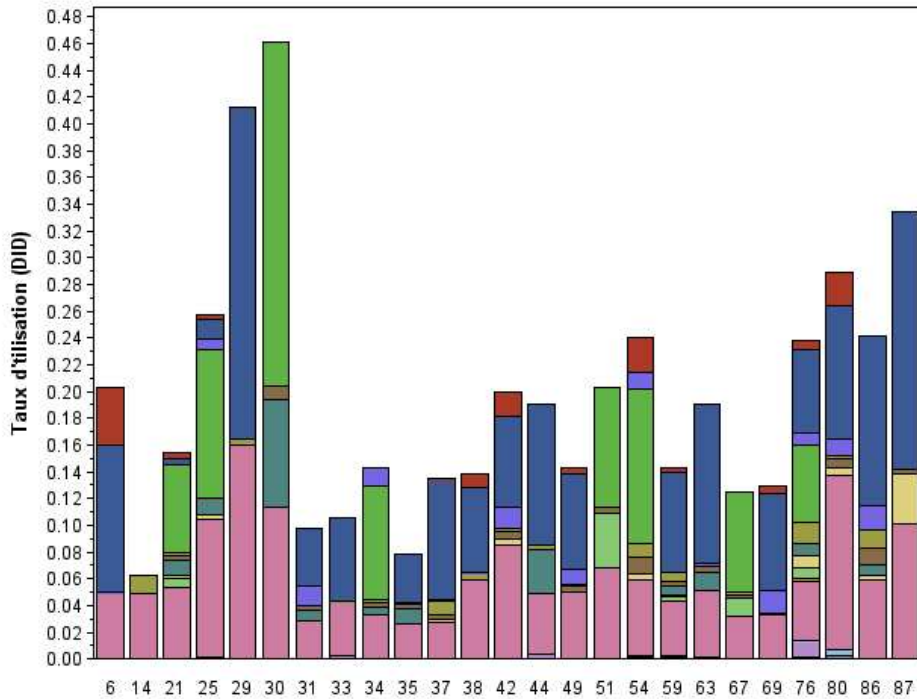


Figure A4. Classe des EPO

Parts de marché CHU - IEC



Parts de marché Bassin - IEC

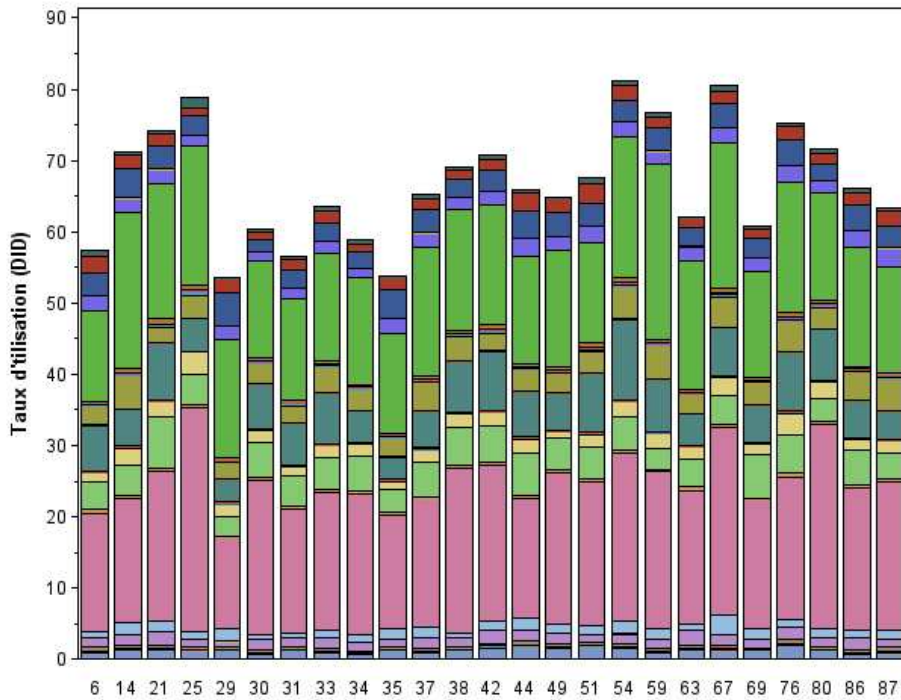
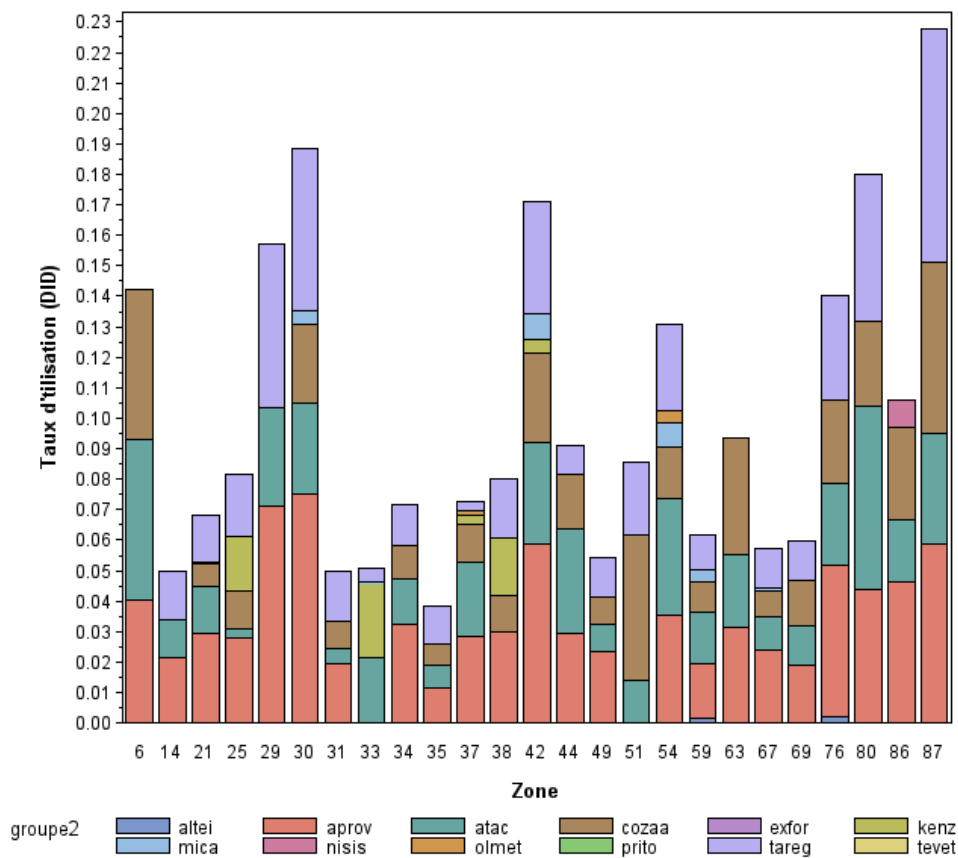


Figure A5. Classe des IEC

Parts de marché CHU - ARA2



Parts de marché Bassin - ARA2

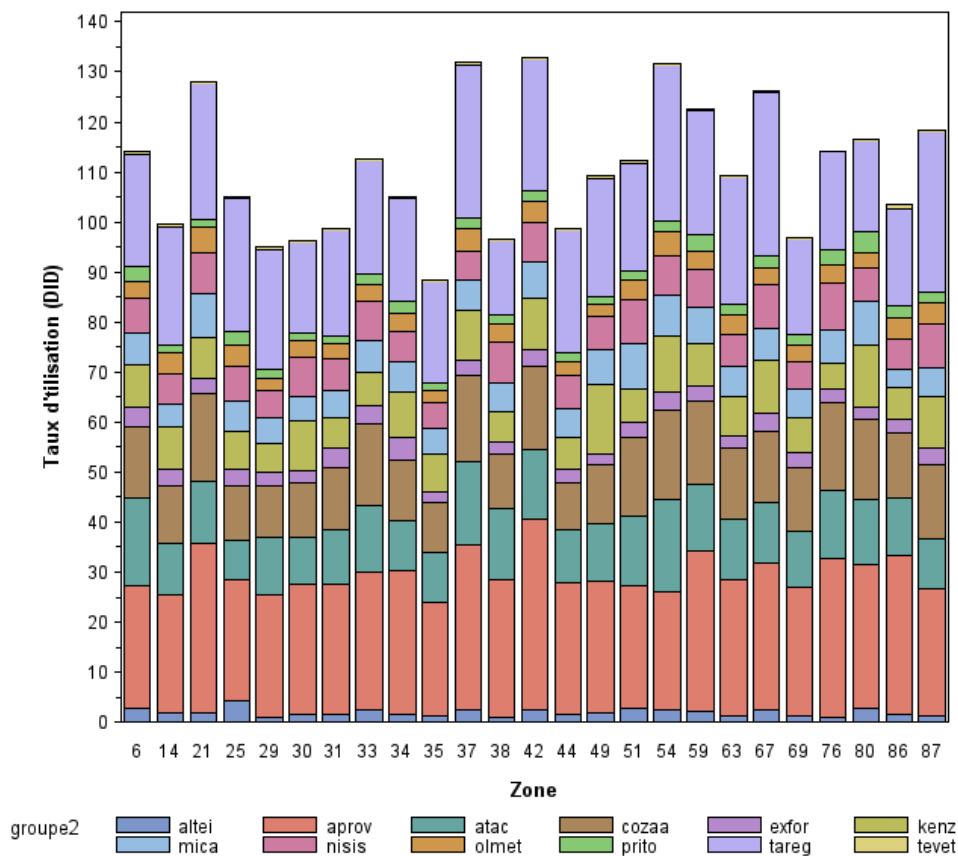
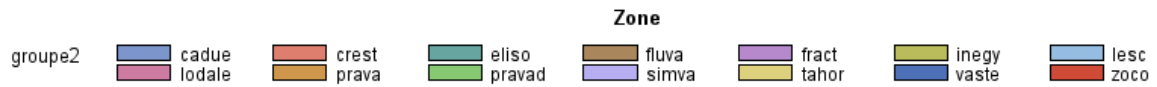
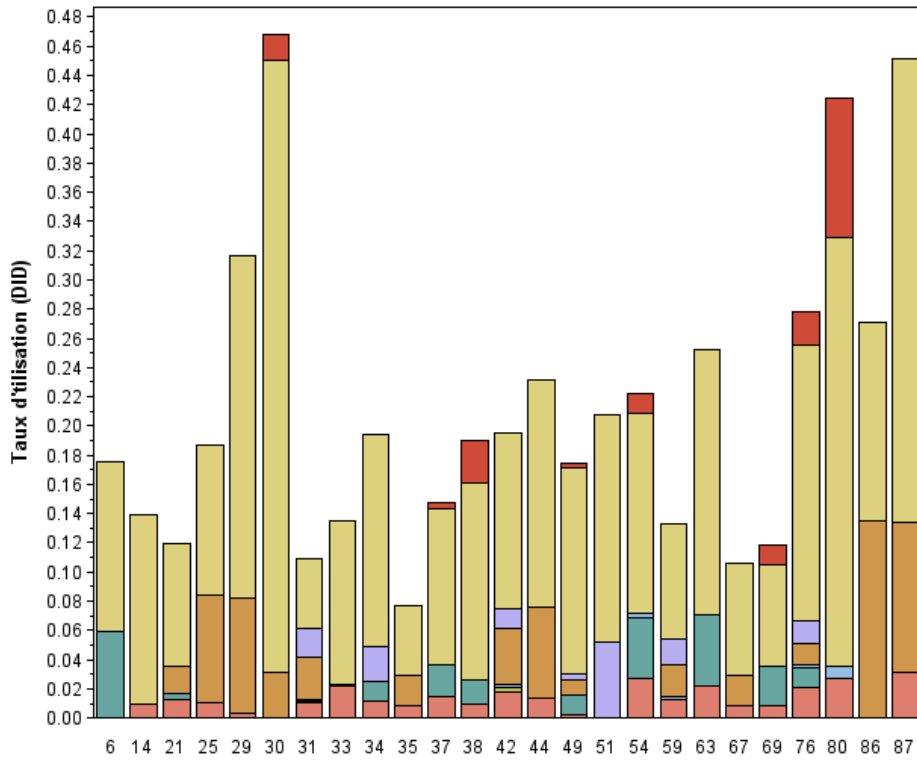


Figure A6. Classe des ARA2

Parts de marché CHU - Statines



Parts de marché Bassin - Statines

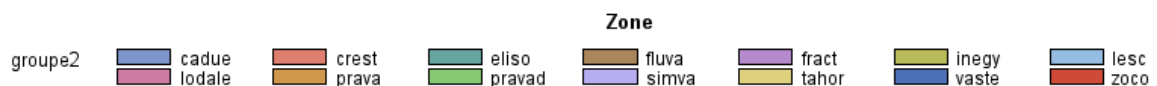
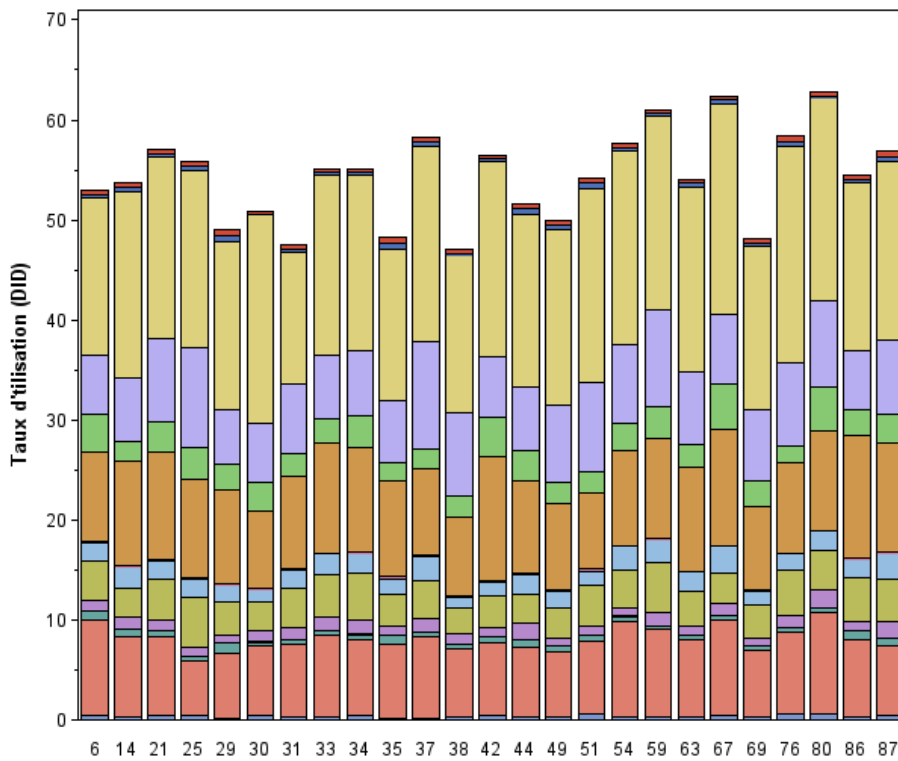
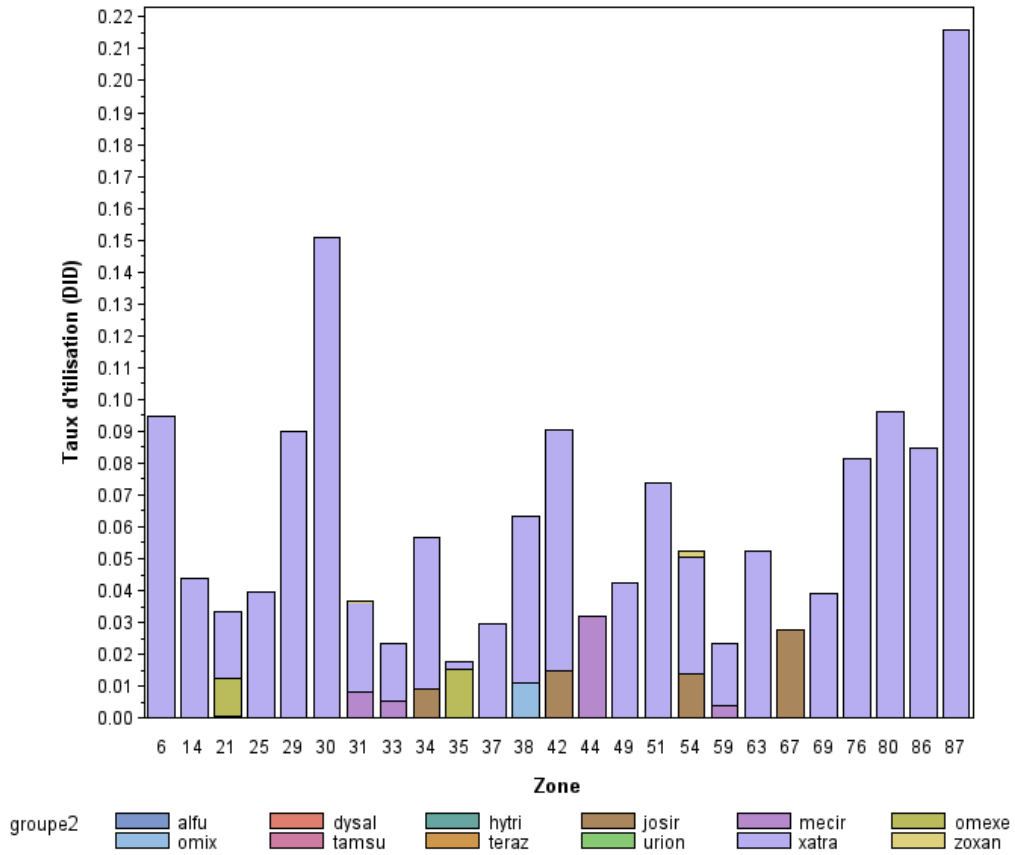


Figure A7. Classe des statines

Parts de marché CHU - Alpha-bloquants



Parts de marché Bassin - Alpha-bloquants

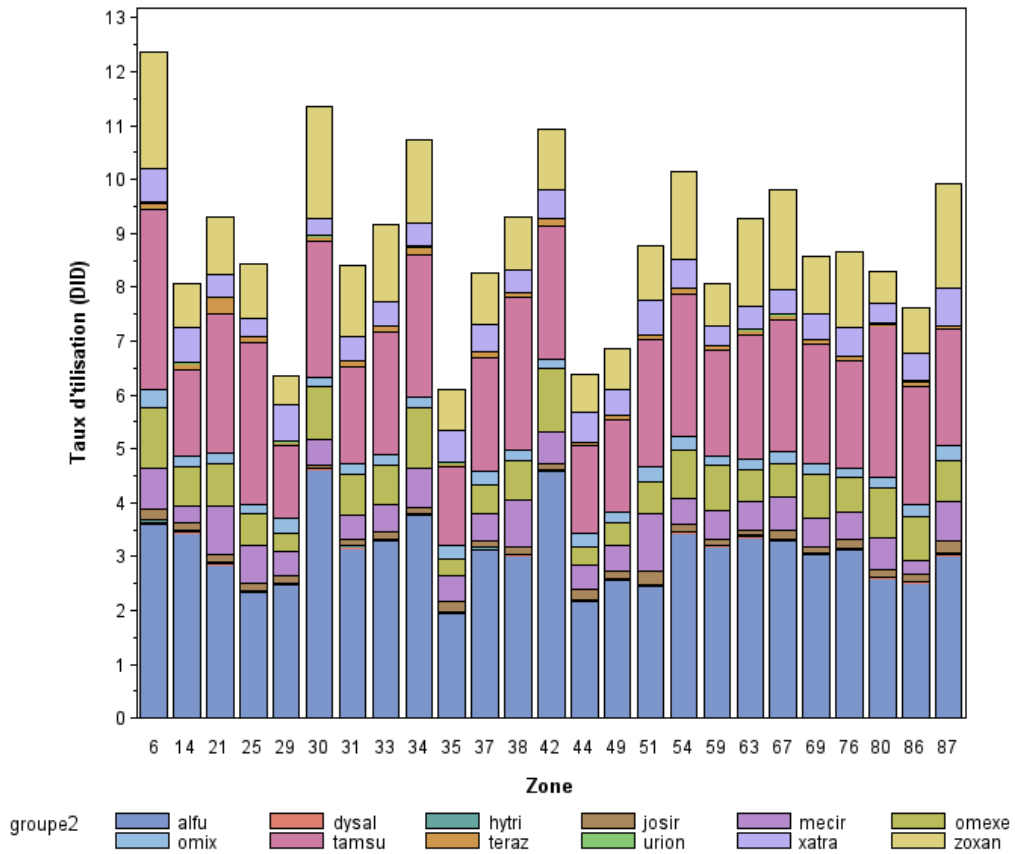


Figure A8. Classe des alpha-bloquants

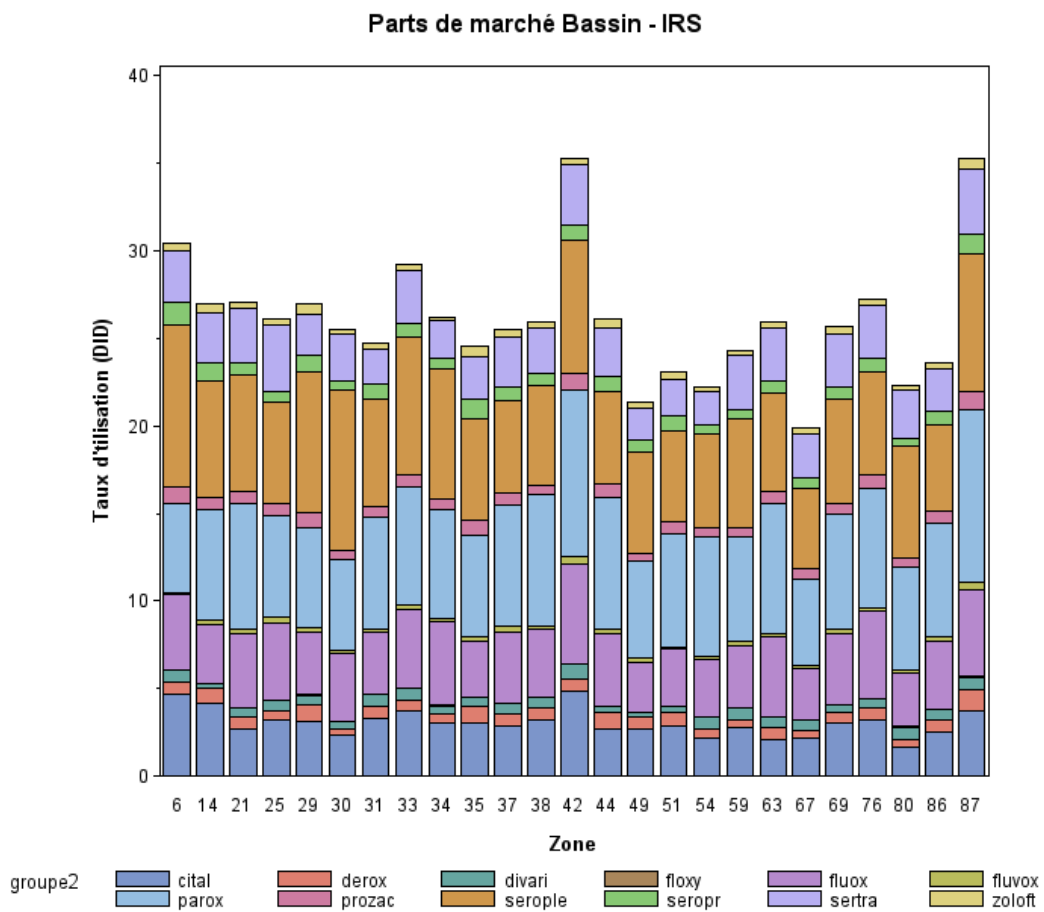
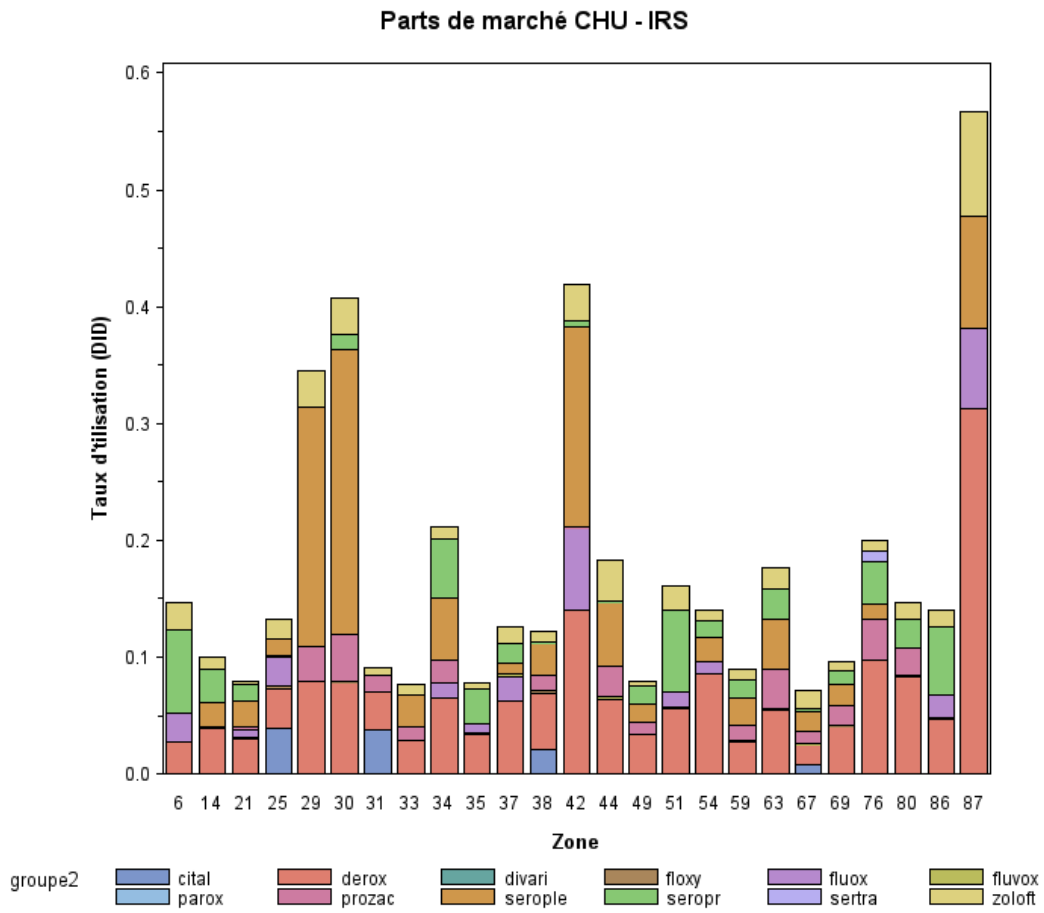


Figure A9. Classe des IRS

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		Coefficient de corrélation CHU-département	Coefficient de corrélation CHU-bassin
	Marque (<i>dci</i>)		
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>erythropoetine alpha</i>)	0,14	0,02
	Néorecormon (<i>erythropoetine beta</i>)	0,42**	0,40**
	Aranesp (<i>darbepoetine</i>)	0,04	0,06
	Mircera (<i>PEG-epoetin beta</i>)		
	Dynépo (<i>erythropoetine 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>)		

Classe Marque (<i>dci</i>)	Coefficient de corrélation CHU-département	Coefficient de corrélation CHU-bassin
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>)		
Olmetec (<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

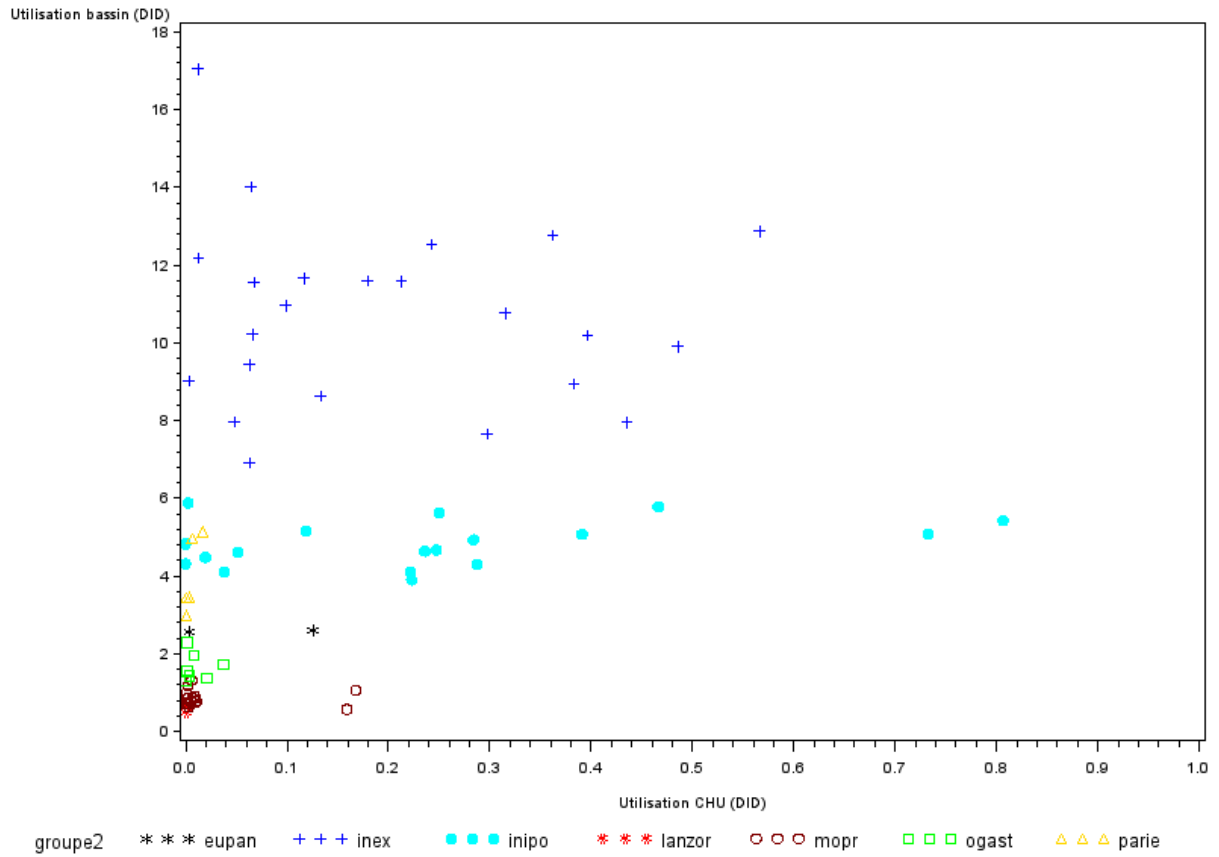


Figure A10. Corrélation entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin pour la classe des IPP

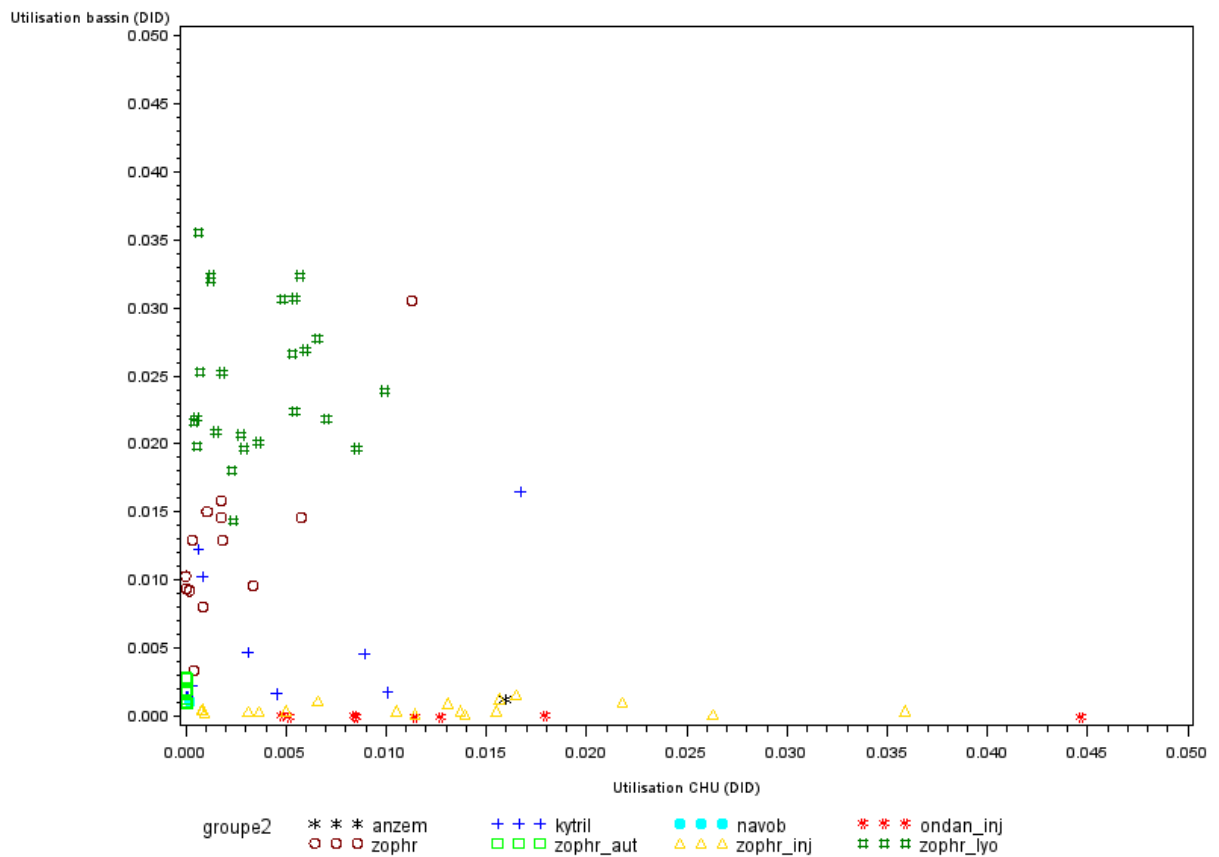


Figure A11. Corrélation entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin pour la classe des sétrons

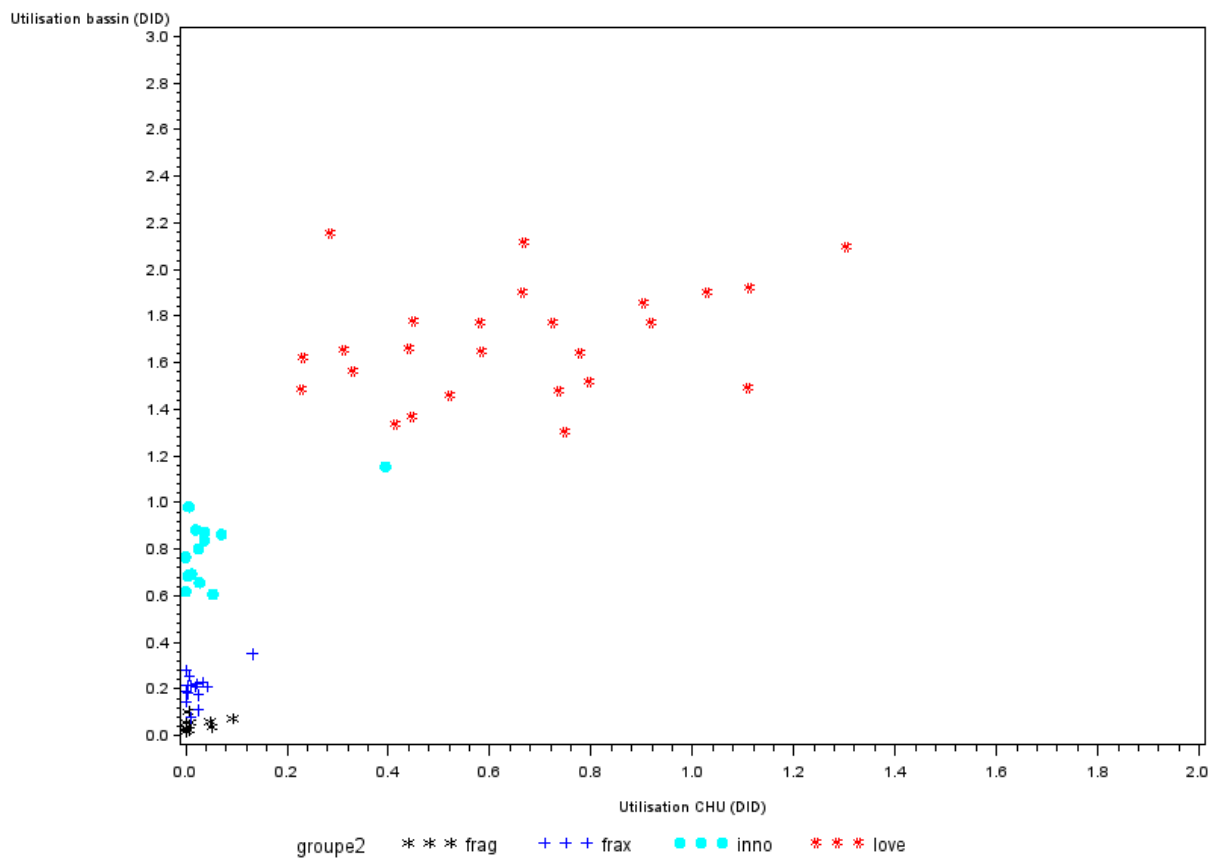


Figure A12. Corrélation entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin pour la classe des HBPM

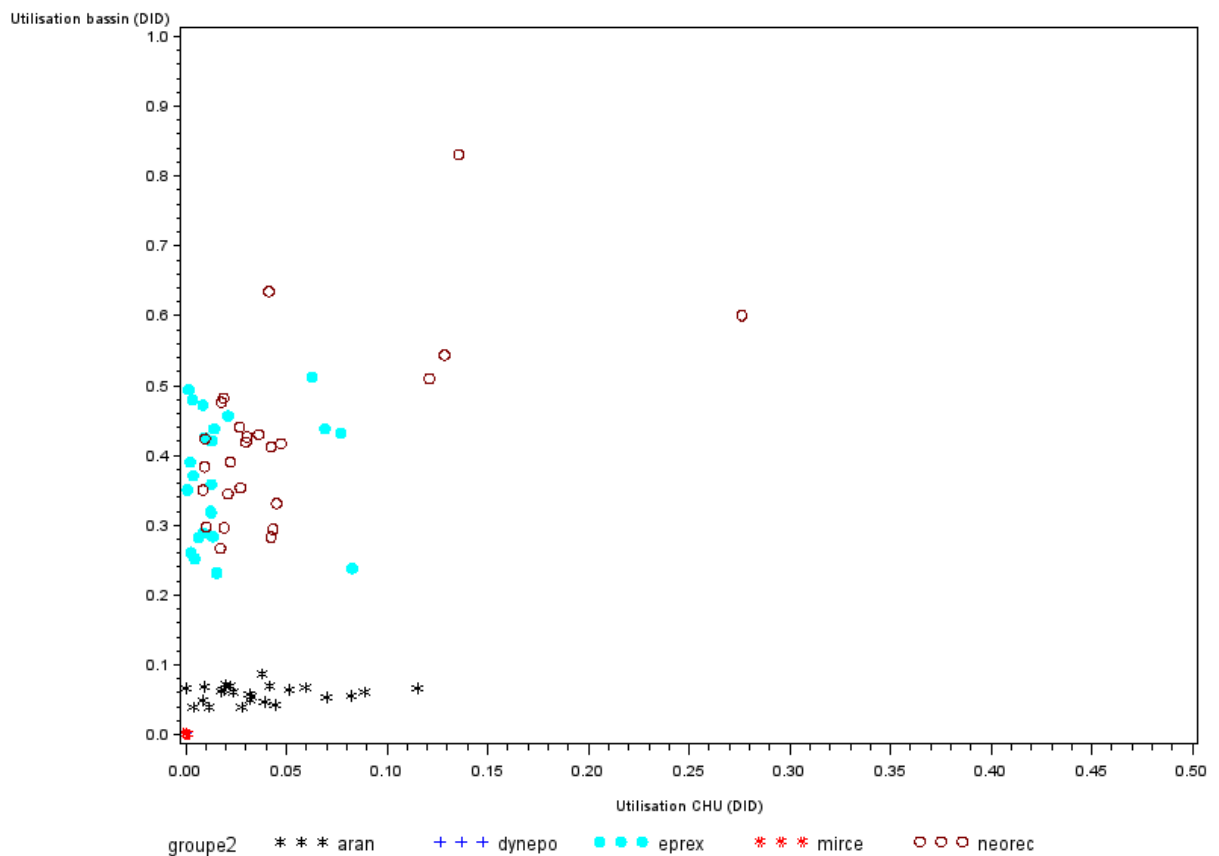


Figure A13. Corrélation entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin pour la classe des EPO

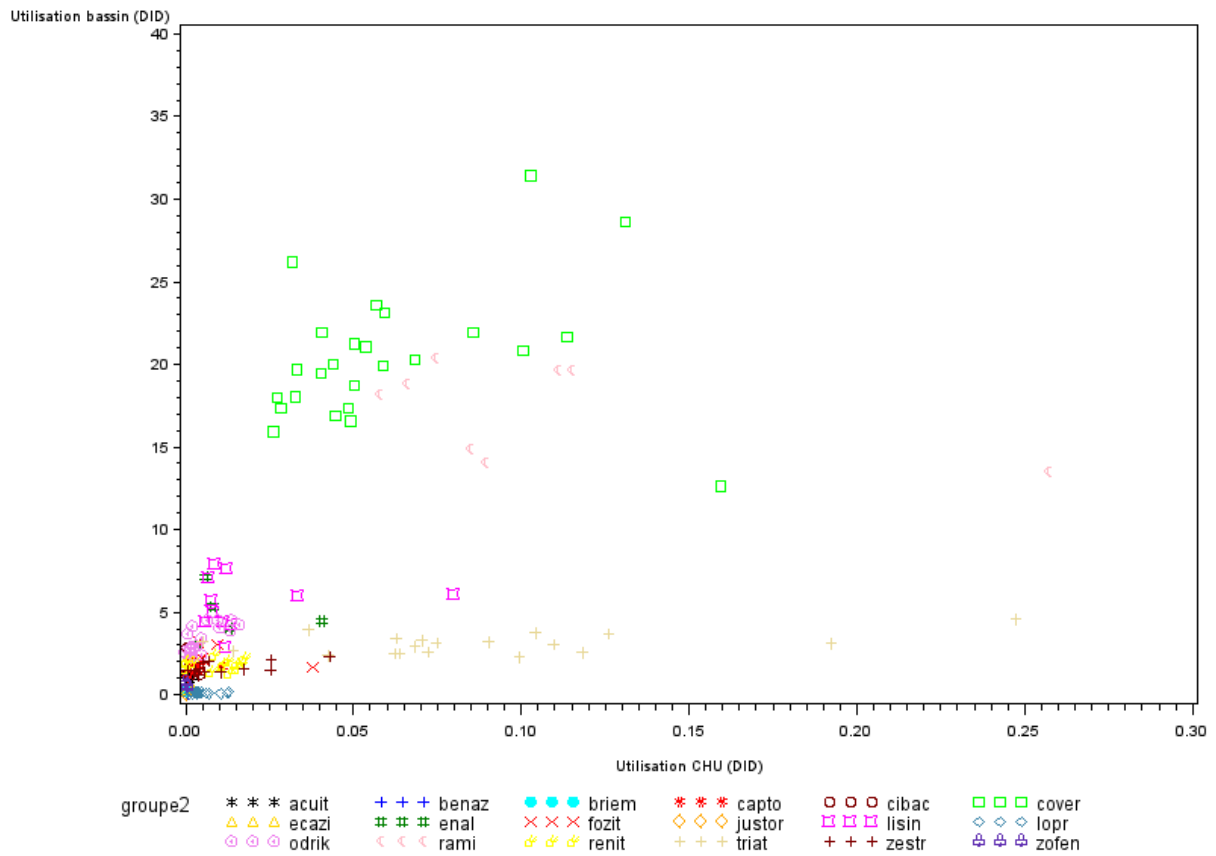


Figure A14. Corrélation entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin pour la classe des IEC

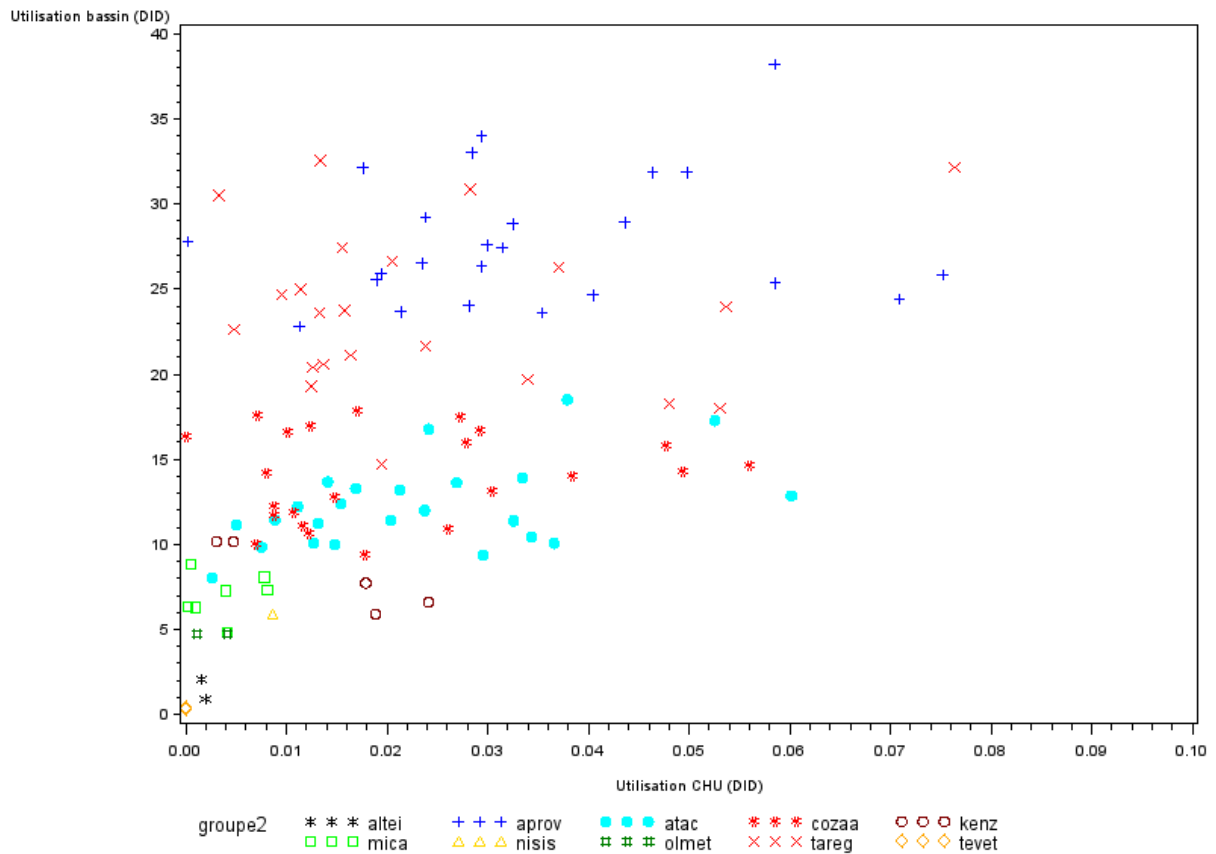


Figure A15. Corrélation entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin pour la classe des ARA2

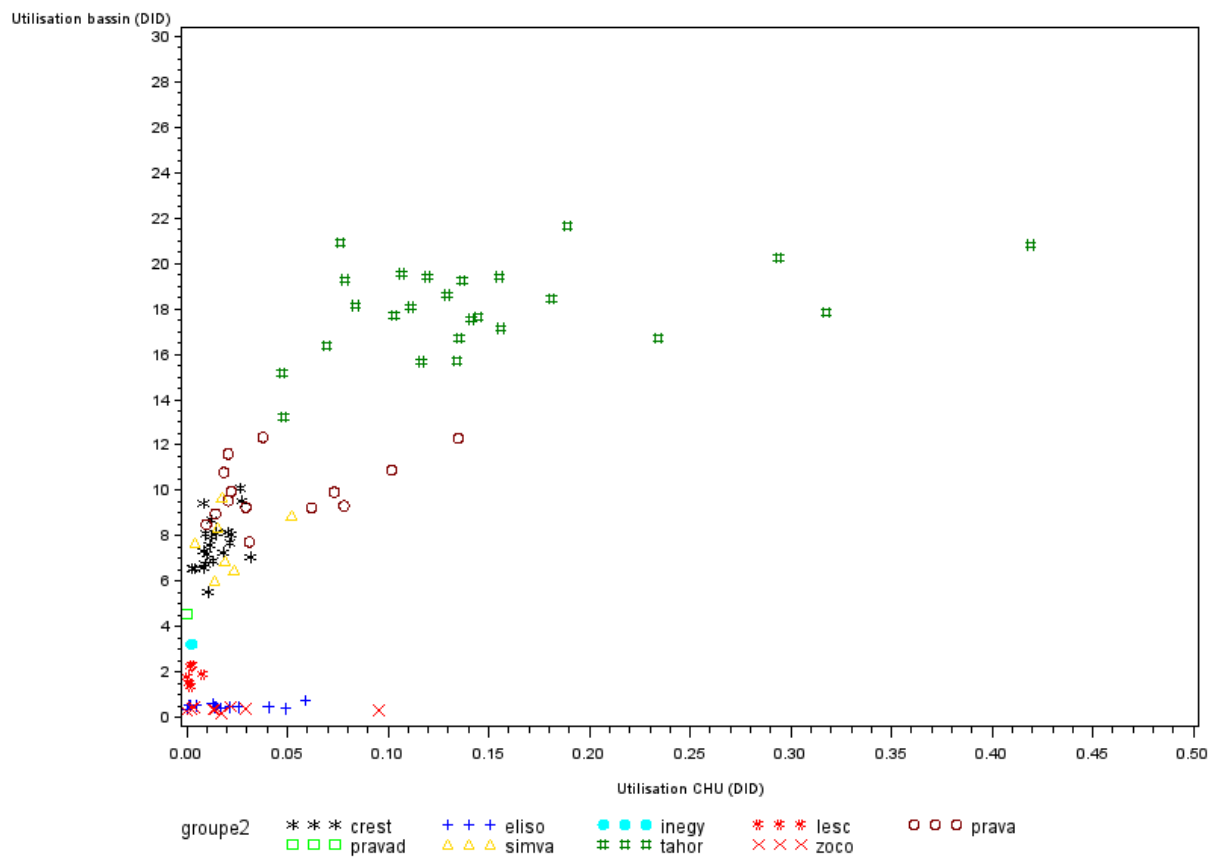


Figure A16. Corrélation entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin pour la classe des statines

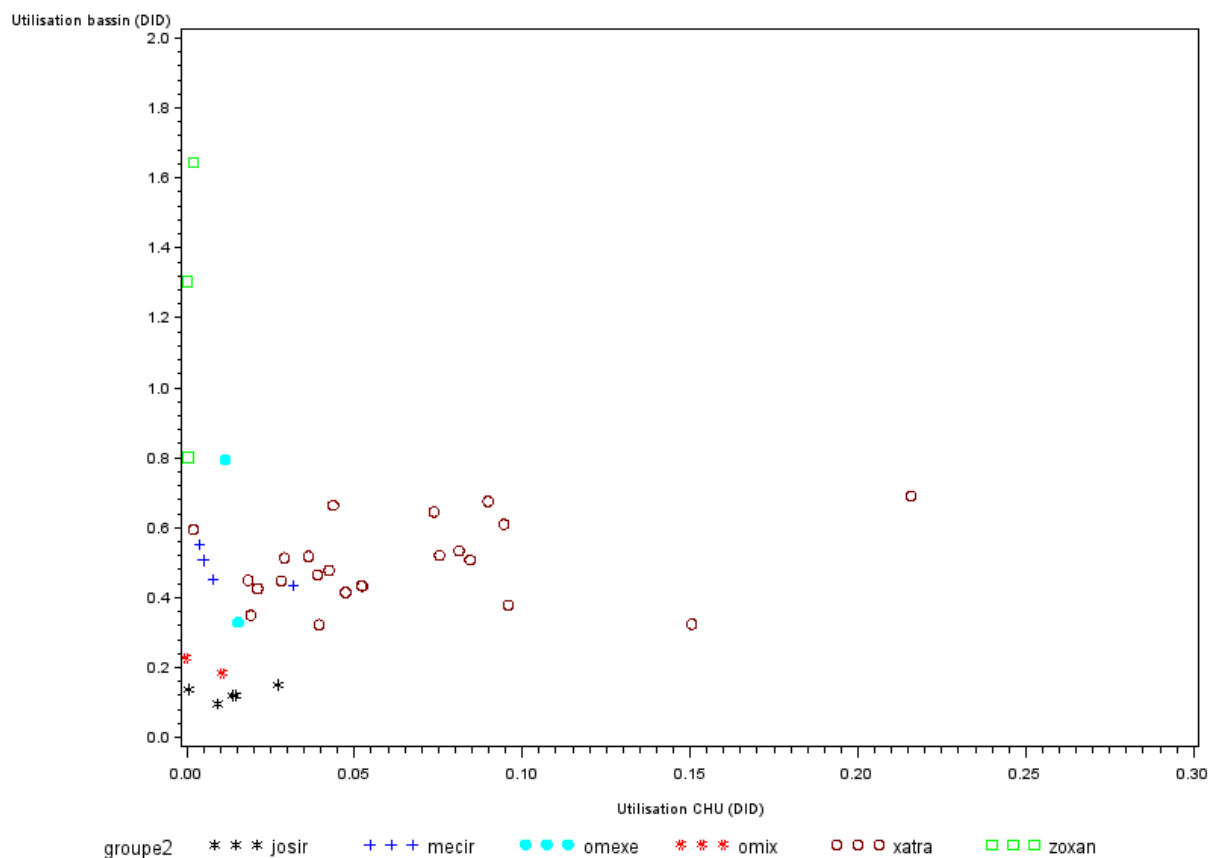


Figure A17. Corrélation entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin pour la classe des alpha-bloquants

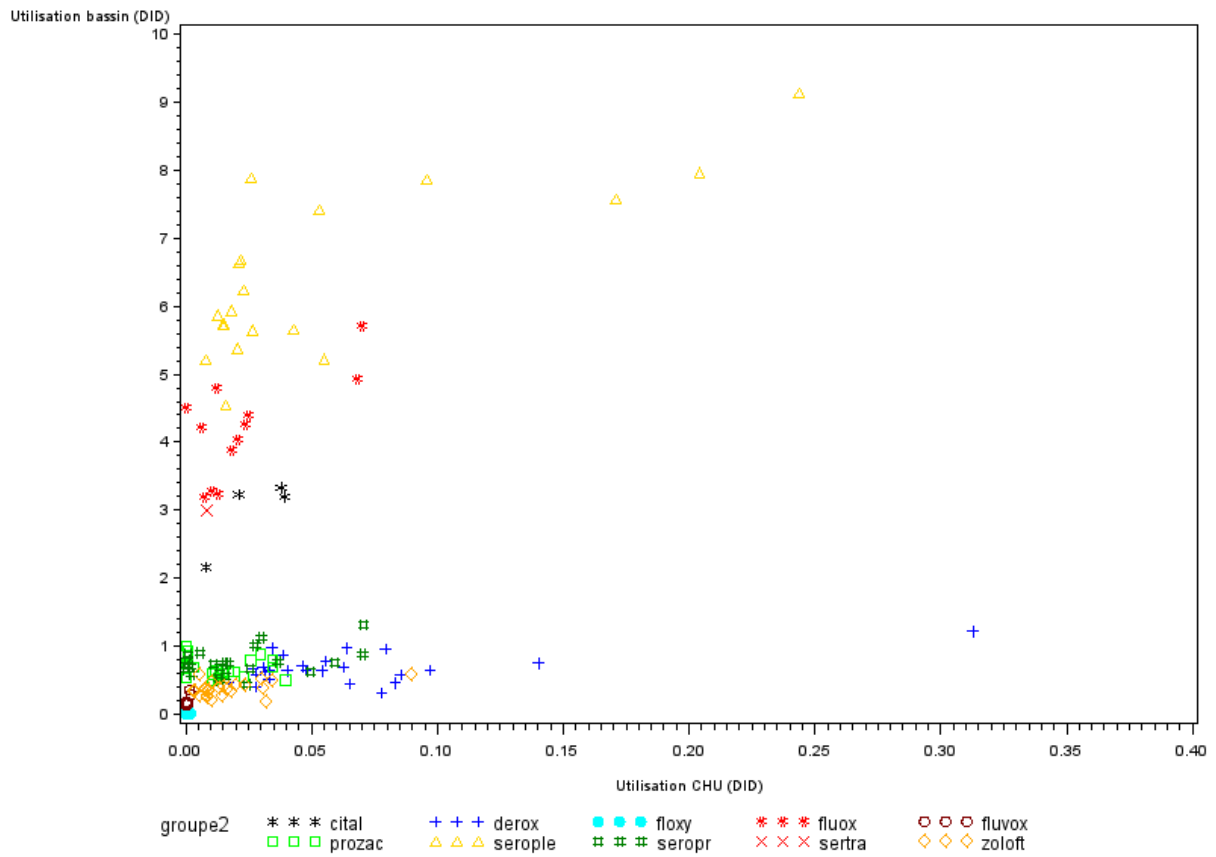


Figure A18. Corrélation entre taux d'utilisation au CHU et dans le bassin pour la classe des IRS

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