

La variabilité des pratiques médicales en médecine générale : le cas des hyperlipidémies

Julien Mousquès
Thomas Renaud
Catherine Sermet

En collaboration avec :
Roland Cash
Raphaël Spira



Rapport n° 506 (biblio n°1360) Octobre 2001

Les noms d'auteurs apparaissent par ordre alphabétique

Toute reproduction de textes ou tableaux est autorisée sous réserve de l'indication de la source et de l'auteur.

En cas de reproduction du texte intégral ou de plus de 10 pages, le Directeur du CREDES devra être informé préalablement.

I.S.B.N. : 2-87812-284-4

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier :

- Laurence Frérot, Philippe Le Fur, Michel Grignon pour leur relecture attentive et pour leurs remarques
- Marie-Odile Safon pour les nombreuses recherches bibliographiques
- Aude Sirvain qui a réalisé la mise en page de ce rapport

Et plus particulièrement :

- Annick Le Pape (Urcam Languedoc-Roussillon), ancien membre de l'équipe de recherche, qui a contribué aux développements premiers de ces travaux avant son départ du CreDES
- Hervé Picard, consultant, auteur de la revue de littérature et de l'annexe médicale relatives à l'hyperlipidémie

Avertissement

Cette étude, financée par la Direction de la Sécurité Sociale au Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, analyse la variabilité des pratiques des généralistes dans la prise en charge des hyperlipidémies. Elle est réalisée en collaboration avec la société BKL-THALES à partir des données de l'Observatoire épidémiologique permanent THALES.

Le projet comprend plusieurs étapes :

1. Extraction des données : définition des cas et des données à inclure, extraction, contrôle de qualité des données (THALES)
2. Réalisation de l'enquête complémentaire médecin par questionnaire informatique (THALES)
3. Première phase : description de l'échantillon, identification des indicateurs de pratique et de variabilité (THALES/CREDES)
4. Deuxième phase : analyse des déterminants de la variabilité des pratiques (CREDES)

Les résultats présentés ici n'engagent que les auteurs qui portent l'entière responsabilité d'éventuelles erreurs d'interprétation.

Le présent rapport a fait l'objet de la publication d'un document de synthèse, *Questions d'Economie de la Santé* (n°41), CREDES.

Julien Mousquès

Thomas Renaud

Catherine Sermet

Sommaire

Sommaire

INTRODUCTION	3
1. LA VARIABILITÉ DES PRATIQUES MÉDICALES	7
1.1. LES ENSEIGNEMENTS DE LA LITTÉRATURE	7
1.1.1. <i>Les premières études</i>	7
1.1.2. <i>Les remises en cause</i>	8
1.1.3. <i>Les nouvelles pistes</i>	9
1.2. PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS	10
2. LES SOURCES DES DONNÉES	15
2.1. L'OBSERVATOIRE ÉPIDÉMIOLOGIQUE PERMANENT THALES	15
2.2. L'EXTRACTION DES DONNÉES	15
2.3. REPRÉSENTATIVITÉ DE L'ÉCHANTILLON DE MÉDECINS	17
2.3.1. <i>L'âge et le sexe : des médecins THALES plus jeunes</i>	19
2.3.2. <i>Lieu d'exercice : des disparités géographiques</i>	19
2.3.3. <i>Mode d'activité et d'exercice : des généralistes plus fréquemment à temps plein et en cabinet de groupe</i>	21
2.3.4. <i>Les résultats de l'enquête complémentaire auprès des médecins</i>	22
2.3.4.1. Les résultats	22
2.3.4.2. La population des médecins non répondants	22
2.4. LES CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉCHANTILLON DE PATIENTS	25
2.4.1. <i>Les caractéristiques socio-démographiques</i>	25
2.4.2. <i>Les caractéristiques médicales</i>	27
2.4.2.1. Définitions	27
2.4.2.2. Les motifs de recours associés à l'hyperlipidémie	29
2.4.2.3. Les facteurs de risque	31
3. LA MÉTHODE	35
3.1. UNE DÉMARCHE NORMATIVE : L'ÉCART PAR RAPPORT AUX RÉFÉRENTIELS	35
3.1.1. <i>La décision de traiter ou de ne pas traiter</i>	35
3.1.2. <i>Le choix de la molécule utilisée</i>	37
3.2. UNE DÉMARCHE POSITIVE	38
3.2.1. <i>Les données groupées : un choix délicat de modélisation</i>	39
3.2.2. <i>La modélisation au niveau médecin</i>	41
3.2.3. <i>La modélisation au niveau ordonnance</i>	42
4. LES COMPORTEMENTS DE PRESCRIPTION ET LEUR VARIABILITÉ	47
4.1. LES COMPORTEMENTS DE PRESCRIPTION	47
4.1.1. <i>Les examens biologiques</i>	47

4.1.2. La prescription d'hypolipémiants ou d'antiathéromateux.....	49
4.1.2.1. La structure de la prescription.....	49
4.1.2.2. Les changements de traitement.....	53
4.2. LA VARIABILITÉ INTER- ET INTRA-MÉDECIN(S).....	54
4.2.1. La variabilité inter-médecins : une prescription assez homogène sur les médicaments courants.....	54
4.2.1.1. La variabilité par classe pharmacologique.....	54
4.2.1.2. La variabilité par diagnostic.....	58
4.2.1.3. Les statines : la variabilité selon la « génération » du principe actif.....	59
4.2.2. La variabilité intra-médecin : une prescription plus hétérogène.....	62
5. LES DÉTERMINANTS DE LA VARIABILITÉ.....	67
5.1. UNE MODÉLISATION AGRÉGÉE.....	67
5.1.1. Problématique et méthode.....	67
5.1.2. La prescription globale de statines.....	69
5.1.2.1. Formalisation.....	69
5.1.2.2. Discussion des résultats.....	71
5.1.3. La variabilité intra-médecin.....	74
5.1.3.1. Formalisation.....	74
5.1.3.2. Discussion des résultats.....	75
5.1.4. Synthèse.....	76
5.2. UNE MODÉLISATION SUR DONNÉES INDIVIDUELLES.....	77
5.2.1. Problématique et méthode.....	77
5.2.2. Formalisation.....	79
5.2.3. Discussion des résultats.....	80
5.2.4. Synthèse.....	83
CONCLUSION.....	89
ANNEXE 1 : TABLEAUX ET GRAPHIQUES.....	97
ANNEXE 2 : LES STRATÉGIES DE TRAITEMENT DES HYPERLIPIDÉMIES EN 1999 ET LEUR ÉVALUATION.....	117
BIBLIOGRAPHIE.....	125

Introduction

Introduction

La variabilité des pratiques médicales traite des écarts entre la consommation de soins (ou de ressources) et une norme plus ou moins explicite. Cette thématique, qui bénéficie d'une place de choix dans la littérature en économie de la santé depuis maintenant 30 ans, a été largement investie de façon normative - en évaluant l'adéquation des pratiques aux référentiels en vigueur - et de façon descriptive - en rapportant chaque pratique à une pratique moyenne. Cet engouement n'a rien de surprenant puisque la variabilité des pratiques médicales porte en elle les questions de l'efficacité et de l'équité du système de santé. Cependant, s'il y a aujourd'hui consensus sur son existence, les questions de l'identification des facteurs explicatifs et de la part respective de chacun d'entre eux ne sont toujours pas résolues. Enfin, l'amalgame est souvent fait entre variabilité des pratiques médicales et « style de pratique » des médecins.

La variabilité des pratiques médicales pose-t-elle réellement un problème économique ? Ne participe-t-elle pas d'une meilleure adéquation de l'offre à la demande ? Cet argument est réfutable à contexte épidémiologique équivalent. N'est-elle pas l'expression d'une tentative légitime de la part des médecins de différencier leur production ? Si le secteur des biens et services de santé est assimilé à un marché de concurrence monopolistique, le producteur de soins est localement en situation de monopole naturel, mais il est également soumis à la concurrence effective de ses confrères et à la concurrence potentielle de nouvelles installations de médecins. Sous cette hypothèse, et compte tenu des importantes barrières à l'entrée pour les producteurs de soins, le style de pratique contribue à une stratégie de différenciation légitime, en ce sens qu'elle favorise la fidélisation des patients, limitant ainsi le nomadisme médical. L'hétérogénéité ainsi générée par les styles de pratique comporte alors une part d'efficacité.

Pour autant, le marché des soins de santé est bien plus qu'un marché de concurrence monopolistique ; il se caractérise notamment par la présence d'incertitude et d'information (Arrow, 1963; Rochaix, 1996). Cette incertitude est multidimensionnelle : elle concerne autant le patient que le médecin.

Le patient n'est en mesure de juger ni de l'opportunité ni de la qualité des soins. Dans cette situation d'incertitude, le patient a deux possibilités : soit il ne fixe pas sa consommation à l'*optimum*, soit il délègue son pouvoir - en globalité ou non - au médecin. Dans ce dernier cas, le médecin est chargé de retranscrire la demande de soins du patient en actes. Ce transfert donne lieu à une individualisation de l'acte médical et confère au médecin un pouvoir discrétionnaire plus ou moins important dont il peut user pour réaliser des effets d'offre volontaires ou non, fondés ou arbitraires. Toute variabilité n'est pas écart à la norme et tout écart à la norme n'est pas volontaire.

Le médecin peut, lui aussi, être indécis quant au choix et à l'efficacité du traitement. Pour certains auteurs, cette incertitude n'est pas irréductible ; le médecin peut être considéré comme un individu parfaitement rationnel, disposant de tous les éléments nécessaires à une prise de décision conforme à ses objectifs. Sous cette hypothèse, le médecin est capable de mesurer toute l'incertitude. La variabilité des pratiques médicale est, dans ce cas, l'expression d'écarts volontaires à la norme par la production d'actes inutiles ou inefficaces dans l'unique but de satisfaire des objectifs propres au médecin. Il convient alors de mettre en place des recommandations exogènes, voire contraignantes. Cette hétérogénéité des soins arbitraire, en nature et en volume, est source d'inefficacité. *A fortiori*, dans un contexte de financement socialisé des dépenses de santé, l'hétérogénéité ne peut être perçue que comme une perte de bien-être social voire une source d'inéquité. Cette utilisation non optimale des ressources crée un danger de gaspillages et d'exposition inutile au risque, alors même que l'uniformité des prélèvements devrait donner droit à des traitements équivalents.

Cette vision de la rationalité du médecin est cependant très caricaturale : le risque est grand de réduire les objectifs du médecin à la seule satisfaction par exemple de ses revenus ou de sa notoriété. De plus, il persiste toujours une part d'incertitude relative aux caractéristiques médicales du patient, plus ou moins importante et non mesurable.

Afin de minimiser cette incertitude, il est souhaitable que les médecins s'approprient les recommandations dans leur processus de décision, en particulier via des actions de formation médicale continue.

In fine, il convient donc de faire la distinction entre une variabilité « acceptable », liée à des facteurs médicaux, et une variabilité « inacceptable » traduisant des facteurs non médicaux, voire subjectifs. Ce point est capital pour comprendre la variabilité et ainsi mettre en œuvre s'il y a lieu des mesures de correction adéquates.

Dans ce contexte l'objectif de notre étude est double. D'une part, évaluer la variabilité entre médecins et pour un même médecin, et d'autre part quantifier le rôle des différents facteurs de variabilité dans la variabilité totale. Pour répondre à ces objectifs, nous chercherons pour une situation clinique donnée - la prise en charge des hyperlipidémies - à mesurer la variabilité de la décision thérapeutique sur un panel de médecins généralistes, le panel « THALES ». Nous tenterons d'évaluer la part de cette variabilité respectivement attribuable aux variables médicales et non médicales, dans un contexte où l'incertitude est relativement limitée.

Après une présentation des principaux enseignements que l'on peut tirer de la littérature sur la *variabilité des pratiques médicales* (partie 1) et des sources de données (partie 2), nous exposerons notre méthodologie (partie 3), les grandes tendances de prescription (partie 4) et les résultats portant sur la variabilité (partie 5).

1. La variabilité des pratiques médicales

1. La variabilité des pratiques médicales

Il est communément admis que l'éventail des stratégies de prise en charge (préventive ou thérapeutique) que l'on observe en médecine de ville ou à l'hôpital est très vaste. L'éventail des cas traités explique en grande partie cette diversité de stratégies. Pour autant, cette diversité des pratiques perdure à bien homogène, c'est-à-dire à contexte épidémiologique et clinique équivalent. Ce phénomène est appelé *variabilité des pratiques médicales*.

Qu'en est-il exactement ? Quelle est la réalité de la variabilité des pratiques médicales ? Si cette variabilité existe de façon tangible, quelles en sont les conséquences en termes d'efficacité et d'équité ? Quels en sont les facteurs explicatifs ? Nous essayons dans ce chapitre de faire le point sur les données disponibles dans la littérature.

1.1. Les enseignements de la littérature

La variabilité des pratiques médicales est un sujet qui a été abondamment traité dans la littérature scientifique et de nombreuses revues ou articles de synthèse sont désormais disponibles (Davis *et al.*, 2000b; Folland et Stano, 1990; Kerleau, 1998; Paul-Shaheen, Clark et Williams, 1987; Phelps et Mooney, 1993; Stano, 1993; Westert et Groenewegen, 1999). Globalement les études sur la variabilité se discriminent par :

- le champ de l'observation : ambulatoire vs hospitalisation,
- le type des données : individuelles (micro) vs agrégées (macro),
- le point de vue adopté : positif vs normatif.

1.1.1. Les premières études

Jusqu'au début des années 90, la quasi totalité des études sur le sujet ont comme principales caractéristiques : de ne traiter que de la variabilité des pratiques à l'hôpital ; de se fonder sur des données agrégées ; et d'adopter des démarches positives. Ces études sont communément appelées *small area variation* (SAV) et leurs précurseurs sont Wennberg et Gittelsohn (Wennberg et Gittelsohn, 1973).

Les SAV utilisent une méthode permettant de quantifier et d'expliquer les écarts dans l'utilisation des ressources du système de santé. Il s'agit d'analyser, pour une période et un espace donnés, les écarts constatés dans les occurrences d'événements de soins - médicaux ou chirurgicaux - engendrés par la population résidente. On rapporte ensuite ces occurrences à la population résidente totale¹, voire à la population résidente à risque. Ce mode de raisonnement est proche de ce que l'on entend en épidémiologie par le taux d'incidence. Les populations de base du numérateur et du dénominateur sont les mêmes. Les unités d'analyses sont par exemple les taux d'admission, totaux ou par motifs, les taux de réalisation de certains actes médicaux ou chirurgicaux, la durée de séjour moyenne, les dépenses par tête, etc. L'unité de mesure standard de la variabilité est le coefficient de variation (CV) qui est le rapport entre l'écart type d'une distribution et sa moyenne.

Dans les SAV, l'agrégation porte à la fois sur les unités d'analyses (taux de réalisation d'actes) et sur leurs déterminants (caractéristiques de la population résidente ou des médecins par exemple). La démarche est clairement positive puisqu'elle compare des pratiques existantes entre elles. Contraire-

¹ On pourrait aussi utiliser le terme de base populationnelle puisque la terminologie anglo-saxonne est en fait *population-based-area*.

ment à la démarche normative, il n'y a aucune comparaison à une norme extérieure. Cette norme pourrait correspondre à des référentiels de bonnes pratiques ou à des recommandations médicales. Implicitement, la démarche positive revient à rapporter chaque comportement au comportement moyen. Dans ce cas, le danger est que tout ce qui se situe au dessus ou en dessous de la moyenne soit assimilé à une mauvaise ou à une bonne pratique.

Les études SAV montrent² que :

- pour les taux d'admissions, quels que soient les motifs, le CV varie de 0,1 à 0,2 selon les études³ ;
- pour les taux de réalisation d'actes chirurgicaux, le CV varie de 0,1 à 0,15 ;
- pour les taux de réalisation d'actes médicaux, le CV varie de 0,1 à 0,4.

En outre, les auteurs mettent en avant les constatations empiriques suivantes (Folland et Stano, 1990) :

- des actes ont de façon transversale (entre zones) systématiquement des taux de réalisation plus importants que d'autres ;
- les CV sont plus faibles pour les actes chirurgicaux que médicaux ;
- les CV se maintiennent dans le temps ;
- dans certaines zones géographiques, il y a coexistence de taux élevés et de taux faibles selon la nature de l'acte ;
- dans d'autres zones, il y a une immense majorité de taux élevés - ou une immense majorité de taux faibles - quel que soit l'acte.

1.1.2. Les remises en cause

Pour les études SAV, la variabilité des pratiques médicales est la résultante de différences de comportements - les styles de pratiques - consécutifs à des différences dans les préférences des médecins quant au traitement le plus opportun (Eddy, 1984; Wennberg, 1987). Il y a deux temps dans l'explication de l'hypothèse de styles de pratique⁴.

Le premier temps justifie la présence de différences de pratique entre les médecins (niveau micro). Pour Wennberg et Eddy, la question centrale de la variabilité des pratiques est l'incertitude médicale. Pour de multiples raisons, l'incertitude est inhérente à tout processus de décision médicale. Or, plus l'incertitude est forte, plus les jugements sur la prise en charge la plus appropriée sont variables. C'est typiquement ce qui distingue les actes médicaux des actes chirurgicaux. Il n'est pas rare qu'un acte médical ne dégage aucun consensus. Les actes chirurgicaux sont, eux, beaucoup plus codifiés. Au final, les médecins choisissent l'alternative qu'ils croient la plus efficace en fonction de leurs préférences. Ces dernières étant entendues comme le produit de leur éducation, apprentissage, expérience, spécialité ou compétence, culture de pratique locale, tolérance au risque (ou à l'incertitude), etc. Les médecins développent ainsi des comportements particuliers ou styles de pratique qui peuvent se caractériser, par exemple, par la multiplication de la prescription d'examen (incertitude face au diagnostic), par des comportements moutonniers, conservateurs, innovateurs, etc.

² On trouvera une synthèse détaillée de l'ensemble des résultats de ces études dans la revue de Paul-Shaheen (Paul-Shaheen, Clark et Williams, 1987).

³ Pour deux distributions ayant la même moyenne, comparativement à un CV de 0,1, un CV de 0,2 signifie que la variance est 4 fois plus importante.

⁴ Traduction littérale de *practice styles hypothesis*.

Le deuxième temps de la démonstration explique pourquoi les différences entre médecins se propagent à des différences entre zones (au niveau agrégé). Il existe des processus d'attraction et de répulsion par rapport au « contexte » de pratique locale. Deux phénomènes sont constatés. D'une part, il y a stabilité des taux de réalisation d'actes dans le temps, quelle que soit l'ampleur de la mobilité géographique des médecins. D'autre part, le nombre de médecins « enthousiastes » pour une procédure varie entre zones⁵. Ceci explique qu'une zone qui a un taux de réalisation élevé pour un acte n'a pas forcément des taux de réalisation élevés pour d'autres actes.

Au début des années 1990, de nombreux auteurs ont souligné, non pas l'existence d'une variabilité des pratiques médicales, mais le fait que les méthodes de SAV soient assez limitées pour l'identification et la hiérarchisation des variables explicatives (Folland et Stano, 1990). C'est la référence systématique à l'hypothèse de styles de pratique comme unique déterminant du phénomène qui est critiquée. En l'absence de spécification claire de cette hypothèse, il est fallacieux d'attribuer la variance non expliquée aux styles de pratique. En outre, les études ont parfois tendance à assimiler des taux élevés de réalisation d'actes à une mauvaise pratique, alors même que la démarche des SAV n'est en rien normative. Chassin signale à ce propos que des travaux de la RAND⁶ ont montré qu'il n'y avait aucune corrélation entre les mauvaises pratiques et des taux élevés de réalisation d'actes (Chassin, 1993b).

Ce qui est surtout remis en cause à travers ces critiques, c'est l'utilisation de données agrégées pour analyser la variabilité des pratiques médicales et, plus particulièrement, pour en tirer des conclusions sur les comportements individuels des médecins. Agréger par groupes des données dont la structure est par essence hiérarchique (patient-médecin-hôpital et/ou région etc.) - sous l'hypothèse d'homogénéité des comportements des individus à l'intérieur de chaque groupe - génère fatalement un risque d'erreur écologique⁷, c'est-à-dire un risque de considérer les relations entre les grandeurs agrégées comme également valables entre les caractéristiques individuelles correspondantes. Or, une relation positive entre le taux de réalisation d'un acte chirurgical d'une zone donnée et le nombre de ses chirurgiens ne donne aucune information sur la probabilité d'un chirurgien de réaliser cet acte.

1.1.3. Les nouvelles pistes

Pour remédier à l'erreur écologique, la communauté scientifique s'est tournée vers des données désagrégées (micro-économiques). Le développement conjoint de données recueillies au niveau du patient (PMSI par exemple) et d'analyses multivariées plus performantes le permettent. Ce dernier point est important puisque dans le cas de données hiérarchiques, les statisticiens sont confrontés à deux problèmes. Premièrement, ne pas prendre en compte cette structure hiérarchique et commettre ainsi une erreur atomiste - le pendant de l'erreur écologique - qui consiste à attribuer des liaisons entre caractéristiques individuelles en ignorant le contexte dans lequel elles s'inscrivent. Deuxièmement, négliger un phénomène bien connu des statisticiens, l'auto-corrélation des résidus. Il est en effet plus probable que les caractéristiques des patients ne soient pas indépendantes de celles des médecins auxquels ils « appartiennent ». Dans ce cas, il y a effectivement auto-corrélation des résidus.

Pour contourner ces problèmes, de nouvelles méthodologies de régression ont vu le jour : les modèles multi-niveaux. Dans le cas qui nous intéresse, cela revient à analyser séparément la variation entre patients de la variation entre médecins (ou hôpitaux) et entre zones géographiques.

⁵ Les termes consacrés pour ces deux phénomènes sont respectivement : l'*enthusiatic hypothesis* et la *surgical signature* (Chassin, 1993a; Wennberg et Gittelsohn, 1973).

⁶ L'étude de la RAND, menée par Joseph Newhouse dans les années 80 aux Etats-Unis, avait pour objectif premier de mesurer les effets de différents plans d'assurance sur la dépense médicale et sur l'état de santé. Proche d'une étude épidémiologique de cohorte par sa taille et sa durée, la RAND a également permis d'analyser finement les soins prodigués aux assurés sociaux et de comparer entre elles les pratiques des différents médecins.

⁷ Traduction littérale d'*ecological fallacy*.

Ce n'est que récemment que les applications concrètes en sciences sociales ont vu le jour, notamment dans les sciences de l'éducation (Goldstein, 1995) et la démographie (Courgeau et Baccaïni, 1997). Les perspectives d'application dans le champ de l'économie de la santé sont exposées de façon complète par Rice (Rice et Jones, 1997b) et Duncan (Duncan, Jones et Moon, 1998). A notre connaissance, trois applications de ces modèles ont spécifiquement traité de la variabilité des pratiques médicales : Rabilloud et al. (Rabilloud, Ecochard et Matillon, 1997) étudient la variabilité du taux de césariennes prophylactiques de 83 maternités de la région Rhône-Alpes ; Scott et Shiell (Scott et Shiell, 1997) analysent la variabilité du comportement des médecins de ville australiens (prescription, conseil, suivi) dans les cas d'otite, bronchite, angine et entorse ; Davis et Gribben (Davis *et al.*, 2000a; Davis *et al.*, 2000b) étudient la variabilité des comportements des médecins de ville néo-zélandais (prescription, examen, suivi) pour 17 grands chapitres de diagnostics. Globalement, toutes ces études prennent en compte les mêmes types de variables. A savoir :

- les caractéristiques socio-démographiques et médicales des patients (*a minima* le diagnostic, voire les antécédents, les facteurs de risque ou la sévérité) ;
- les caractéristiques des médecins (âge, sexe, mode d'exercice, conventionnement...) ou des établissements (activité, services, type de « recrutement »...) ;
- les caractéristiques de l'environnement (densité médicale...) ou le contexte de la décision (niveau d'incertitude).

Par ailleurs, les faits suivants sont des dégagés des articles précités :

- dans tous les cas, on observe une variance entre patients d'un même médecin (intra-médecin) et entre médecins ou établissements (inter-médecins), mais la seconde est moins importante que la première ;
- les variables médicales sont toujours significatives ;
- peu de variables médecins (âge, médecin de groupe) ou établissements (type de recrutement) sont significatives ;
- les variables d'offre (offre disponible ou densité médicale) ne sont jamais significatives.

1.2. Problématique et objectifs

Il est quasi inévitable que la question des écarts de pratique médicale glisse vers celles du gaspillage (efficience) et de l'équité, qui posent inévitablement la question de la référence ou de la norme. En économie normative, les écarts entre la norme de consommation et la consommation effective de soins s'interprètent comme une perte de bien être social. Il y a donc des patients qui ont « trop » ou « trop peu » de soins, qui sont « appropriés » ou « non appropriés ».

Nous partons du principe que la décision médicale se caractérise par un contexte particulier : incertitude, urgence et irréversibilité de la décision, colloque singulier. Clairement, la décision médicale est un processus délibératif, dont les étapes sont : l'identification des actions possibles, le choix de la meilleure action, l'individualisation de l'action au patient concerné. Au cours de ce processus de nombreux arbitrages sont opérés dans un contexte où beaucoup de perturbations entrent en jeu. A tout le moins, il ne paraît pas aberrant de postuler que les médecins ne peuvent développer que des formes faibles de rationalité. Le terme « faible » ne doit pas être entendu comme un jugement de valeur sur la pertinence de la décision médicale, mais bien comme l'idée que par définition les médecins ne sont pas des décideurs omniscients.

Pour statuer sur les conséquences sociales de la variabilité des pratiques médicales, il faut bien en connaître les mécanismes et les causes, ce qui n'a pas été fait en France sur données micro-économiques. Il convient donc de décomposer les déterminants de cette variabilité en facteurs « médicaux » (acceptables) et « non médicaux » ou « subjectifs » (inacceptables). Ces derniers peu-

vent être classés comme suit : les facteurs liés au médecin (ancienneté de l'exercice, mode d'exercice, école de formation, etc.), ceux liés au malade (catégorie socioprofessionnelle, diagnostic, facteur de risque et/ou comorbidité, etc.) et les facteurs liés au système de soins (niveau de l'offre, mode de rémunération, pression des laboratoires pharmaceutiques, etc.).

Au delà de l'évaluation de la variabilité entre les médecins et pour un même médecin dans le temps, nous nous appliquons à mesurer la part des différents facteurs dans la variabilité totale. On ignore en effet si cette variabilité est importante chez un même médecin (en fonction de ses patients et au cours du temps), ou si elle s'explique avant tout par des différences entre médecins.

La réponse à cette problématique s'effectue dans un cadre clinique restreint - celui des hyperlipidémies - à partir des données de l'observatoire épidémiologique THALES pour l'année 1999. Mesurer la variabilité de la décision thérapeutique, puis quantifier la part de variabilité imputable aux critères médicaux et non médicaux sont les objectifs de l'étude.

Le choix de travailler sur la prise en charge des hyperlipidémies répond à plusieurs critères. L'hyperlipidémie est fréquemment rencontrée en médecine générale. Pour analyser des éventuelles disparités de pratiques chez un même médecin, il faut en effet disposer d'un nombre de cas suffisant par médecin. Elle est « simple », au sens où il faut s'intéresser à un cadre nosologique bien défini, afin de ne pas recouvrir des réalités cliniques trop diverses. Les concepts, par exemple, de « colopathie fonctionnelle » ou même de « bronchite chronique obstructive » sont à cet égard peu commodes. Enfin, les possibilités de « variation de pratique » sont relativement limitées, ce qui en facilite l'analyse. Pour d'autres pathologies, comme l'hypertension artérielle par exemple, pour laquelle les possibilités de traitement pharmaceutique se comptent par dizaines, le risque est de rencontrer un éventail de traitements trop large et de ne pas pouvoir identifier un traitement « standard » par rapport auquel étudier la variabilité.

Au total, on peut définir les caractéristiques de notre étude de la manière suivante :

- notre champ d'observation est l'ambulatoire,
- les données sont de type individuel,
- nous adoptons un point de vue positif.

2. Les sources des données

2. Les sources des données

2.1. L'observatoire épidémiologique permanent THALES

Les données sont extraites de l'observatoire épidémiologique permanent THALES, fondé sur l'activité régulière d'un échantillon national de médecins libéraux (généralistes, cardiologues, neurologues) équipés du logiciel Doc'Ware. Ce logiciel, développé par THALES, permet de recueillir et d'analyser longitudinalement (plusieurs informations dans le temps pour un même médecin) des données issues des dossiers-patients, en étudiant précisément le contexte de la prescription dans la pratique courante, ainsi que les consommations de soins. Chaque médecin adhérent de l'observatoire transmet volontairement, de manière anonyme et codée, l'ensemble des dossiers médicaux de ses patients. La procédure d'anonymisation du patient est effectuée sans retour arrière possible sur son identité, mais un patient donné revenant voir le même médecin garde le même numéro, ce qui permet de recueillir et de traiter les dossiers-patients de façon longitudinale.

En 1999, le panel est constitué de 623 médecins généralistes⁸ ; les médecins à mode d'exercice particulier ne sont pas inclus.

La représentativité des panels est assurée sur les trois critères que sont la région d'exercice, l'âge et le sexe des praticiens. Cette garantie de représentativité sur les critères usuels considérés comme ayant un impact sur les pratiques de prescription, permet de procéder à des extrapolations nationales sur les paramètres mesurés (France Métropolitaine). Un contrôle est effectué sur trois autres critères : le mode d'exercice (seul ou groupe), le secteur de convention et le potentiel de prescription. Le mode de recrutement des médecins est opéré en fonction de ces critères.

Les données recueillies sont de plusieurs ordres :

- les caractéristiques des patients : année de naissance, sexe, catégorie socioprofessionnelle, département de résidence, facteurs de risque (tabac, alcool...), taille, poids, antécédents médicaux, événements de la vie génitale (contraception, grossesse, ménopause) ;
- les caractéristiques de la consultation du jour : motif, symptômes, diagnostics, prescriptions pharmaceutiques, prescriptions d'examens complémentaires, d'actes paramédicaux, d'arrêts de travail, etc. ;
- et, concernant les prescriptions pharmaceutiques, des précisions sur : la posologie, la durée de traitement, le renouvellement, l'indication médicale, l'initiation du traitement, la prise en charge éventuelle à 100 %, les co-prescriptions.

Par ailleurs, sont disponibles les caractéristiques suivantes des médecins : âge, sexe, région d'exercice, secteur conventionnel, mode d'exercice et mode d'activité.

2.2. L'extraction des données

Les données utilisées dans ce travail sont recueillies rétrospectivement sur les dossiers patients des médecins généralistes de ce panel. On retient au sein de cet ensemble tous les patients qui ont consulté au moins une fois en 1999 pour le motif principal d'hyperlipidémie et/ou ont eu une prescription pour motif d'hyperlipidémie en 1999.

⁸ Il a été étendu à 1 100 médecins généralistes en 2000.

Image n° 1
Les écrans de l'enquête complémentaire auprès des médecins



Nous réalisons avec le CREDES (Centre de Recherches d'Etudes et de Documentation en Economie de Santé) une étude sur les pratiques en médecine générale avec un zoom sur les hyperlipidémies.

Cette étude donnera lieu à une publication dont vous serez bien entendu destinataire.

Merci de prendre quelques instants (1 minute) pour remplir ce questionnaire.

Je ne souhaite pas répondre

Je répondrai plus tard

OK

1 : Dans quelle faculté avez-vous obtenu votre diplôme ?

2 : Participez-vous de façon régulière à un staff hospitalier ?
 Oui Non

3 : Participez-vous à un réseau ville-hôpital ?
 Oui Non

4 : Combien de fois au cours du DERNIER MOIS avez-vous reçu un visiteur médical ?

5 : Combien de fois sur les 12 DERNIERS MOIS, avez-vous participé à :

Un congrès

Des journées, soirées ou symposium organisés par :

Un labo Un autre organisme (Organisme de FMC, associations, sociétés savantes)

6 : L'un de ces événements (cf question 5) a-t-il concerné spécifiquement la prise en charge des hyperlipidémies au cours de ces 5 dernières années ?
 Non Oui : en 2000 en 1999 avant 1999

7 : Participez-vous à des études de recherche clinique (phase IV) ?
 Oui Non
Si oui, l'une de ces études a-t-elle concerné la prise en charge des hyperlipidémies en 1999 ?
 Oui Non

8 : Utilisez-vous un CD-Rom sur la prise en charge des hyperlipidémies ?
 Oui Non

Fin (merci de votre participation)

A cela nous ajoutons, pour disposer d'un recul suffisant dans l'analyse des changements de prescription, l'ensemble des prescriptions 1998 de ces mêmes patients. La durée d'observation théorique d'un médecin est donc de deux ans, avec l'année 1999 comme point d'entrée. Il n'y a pas de médecin « sortant » du panel, ce qui rend les durées d'observation réelles non censurées, et donc égales aux durées théoriques.

Un échantillon de 47 533 patients répondant à cette définition a donc été extrait des données du panel de 613 médecins généralistes THALES. Parmi ceux-ci, 43 763 cas d'hyperlipidémies pour lesquels nous disposons d'informations sur les prescriptions 98-99 ont été retenus pour notre étude.

Afin de recueillir des informations spécifiques au contexte de prescription et d'exercice du médecin (pression de la visite médicale, effet d'école, formation continue...), une enquête *ad hoc* a été réalisée auprès de ces 613 médecins généralistes. Ces informations ont pour objectif d'améliorer la caractérisation des médecins de l'échantillon et ainsi de mieux cerner les déterminants potentiels des variations de pratique.

Le questionnaire a été administré par voie informatique en ajoutant de manière temporaire un écran supplémentaire au logiciel Doc'Ware dont disposent tous les médecins du panel (cf. Image n° 1).

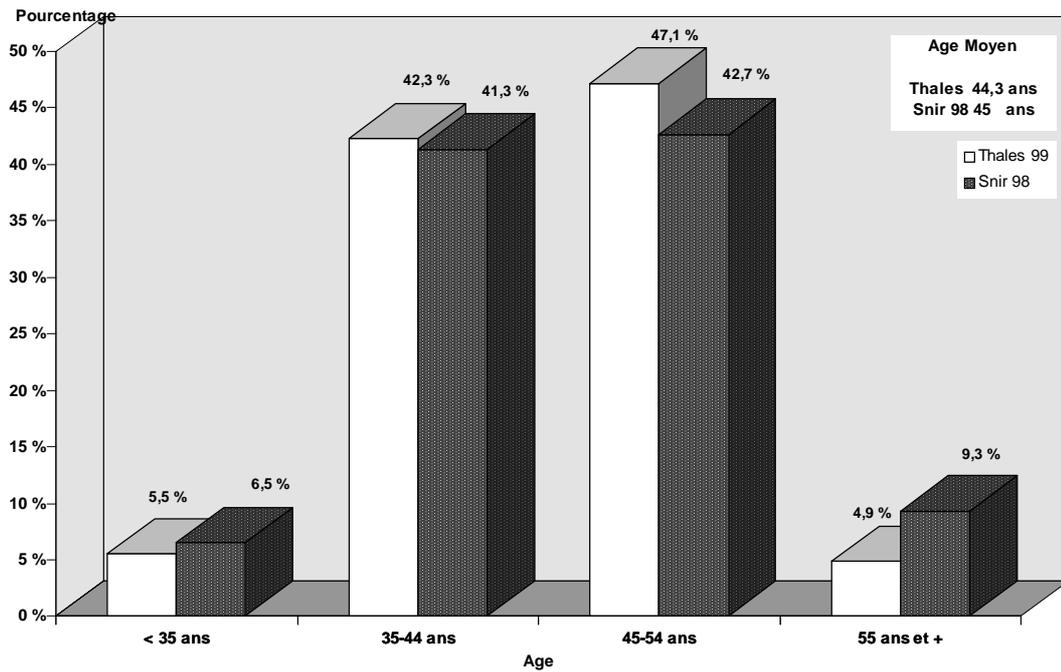
364 médecins sur 613 seulement (taux de réponse de 59,4 %) ont répondu au questionnaire, ce qui, comme nous le verrons plus loin, n'est pas sans poser des problèmes pour la prise en compte de ces variables. Cela étant, les informations du questionnaire complémentaire ne visent qu'à enrichir nos connaissances sur le profil des médecins, beaucoup d'analyses peuvent donc être menées sans ces variables.

2.3. Représentativité de l'échantillon de médecins

A des fins de cadrage, nous comparons les données observées dans THALES pour les généralistes, à celles du Système National Inter-Régimes (SNIR) de la CNAMTS. Le SNIR constitue notre « norme » de référence, il nous semble être, parmi l'ensemble des sources disponibles sur la démographie médicale, la plus pertinente pour l'analyse des médecins libéraux. Cette comparaison comporte un léger biais temporel, les dernières données du SNIR disponibles étant celles de 1998 (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, 1999). Pour autant les grandes tendances ne changent pas d'une année sur l'autre.

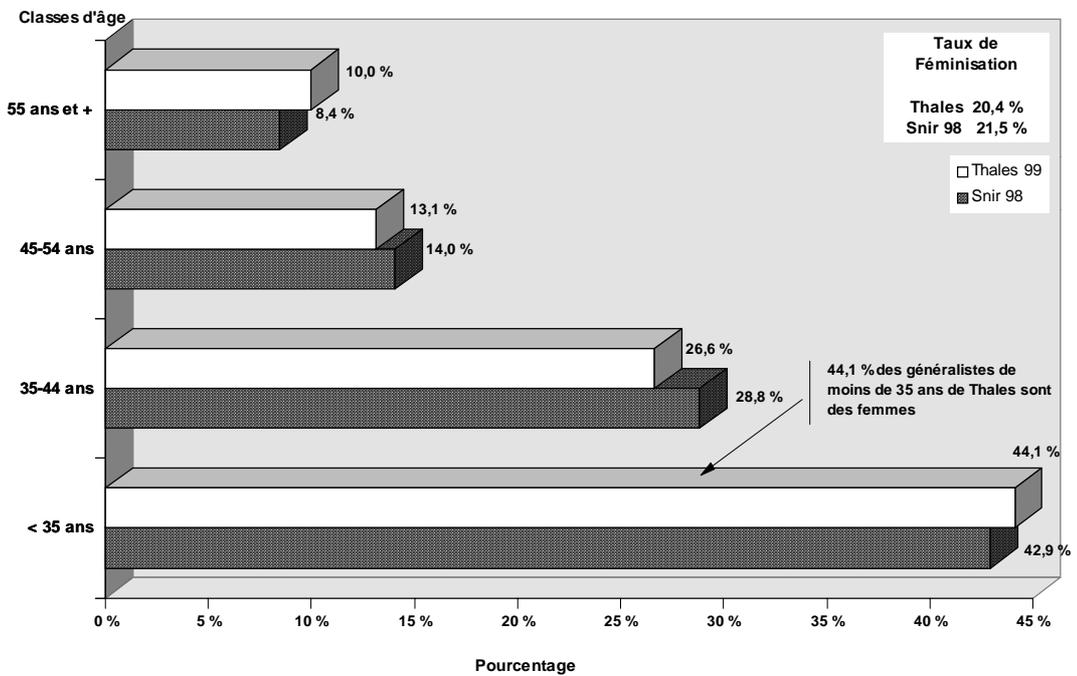
Notre échantillon est composé de 613 médecins généralistes qui ont tous diagnostiqué au moins une hyperlipidémie en 1999. Ces derniers seront comparés aux 53 973 médecins généralistes du SNIR 98. L'emploi des termes « significatif » et « non significatif » repose sur des tests de comparaison de proportions ou de moyennes.

Graphique n° 1
Répartition des généralistes selon l'âge



Source : Panel Médecins généralistes THALES 1999, SNIR CNAMTS 1998
Exploitation : CREDES

Graphique n° 2
Proportion de femmes parmi les généralistes selon l'âge



Source : Panel Médecins généralistes THALES 1999, SNIR CNAMTS 1998
Exploitation : CREDES

2.3.1. L'âge et le sexe : des médecins THALES plus jeunes

Les médecins généralistes THALES sont significativement plus jeunes - 44,3 ans d'âge moyen - que ceux du SNIR (45 ans). Ce léger écart s'explique par une sous représentation dans THALES de la classe des 55 ans et plus, et inversement une sur-représentation de celle des 45-54 ans (cf. Graphique n° 1, Tableau n° 17 annexe n° 1).

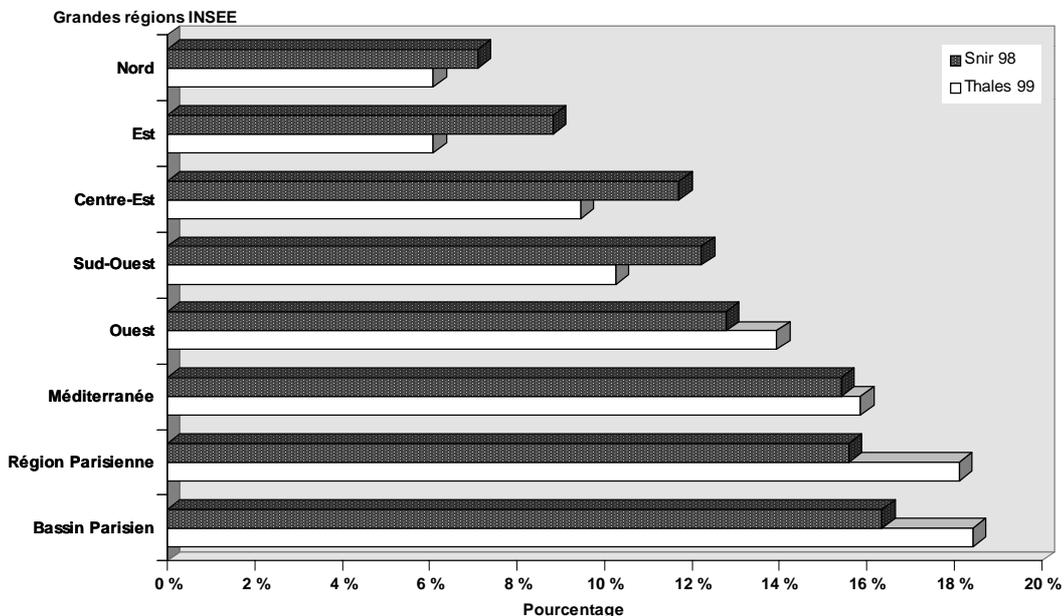
Ce biais sur l'âge est sans doute la conséquence directe de l'informatisation des médecins THALES. Les médecins informatisés sont plus jeunes car moins récalcitrants à l'informatisation. Le coût d'apprentissage freine en effet la participation des médecins les plus âgés. La politique d'offre THALES tend à diminuer ce biais en faisant bénéficier les médecins d'un *package* complet (matériel, installation, connexion au réseau, maintenance, etc.) très attractif.

La proportion de femmes dans THALES (20,4 %) est légèrement inférieure à celle du SNIR (21,5 %) (cf. Graphique n° 2 et Tableau n° 18 annexe n° 1). Les femmes médecins THALES, si elles sont bien représentées dans la classe d'âge des moins de 35 ans, semblent sous représentées pour les classes d'âge de 35 à 54 ans, et inversement sur-représentées parmi les omnipraticiens de 55 ans et plus. Néanmoins ces différences ne sont pas significatives.

2.3.2. Lieu d'exercice : des disparités géographiques

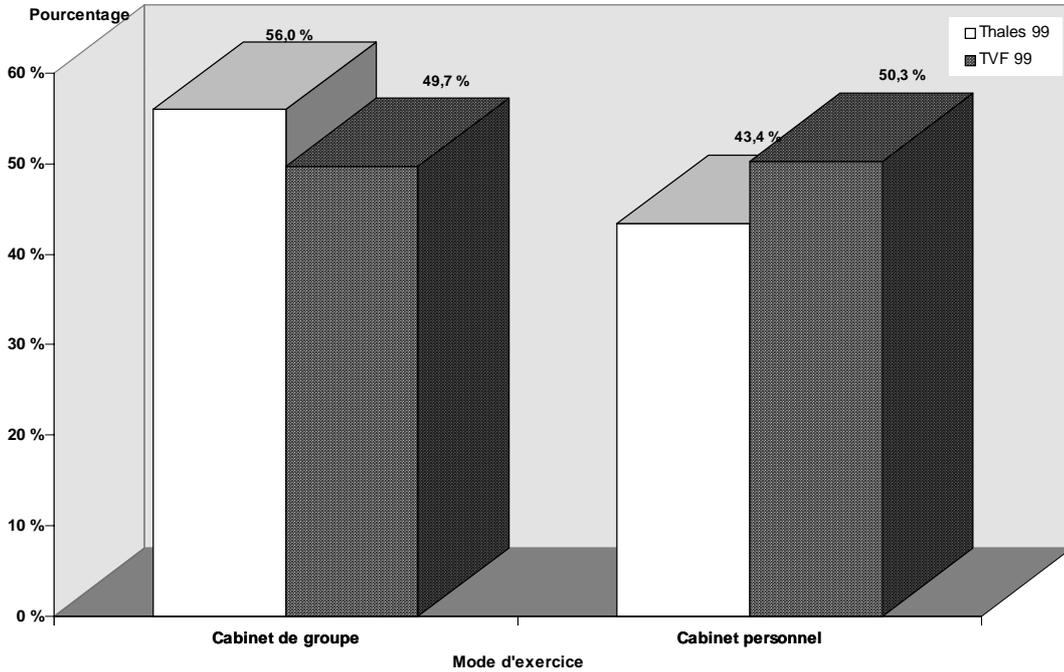
La répartition selon 8 grandes régions laisse entrevoir des différences plus ou moins importantes entre THALES et le SNIR (cf. Graphique n° 3 et Tableau n° 19 annexe n° 1). Les généralistes THALES semblent sur-représentés dans la Région parisienne et le Bassin parisien, et dans une moindre mesure dans l'Ouest et la Méditerranée, et sous-représentés dans le Nord, l'Est, le Centre-Est et le Sud-Ouest. Pour autant, seul l'écart relatif à la région Est est significatif.

Graphique n° 3
Répartition des généralistes selon 8 grandes régions Insee



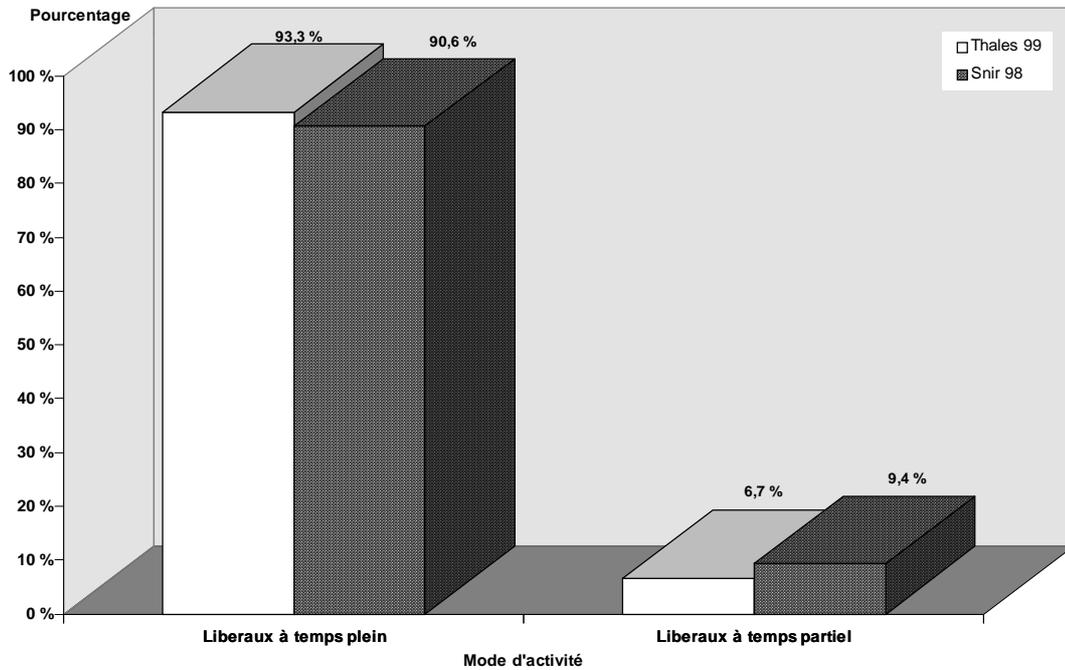
Source : Panel Médecins généralistes THALES 1999, SNIR CNAMTS 1998
Exploitation : CREDES

Graphique n° 4
Répartition des généralistes selon le mode d'exercice



Source : Panel Médecins généralistes THALES 1999, TVF 1999
Exploitation : CREDES

Graphique n° 5
Répartition des généralistes selon le mode d'activité



Source : Panel Médecins généralistes THALES 1999, SNIR CNAMTS 1998
Exploitation : CREDES

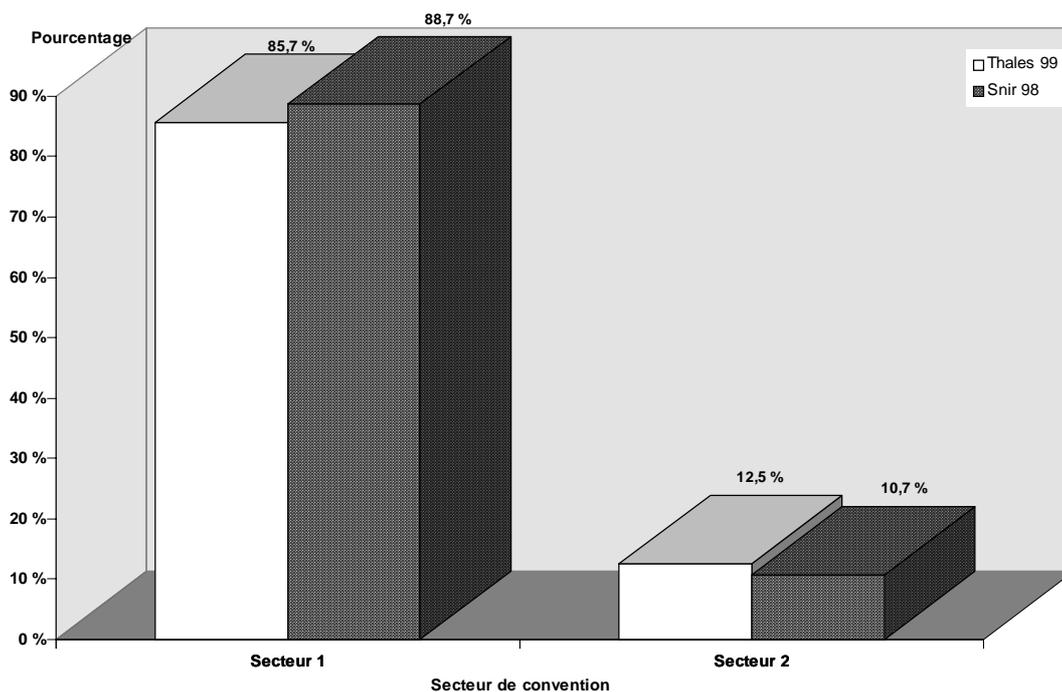
2.3.3. Mode d'activité et d'exercice : des généralistes plus fréquemment à temps plein et en cabinet de groupe

Les généralistes THALES sont significativement plus nombreux à exercer à temps plein et en groupe (cf. Graphique n° 4 et Graphique n° 5, Tableau n° 20 et Tableau n° 21 annexe n° 1)⁹. L'effet mode d'activité s'explique par le fait que l'informatisation est coûteuse - en temps d'apprentissage - pour les médecins THALES. En conséquence, il est normal de retrouver plus de médecins qui ont une activité à temps plein.

Sous l'hypothèse d'une relation négative entre l'âge et une installation en cabinet de groupe, l'écart observé entre THALES et le SNIR sur l'activité en groupe pourrait s'expliquer par le plus jeune âge des généralistes THALES. Cela étant, au sein du panel THALES, l'influence de l'âge sur le mode d'exercice n'est pas significative : sur 613 généralistes, l'âge moyen d'un médecin exerçant seul (44,7 ans) est certes supérieur à l'âge moyen d'un médecin de groupe (43,9 ans), mais aucun test statistique n'est apte à les différencier significativement. Ce résultat peut néanmoins concorder avec l'hypothèse précédente ; le biais de sélection constaté sur l'âge et le mode d'exercice peut expliquer que, d'une différence d'âge significative en population générale de médecins, on aboutisse à une différence non significative sur l'échantillon considéré.

Il n'y a pas de différences majeures selon le secteur conventionnel (cf. Graphique n° 6 et Tableau n° 22 annexe n° 1).

Graphique n° 6
Répartition des généralistes selon le secteur conventionnel



Source : Panel Médecins généralistes THALES 1999, SNIR CNAMTS 1998
Exploitation : CREDES

⁹ Précisons que les données sur les effectifs des médecins généralistes exerçant en cabinet de groupe sont issues de l'enquête TVF 99 et non du SNIR, dans lequel ces informations ne sont pas disponibles.

2.3.4. Les résultats de l'enquête complémentaire auprès des médecins

L'enquête complémentaire auprès des médecins a été réalisée en octobre 2000. Compte tenu de l'importance de cette non réponse, nous présentons - après une description sommaire des résultats - une modélisation de la non réponse. Les résultats de cette dernière justifient que par la suite nous utilisions l'ensemble de ces variables avec précaution.

2.3.4.1. Les résultats

364 médecins, soit 59,4 % de l'échantillon, ont accepté de répondre (cf. Tableau n° 23 à Tableau n° 32 annexe n° 1).

Les contacts avec les pairs peuvent se résumer comme suit : 15 % des médecins ayant répondu à l'enquête participent à un réseau ville-hôpital, 13 % assistent régulièrement à un staff hospitalier.

Nous appréhendons les contacts avec les laboratoires pharmaceutiques par la fréquence des contacts avec les visiteurs médicaux pendant le mois précédant le recueil. Si 3 % des médecins refusent de les recevoir et 15 % des généralistes en ont reçu moins de 10 au cours du dernier mois, 33 % en ont reçu de 10 à 19, et 49 % plus de 20.

La majorité des médecins (55 %) n'a participé à aucun colloque au cours des douze derniers mois, 20 % ont assisté à un congrès, 15 % à deux congrès et 10 % à trois congrès ou plus.

Les participations à des journées, soirées, séminaires ou symposiums organisés par les laboratoires pharmaceutiques sont en revanche plus fréquentes : au cours des douze derniers mois, seuls 17 % des médecins n'y ont pas participé, 44 % y ont participé entre 1 et 5 fois, 23 % entre 6 et 10 fois et 16 %, 11 fois et plus.

La participation à des manifestations de type soirées, séminaires organisés par d'autres organismes, comme les sociétés savantes ou les organismes de formation médicale continue, est également fréquente. 26 % des médecins n'y ont pas participé, 34 % y ont participé entre 1 et 5 fois en un an, 24 % entre 6 et 10 fois et 16 % 11 fois et plus.

Parmi les médecins ayant répondu au questionnaire, 41 % ont participé en 1999 à au moins une manifestation concernant les hyperlipidémies et 24 % ont participé à une manifestation sur ce thème avant 1999. Enfin 25 % des médecins généralistes possèdent et utilisent un CD-Rom sur les hyperlipidémies.

2.3.4.2. La population des médecins non répondants

Sur 613 médecins, 249 n'ont pas répondu au questionnaire complémentaire, soit un taux de non réponse de 40,6 %. Ce taux important nous a conduit à modéliser cette non réponse afin de juger de l'uniformité de sa répartition, et de décider de l'opportunité d'utiliser ou non les résultats de ce questionnaire par la suite. Un tel traitement de la non réponse consiste à tester l'existence d'un biais systématique observable.

Les tendances observables en analyse exploratoire (cf. Tableau n° 33 annexe n° 1) sont confirmées de façon claire et exhaustive dans une modélisation logistique de la probabilité de ne pas avoir répondu au questionnaire (cf. Tableau n° 1 et Encadré n° 1). *A minima*, on peut dire que la non réponse ne se projette pas de façon uniforme dans la population d'origine de l'échantillon des médecins THALES. Il y a une plus grande propension au refus de réponse chez :

- les femmes ;
- les moins de 40 ans (56 % de chances en plus d'avoir refusé de répondre) ;
- les médecins exerçant en secteur II (2,2 fois plus de chances) ;
- les médecins exerçant en cabinet de groupe (le mode d'exercice étant par ailleurs la meilleure variable au sens du double critère significativité/explicativité) ;
- les médecins localisés dans l'Ouest (rapport de risques de plus de 3 contre « France entière sauf Ouest et Bassin parisien ») et dans le Bassin parisien (rapport de risques de 1,8 sous la même configuration).

Tableau n° 1
Modélisation des médecins non répondants

Variables	Coefficients estimés	Odds-ratio	Influence sur la non-réponse	Significativité *** p≤0,1% ** p≤1%
Constante	-0,1604			
Ouest	1,2694	3,559	↗	**
Bassin Parisien	0,6021	1,826	↗	**
Homme	-0,5841	0,558	↘	**
Secteur 1	-0,8155	0,442	↘	**
Cabinet personnel	0,8440	2,326	↗	**
Moins de 40 ans	0,4497	1,568	↗	**
R²	0,1169			
Pourcentage de paires concordantes	62,0%			
D de Somers	0,3880			

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

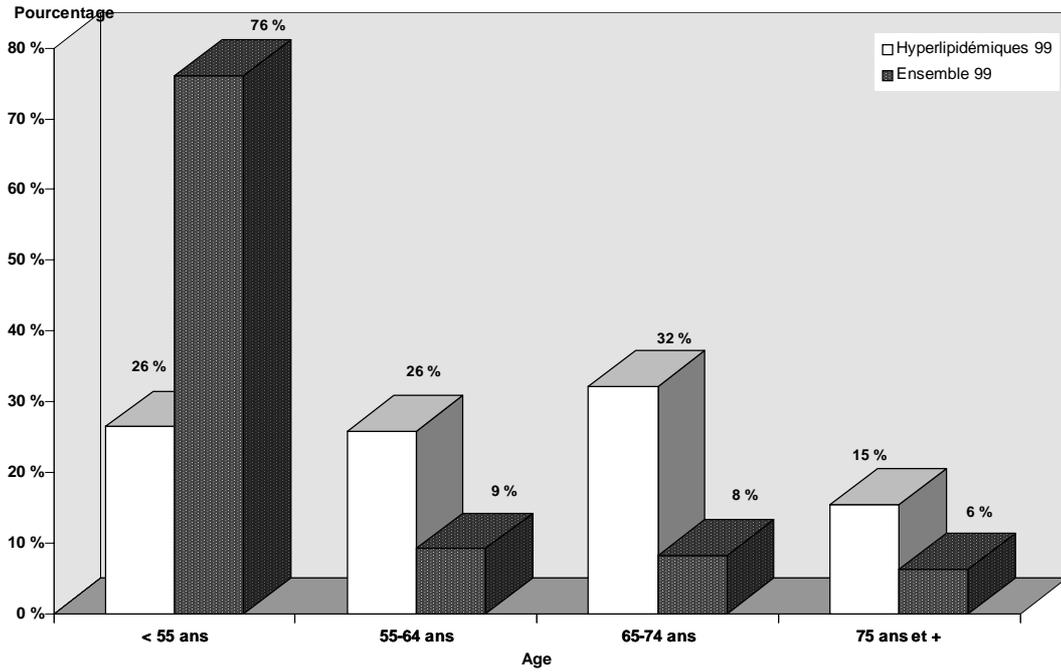
Encadré n° 1
Guide de lecture du Tableau - Les Odds-ratios

Ce tableau indique pour chaque variable (première colonne) le sens de son influence sur la probabilité de ne pas avoir répondu au questionnaire complémentaire, et le degré de significativité de cette influence (dernière colonne). Pour plus de détails concernant la lecture d'un tel tableau, se reporter à Encadré n° 7, page 70.

Focalisons-nous sur la lecture de la troisième colonne, qui présente des *Odds-Ratios* (O-R). Ce terme qui signifie littéralement « rapport de cotes », mesure l'impact d'une variable explicative de façon très parlante, et toutes choses égales par ailleurs. Prenons l'exemple des médecins de moins de 40 ans pour lesquels l'*odds-ratio* est de 1,568 : un médecin de moins de 40 ans possède environ une fois et demie plus de chances de refuser le questionnaire qu'un médecin de plus de 40 ans. Ainsi, nous constatons qu'un *odds-ratio* supérieur à 1 est le signe d'un effet positif de la modalité considérée sur la non-réponse, et que l'amplitude de cet effet se lit comme un pourcentage ($1,568 = 1 + 0,568$: soit 56,8 % de chances supplémentaires). A l'inverse, un *odds-ratio* inférieur à 1 est révélateur d'un effet négatif de la modalité sur la non-réponse. L'O-R des médecins hommes vaut 0,558. Pour connaître le gain en termes de « chances de non-réponse » chez les médecins femmes, on prend l'inverse de 0,558 : $1 / 0,558 = 1,792$. Les médecins femmes possèdent donc, d'après ce modèle et toutes choses égales par ailleurs, 79,2 % de chances supplémentaires d'avoir refusé de répondre.

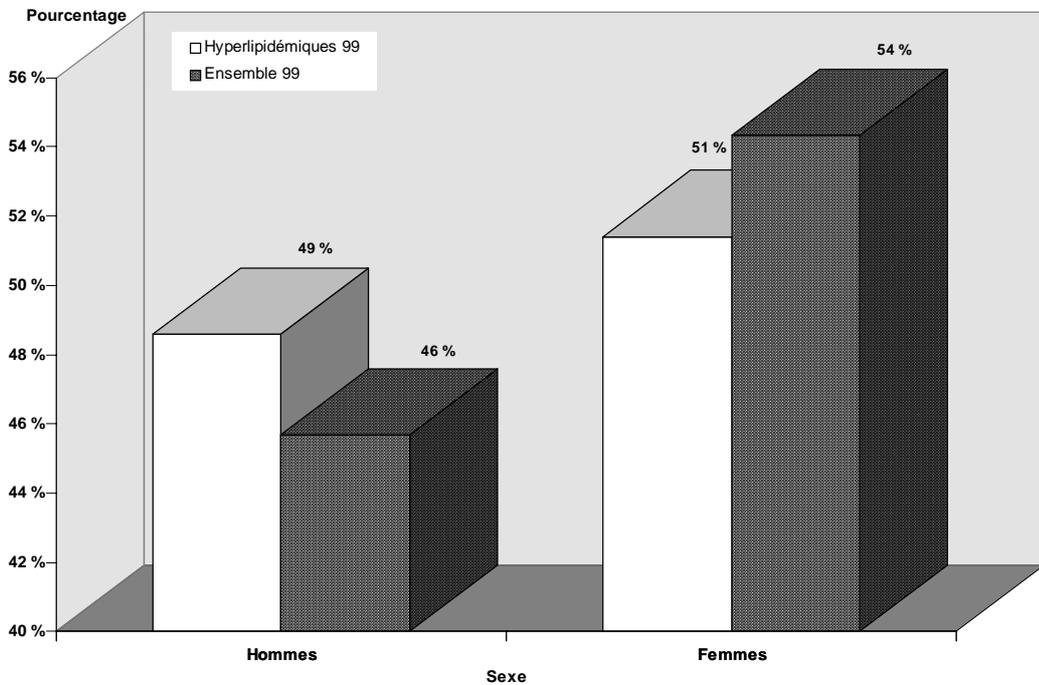
Les *odds-ratios* possèdent néanmoins un défaut, c'est qu'ils peuvent se montrer assez instables selon la configuration précise du modèle, et donc connaître des variations de forte amplitude. Voilà pourquoi, lorsque la robustesse d'un modèle ne s'y prête pas on préfère s'abstenir de fournir des *odds-ratios*.

Graphique n° 7
Répartition des patients selon l'âge



Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

Graphique n° 8
Répartition des patients selon le sexe



Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

Signalons que d'autres variables de « recrutement » (structure de la clientèle) ou d'activité ont été testées. Parmi elles, le nombre de patients traités et le nombre de consultations mensuelles. Bien que ces informations soient tronquées (nous nous sommes restreints aux seuls patients hyperlipidémiques), elles peuvent figurer comme de bons indicateurs de la charge de travail d'un médecin. Or, ces variables ne sont jamais significatives (que ce soit pour une liaison linéaire continue comme pour une liaison par classes). On peut sur cette base invalider partiellement l'idée d'un médecin ne répondant pas au questionnaire du fait d'une surcharge de travail. Le fait que les médecins répondants ne soient pas identiques aux répondants nous interdit par la suite d'extrapoler les résultats obtenus sur ces variables à l'ensemble de notre échantillon THALES.

2.4. Les caractéristiques de l'échantillon de patients

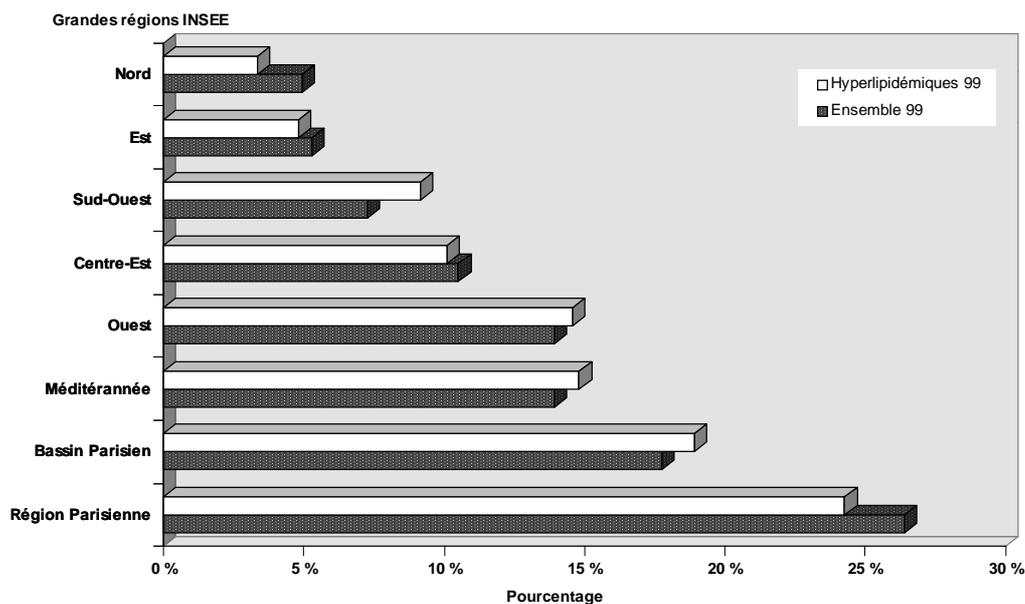
Ce paragraphe présente les principales caractéristiques socio-démographiques et médicales de l'échantillon de patients hyperlipidémiques comparés à l'ensemble des patients de la base THALES 99. Au total, nous avons extrait 43 763 patients hyperlipidémiques, ce qui représente 6,3 % des patients THALES 99.

2.4.1. Les caractéristiques socio-démographiques

Les patients THALES sont relativement jeunes ; l'âge moyen est de 37,8 ans (cf. Graphique n° 7). C'est vraisemblablement la conséquence d'une perte des visites dans la procédure THALES. En effet, le recueil des visites par les généralistes THALES ne peut se faire pendant le déplacement du médecin. Cela suppose donc un supplément de travail aux médecins, qui doivent saisir l'information à leur retour, et un certain taux de visites « banales » échappe à la procédure. Or, on sait que les visites sont importantes, voire majoritaires, chez les très jeunes et les personnes âgées.

La répartition par grandes régions INSEE laisse entrevoir une proportion élevée de patients dans la Région parisienne et Méditerranée qui s'oppose, par construction, à une sous représentation de toutes les autres (cf. Graphique n° 9). Il s'agit d'une amplification des écarts, non significatifs, auparavant observés auprès des généralistes (plus de généralistes THALES dans le Bassin parisien et la Région parisienne, dans l'Ouest et la Méditerranée).

Graphique n° 9
Répartition des patients selon 8 grandes régions INSEE



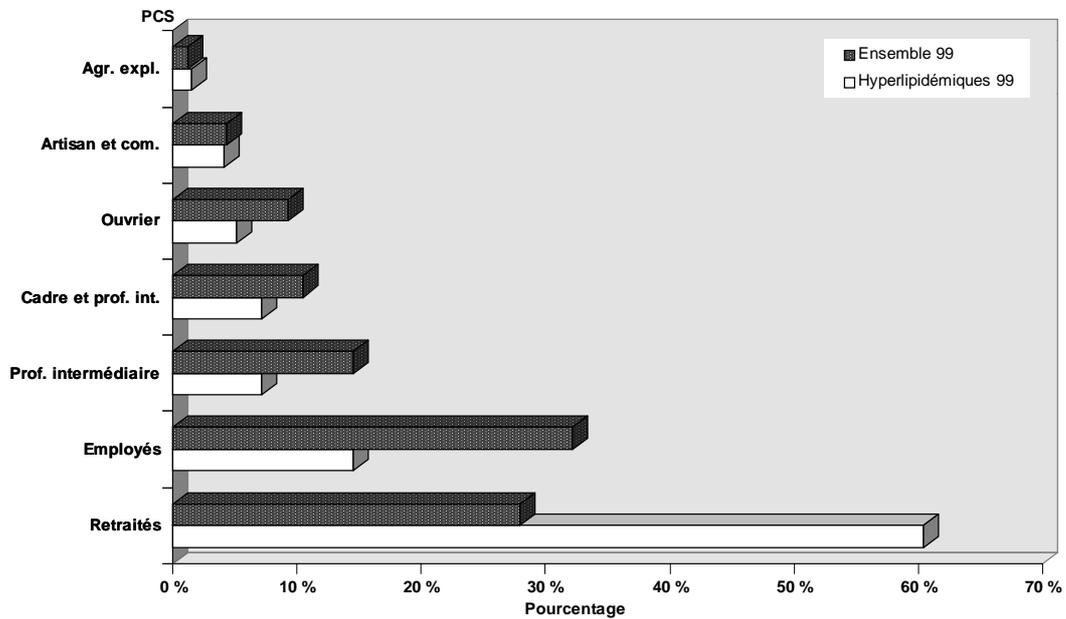
Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

La répartition selon les catégories socioprofessionnelles comporte aussi des écarts par rapport à la répartition standard de la population française (cf. Graphique n° 10). Clairement, il semble qu'il y ait une sur-proportion de cadres, professions intellectuelles, employés, artisans et commerçants. Nous pouvons considérer que, pour partie du moins, ces résultats sont la conséquence des biais « âge » et « géographie » (les individus THALES sont plutôt jeunes et « urbains »). Ceci étant, dans 40 % des cas cette information n'est pas renseignée, si bien qu'il est difficile de conclure sur ce point.

Comparativement à l'ensemble des patients THALES 99, les patients atteints d'hyperlipidémie sont :

- plus âgés (âge moyen de 62 ans vs 37,8 ans), et sont donc principalement retraités (59,2 % vs 27,9 %) ;
- plus souvent des hommes (48,5 % vs 45,7 %) ;
- plus fortement représentés dans Sud-Ouest.

Graphique n° 10
Répartition des patients selon la catégorie socioprofessionnelle



Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

2.4.2. Les caractéristiques médicales

2.4.2.1. Définitions

Rappelons que seul le diagnostic principal est directement disponible. Par ailleurs, tous les diagnostics associés à une prescription sont également recueillis dans la base THALES. En conséquence lorsque nous parlons de morbidité, il s'agit d'une combinaison de ces deux types de diagnostics.

En pratique,

- 1) les patients *hyperlipidémiques* sont ceux qui ont consulté au moins une fois en 1999 pour le motif principal d'hyperlipidémie et/ou ont eu une prescription pour motif d'hyperlipidémie en 1999.
- 2) les autres *motifs de recours* sont l'ensemble des maladies, troubles, symptômes ou motifs qui sont mentionnés soit en tant que diagnostic principal, soit comme motif d'une prescription en 1999. A l'exception des hyperlipidémies.
- 3) Si un patient consulte plusieurs fois pour le même motif, celui ci est compté autant de fois qu'il y a de séances correspondantes. En revanche, un même motif répété plusieurs fois lors de la même séance n'est compté qu'une fois.

La classification des maladies utilisée est propre à THALES, elle comporte 3 120 items. Deux regroupements sont disponibles, l'un en 18 grands chapitres ou appareils (cardio-vasculaire, rhumatologie, etc.), l'autre en 68 sous-chapitres couvrant environ 60 % des diagnostics (hyperlipidémie, HTA, ORL, diabète, etc.).

Les bases THALES d'origine opèrent une distinction entre cinq diagnostics différents d'hyperlipidémie : les hypercholestérolémies primitives, les hypertriglycéridémies primitives, les hypertriglycéridémies endogènes, les hyperlipidémies mixtes, les hyperlipidémies mixtes mineures.

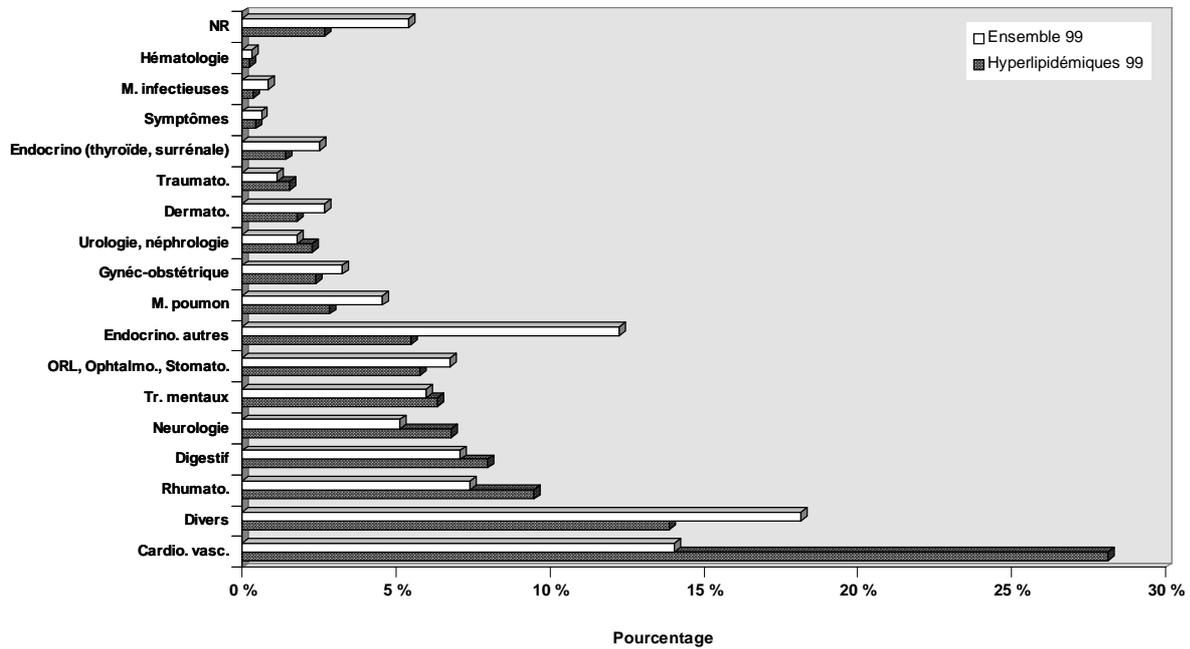
Pour les besoins de l'étude nous avons regroupé ces diagnostics, et leurs éventuelles combinaisons dans le temps pour un même patient, selon les règles suivantes :

- les hypercholestérolémies : les hypercholestérolémies primitives ;
- les hyperlipidémies mixtes : les hyperlipidémies mixtes, les hyperlipidémies mixtes mineures, toute combinaison temporelle de deux diagnostics d'hyperlipidémie ;
- les hypertriglycéridémies : les hypertriglycéridémies primitives, les hypertriglycéridémies endogènes.

Ainsi, à un unique patient n'est affecté qu'un diagnostic et un seul parmi les trois précités. Il est à noter que les variations diagnostiques temporelles (gommées par un tel regroupement) sont marginales puisqu'elles ne concernent que 3,34% de l'échantillon de patients (soit 1 528 patients).

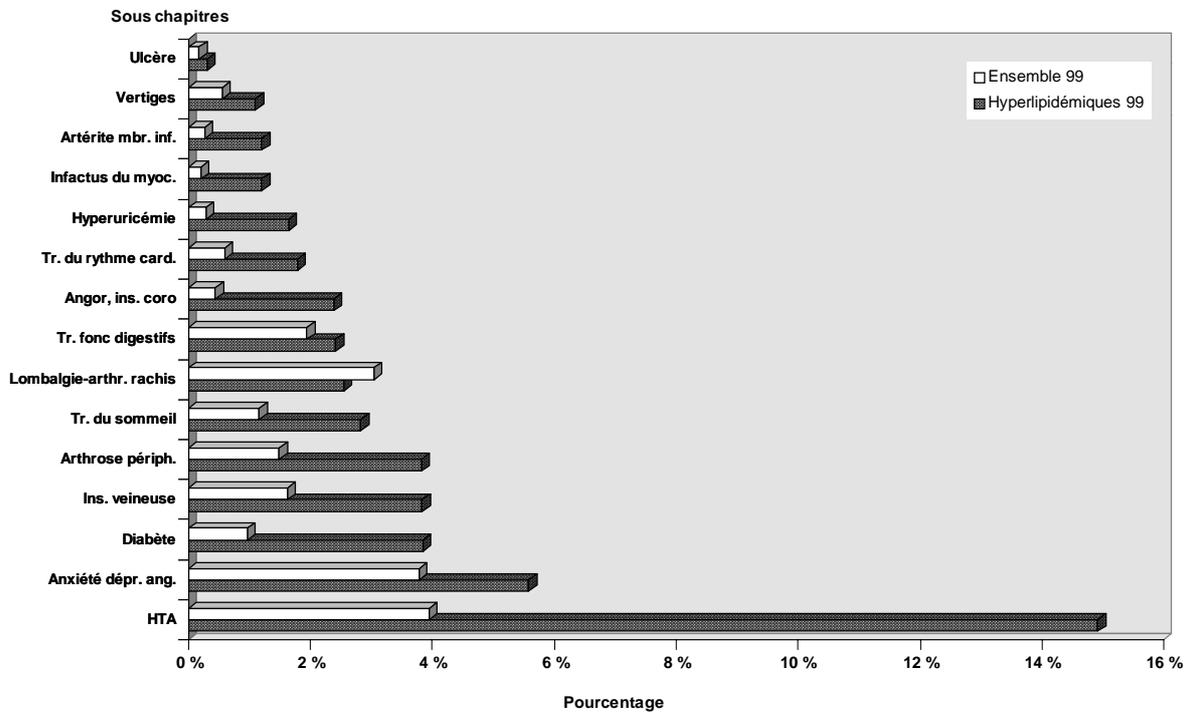
Au total, 70 % des patients sont atteints d'hypercholestérolémie et 27 % d'hyperlipidémie mixte, les diagnostics d'hypertriglycéridémie ne concernent que 3 % des patients (cf. Graphique n° 13).

Graphique n° 11
Répartition des motifs de recours selon les grands domaines pathologiques chez les patients hyperlipidémiques et l'ensemble des patients de l'échantillon



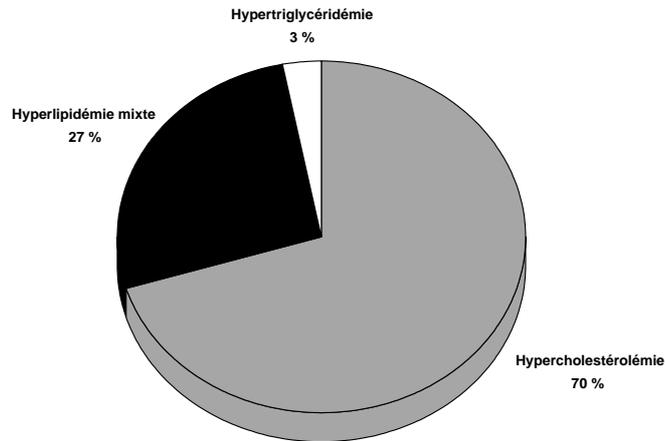
Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
 Exploitation : CREDES / THALES

Graphique n° 12
Fréquence des motifs de recours les plus souvent rencontrés chez les patients hyperlipidémiques et l'ensemble des patients de l'échantillon



Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
 Exploitation : CREDES / THALES

Graphique n° 13
Répartition des patients atteints selon le type d'hyperlipidémie



Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

2.4.2.2. Les motifs de recours associés à l'hyperlipidémie

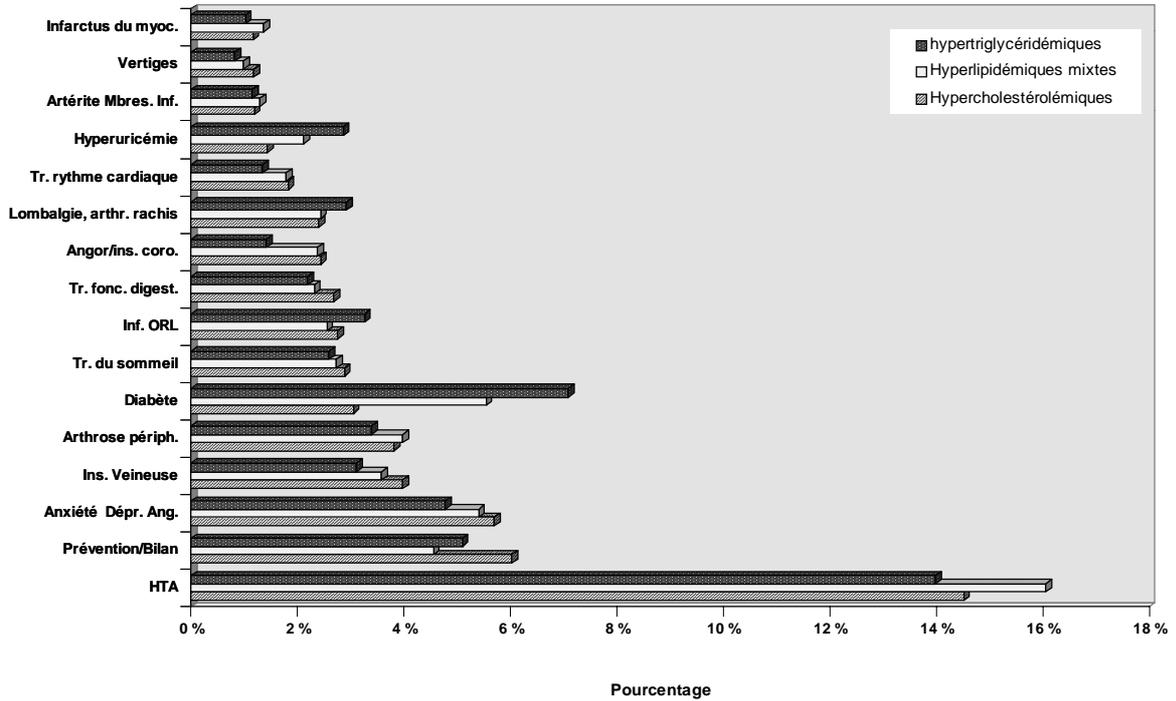
Comparativement à l'ensemble des patients de la bases THALES en 1999, les patients atteints d'hyperlipidémie ont environ 1,3 fois plus de motifs de recours. Pour l'année 1999, pour 100 séances les hyperlipidémiques ont en moyenne 247 motifs, contre 185 pour l'ensemble des patients de la base THALES (cf. Tableau n° 39 annexe n° 1).

La répartition des diagnostics selon les grands chapitres montre des différences importantes entre ces deux populations. Il y a pour les patients atteints d'hyperlipidémie une sur-représentation des motifs appartenant aux chapitres cardio-vasculaire, rhumatologie, neurologie, troubles mentaux et urologie-néphrologie (cf. Graphique n° 11, Tableau n° 39 annexe n° 1). Ces écarts s'expliquent essentiellement par les différences d'âge de l'échantillon, mais aussi par l'hyperlipidémie elle-même.

À un niveau moins agrégé, nous observons également pour un grand nombre de pathologies des fréquences bien plus importantes pour les hyperlipidémiques que pour l'ensemble des patients (cf. Graphique n° 12, Tableau n° 40 annexe n° 1).

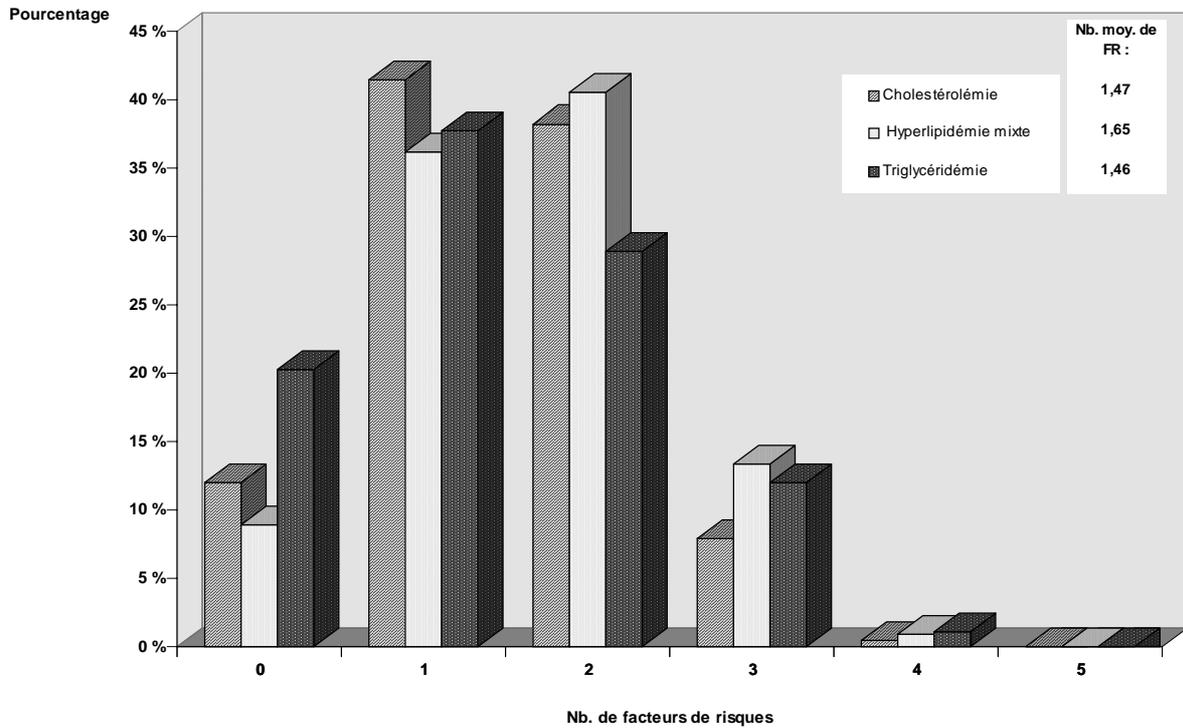
Enfin, dans la sous-population des patients atteints d'hyperlipidémie, les patients hypertryglycémiques (le diagnostic d'hyperlipidémie le plus marginal) consultent plus souvent pour hypertension artérielle, insuffisance veineuse, arthroses, troubles du sommeil, anxiété ou dépression, etc. Par ailleurs, ils consultent plus souvent pour de la prévention ou des bilans (cf. Graphique n° 14).

Graphique n° 14
Répartition des diagnostics associés selon le type d'hyperlipidémie



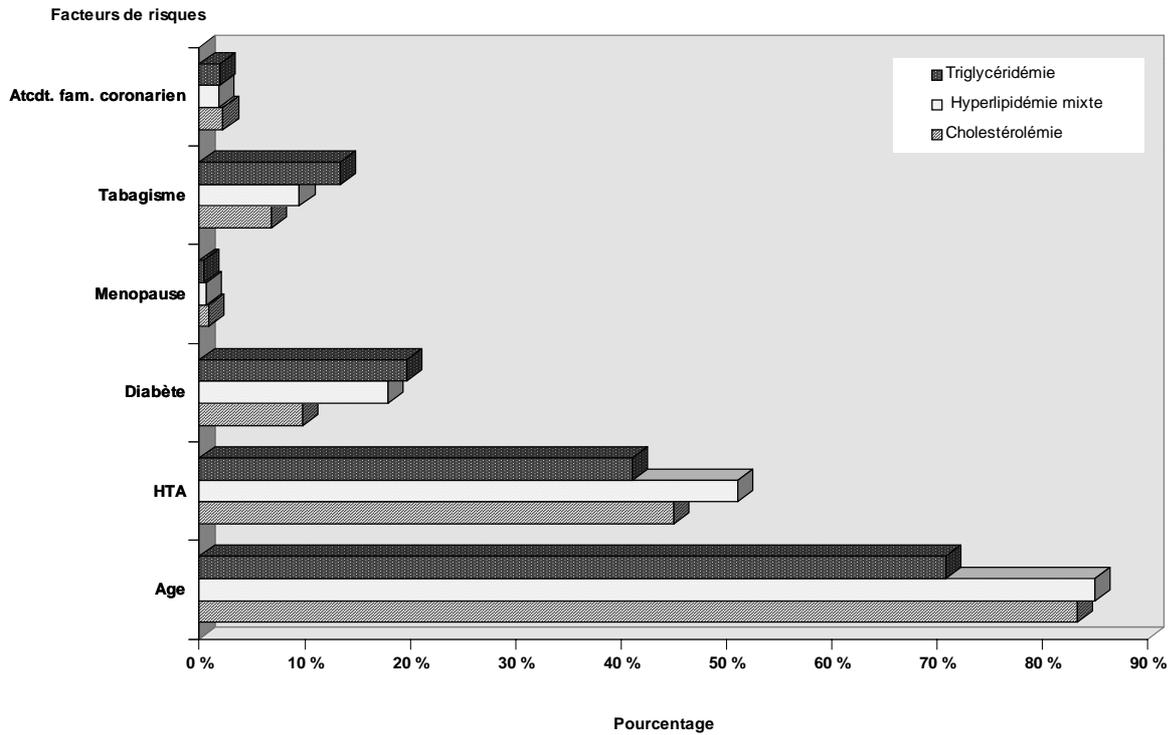
Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES / THALES

Graphique n° 15
Répartition des patients selon leur nombre de facteurs de risque et leur diagnostic d'hyperlipidémie



Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES / THALES

Graphique n° 16
Répartition des patients selon la nature de leurs facteurs de risque
et leur diagnostic d'hyperlipidémie



Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES / THALES

2.4.2.3. Les facteurs de risque

Pour les hyperlipidémies, les facteurs de risque considérés sont au nombre de six : HTA, âge, tabagisme, diabète sucré, ménopause, antécédent de maladie coronarienne familiale (cf. Tableau n° 43 annexe n° 1). Signalons que les antécédents personnels de maladies coronariennes entrent également en ligne de compte dans la décision médicale, mais ils ne sont pas à proprement parler des facteurs de risque. Ces facteurs de risque intègrent à la fois des comportements à risque (alcool, tabac), et la morbidité associée d'un patient (HTA, etc.). Ils permettent, en association avec le type d'hyperlipidémie, de contrôler synthétiquement l'éventail des profils cliniques ; c'est pourquoi ils nous intéressent au premier chef (cf. infra).

Pour l'ensemble des patients hyperlipidémiques, le nombre moyen de facteurs de risque est égal à 1,47. Si nous déclinons ces facteurs de risque par type d'hyperlipidémie, les patients atteints d'hyperlipidémie mixte ont plus de facteurs de risque (1,65) que ceux atteints d'hypercholestérolémie (1,47) ou d'hypertriglycémie isolées (cf. Graphique n° 15 et Graphique n° 16, Tableau n° 42 et Tableau n° 43 annexe n° 1).

3. La méthode

3. La méthode

Deux démarches sont *a priori* envisageables : une approche normative, une approche positive. La première analyse les variations de pratique par rapport à une norme établie, réputée connue des médecins. On cherche dans ce cas à mesurer puis expliquer les écarts à la norme. En l'absence de référentiel, la deuxième approche, dite positive, mesure les écarts de pratiques de manière plus globale, analysant les différences de pratiques entre médecins, ou entre patients d'un même médecin.

Nous présentons ces deux stratégies possibles et précisons pourquoi - contrairement à nos souhaits d'origine - nous avons opté pour une analyse positive.

3.1. Une démarche normative : l'écart par rapport aux référentiels

Il s'agit ici d'estimer les raisons d'un traitement non conforme aux recommandations en vigueur¹⁰. Dans le cas des hyperlipidémies, la norme de traitement comporte plusieurs niveaux. Une synthèse de la littérature et des référentiels qui avaient cours en 1999 est présentée par ailleurs (cf. annexe n° 2 page 115).

3.1.1. La décision de traiter ou de ne pas traiter

Le traitement des hyperlipidémies s'inscrit dans une stratégie globale de prévention des maladies coronaires (apparition, récurrence, complications) visant à corriger simultanément l'ensemble des facteurs de risque, ou plutôt ceux susceptibles d'être modifiés : tabagisme, hypertension artérielle, diabète sucré et hypercholestérolémie. Le choix de traiter doit être bien pesé car il engage le patient dans un traitement quotidien et permanent.

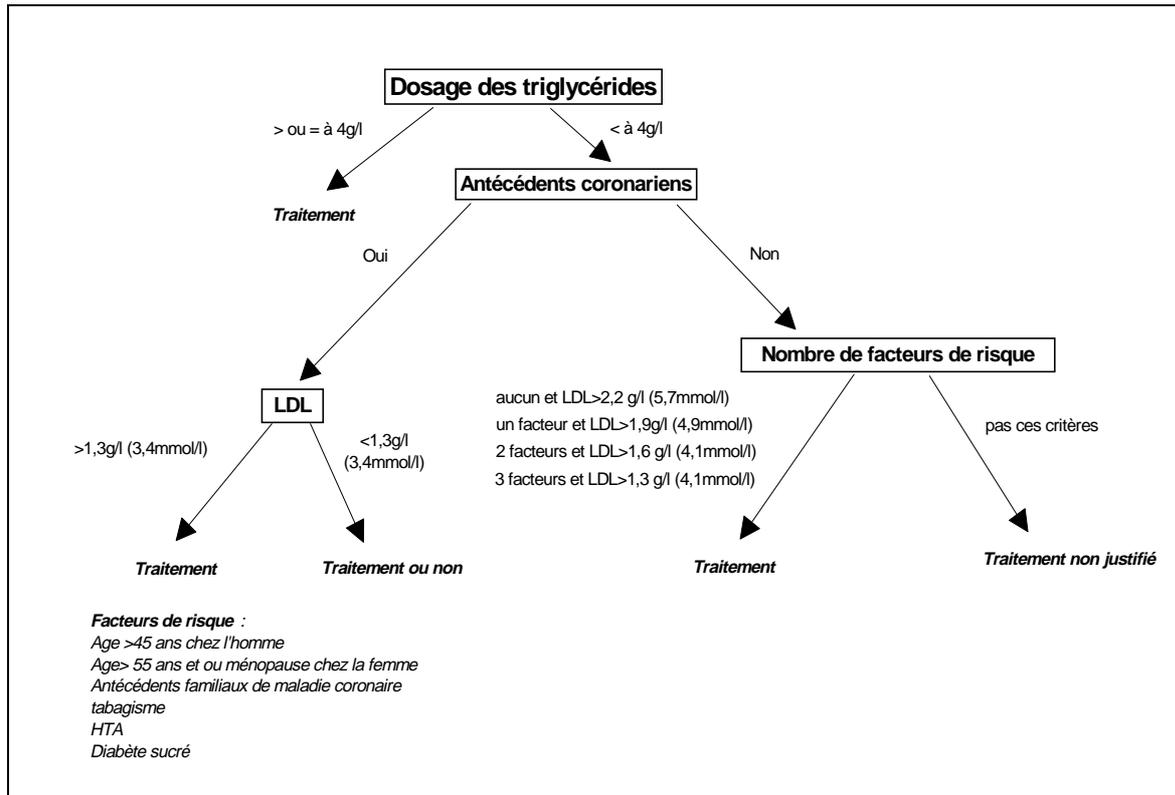
Le meilleur indicateur de l'efficacité du traitement est la diminution du taux sérique du LDL-Cholestérol. Cette diminution équivaut à un effet protecteur sur l'individu. Après évaluation du niveau de risque coronaire global et de la présence ou non de coronaropathie, la logique thérapeutique est la suivante :

- en première intention : un régime diététique (3 à 6 mois) ;
- en seconde intention : le choix de traiter ou de ne pas traiter par un hypolipidémiant, cette décision étant fonction des seuils du taux de LDL-Cholestérol et du niveau de risque coronarien global (l'objectif thérapeutique est le maintien de ce taux au dessous de la valeur seuil) (cf. Figure n° 1) ;
- la prise en charge globale des autres facteurs de risque.

Signalons qu'en présence d'un antécédent de coronaropathie on parle de prévention primaire, sinon la prévention est dite secondaire.

¹⁰ Signalons qu'une étude de l'URCAM Ile-de-France analyse spécifiquement l'adéquation à la norme de la prescription de statines en Ile-de-France (Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie d'Ile-de-France, 2001).

Figure n° 1
Critères de traitement des hyperlipidémies



Encadré n° 2
Le traitement des hyperlipidémies
Classes thérapeutiques Ephmra¹¹ et produits retenus pour l'étude

C10 A Réducteurs Cholestérol/Triglycérides

C10A1 Inhibiteurs HMG-CoA réductase (statines)

- CHOLSTAT[®]
- ELISOR[®]
- FRACTAL[®]
- LESCOL[®]
- LODALES[®]
- STALTOR[®]
- TAHOR[®]
- VASTEN[®]
- ZOCOR[®]

C10A2 Fibrates

- BEFIZAL[®]
- FENOFIBRATE génériques
- LIPANOR[®]
- LIPANTHYL[®]
- LIPAVLON[®]
- LIPUR
- SECALIP[®]

C10A3 Résines échangeuses d'ions

- QUESTRAN[®]

C10A9 Autres Réducteurs Cholestérol /Triglycérides

- FONLIPOL[®]
- LURSELLE[®]
- MEDIATOR[®]

C10B Antiathéromateux d'origine naturelle

- MAXEPA[®]
- TOCO 500[®]

Ces deux médicaments, bien que classés Antiathéromateux comportent l'indication hypertriglycéridémie (Maxepa[®]) et adjuvant du régime diététique chez les patients ne justifiant pas d'un traitement hypolipidémiant (Toco 500[®]).

¹¹ Ephmra : European Pharmaceutical Marketing Research Association.

Etant donné les informations disponibles dans le panel de médecins THALES, il n'est *a priori* pas possible de différencier les patients qui sont traités à juste titre, c'est-à-dire dont le traitement a été instauré en respectant les critères décrits ci-dessus, des patients dont le traitement est injustifié ou qui devraient, au contraire, être traités et ne le sont pas.

Quelles en sont les raisons ?

Premièrement la prescription d'un régime diététique, de 3 à 6 mois, préalable à la décision de traiter ou de ne pas traiter n'est pas renseignée dans la base.

Deuxièmement, le module « examens de biologie » du logiciel de saisie des prescriptions et des résultats (Doc'Ware) n'est pas utilisé par tous les médecins du panel. Il apparaît que le nombre de patients ayant bénéficié de dosages biologiques permettant le calcul du taux sérique de LDL-Cholestérol - soit directement, soit par une combinaison¹² - est très faible. Seuls 24,7 % des patients hyperlipidémiques ont eu une prescription permettant le calcul du LDL-Cholestérol ; les résultats de ces dosages ne sont saisis que pour 18,4 % d'entre eux.

Enfin, l'existence de facteurs de risque coronariens n'est connue que pour ceux qui sont traités ou constitutifs du diagnostic principal d'une consultation. En conséquence, et même si l'HTA et le diabète sont souvent traités, nous ne recueillons ni les facteurs de risque non traités, ni ceux qui sont traités par un autre médecin. La détermination du score global de facteurs de risque est donc biaisée.

3.1.2. Le choix de la molécule utilisée

Le choix de la molécule utilisée dépend en théorie du type d'hyperlipidémie qui a été diagnostiqué, car chaque famille de molécules possède des spécificités d'action sur les paramètres lipidiques :

- les fibrates ont un effet hypocholestérolémiant moyen (baisse moyenne du LDL-Cholestérol : 10-25 %) assorti d'un puissant effet hypotriglycéridémiant (baisse moyenne des triglycérides : 45 %) ;
- les statines ont un puissant effet hypocholestérolémiant (baisse moyenne du LDL-Cholestérol : 40 %) alors que leur effet hypotriglycéridémiant est faible (baisse moyenne des triglycérides : 10 %) ;
- les résines (la colestyramine) ont un effet purement hypocholestérolémiant (baisse moyenne du LDL-Cholestérol : 15-30 % selon la posologie) alors qu'elles induisent une légère augmentation des triglycérides.

Soulignons que, en prévention primaire, ces trois classes de molécules ont fait la preuve de leur efficacité pour réduire la morbidité coronaire. Aucun essai n'a cependant montré de réduction de la mortalité coronaire ou totale. En prévention secondaire, les fibrates et les statines ont également permis d'obtenir une réduction significative de la morbidité coronaire (Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale, 1997). En revanche, une réduction de la mortalité globale n'avait pu être démontrée que pour la seule simvastatine (Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994). Cette molécule était la seule qui, en 1997, comportait la mention « réduction de la mortalité » dans le libellé de son indication.

¹² Selon la formule de Friedewald, le taux de LDL-Cholestérol s'exprime comme une combinaison linéaire des taux de cholestérol total (CT), de cholestérol LDL et de triglycérides (TG) :

- Si les taux sont en g/L : $LDL = \text{Cholestérol total} - HDL - \text{Triglycérides}/5$;
- Si les taux sont en mmol/L : $LDL = \text{Cholestérol total} - HDL - \text{Triglycérides}/2,2$.

La logique d'utilisation de ces molécules peut se résumer ainsi :

- hypercholestérolémie : fibrates, statines ou colestyramine (résines) ;
- hypertriglycéridémies pures : fibrates uniquement ;
- hyperlipidémies mixtes : fibrates ou statines (selon le paramètre lipidique à réduire prioritairement).

En d'autres termes, chez un patient dyslipidémique :

- la prescription de fibrates est acceptable dans tous les cas ;
- la prescription de statines est acceptable dès lors que le cholestérol est élevé (quel que soit le niveau de triglycérides) ;
- la prescription de colestyramine n'est acceptable que lorsque le cholestérol est élevé et les triglycérides normaux.

L'association de plusieurs médicaments appartenant à la même classe (par exemple deux statines) est illogique voire dangereuse. Cette association est d'ailleurs déconseillée par les Références Médicales Opposables (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, 1995 ; Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, 1997 ; Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, 1999). En outre, l'association entre statines et fibrates est également déconseillée bien que les recommandations les plus récentes tendent à discuter ce point. Les Références Médicales Opposables de 1997 précisait à ce sujet « Il n'y a pas lieu d'associer statine et fibrate, en raison du risque d'addition des effets indésirables, notamment musculaires, sauf en cas d'hyperlipidémies sévères non contrôlées et à risque vasculaire élevé ».

Les autres traitements cités dans les référentiels (autres réducteurs du cholestérol et antiathéromateux) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

3.2. Une démarche positive

Lorsque la norme n'existe pas, ou que l'on ne peut s'y référer, la variabilité des pratiques s'analyse de manière plus globale et plus exploratoire, en cherchant seulement à expliquer les écarts entre médecins (inter-médecins) ou les écarts au sein de la pratique d'un même médecin (intra-médecin). L'indicateur de mesure de la variabilité, *a priori* le plus interprétable dans ce cas de figure, est le coefficient de variation (le rapport écart-type/moyenne). Cela revient à envisager les variations de pratiques comme des écarts à une norme implicite, la moyenne. Il s'agit de la moyenne de la tendance globale (pour l'inter-médecins) ou de la moyenne de la tendance personnelle (pour l'intra-médecin).

Le champ des hyperlipidémies se prête théoriquement, nous l'avons vu, à l'investigation duale de deux aspects de la pratique : « la décision de traiter ou de ne pas traiter » d'une part, et d'autre part « la façon de traiter ». Or, les arguments proscrivant l'approche normative valent également pour interdire toute investigation positive du choix de traiter. L'ignorance des recours diététiques en première intention, et le biais de l'opposition « facteurs de risque traités vs facteurs de risque non traités » rendent spécieuse l'appréciation du critère de début de traitement. Il n'est donc pas possible de se focaliser sur l'opportunité de traiter ou de ne pas traiter.

La variabilité sera alors expliquée par le volume et le type de prescriptions médicamenteuses et de prescriptions biologiques (examens complémentaires). Les variables explicatives sont *a priori* de trois ordres : patient (diagnostics, caractéristiques socio-démographiques, etc.), médecin (âge, sexe, mode d'activité, etc.), contexte de pratique et environnement (densité médicale, etc.).

La démarche se décompose de façon classique :

- le premier temps est consacré à la description du type de prescription en rapport avec le contexte clinique (niveau patient) et professionnel (niveau médecin) dans lequel elle s'inscrit ;
- la quantification et la représentation de la variabilité de la prescription viennent ensuite afin de tenter de répondre à la question suivante : quelle part de cette variabilité est imputable aux changements internes de prescription (intra-médecin) et quelle autre aux écarts à l'habitude de prescription moyenne (inter-médecins) ?
- enfin, l'explication et la modélisation des modes de prescription cherchent à en isoler les déterminants principaux.

En pratique, nous constatons que la prescription médicamenteuse pour les hyperlipidémies figure quasiment (à 95% en volume) une production à deux facteurs substituables : statines vs fibrates.

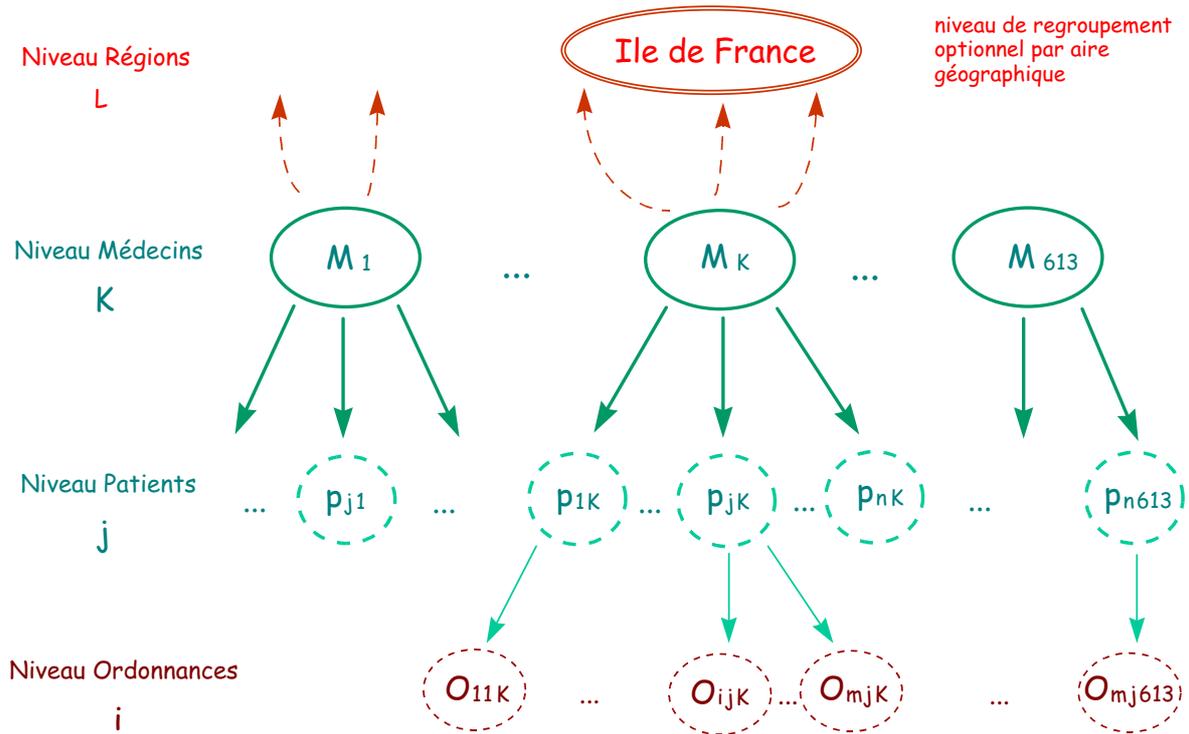
C'est pourquoi, en dehors de la nécessaire caractérisation des prescriptions marginales, l'analyse se limitera à la classe thérapeutique des statines. Quelques analyses de contrôle menées de façon comparative sur les fibrates permettront d'illustrer cette symétrie de la dichotomie statines/fibrates.

3.2.1. Les données groupées : un choix délicat de modélisation

Les données du panel THALES sont hiérarchisées en « grappes » (cf. Figure n° 2). Bien qu'elle ne soit pas spécifique au champ de la santé, cette caractéristique est fréquemment répandue dans les bases de données issues d'un recueil exhaustif à partir des lieux d'offre de soins (cabinets médicaux, hôpitaux, etc.). Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information par exemple ne liste que des informations groupées successivement, par patient, par Groupes Homogènes de Malades puis par hôpital. Dans le panel THALES on peut distinguer trois niveaux d'agrégation concrets :

- le niveau prescription (ou ordonnance) est le niveau atomique du panel ;
- le niveau patient est le niveau intermédiaire ;
- le niveau médecin constitue l'échelon supérieur.

Figure n° 2
Architecture des données de prescription du panel de médecins THALES



Ce classement appelle deux remarques.

Il est toujours possible d'introduire des niveaux d'agrégation supplémentaires en raisonnant selon des regroupements abstraits. En considérant par exemple que la population des médecins se répartit elle-même au sein de catégories professionnelles ou de zones géographiques (de formation, d'exercice) distinctes.

Le recueil en aveugle (i.e. l'anonymisation des patients entre chaque médecin) rend l'imbrication patient-médecin directe et non croisée. Chaque médecin suit une clientèle qui lui est propre (toutes les clientèles sont disjointes) et chaque patient est référencé chez un unique médecin. De ce fait un risque d'approximation existe¹³. Le phénomène de double avis médical - voire de nomadisme - existe en effet pour les consultations de généralistes¹⁴, mais il est probablement plus réduit dans le cas de pathologies chroniques dont le diagnostic est bien établi¹⁵. C'est le cas qui nous intéresse ici, où la représentation de « médecin de famille » reste probablement très présente.

¹³ Lorsqu'on travaille sur des modèles plus complexes (multi-niveaux), une hypothèse importante est l'indépendance entre l'ensemble des observations d'un groupe et celles de tout autre groupe. Ainsi, si un même patient est allé consulter deux médecins différents du panel sans que l'on puisse le suivre, cette hypothèse d'indépendance inter-groupes est invalidée.

¹⁴ Les estimations de ces phénomènes varient d'une étude à l'autre. Dans une étude de la Cnamts de 1992, 15,9 % des personnes consultent une année donnée 2 omnipraticiens différents dans un délai inférieur à 15 jours. Il s'agit là de la simple prise de deux avis successifs, la grande majorité de ces bi-consultants conservant toutefois un médecin habituel. D'autres études, utilisant des définitions plus proches du nomadisme (4 praticiens différents en 4 mois, ou 5 praticiens différents sur une année), aboutissent à des chiffres largement inférieurs (1,3 % et 0,3 % de patients nomades) (Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie de Bourgogne, 1998).

¹⁵ Une autre étude montre que 40 % des patients nomades sont atteints de troubles somatoformes, c'est-à-dire de symptômes physiques associés à une quête médicale persistante, sans aucune base organique, 9 % d'un état dépressif avec des somatisations et 50 % de maladies organiques (Demondion, Huguet et Patrouillault, 2000).

Le choix d'un protocole de modélisation doit tenir compte de ces particularités, tout en restant dans l'objectif principal de connaissance des mécanismes de prescription aux patients hyperlipidémiques. Comme pour toute modélisation, il nous faut réaliser un triple arbitrage qualité / adéquation à l'objectif / lisibilité, aussi visiblement délicat à trancher que le paradoxe du cartographe de Jorge-Luis Borges¹⁶.

De plus, il est inconcevable de mettre en œuvre un modèle, aussi raffiné soit-il, sans l'avoir comparé aux méthodes « standards » habituellement en vigueur. Nous adopterons donc une progression fidèle à l'évolution chronologique de l'état de la recherche dans ce domaine, en modélisant d'abord des indicateurs synthétiques d'activité au niveau du médecin avant de construire des modèles au niveau le plus désagrégé sur la probabilité de prescrire.

3.2.2. La modélisation au niveau médecin

Nous avons vu que l'analyse en données agrégées est restée, avant les années 90, la référence en terme de recherche sur la variabilité des pratiques médicales (collecte d'une information macro-économique et réalisation d'analyses de type Small Area Variation). Ce type de modélisation possède le double avantage de la facilité de mise en œuvre (pratique et théorique) et de la lisibilité. Enfin, il correspond bien aux attentes et aux hypothèses dominantes sur les « styles de pratique » (par zone géographique notamment). Le risque d'erreur écologique y est important, ce qui signifie que les extrapolations individuelles sont délicates.

Pour autant il est tentant, lorsque l'on s'intéresse à la variabilité interne d'un médecin, de raisonner dans une perspective agrégée. C'est même inévitable afin de prendre en compte les deux indicateurs qui vont désormais nous intéresser :

- *Le ratio global statines/total* : c'est le rapport entre le nombre total de statines prescrites et le nombre total de prescriptions médicamenteuses pour hyperlipidémie effectuées par un même médecin, pour l'ensemble de ses patients, en 98-99 ou lors du seul exercice 99.

Soient p_i le nombre total de prescriptions médicamenteuses réalisées pour le patient i en 98-99 et $p_{i \text{ statines}}$ le sous-total pour la classe thérapeutique des statines. Le ratio pour le médecin k s'écrit simplement :

$$R_{S k} = \frac{\sum_i p_{i \text{ statines}}}{\sum_i p_i}$$

- *Le coefficient de variation interne*¹⁷ : en considérant pour chaque patient distinct un ratio individuel ($p_{i \text{ statines}} / p_i$), en étudiant la distribution de ce ratio sur l'ensemble des patients i d'un médecin k , le CV interne est le rapport entre l'écart-type et la moyenne de cette distribution :

$$CV_{S k} = \frac{\sigma(p_{i \text{ statines}} / p_i)_k}{\mu(p_{i \text{ statines}} / p_i)_k}$$

¹⁶ La cartographie selon Borges poussait le souci du détail de représentation jusqu'à sa limite absurde en représentant un pays par une carte à l'échelle 1:1, ne voulant pas trancher entre le souci de synthèse et de lisibilité (macroscopique) et le souci de fidélité à la réalité (microscopique) (Borges, 1968).

¹⁷ Généralement on exprimera le CV multiplié par 100, à l'instar d'un pourcentage. Si l'on évoque un CV de 100 il faut comprendre que l'écart type est égal à la moyenne (et non 100 fois supérieur).

Après avoir été succinctement et statistiquement décrits, ces deux indicateurs feront l'objet d'une modélisation de type « analyse de la variance ». Outre les variables relatives au médecin (variables recueillies en routine par THALES et variables issues du questionnaire complémentaire), on introduira des variables communément appelées « de recrutement » qui résument la structure (par âge, sexe, diagnostic, risque, etc.) de la clientèle du médecin. C'est une méthode courante afin de minimiser le risque d'erreur écologique tout en raisonnant sur données agrégées.

3.2.3. La modélisation au niveau ordonnance

La nécessité de travailler à un niveau plus fin, mise en avant par l'ensemble des praticiens, se traduit ici par l'analyse de la probabilité de prescrire des statines dans une ordonnance¹⁸.

Pour ce type d'approche, le modèle logistique classique (*standard logit*) qui pourrait sembler être le modèle naturel, n'est pas de mise. Le premier obstacle est d'ordre purement statistique, c'est de ne pas pouvoir travailler en introduisant des caractéristiques médecins. En effet, les observations ne sont notoirement plus indépendantes (d'un patient à un autre) et vouloir introduire des variables relatives au médecin occasionnerait une auto-corrélation des résidus.

Mais se restreindre à une caractérisation par des critères patients fait craindre un nouvel écueil, celui de l'erreur atomiste. Nous l'avons déjà définie, cette erreur consiste à attribuer des liaisons entre caractéristiques individuelles en ignorant le contexte global dans lequel elles s'inscrivent (c'est-à-dire en ignorant totalement les caractéristiques des médecins ayant réalisé telle ordonnance).

Comment contourner l'erreur atomiste sans corrompre les postulats statistiques ?

Il existe un type de modélisation spécialement conçu dans ce but, que nous avons présenté sous le nom de « modèles multi-niveaux » ou « modèles hiérarchiques »¹⁹. Ils permettent - comme leur nom l'indique - de traiter les données selon leur structure interne, qu'elles soient ordonnées sur deux, trois niveaux ou davantage. Ce choix, si incontournable qu'il paraisse, se heurte à deux limites.

Bien que la littérature statistique s'enrichisse chaque jour de nouvelles applications de ces modèles, la majorité des exemples se rapporte à des alternatives aux modèles d'analyse de la variance. Le caractère à expliquer est donc souvent quantitatif et le recul disponible est moindre pour des applications pratiques de référence sur le bon usage d'un logit hiérarchique. Cette carence relative est - à notre connaissance - plus aiguë encore dans le champ spécifique des études portant sur l'exercice médical : nous n'avons recensé que quatre études, fort récentes de surcroît, ayant utilisé des modèles hiérarchiques pour l'étude de la variabilité des pratiques médicales.

Des outils adéquats (*statistics software*) se sont développés parallèlement²⁰, permettant une plus grande ergonomie de ce type nouveau de modélisation. SAS, notre outil de traitement statistique n'est pas, quant à lui, spécifiquement pensé pour ces modèles. Tout au moins n'autorise-t-il qu'un nombre restreint de spécifications particulières pour les modèles hiérarchiques.

Compte tenu du contexte et des possibilités de notre logiciel de traitement, le choix cohérent est d'appliquer des modèles logistiques mixtes avec prise en compte de la hiérarchie des données. Un modèle mixte est un modèle à effets aléatoires et effets fixes utilisant la méthode des Moindres Carrés Généralisés (MCG), alors que les modèles paramétriques (logistique, de régression, d'analyse de

¹⁸ Une ordonnance se définit comme l'ensemble des prescriptions réalisées à une même date, par un médecin donné et pour un patient donné.

¹⁹ Types de modèles notamment développés en sciences de l'éducation et en démographie, en particulier par H. Goldstein (Goldstein, 1995; Rice et Jones, 1997a).

²⁰ En particulier les logiciels *ML-wiN* (*ML* pour *Multi Level*) et *HLM* créés respectivement par H. Goldstein et A. Bryk.

la variance) utilisés de façon classique ne font intervenir que des effets fixes via une modélisation de type Moindres Carrés Ordinaires. En clair, le terme « modèle mixte » n'est pas du même ordre que celui de « analyse multi-niveaux », il en constitue plutôt un cas particulier. Le modèle mixte se prête à des spécifications optionnelles (sous SAS en particulier) qui permettent de tenir compte de la hiérarchie des données :

- l'utilisation de « mesures répétées » par individu (en l'occurrence, des ordonnances qui se répètent pour un même patient) est l'une d'entre elles ;
- l'introduction de nouvelles sources d'aléa, en particulier de l'identificateur d'un niveau de regroupement donné (l'identifiant médecin) en est une autre.

Nous mènerons donc des analyses de type mixte. Un point théorie (cf. Encadré n° 3) clarifie les potentialités de ce modèle. La probabilité de prescrire des statines lors d'une consultation sera notre caractère d'intérêt. Les caractéristiques médecins seront des effets fixes, les caractéristiques patients pourront, elles, être introduites en tant qu'effets fixes et/ou aléatoires. Le regroupement des données se fera selon l'identifiant du médecin prescripteur.

Outre ce modèle abouti, deux autres types de modélisation (sur les mêmes données atomisées) seront menées à des fins de contrôle et de comparaison :

- un modèle logistique standard sur la probabilité de prescrire des statines. L'objectif étant d'examiner en quoi l'introduction de caractéristiques médecins fournit des résultats erronés et en quoi le modèle mixte se distingue ;
- un modèle mixte sur la probabilité de prescrire des fibrates et/ou un modèle en données agrégées sur le ratio global fibrates/total (*alter ego* de l'indicateur utilisé pour les statines) ; afin de tester l'hypothèse selon laquelle les résultats sur les fibrates se déclinent de façon symétrique.

En pratique nous utilisons des modèles mixtes, en négligeant dans un premier temps le risque d'un biais important de « manque de validité ».

Encadré n° 3 Les modèles mixtes

Les biais du modèle *logit* standard

Il est possible de synthétiser les biais potentiels que risque d'occasionner un *standard logit* sur des données groupées (*clustered data*). Ces biais portent sur l'estimation et la validité des coefficients autant que sur l'efficacité du modèle lui-même :

- le « manque de validité » (*spuriousness*) des coefficients du aux éventuelles corrélations entre individus intra-groupe (Kerleau, Le Vaillant et Flori, 1997) et entre variables de niveau de regroupement supérieur (les variables médecins) ;
- le « rétrécissement » (*shrinkage*) des coefficients et des Intervalles de Confiance vers 0 en cas de forte hétérogénéité intra-groupe ;
- le biais des écarts-type ;
- l'efficacité du modèle par rapport aux données.

Les capacités du modèle mixte

Le modèle mixte (sur la probabilité de prescrire) corrige de manière très satisfaisante les trois derniers biais potentiels. En revanche, il n'y a pas consensus sur sa capacité à éviter le « manque de validité » des coefficients et à tenir compte d'éventuelles corrélations internes (au niveau du groupe médecin) (Allison, 1999).

4. Les comportements de prescription et leur variabilité

4. Les comportements de prescription et leur variabilité

Ce chapitre de résultats comporte deux parties. Dans un premier temps, nous présentons une description de la prescription biologique et pharmaceutique des médecins généralistes en cas d'hyperlipidémie. La deuxième étape évalue le niveau de la variabilité inter- et intra-médecin(s) pour la prescription pharmaceutique.

Pour mémoire, les échantillons sur lesquels nous travaillons sont restreints :

- aux médecins (niveau supérieur) ayant prescrit au moins un hypolipédiant en 99 pour un patient avec un diagnostic d'hyperlipidémie ;
- aux patients hyperlipidémiques (niveau intermédiaire) ayant reçu au moins une prescription d'hypolipédiant en 99 ;
- aux prescriptions d'hypolipédiants (niveau inférieur) en 98-99.

Cela correspond respectivement à 613 médecins, 43 763 patients, 254 644 lignes de prescription pour 243 324 ordonnances. En l'absence de mention contraire, c'est toujours sur ces effectifs que sont menées les analyses successives.

4.1. Les comportements de prescription

4.1.1. Les examens biologiques

Les données disponibles nous permettent d'accéder à deux catégories d'informations : les prescriptions d'examens biologiques d'une part, et les résultats des examens biologiques saisis dans les dossiers patients d'autre part.

Neuf types d'examens différents ont été relevés, tant pour la prescription que pour les résultats saisis par le médecin dans les dossiers des patients. Il s'agit des neuf examens suivants : Apolipoprotéine A, A1 et B, LDL-Cholestérol (LDL-C), cholestérol total, VLDL-Cholestérol, HDL-Cholestérol, Rapport Cholestérol Total/HDL, triglycérides. Il est par ailleurs intéressant de se restreindre aux examens biologiques permettant de calculer le seuil de LDL-C à une date donnée qui est quasi indissociable du processus de décision du médecin, d'une part dans la décision de débiter ou non un traitement, d'autre part dans celle de le maintenir et/ou de l'ajuster ou non. Les médecins obtiennent le LDL-Cholestérol soit directement - par la prescription d'un examen de LDL-C - soit par le biais d'une combinaison de trois autres examens : le cholestérol total, le HDL-Cholestérol, les triglycérides.

Nous nous intéressons ici d'abord aux prescriptions d'examens directement liés à l'hyperlipidémie, en ne retenant que ceux qui ont été prescrits en 1999.

Sur l'ensemble des 47 484 patients atteints d'hyperlipidémie on dénombre, en 1999, un total de 305 283 demandes d'examens concernant 29 644 patients. Si l'on se restreint aux 43 763 hyperlipidémiques ayant eu une prescription médicamenteuse en 98-99, on ne compte plus que 280 014 prescriptions d'examens (tous types d'examens confondus) réparties entre 27 089 patients (61,9 % des patients). Dans les deux échantillons, le nombre moyen de prescriptions par patient est de 10,3.

Parmi ces examens, 84 228 sont directement liés à l'hyperlipidémie. Ils se répartissent entre 20 513 patients (46,8 % des patients) et 529 médecins. Cela représente une moyenne de 4,1 examens différents (soit par leur nature soit par leur date de prescription) liés à l'hyperlipidémie pour les patients qui en ont eu au moins un. Notons que ces 84 228 actes ne représentent que 29 836 dates d'examens distinctes, soit 1,4 examen à date différente par patient (29 836/20 513).

L'examen le plus souvent prescrit est le cholestérol total. Il représente 44,5 % des prescriptions. Il est suivi par les triglycérides 41,8 %, le HDL cholestérol, 23,7 % et le LDL cholestérol, 15,5 %. A noter que le taux de LDL cholestérol est potentiellement connu par les médecins pour 24,7 % des patients : directement par la prescription pour 15,5 % d'entre eux et indirectement par la prescription des examens permettant de le calculer pour 9,8 % des patients (formule de Friedwald).

Concernant les examens dont les résultats ont été saisis dans les dossiers des patients (i.e. les analyses dont on connaît les taux), on se limite aux examens dont l'année de prescription et l'année de saisie sont 1999. Précisons que les résultats des analyses proviennent d'une source de données qui diffère de celle de la prescription : quand on parle ici de l'année de prescription, il faut comprendre l'année de prescription telle qu'elle est remplie dans la source « résultats d'examens saisis ». Ainsi, même si cela devrait théoriquement être le cas, cette date de prescription ne coïncide pas forcément avec une date de prescription existante dans la source « examens prescrits ». Cette restriction de dates est importante dans le sens où un examen prescrit fin 99 a de grandes chances d'être saisi de façon effective lors de l'année civile suivante. Par ailleurs, le praticien peut saisir des résultats d'examen qu'il n'a pas lui-même prescrits. On compte 140 854 examens ainsi saisis, tous types d'examens confondus, et 59 543 examens en rapport direct avec l'hyperlipidémie. Ces saisies concernent 15 884 patients (36,3 %) pour tous les examens et 13 822 patients (31,6 %) pour les examens d'hyperlipidémie sur les 43 763 patients de référence.

Les examens dont les résultats ont été notés dans les dossiers sont, par ordre décroissant de fréquence, le Cholestérol total, pour 31,1 % des patients, les triglycérides, 28,9 %, le HDL-Cholestérol, 17,7 % et le LDL-Cholestérol, 14,8 %. Le taux de LDL-Cholestérol est connu pour 18,4 % seulement de l'ensemble des patients.

Tableau n° 2
Répartition des examens biologiques prescrits ou dont les résultats sont saisis
dans les dossiers patients

Nature de l'examen	Examens biologiques prescrits en 1999		Examens biologiques saisis en 1999	
	Nombre de patients	% de patients *	Nombre de patients	% de patients *
Apolipoprotéine A	757	1,7 %	158	0,4 %
Apolipoprotéine A1	706 **	1,6 %	718 **	1,6 %
Apolipoprotéine B	3 160	7,2 %	2 938	6,7 %
Cholestérol Total (CT)	19 462	44,5 %	13 602	31,1 %
Cholestérol HDL	10 363	23,7 %	7 735	17,7 %
Cholestérol VLDL	873	2,0 %	328	0,7 %
LDL Cholestérol	6 801	15,5 %	6 465	14,8 %
Rapport CT/HDL	810 **	1,9 %	1 316 **	3,0 %
Triglycérides	18 298	41,8 %	12 668	28,9 %
Ensemble	84 228	46,8 %	59 543	31,6 %
Taux de LDL-Cholestérol connu :				
directement (prescrit/saisi)	10 791 ***	24,7 %	8 055 ***	18,4 %
calculé à partir des 3 autres examens (Friedwald)	6 801	15,5 %	6 465	14,8 %
	4 303	9,8 %	1 590	3,6 %

* Les pourcentages sont tous calculés sur 43 763 patients.

** Ne nous étonnons pas que certains effectifs de patients soient plus nombreux pour les saisies que pour les prescriptions (le cas d'Apolipoprotéine A1 et du rapport CT/HDL) : même quand les effectifs sont plus faibles ils se recoupent mal. Il arrive en effet qu'il y ait des saisies dont la prescription date bien théoriquement de 1999 (date fournie dans le fichier « résultats ») mais pour laquelle on ne retrouve pas pour autant la date équivalente dans le fichier « prescriptions ».

*** Les effectifs patients pour le LDL ne se décomposent pas exactement en la somme des 2 cases situées dessous (directement vs formule de Friedwald) : si un patient a eu au cours des 2 ans une prescription (saisie) directe du LDL-C et également une prescription (saisie) triple de CT-HDL-Trigly il est compté deux fois.

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

4.1.2. La prescription d'hypolipémiants ou d'antiathéromateux

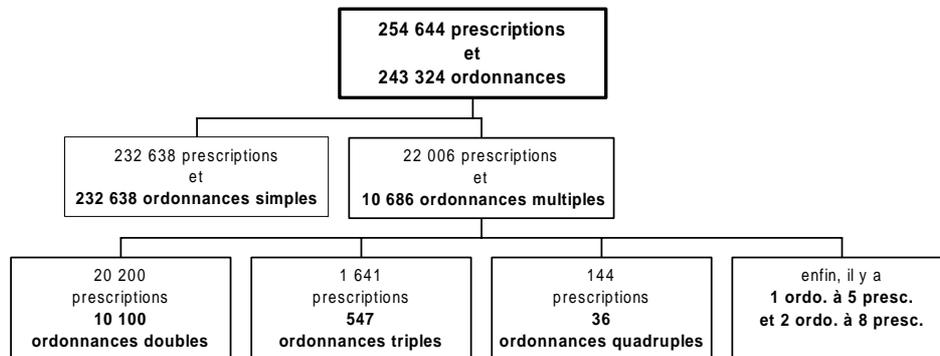
4.1.2.1. La structure de la prescription

En 1998-99, on compte 254 644 lignes de prescriptions d'hypolipémiants ou d'antiathéromateux réalisées sur 243 324 ordonnances relatives à 613 médecins et 43 763 patients. La présentation des résultats porte uniquement sur le niveau d'agrégation ordonnance. C'est le mieux à même de rendre compte de la dimension globale du traitement. Ainsi, les ordonnances peuvent être simples ou multiples (cf. Encadré n° 4), c'est-à-dire comprenant une ou plusieurs prescriptions. Dans ce dernier cas nous parlerons de combinaison.

Encadré n° 4 Description de la prescription

Une ordonnance multiple est une ordonnance possédant plusieurs prescriptions (ou co-prescriptions). On parlera de phénomènes de : co-prescription intra-classe lorsque qu'au moins deux des médicaments associés relèvent de la même classe pharmacologique ; de co-prescription inter-classe lorsque tous les médicaments associés relèvent de classes pharmacologiques différentes.

Structure de la prescription 98-99



10 686 ordonnances sont multiples soit, 4,4 % du total des ordonnances et 8,6 % de la prescription. 62,5 % d'entre elles font intervenir des statines.

91,2 % des ordonnances multiples relèvent d'une co-prescription inter-classes, 8,73 % d'une co-prescription intra-classe. 66,2 % de ces dernières concernent des statines.

Pour réaliser cette analyse de la prescription des médicaments pour le diagnostic d'hyperlipidémie, nous avons retenu les médicaments appartenant à la classe EPHMRA C10 « Hypolipémiants/antiathéromateux » (cf. Encadré n° 2). Seuls les médicaments prescrits pour les patients de notre échantillon ont été retenus.

Tableau n° 3
Répartition de l'ensemble des ordonnances (simples et multiples)
selon la classe thérapeutique et le type d'hyperlipidémie

		Hyper-cholestérolémie	Hyperlipidémie mixte	Hyper-triglycéridémie	Ensemble des diagnostics
Statines	Effectifs	84 958	24 880	804	110 642
	% en ligne	76,8 %	22,5 %	0,7 %	100 %
	% en colonne	50,4 %	36,2 %	13,2 %	45,5 %
Fibrates	Effectifs	75 401	37 491	3 613	116 505
	% en ligne	64,7 %	32,2 %	3,1 %	100 %
	% en colonne	44,7 %	54,5 %	59,5 %	47,9 %
Résines	Effectifs	479	132	16	627
	% en ligne	76,4 %	21,1 %	2,6 %	100 %
	% en colonne	0,3 %	0,2 %	0,3 %	0,3 %
Autres réducteurs de cholestérol	Effectifs	628	780	434	1 842
	% en ligne	34,1 %	42,3 %	23,6 %	100 %
	% en colonne	0,4 %	1,1 %	7,1 %	0,8 %
Antiathéromateux	Effectifs	1 543	814	665	3 022
	% en ligne	51,1 %	26,9 %	22 %	100 %
	% en colonne	0,9 %	1,2 %	10,9 %	1,2 %
Total des ordonnances simples	Effectifs	163 009	64 097	5 532	232 638
	% en ligne	70,1 %	27,6 %	2,4 %	100 %
	% en colonne	96,7 %	93,3 %	91,1 %	95,6 %
Combinaisons de médicaments	Effectifs	5 511	4 632	543	10 686
	% en ligne	51,6 %	43,3 %	5,1 %	100 %
	% en colonne	3,3 %	6,7 %	8,9 %	4,4 %
Ensemble des ordonnances		168 520	68 729	6 075	243 324

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES / THALES

Plus de 95 % des 243 324 ordonnances sont des ordonnances simples. On peut le voir dans la répartition des ordonnances (cf. Tableau n° 3) selon la classe thérapeutique et le diagnostic. Les statines et les fibrates représentent à elles seules un peu plus de 93 % des ordonnances, les 7 % restant se décomposant principalement en combinaison (Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994) ou en prescription d'antiathéromateux (1,2 %).

Les traitements de l'hypercholestérolémie et de l'hyperlipidémie mixte se répartissent entre statines et fibrates. Dans le traitement des hypercholestérolémies, 50,4 % des prescriptions sont des statines et 44,7 % sont des prescriptions de fibrates. Pour les hyperlipidémies mixtes à l'inverse, les fibrates sont plus souvent prescrites que les statines (54,6% vs 36,2 %). Les hyperlipidémies mixtes par ailleurs sont beaucoup plus souvent traitées par des combinaisons que les hypercholestérolémies (6,7 % vs 3,3 %). Enfin, bien que les hypertriglycéridémies soient en majorité traitées par des fibrates (59,5% des lignes de prescription), la prescription des statines n'est pas négligeable (13 %), de même que celle d'antiathéromateux (11 %) et de combinaisons (9 %).

Il semble donc que pour les hypercholestérolémies et les hyperlipidémies mixtes la substituabilité théorique entre les statines et les fibrates se confirme dans la pratique courante. En effet, les hypercholestérolémies peuvent être traitées par les statines ou les fibrates, avec toutefois une préférence pour les premières dont les effets sur le cholestérol sont plus puissants que ceux des fibrates. Pour les hyperlipidémies mixtes, le médicament choisi dépend du paramètre lipidique à réduire en priorité.

Par contre, il y a trois tendances *a priori* non conformes aux connaissances de l'époque :

- 13 % des ordonnances pour hypertriglycéridémies sont des statines alors que ces molécules ne sont pas indiquées ;
- les autres réducteurs des lipides et les antiathéromateux représentent 2 % de la prescription totale et surtout 18,1 % de celle relative aux hypertriglycéridémies ; or ces classes thérapeutiques ne sont pas recommandées dans le traitement des hyperlipidémies²¹ ;
- 2,6 % des prescriptions de résines s'adressent à des patients atteints d'hypertriglycéridémie isolée alors que la colestyramine est contre-indiquée dans ce cas, et 21 % sont faites pour des patients atteints d'hyperlipidémie mixte, situation dans laquelle cette molécule doit être utilisée avec prudence en raison d'un risque d'aggravation de l'hypertriglycéridémie.

Ce dernier point est plus anecdotique, tant les effectifs de prescription de résines sont faibles.

Les 10 686 ordonnances multiples ne représentent que 4,4 % des ordonnances, mais elles concernent 8,6 % des prescriptions. 81,4 % des médecins ont prescrit au moins une ordonnance multiple au cours de l'année 1999.

La répartition selon le type d'hyperlipidémie de ces associations est très intéressante : 52 % concernent les hypercholestérolémies, 43 % les hyperlipidémies mixtes et 5 % les hypertriglycéridémies. Comparativement à la place de chacun de ces diagnostics dans l'ensemble des ordonnances, il apparaît clairement que les hyperlipidémies mixtes (6,7 % des prescriptions) et surtout les hypertriglycéridémies (8,9 %) sont propices aux combinaisons de prescription. Cette impression est confirmée lorsqu'on s'intéresse aux seules combinaisons entre les trois hypolipidémiantes « majeurs » que sont les statines, les fibrates et les résines (cf. Tableau n° 5).

75 % des combinaisons sont imputables aux cinq associations suivantes : statines et antiathéromateux (32,3 %), fibrates et antiathéromateux (20,7 %), statines et autres réducteurs d'hyperlipidémie (9,5 %), statines et fibrates (7,3 %), fibrates et autres réducteurs d'hyperlipidémie (6,3 %). (cf. Tableau n° 44 et Tableau n° 45 annexe n° 1)

Les ordonnances multiples sont pour 8,7 % d'entre elles le fait de co-prescription intra-classe thérapeutique (i.e. associant au moins deux médicaments d'une même classe thérapeutique).

Si l'on ne retient que les combinaisons comportant un hypolipidémiant majeur, c'est-à-dire une statine, une fibrate ou une résine, les ordonnances multiples représentent 1,2 % des ordonnances. 31 % sont des associations statines et fibrates, 26 % statine et résine et 17 % fibrates et résines. Les associations comportant 2 molécules de la même famille (2 statines ou 2 fibrates) représentent 24 % des associations (cf. Tableau n° 5).

²¹ Soulignons toutefois que pour l'un des deux produits concernés, l'indication concerne les hyperlipidémies qui ne justifient pas d'un traitement hypolipidémiant. Il est donc difficile de souligner une pratique anormale puisque nous n'avons pas les critères suffisants dans les données pour juger de la nécessité de traiter ou de ne pas traiter les patients.

Tableau n° 4
Fréquence des associations comportant plusieurs statines

Type de la combinaison	Effectifs	% de l'ensemble
2 Statines de 3 ^e génération	124	29,59 %
1 Statine 1 ^{re} génération + 1 Statine de 3 ^e génération	105	25,06 %
1 Statine 2 ^e génération + 1 Statine de 3 ^e génération	104	24,82 %
1 Statine 2 ^e génération + 1 Statine de 3 ^e génération	43	10,26 %
2 Statine de 1 ^{re} génération	23	5,49 %
1 Statine de 1 ^{re} génération + 1 Statine de 2 ^e génération	18	4,30 %
3 Statine de 2 ^e génération + 2 Statine de 3 ^e génération	1	0,24 %
1 Statine de 1 ^{re} génération + 3 Statine de 2 ^e génération + 1 Statine de 3 ^e génération	1	0,24 %
Ensemble	419	100 %

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

Tableau n° 5
**Fréquence des associations d'hypolipidémiants majeurs
(statines, fibrates et résines) selon le type d'hyperlipidémie**

Combinaisons d'hypolipidémiants majeurs		Hyper-cholestérolémie	Hyperlipidémie mixte	Hyper-triglycéridémie	Ensemble
Fibrate et Résine	Effectifs	218	250	10	478
	% en ligne	45,6 %	52,3 %	2,1 %	100 %
	% en colonne	12,2 %	24,6 %	26,3 %	16,9 %
Statine et Résine	Effectifs	546	198	4	748
	% en ligne	73 %	26,5 %	0,5 %	100 %
	% en colonne	30,7 %	19,4 %	10,5 %	26,4 %
Statine et Fibrate	Effectifs	523	353	11	887
	% en ligne	59 %	39,8 %	1,2 %	100 %
	% en colonne	29,4 %	34,7 %	28,9 %	31,3 %
2 Fibrates	Effectifs	158	108	10	276
	% en ligne	57,2 %	39,1 %	3,6 %	100 %
	% en colonne	8,9 %	10,6 %	26,3 %	9,7 %
2 Statines	Effectifs	309	96	2	407
	% en ligne	75,9 %	23,6 %	0,5 %	100 %
	% en colonne	17,4 %	9,4 %	5,3 %	14,4 %
Statine, Fibrate et Résine	Effectifs	26	13	1	40
	% en ligne	65 %	32,5 %	2,5 %	100 %
	% en colonne	1,5 %	1,3 %	2,6 %	1,4 %
Ensemble	Effectifs	1 780	1 018	38	2 836
	% en ligne	62,8 %	35,9 %	1,3 %	100 %
	% en colonne	100 %	100 %	100 %	100 %

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

4.1.2.2. Les changements de traitement

Pour un même médecin et un même patient, on désigne par changement thérapeutique l'occurrence d'une ordonnance dont la prescription est en rupture par rapport à l'ordonnance précédente. Cette rupture se situe au niveau de la classe thérapeutique, ou au niveau des principes actifs pour les statines via la prise en compte des trois générations de statines. La prescription est observée sur deux années de 1998 à 1999 (cf. Tableau n° 46, annexe 1).

Le phénomène des ordonnances multiples est partiellement masqué ici puisque par souci de lisibilité nous ne travaillons pas sur la composition des combinaisons mais uniquement sur le fait qu'il s'agisse de combinaison. Ainsi, nous nous intéressons uniquement au passage de la prescription d'une classe pharmacologique à une autre ou bien d'une combinaison à une classe unique. Le passage par exemple d'un traitement comportant une statine seule à une association comportant également une statine est considérée comme un changement de traitement.

4,3 % des ordonnances ont donné lieu à un changement au sens défini plus haut. Cela représente 10 337 ordonnances, 25 000 prescriptions et 7 275 patients pour 98-99.

La structure des changements selon le type d'hyperlipidémie est sensiblement identique à celle de la prescription totale et elle est stable entre 98 et 99. Aucun diagnostic n'a un poids relatif plus important que les autres dans les changements.

Dans le tableau ci-dessous, les changements sont classés par ordre de fréquence, on remarque que : 62 % des changements se font vers des statines seules (40 % vers des statines de troisième génération et 17 % vers des statines de première génération) ; 17 % vers des combinaisons ; 16 % vers des fibrates. Les 5 % restant se font pour moitié vers des antiathéromateux.

Tableau n° 6
Type de traitement prescrit à l'occasion d'un changement de traitement

	Effectifs	Pourcentage
Statines de 3e génération	4 172	40,36 %
Statines de 1re génération	1 802	17,43 %
Combinaison de traitements	1 749	16,92 %
Fibrates	1 663	16,09 %
Statines de 2e génération	446	4,31 %
Anti-athéromateux	259	2,51 %
Autres	176	1,70 %
Resines	70	0,68 %
Ensemble	10 337	100,00 %

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

In fine, les éléments fort de la description de la prescription peuvent se résumer en trois points :

- les statines et fibrates représentent 95 % de la prescription et apparaissent comme quasiment substituables (les résines sont marginales) ;
- les antiathéromateux, en dépit de leur absence des référentiels, sont bien présents mais le plus souvent en complément de la prescription d'autres hypolipémiants ;
- lorsqu'il y a changement de classe thérapeutique, ce changement se fait souvent vers une statine ;
- les combinaisons associant des hypolipémiants majeurs sont peu fréquentes. Elles concernent 1,2 % des ordonnances.

4.2. La variabilité inter- et intra-médecin(s)

4.2.1. La variabilité inter-médecins : une prescription assez homogène sur les médicaments courants.

L'objectif est d'analyser la dispersion des modes de prescription entre tous les médecins de l'échantillon et de répondre ainsi à la question suivante : la pratique de prescription des hypolipémiants varie-t-elle d'un médecin à l'autre ? Pour ce faire, nous analysons le ratio global statines/total - ainsi, éventuellement, que les ratios équivalents pour les autres classes thérapeutiques. Le Tableau n° 7 présente ainsi une synthèse des indicateurs statistiques de base pour cinq ratios.

- *Les ratios de mode de prescription* : statines/total (R_S), fibrates/total (R_F), antiathéromateux/total (R_A) et divers/total (R_D). Chacun de ces indicateurs est calculé pour chaque médecin en rapportant le nombre total de prescriptions des médicaments concernés au nombre total de prescription d'hypolipémiants.
- *Le ratio de la propension à prescrire d'un médecin* : il rapporte le nombre de prescriptions d'hypolipémiants au nombre de consultations effectuées par un médecin sur la population de patients hyperlipidémiques : ratio prescription/consultation (R_P).

Tableau n° 7
Les indicateurs de la variabilité de prescription « inter-médecins »

	INTER-médecins *				
	Ratio [Nombre total de statines prescrites] / [Nombre total de prescriptions]	Ratio [Nombre total de fibrates prescrites] / [Nombre total de prescriptions]	Ratio [Nombre total d'antiathéromateux prescrites] / [Nombre total de prescriptions]	Ratio [Nombre total de médicaments Divers **] / [Nombre total de prescriptions]	Ratio [Nombre total de prescriptions] / [Nombre total de consultations]
Moyenne	0,51	0,43	0,03	0,05	0,56
Médiane	0,51	0,44	0,01	0,03	0,57
Ecart-type	0,17	0,17	0,05	0,06	0,16
Coefficient de variation	33	39	160	120	28
1er quartile	0,41	0,32	0	0,01	0,49
3e quartile	0,62	0,54	0,04	0,08	0,66

* Variabilité inter-médecins : sur 612 médecins

** Les médicaments Divers désignent tout ce qui n'est ni statines ni fibrates (i.e. les antiathéromateux, les résines et les autres réducteurs)

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

4.2.1.1. La variabilité par classe pharmacologique

En moyenne, le ratio des prescriptions sur les consultations est de 0,56, ce qui signifie que 56 % des séances réalisées pour les patients hyperlipidémiques sont suivies de la prescription d'un hypolipémiant. Les séances sans prescription peuvent bien sûr être motivées par d'autres raisons que l'hyperlipidémie, comme une maladie aiguë intercurrente, par exemple. Le coefficient de variation (CV) du ratio des prescriptions sur les consultations n'est que de 28. Même si nous y avons déjà fait mention, rappelons que le coefficient de variation est le rapport de l'écart-type à la moyenne. Si sa valeur est faible, cela signifie que toutes les valeurs observées sont proche de la moyenne et on dira qu'il y a peu de variabilité. A l'inverse, si sa valeur est élevée, cela signifie que la dispersion des valeurs est importante et que la variabilité est élevée. Ce coefficient de 28, relativement faible, signifie qu'à l'échelle de deux années d'exercice, l'inclinaison globale à prescrire ou non un hypolipémiant lors d'une consultation est peu différente entre deux médecins. D'une manière générale, tous les mé-

decins prescrivent donc un traitement hypolipidémiant à leurs patients hyperlipidémiques lors d'une consultation sur deux environ.

Cette cohérence pour le volume de prescription se retrouve-t-elle au niveau du mode de prescription à partir de l'un des cinq traitements possibles ?

La première constatation sur le mode de prescription concerne les traitements des hyperlipidémiques par des médicaments « divers », qui sont marginaux en volume et qui ne sont jamais évoqués dans les recommandations thérapeutiques.

Il existe une très forte variabilité de ces modes de traitement. Le coefficient de variation pour l'ensemble des trois médicaments « divers » vaut 120. Cela avalise l'idée d'une forte hétérogénéité de pratiques ; il s'agit d'un mode de pratique assez ancré chez une petite minorité de médecins (3,5 % d'entre eux y ont recours au moins une fois sur cinq) et, *a contrario*, inexistant pour la majorité d'entre eux (un quart des médecins en prescrit moins d'une fois sur cent). Ce phénomène est plus marqué encore pour les antiathéromateux : le CV excède 160 ce qui traduit une très grande disparité de prescription. Pour illustrer cette disparité, il suffit de savoir que 36 % des 613 médecins du panel n'ont jamais prescrit d'antiathéromateux, tandis qu'à l'autre extrémité du spectre 9 % des médecins (soit un médecin sur 11 environ) y ont eu recours dans plus de 10 % de leurs ordonnances, tous diagnostics confondus. Pour autant, cette disparité n'engendre de différences ni statistiquement significatives (au sens des tests d'égalité de moyennes), ni véritablement marquantes sur les critères d'âge, de sexe et de mode d'exercice des médecins concernés. En clair, la sous-population d'une soixantaine de médecins prescrivant souvent des antiathéromateux n'est pas - contrairement à une certaine forme d'intuition - plus âgée, plus masculine et plus fréquemment en cabinet personnel que le reste de ses confrères.

Cette dispersion importante dans la prescription de médicaments minoritaires est encore plus frappante si elle est mise en regard des distributions relatives aux deux médicaments majoritaires, les statines et les fibrates.

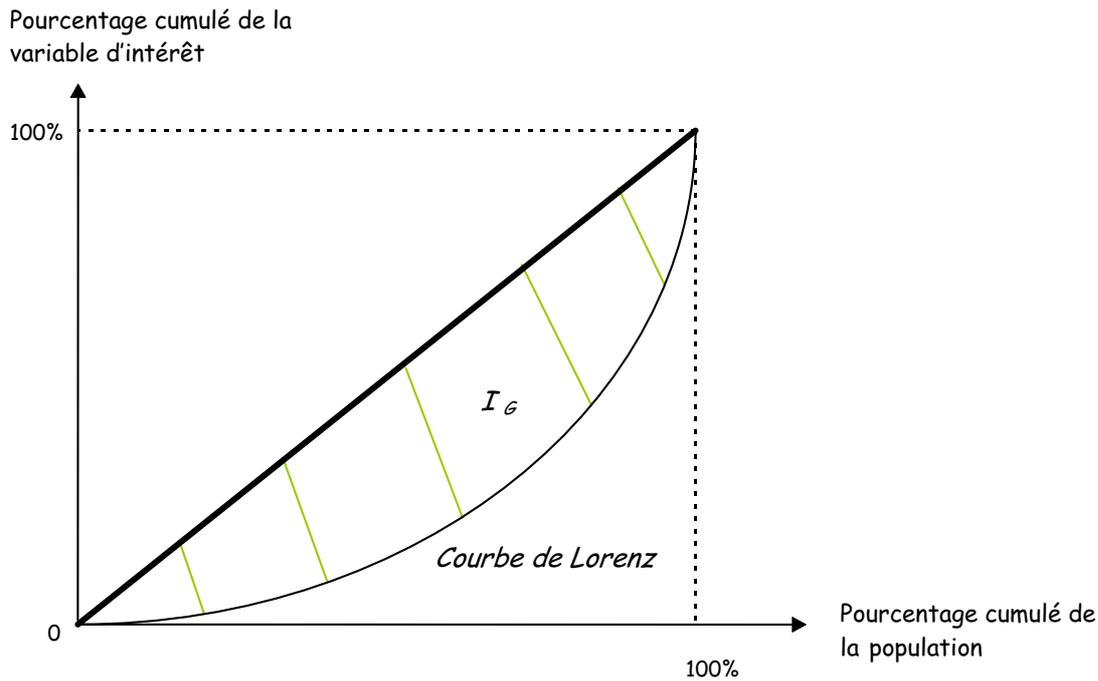
Le CV du ratio statines/total est de 33, celui des fibrates vaut 39, pour un ratio moyen respectivement de 0,51 et 0,43. La courbe de Lorenz (se reporter à l'Encadré n° 5 pour un rappel sur la construction d'une courbe de Lorenz et de ses principaux indicateurs) présentée ci-après confirme cette homogénéité relative de la prescription (cf. Graphique n° 17). De plus, la valeur des indices de Gini pour les statines (0,18) et pour les fibrates (0,19) renforcent cette impression. S'il n'y a pas de référentiel absolu de valeurs pour les indices de Gini, la pratique montre que des indices inférieurs à 0,20 sont le signe d'une répartition plutôt équitable entre les individus. Ici, l'ensemble de la prescription de statines rapporté à l'ensemble de la prescription tous médicaments confondus se répartit équitablement entre les 613 médecins du panel. Si tant est que l'indicateur de pratique ainsi construit par agrégation soit significatif, il en résulte une variabilité inter-médecins faible. Sans que les pratiques soient identiques d'un médecin à l'autre, elles sont concordantes pour l'ensemble des « patientèles » considérées. Compte tenu de la généralité d'une telle comparaison, compte tenu également du manque de contrôle sur l'état du patient, une telle variabilité peut être considérée comme faible *a priori*. Elle peut en effet relever d'une variabilité structurelle, c'est-à-dire liée aux caractéristiques médicales ou individuelles des patients, autant que de comportements particuliers de certains médecins.

Encadré n° 5 La courbe de Lorenz et les indicateurs de concentration.

La courbe de Lorenz permet une visualisation graphique, à la fois synthétique et compréhensible, des inégalités de répartition d'une variable donnée. Elle constitue un bon compromis de représentation de la concentration²² d'un milieu étudié. Le paradigme fondateur de l'utilisation d'une telle courbe, autant que le plus parlant, est l'analyse de la répartition du revenu et de la fiscalité dans une société.

Le principe de la courbe de Lorenz est simple : on exprime en abscisse la proportion cumulée de la population d'étude de façon graduelle (de 0 à 100%). En ordonnée, on met en regard - également de façon graduelle - la proportion cumulée du revenu total détenue par cette proportion de population correspondante.

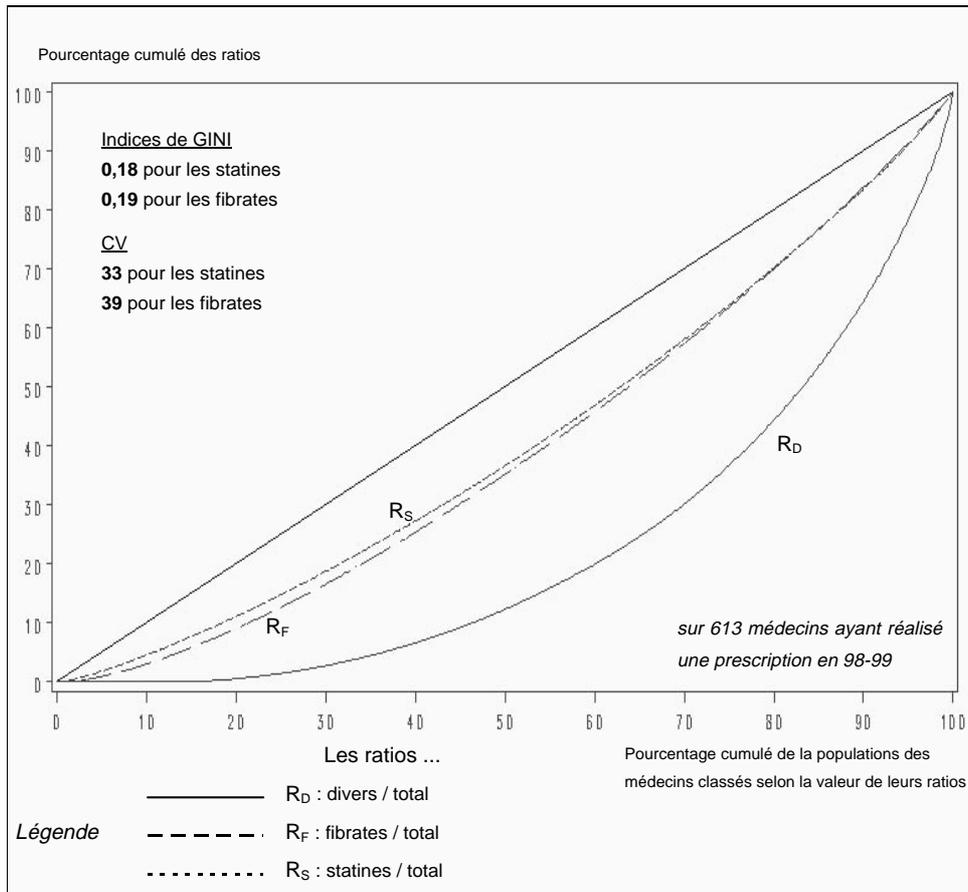
Il est évident que si le milieu étudié est parfaitement égalitaire toute sous-population de l'échantillon sera possédante à part égale, ainsi à chaque proportion p de la population en abscisse correspondra une proportion égale p du revenu national (ou de toute autre variable continue ayant servi à classer la population). Bien entendu, aucun milieu n'est totalement égalitaire au sens de Lorenz mais certains champs d'étude s'écartent plus que d'autres de la proportionnalité parfaite. Afin de quantifier cet écart il existe plusieurs indicateurs (Atkinson, Theil), mais **l'indice de Gini** est de loin le plus connu et le plus simple de tous. L'indice de Gini (I_G) mesure l'aire de la surface délimitée par la première bissectrice (la situation proportionnelle parfaite de référence) d'une part, et par la courbe de Lorenz d'autre part. Ainsi plus la courbe de Lorenz s'éloigne de la bissectrice, plus I_G est grand, et plus le contexte étudié est dit « inégalitaire », ou selon le terme habituel « concentré ». C'est pourquoi la courbe de Lorenz et l'indice de Gini sont appelés respectivement courbe et indicateur de concentration. En voici un cas d'école :



Lorsque deux courbes de Lorenz sont présentées de façon superposée sur un même graphique, l'échelle représentée en abscisses est nécessairement fictive puisqu'elle correspond aux différents classements de la population selon des variables distinctes. Ainsi le Graphique n° 17 place aux mêmes points en abscisse des individus différents selon que l'on raisonne sur les fibrates, les statines ou les autres médicaments.

²² Le terme de « concentration » est entendu, dans ce type d'analyse, comme un synonyme exact d'inégalité. Un « milieu concentré » est un contexte dans lequel une proportion importante du revenu global q est *concentrée* dans les mains d'une minorité de population p (avec $q > p$). Ce qui définit également un milieu inégalitaire.

Graphique n° 17
Courbe de Lorenz de la variabilité de prescription inter-médecins
Les ratios de statines, fibrates et divers rapportés au total des prescriptions



4.2.1.2. La variabilité par diagnostic

Cette homogénéité d'apparence n'est elle justement pas imputable aux différences de structure entre les clientèles de chaque médecin ? N'y a-t-il pas là un effet caché de structure médicale (type d'hyperlipidémie, existence de facteurs de risque ou d'antécédent coronarien) ?

Il est difficile de se prononcer sur l'effet d'éventuels antécédents coronariens. Les effectifs sont trop faibles pour réaliser une inférence fiable : il y a moins de 5 % de patients présentant un antécédent coronarien dans l'échantillon, ce qui exclut toute tentative de restreindre la prise en compte des ratios à cette population cible. Le risque de surestimation de la variabilité est trop grand dès lors que l'on compare un médecin ne soignant qu'un seul patient ayant un tel antécédent à un médecin en comptant beaucoup.

En revanche, ventiler les ratios selon le type d'hyperlipidémie traité est licite (cf. Tableau n° 8).

Tableau n° 8
Les indicateurs de variabilité inter-médecins selon le type d'hyperlipidémie traitée

	INTER-médecins *					
	Ratio [Nombre total de statines prescrites] / [Nombre total de prescriptions]		Ratio [Nombre total de fibrates prescrites] / [Nombre total de prescriptions]		Ratio [Nombre total de médicaments Divers ** prescrites] / [Nombre total de prescriptions]	
	HC ***	HLm ****	HC ***	HLm ****	HC ***	HLm ****
Moyenne	0,58	0,42	0,38	0,5	0,04	0,09
Médiane	0,57	0,42	0,39	0,5	0,02	0,03
Ecart-type	0,2	0,24	0,2	0,25	0,07	0,15
Coefficient de variation	35	58	52	51	178	171
1er quartile	0,44	0,25	0,25	0,33	0	0
3e quartile	0,72	0,57	0,51	0,66	0,05	0,11

* Variabilité INTER : sur 612 médecins globalement

** Divers = antiathéromateux, résines et autres

*** HC : hypercholestérolémies

**** HLm : hyperlipidémies mixtes

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999

Exploitation : CREDES

La variabilité de prescription de statines pour les patients hypercholestérolémiques est comparable à celle observée sur la population d'origine (CV : 35 vs 33). La prescription de fibrates pour ce même diagnostic est en revanche nettement plus fluctuante que celle de la population source (CV : 52 vs 39).

Pour l'hyperlipidémie mixte, la variabilité est beaucoup plus importante. L'explication découle de la nature même de cette pathologie (élévation conjointe de deux paramètres lipidiques). Les prescripteurs oscillent plus volontiers entre les fibrates seules (particulièrement efficaces pour la diminution conjointe du cholestérol et des triglycérides), les statines seules (perception d'un plus grand pouvoir hypocholestérolémiant) afin de réduire en priorité le taux de cholestérol, et les combinaisons thérapeutiques. Comme cela a été déjà évoqué, les combinaisons associant statines et fibrates, statines et antiathéromateux, fibrates et antiathéromateux sont en effet plus fréquentes pour les hyperlipidémies mixtes que pour tout autre diagnostic.

Les patients atteints d'hypertriglycéridémie sont trop peu nombreux pour qu'on puisse légitimement les isoler dans cette analyse.

Globalement, analyser les ratios par type d'hyperlipidémie - et ainsi, raisonner par populations moins hétérogènes - n'obère pas la valeur du CV. La variabilité modérée observable tous diagnostics confondus se retrouve pour les hypercholestérolémies. En revanche, pour les hyperlipidémies mixtes, on constate des variations de plus grande amplitude pour les traitements standards par statines ou fibrates.

4.2.1.3. Les statines : la variabilité selon la « génération » du principe actif

Il existe plusieurs « générations » de statines qui se différencient par leur date de mise sur le marché et par les caractéristiques de leur principe actif :

- 1^{re} génération : Pravastatine et Simvastatine,
- 2^e génération : Fluvastatine,
- 3^e génération : Atorvastatine et Cérivastatine.

Le tableau suivant présente les données de cadrage sur les volumes globaux représentés par ces générations.

Tableau n° 9
Répartition des prescriptions de statines selon leurs générations

Statine	années 98 & 99	année 98	année 99
1 ^{re} génération	61,0%	71,5%	55,7%
2 ^e génération	9,6%	12,8%	7,9%
3 ^e génération	29,4%	15,7%	36,4%

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

On note une progression nette des statines de 3^e génération au détriment des premières statines mises sur le marché. Entre 98 et 99, alors que le recours global aux statines demeure à peu près constant, la progression du volume de prescription de la 3^e génération atteint 36,4 % tandis que les produits de 1^{re} génération chutent de façon quasiment symétrique.

L'évolution des prescriptions de ces produits dénote probablement un effet marketing de la part des laboratoires pharmaceutiques. L'hypothèse d'un effet « prospection des visiteurs médicaux » est tout à fait testable empiriquement. Si l'on se restreint à la prescription de l'année 98 pour les médecins ayant donné au moins une fois des statines en 98-99 et dont on connaît le nombre de visites médicales (i.e. ayant répondu au questionnaire complémentaire) on considère au final 294 généralistes, pour un total de 26 500 ordonnances. Le choix de ne travailler ici que sur l'année 98 renvoie au phénomène que l'on souhaite éclairer : à l'époque, les statines de 3^e génération ne sont pas encore un recours de prescription totalement ancré dans la pratique courante, et 14 % des médecins (41 sur 294) prescrivant des statines n'y ont jamais recours pendant l'exercice 98. *A contrario*, en 1999 il ne reste plus qu'une poignée de médecins « statinophiles » à ne jamais utiliser les molécules de 3^e génération (3 %).

Sur la population des 294 médecins en 98, l'opposition portant sur le nombre de visiteurs médicaux est très claire :

- 34 % des médecins rétifs à la prescription de statines de 3^e génération reçoivent moins de 10 visiteurs médicaux par mois, alors qu'ils ne sont que 13 % des médecins utilisant ces molécules dans cette situation de sous-pression des visiteurs médicaux ;

- à l'autre extrémité du spectre, 26 % des généralistes utilisant les statines de 3^e génération reçoivent plus de 30 visiteurs médicaux par mois contre moins de 10 % chez les médecins non prescripteurs de statines de 3^e génération.

Un test du chi-deux réalisé sur ces données nous conduit naturellement à rejeter l'hypothèse d'indépendance entre les deux variables, avec un risque d'erreur inférieur à 0,1 %. Bien entendu, le test du chi-deux est inapte à nous donner un ordre d'idée du type de lien qui unit les deux variables ou de son amplitude.

De façon plus quantitative, il est aisé de réaliser un test d'égalité des moyennes sur un indicateur du nombre mensuel de visiteurs médicaux. Si nous parlons d'indicateur, c'est que nous ne disposons pas du chiffre réel des visiteurs médicaux. Les données fournies par THALES donnent, non pas le nombre exact de visiteurs, mais une variable en 4 classes répartissant les médecins selon leur nombre de visiteurs reçus. Ces intervalles sont les suivants : 0-9, 10-19, 20-29, 30 et plus. Pour que l'indicateur soit licite, deux hypothèses sous-jacentes sont émises :

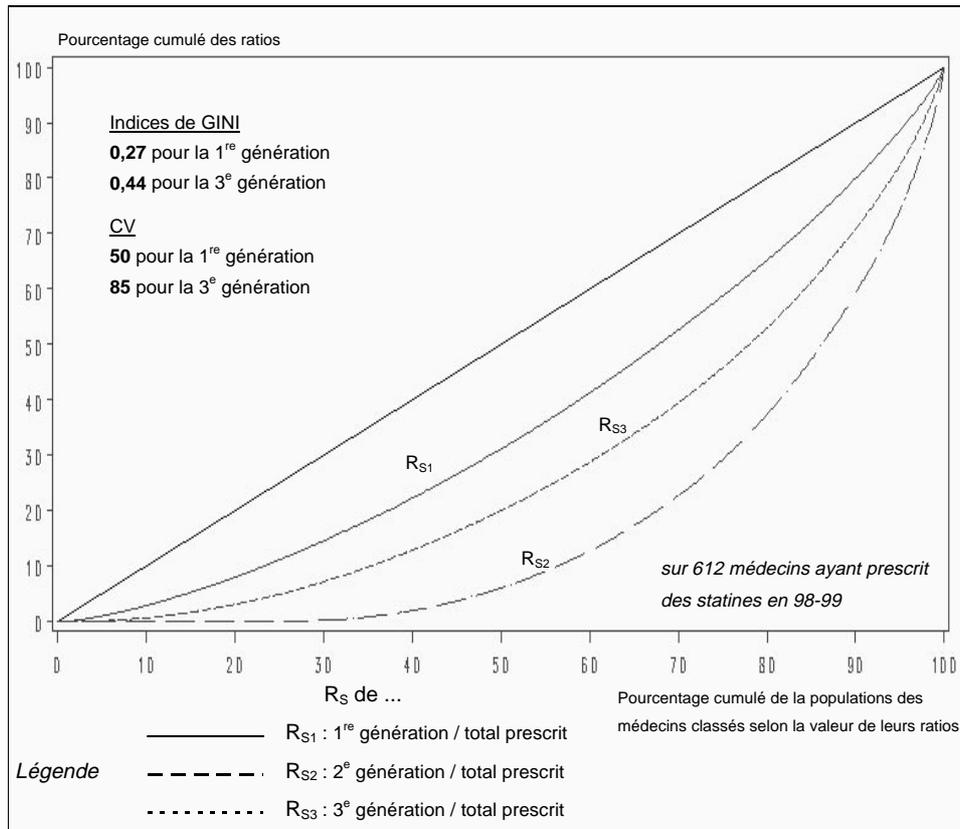
- les trois premiers intervalles étant de même rang (9), il nous faut considérer que le rang du dernier intervalle est également proche de 9, supposant ainsi que la distribution du nombre de visiteurs médicaux n'atteint que de façon marginale des valeurs extrêmes supérieures à 39 ;
- nous supposons également que, dans chaque classe, les valeurs ne sont pas trop dispersées autour de la moyenne de l'intervalle.

Sous ces deux hypothèses, il est possible d'affecter à chaque médecin, non pas une indication de son appartenance à une classe, mais la valeur moyenne de cette classe (par exemple la valeur 4,5 pour la classe 0-9). La mise en œuvre d'un test d'égalité des moyennes est alors possible.

Le constat s'avère identique, puisqu'un médecin prescrivant des statines de 3^e génération en 1998 voit en moyenne 21 visiteurs médicaux par mois, alors qu'un médecin n'utilisant que des 1^{re} et des 2^e générations en reçoit 15 en moyenne. Cette différence est statistiquement significative au seuil de 0,1 %, à mode d'exercice, âge et sexe égaux par ailleurs (cf. Tableau n° 47 en annexe1). L'amplitude de l'écart entre les deux valeurs (15 vs 21) porte à croire que nos hypothèses de construction n'ont pas totalement conditionné ce résultat.

Si la pratique globale de prescription de statines semble homogène, la variabilité est plus grande dès lors que l'information est raffinée au niveau, non plus de la classe thérapeutique, mais du principe actif. La courbe de Lorenz et le tableau récapitulatif des indicateurs de concentration sont établis à partir des trois ratios R_{S1} , R_{S2} et R_{S3} , similaires dans leur construction au ratio calculé pour l'ensemble des statines R_S (ils se déclinent de façon à ce que $R_{S1} + R_{S2} + R_{S3} = R_S$), et relatifs aux trois générations de statines (cf. Graphique n° 18).

Graphique n° 18
Courbe de Lorenz de la variabilité de prescription inter-médecins
Les 3 générations de statines rapportées au total des prescriptions



Il faut toutefois noter qu'il y a toujours un effet mécanique d'augmentation de la variance lorsque les effectifs considérés décroissent, lorsqu'ils sont faibles et sont rapportés à un dénominateur assez grand (ici le total de prescriptions). Le CV n'est pas systématiquement plus grand ; pour autant il ne faut pas lui accorder autant de confiance lorsque la variable d'intérêt prend un petit nombre de valeurs positives et qu'elle vaut zéro le reste du temps (proche d'une loi de Poisson). C'est le cas de la prescription de statines de 2^e génération et de certains autres ratios lorsque les critères restrictifs d'analyse rendent les effectifs trop faibles. La variabilité des statines de 1^{re} génération est plus grande que celle observée pour l'ensemble de la prescription de statines. Le CV est demeuré constant entre les deux années d'exercice 98 vs 99 (52 contre 50) ce qui dénote une certaine constance dans l'homogénéité d'utilisation même si cette utilisation n'est pas pérenne en moyenne : le ratio R_{S1} moyen en 98 était de 0,34, il n'est plus que de 0,30 en 99.

Le ratio R_{S3} sur les statines de 3^e génération prescrites, calculé pour chacun des 612 médecins, est plus riche d'enseignements :

- La variabilité sur 98-99 est beaucoup plus grande (CV = 85) que celle de toutes les générations réunies, un tel écart ne saurait s'expliquer uniquement par l'effet mécanique décrit ci-dessus.
- Cette variabilité n'est plus du tout comparable entre les deux années d'exercice. En 98 un usage important de statines de 3^e génération n'était le fait que d'une minorité de praticiens convaincus (CV de 140). Mais le bond en avant²³ de ces principes actifs en 99 (la moyenne de R_{S3} est passée de 8 à 16 %) a légèrement nivelé les différences entre médecins, légèrement seulement puisque le CV vaut encore 75.

²³ Cette progression soudaine s'explique en grande partie par une coïncidence de dates de mise sur le marché des statines de 3^e génération : le STALTOR[®] a été lancé le 27-08-98, et le TAHOR[®] le 07-04-98.

4.2.2. La variabilité intra-médecin : une prescription plus hétérogène

Comment « mesure-t-on » la variabilité intra-médecin ?

Au lieu d'agréger directement les totaux au niveau médecin, les totaux de prescription - de statines et globale - sont calculés au niveau patient. On produit donc un ratio R_S pour chaque patient correspondant à la part de statines prescrites par rapport à l'ensemble des prescriptions de ce patient faites pour le diagnostic d'hyperlipidémie. On analyse la distribution de ce ratio pour l'ensemble de la population d'un même médecin (la « patientèle »). Ainsi à chaque médecin est affecté un Coefficient de Variation interne qui estime les différences de comportement prescripteur d'un même praticien envers chacun de ses patients pris isolément.

Tableau n° 10
La variabilité de prescription intra-médecin

	INTRA-médecins	
	Coefficient de Variation Statines	Coefficient de Variation Fibrates
Moyenne	100	119

* Sur 611 médecins

** Sur 608 médecins

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999

Exploitation : CREDES

Le CV moyen du ratio statines/total pour l'ensemble des 613 médecins est relativement élevé puisqu'il atteint 99,5, ce qui signifie que les prescriptions d'un même médecin pour chacun de ses patients sont différentes d'un patient à l'autre. Quant aux CV intra-médecin calculés sur les ratios de fibrates de leurs patients, ils excèdent 119 en moyenne, ce qui dénote une variabilité intra-médecin encore plus grande pour la prescription de fibrates. Ces chiffres sont à mettre en rapport avec les valeurs des coefficients de variation inter-médecins présentés précédemment : 33 pour les statines, 39 pour les fibrates. L'année est neutre, puisqu'en 1999 les CV intra-médecin moyens valent 99 et 122 respectivement pour les statines et les fibrates.

Tableau n° 11
La distribution des CV intra-médecin
sur l'ensemble de la population des médecins

	INTRA-médecins	
	Coefficient de Variation Statines	Coefficient de Variation Fibrates
Médiane	95	108,9
Ecart-type	37	48
Coefficient de Variation	37	40
1er quartile	76	88
3ème quartile	119	137

* Sur 611 médecins

** Sur 608 médecins

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999

Exploitation : CREDES

Enfin, il faut noter que cette variabilité intra-médecin n'est pas le fait de quelques médecins particuliers, mais qu'elle concerne une majorité d'entre eux : si on analyse la distribution du coefficient de variation interne CV_S (en se rapportant au Tableau n° 11), nous observons une distribution assez homogène ; en particulier, le propre CV de CV_S vaut 37. Il s'agit d'un Coefficient de Variation calculé pour tous les médecins à partir des Coefficients de Variations intra-médecin (sur tous les patients d'un médecin). Cela peut sembler curieux, mais n'enfreint en rien les postulats statistiques.

Cette variabilité se décompose en :

- un terme lié à l'hétérogénéité des profils médicaux des patients d'un même généraliste, c'est le terme de variabilité structurelle ;
- un terme de variabilité dû aux changements de décision médicale non expliqués par les caractéristiques de morbidité observable des hyperlipidémiques, c'est le terme de versatilité²⁴.

Un tableau similaire au précédent, ventilant ces distributions par diagnostic (hypercholestérolémie et hyperlipidémie mixte uniquement), est également disponible (cf. Tableau n° 12). Il est cohérent de constater que la variabilité intra-médecin appréhendée par le CV moyen est faible pour les hypercholestérolémies (88) qu'en population « tous diagnostics confondus ».

Tableau n° 12
Les indicateurs de la variabilité de prescription intra-médecin par type d'hyperlipidémie

	INTRA-médecins			
	Ratio [Nombre total de statines prescrites] / [Nombre total de prescriptions]		Ratio [Nombre total de fibrates prescrites] / [Nombre total de prescriptions]	
	HC *	HLm **	HC ***	HLm ****
Moyenne	87,7	127,2	144,4	105,2
Médiane	83	117,2	125	96,5
Ecart-type	46	62	72	55,9
coefficient de variation	52,4	48,7	49,9	53,2
1er quartile	59,6	88,1	98	71,4
3e quartile	107,2	152,1	171,9	131,5

* HC : Hypercholestérolémies sur 601 médecins

** HLm : Hyperlipidémies mixtes sur 517 médecins

*** HC : Hypercholestérolémies sur 588 médecins

**** HLm : Hyperlipidémies mixtes sur 528 médecins

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999

Exploitation : CREDES

Au delà de la simple déclinaison de ces variations internes par populations diagnostiques, il serait intéressant de connaître le degré de variabilité sur une sous-population précise, à défaut de les connaître pour toutes. Dans ce cadre, nous avons extrait de notre population un échantillon spécifique, homogène et suffisamment grand pour pouvoir étudier une dispersion par grappe-médecin. Pour qu'un patient appartienne à cet échantillon, il doit se définir comme suit :

- être en prévention primaire (i.e. pas d'antécédent coronarien personnel) ;
- posséder le facteur de risque « âge » ;
- posséder un facteur de risque autre que l'âge
- être un homme ;
- avoir une hypercholestérolémie.

²⁴ Il est probable que certaines composantes de l'état général du patient ne transparaissent pas dans nos données et qu'il en peut en résulter une variabilité de pratique intangible que rien ne nous autorise à considérer comme médicalement injustifiée. C'est la raison évoquée dans la partie 3, qui nous a conduit à opter pour une démarche positive.

De plus, nous ne conservons que les médecins possédant 10 patients dans ce cas de figure, et leur ayant prescrit au moins 2 hypolipémiants en 98-99. On obtient 351 médecins et 6 506 patients *in fine*. Dans ces conditions, le Coefficient de Variation moyen des ratios R_S (par patient) d'un médecin est de 96, ce qui est inférieur au CV moyen global (de 99) mais supérieur au CV_S restreint aux hypercholestérolémiques.

Il existe donc une hétérogénéité dans la pratique de prescription, y compris en contrôlant les éléments observables du profil médical du patient. Quels enseignements immédiats peut-on en tirer ? Cette hétérogénéité des informations médicales observables (type d'hyperlipidémie, facteurs de risque, etc.) expliquant mal la variabilité intra-médecin, on penche pour un terme d'hétérogénéité non observable de « versatilité ». D'un point de vue médical, cette constatation met à mal l'hypothèse des styles de pratique ; économiquement elle étaye l'idée d'un effet « d'incertitude radicale » chez le généraliste.

5. Les déterminants de la variabilité

5. Les déterminants de la variabilité

Dans cette partie, nous cherchons à comprendre quels sont les facteurs pouvant expliquer les variations de prescription des hypolipémiants. Plusieurs types de facteurs sont examinés : ceux liés aux médecins, à leurs caractéristiques personnelles, aux caractéristiques de leur installation, à leur connaissance sur les lipides, et les facteurs liés aux patients et à leurs caractéristiques médicales. L'existence de ces deux niveaux d'explication nous impose de choisir des méthodes statistiques prenant en compte cette complexité. Les premiers modèles utilisés présentent des analyses agrégeant les informations au niveau du médecin, puis dans les modèles suivants, nous utilisons les données au niveau de l'ordonnance.

Le lecteur ne souhaitant pas se familiariser avec les formalisations des modèles trouvera deux points de synthèse aux paragraphes 5.1.4. et 5.2.4.

5.1. Une modélisation agrégée

5.1.1. Problématique et méthode

La population étudiée est ici celle des médecins puisque l'on raisonne au niveau agrégé de leurs prescriptions. Selon les modèles, les effectifs de médecins peuvent varier, notamment si l'on souhaite faire intervenir des variables qui comportent des taux de non-réponse importants. Les effectifs seront donc de :

- 613 médecins ayant prescrit des statines en 98-99.
- 572 médecins pour lesquels la structure socioprofessionnelle de la « patientèle » est connue (i.e. en écartant la non-réponse de la PCS du patient).
- 348 médecins (parmi les 572) qui ont accepté de répondre au questionnaire de l'enquête complémentaire sur l'hyperlipidémie. 348 médecins est donc l'effectif minimal de médecins ; celui pour lesquels on bénéficie de toute l'information possible.

Tous les modèles statistiques utilisés cherchent à expliquer la valeur ou les modalités d'une variable, dite variable d'intérêt ou variable expliquée, par d'autres variables, dites explicatives, dont on cherche à mesurer l'influence.

Dans les modèles réalisés sur les médecins nous cherchons successivement à expliquer trois variables. La variable d'intérêt principale est le rapport des prescriptions de statines à la prescription totale d'hypolipémiants. Un ratio équivalent est calculé pour les fibrates afin de garantir la transposabilité des conclusions de la classe des statines à celle des fibrates. Enfin, nous analysons également le coefficient de variation intra-médecin défini précédemment (cf. page 41), c'est-à-dire le coefficient de variation du ratio statines/total défini au niveau de chaque patient. Ces trois variables seront respectivement appelées R_S , R_F et CV_S .

Les variables suivantes sont considérées *a priori* comme potentiellement explicatives et à ce titre seront testées dans les modèles : les caractéristiques générales d'exercice du médecin, ses réponses au questionnaire complémentaire (sa connaissance de l'hyperlipidémie, ses relations avec la recherche médicale et les réseaux de soins,...), les caractéristiques principales de ses patients.

Encadré n° 6 L'analyse de la variance

Les modèles d'analyse de la variance permettent d'exprimer la relation entre une variable Y quantitative et des variables (ou dimensions) X_i qualitatives et/ou quantitatives. Tout comme pour le modèle logistique, il faut choisir une modalité de référence pour chaque variable qualitative introduite. Au sein de la dimension i, le coefficient β_{ij} représente l'effet de la modalité X_{ij} ajusté sur les effets de toutes les autres variables incluses dans le modèle. Les coefficients sont exprimés dans l'unité de la variable quantitative que l'on cherche à expliquer.

Le modèle s'écrit : $Y = \beta_0 + \beta_{11}X_{11} + \dots + \beta_{kl}X_{kl}$

avec : X_{ij} j^e modalité de la variable X_i

Les coefficients β_{ij} sont estimés par la méthode des moindres carrés ordinaires (MCO).

Une des hypothèses clés du modèle d'analyse de la variance est la normalité supposée de la variable quantitative Y. Le test de Kolmogorov-Smirnov sert ici à tester la normalité de Y. Il teste l'adéquation d'une distribution empirique (Y) à une loi de probabilité donnée *a priori* (loi normale) et se fonde sur la statistique de test D :

$$D = \left[\sqrt{n} - 0,01 + \frac{0,85}{\sqrt{n}} \right] \cdot \sup_{\mathfrak{R}} |F_Y(x) - F(x)|$$

avec : F_Y fonction de répartition de Y et F fonction de répartition théorique d'une loi normale

n l'effectif de l'échantillon.

Par exemple, on cherche à expliquer les différences des valeurs du ratio R_S d'un médecin à l'autre, par un certain nombre de facteurs qualitatifs (âge, sexe, éventail des diagnostics ...). Cette méthode peut fournir deux types d'information :

- ✓ un classement des variables en fonction de leur pouvoir explicatif de la variance du ratio ;
- ✓ la variation de R_S pour chacune des modalités par rapport à la modalité de référence.

Les caractéristiques d'exercice du médecin regroupent :

- son âge,
- son sexe,
- son mode d'exercice (cabinet vs groupe),
- son secteur conventionnel (secteur I vs secteur II),
- son type d'activité (temps partiel vs temps complet),
- sa région (regroupé en 8 grandes régions Insee).

En dehors de ces variables propres au médecin, il est également nécessaire de tenir compte de la structure de la clientèle de chaque médecin. En effet, on ne doit pas considérer de la même manière un médecin ne soignant que des hommes hypercholestérolémiques et un autre soignant une proportion très élevée de femmes atteintes d'hyperlipidémie mixte. Pour dépasser ce problème, il suffit de synthétiser au niveau médecin les caractéristiques principales de ses patients, notamment ses caractéristiques médicales : en ce sens c'est une généralisation du *case-mix*. Ainsi on calcule, pour un médecin :

- la proportion de patients masculins,
- la proportion de patients en prévention secondaire (ayant un antécédent coronarien),
- la proportion de patients appartenant à une catégorie socioprofessionnelle donnée,
- la proportion de patients possédant chaque facteur de risque,

- la proportion de patients atteints pour chacun des trois diagnostics,
- l'âge moyen et la fonction de risque moyenne pour tous les patients. La fonction de risque d'un patient représente la somme de tous ses facteurs de risque²⁵. Les fonctions de risque prennent donc théoriquement des valeurs de 0 à 6 ; en pratique elles s'échelonnent de 0 à 5.

Il s'agit d'une approche pour laquelle une méthode d'analyse de la variance - et partant une estimation par la méthode des Moindres Carrés Ordinaires - s'impose (cf. Encadré n° 6).

L'hypothèse première de cette méthode est que les résidus suivent une loi normale. C'est pourquoi l'étude de la normalité de R_S , de R_F et de CV_S est un passage obligé.

Un test de normalité²⁶ est effectué pour les distributions de R_S et de CV_S sur la population des 623 médecins. Ce test est rejeté pour les deux distributions. Néanmoins, ce test est bien connu pour être extrêmement rigoureux ; cela se confirme ici puisque sur la foi d'un jugement graphique on peut raisonnablement assimiler la distribution de R_S à une loi normale. Le CV interne relatif aux statines possède, quant à lui, une queue de distribution plus lourde ; l'histogramme de distribution est plus étalé vers la droite que celui d'une loi normale de même espérance. Une transformation logarithmique corrige parfaitement ce décalage et nous ramène à une loi gaussienne. Les trois distributions graphiques sont disponibles annexe n° 1 (cf. Graphique n° 19 à Graphique n° 21).

5.1.2. La prescription globale de statines

Par l'analyse du ratio de prescription de statines (R_S) nous cherchons à répondre à deux questions :

- Détecte-t-on par le biais d'un tel indicateur synthétique une hétérogénéité de prise en charge de la part des médecins ?
- Comment influent les caractéristiques générales du médecin, et son expérience vis à vis de l'hyperlipidémie - via les variables du questionnaire complémentaire - sur cette hétérogénéité ?

5.1.2.1. Formalisation

De la sélection des variables d'intérêt...

Le premier temps de la modélisation s'effectue sur un effectif restreint (372 médecins) en intégrant des variables mesurant le niveau d'actualisation des connaissances du praticien sur l'hyperlipidémie. Ces données ne mesurent pas le niveau global de connaissance des médecins sur l'hyperlipidémie, mais évaluent l'existence d'une mise à jour récente par la participation à des colloques, des recherches, ou l'utilisation d'un CD-Rom. Cette étape permet de s'affranchir des risques d'oubli d'éléments structurels fortement déterminants. Malheureusement, les conclusions de cette étape ne pourront pas être généralisées au delà du simple sous-échantillon considéré puisque la non-réponse au questionnaire est inégalement répartie (cf. chapitre 2.3.4).

²⁵ Rappelons-les : diabète sucré, HTA, âge, ménopause, tabac et antécédents familiaux de maladie coronarienne.

²⁶ Le test employé ici est celui de Kolmogorov-Smirnov.

Tableau n° 13 - Modèle (M-I)
Modèle d'analyse de la variance du ratio R_s sur une population de 572 médecins

Variable	Modalité	Coefficient estimé	Influence sur la variable expliquée	p-value	Significativité de l'estimateur
Constante		0,91	↗	<0,0001	***
Genre	Médecin Homme	0,04	↗	0,029	*
	<i>Réf. Médecin Femme</i>
Mode d'exercice	Médecin exerçant en groupe	0,03	↗	0,037	*
	<i>Réf. Médecin exerçant seul</i>
8 grandes régions Insee	Région parisienne	-0,06	↘	0,003	**
	Bassin parisien	-0,1	↘	<0,0001	***
	<i>Réf. Méditerranée</i>
Type d'activité	Exerce à temps partiel	-0,05	↘	0,068	signif. à 7 %
	<i>Réf. Exerce à temps complet</i>
Diagnostic	Proportion de patients hypercholestérolémiques	0,09	↗	0,003	**
PCS	Proportion de patients cadres	0,13	↗	0,091	signif. à 10 %
	Proportion de patients ouvriers	0,3	↗	0,003	**
Age	Age moyen du patient	-0,007	↘	0,0001	***
Variance intra	Variance intra-médecin du ratio statines	-0,6	↘	0,0001	***
Descriptif du modèle					
Variable expliquée		Rs			* : significatif à 5%
R ²		17			** : significatif à 1%
Test de Fischer de nullité du modèle (statistique du test et significativité)		7,35 ***			*** : significatif à 0,1%

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

Encadré n° 7
Guide de lecture des tableaux de résultats

Tout modèle exprime le rôle explicatif d'une variable qualitative par rapport à une situation dite de « référence ». Ici, la modalité correspondant à la situation de référence est précédée dans les tableaux par le mot « Réf. ». Pour le modèle M-I, l'individu de référence est un médecin femme, exerçant seule à temps complet dans la zone Méditerranée. Grâce à un modèle de ce type, il est possible de statuer sur :

- ✓ la significativité et la validité globale du modèle par le test de Fischer ;
- ✓ la qualité du modèle via le R² (fourni dans la partie inférieure du tableau) ;
- ✓ la significativité des variables grâce au test du Student et à sa p-value : dans tous les modèles, la p-value indique en substance la robustesse des coefficients, et la confiance que l'on peut accorder au test de nullité de ce coefficient ; une p-value de 5 % signifie que l'on a 5 chances sur 100 de se tromper en supposant que le coefficient considéré est non nul ;
- ✓ sur le sens et la puissance du lien linéaire par l'observation du vecteur de coefficients estimés : plus la valeur absolue du coefficient est grande, plus la variable considérée semble explicative.

Dans chaque tableau - en particulier dans le Tableau n° 13 - et pour chaque information dans la colonne de gauche du tableau (ex. « Genre »), apparaissent dans la deuxième colonne les modalités ou les variables qui s'y rapportent (ex. « Médecin homme »). La quatrième colonne résume de manière symbolique, à l'aide de flèches, le sens du lien explicatif fourni par le signe du coefficient estimé (troisième colonne). De même la valeur de la p-value, située dans la cinquième colonne, est symbolisée par une, deux ou trois étoiles dans la dernière colonne selon le niveau de significativité de l'estimateur (une étoile pour 5 %, deux étoiles pour 1 %, trois étoiles pour 0,1 %). Ainsi dans le tableau précédent, le fait d'exercer en groupe augmente la probabilité de prescrire des statines, et une augmentation de l'âge moyen des patients diminue cette probabilité.

Ce modèle d'analyse de la variance (cf. Encadré n° 6) fait intervenir les quatre caractéristiques de pratique médicale suivantes, toutes relatives à une formation récente du médecin dans le champ spécifique de l'hyperlipidémie²⁷:

- utilisation d'un CD-Rom sur la prise en charge de l'hyperlipidémie ;
- participation à un colloque sur l'hyperlipidémie en 98 ;
- participation à un colloque sur l'hyperlipidémie en 99 ;
- participation à une étude de recherche clinique sur l'hyperlipidémie.

L'enseignement spécifique à tirer de ce modèle est qu'aucune de ces caractéristiques n'explique linéairement le ratio statines/total R_S. Il s'agit pourtant de critères forts, qui départagent de façon nette les généralistes ayant bénéficié d'informations spécifiques sur l'hyperlipidémie des autres (moins de 10 % des médecins totalisent les quatre attributs). Cela ne signifie en aucun cas que ces spécificités n'ont pas du tout d'influence sur la façon de prescrire d'un médecin. Si elles sont sans effet sur les volumes de prescription d'hypolipémiants regroupés en classes thérapeutiques, elles peuvent influencer de façon non linéaire, ou bien influencer à un degré de finesse qui nous échappe. A partir de notre classification des hypolipémiants en trois grandes catégories, il est possible d'isoler une sous-classe pharmacologique : on pense plus particulièrement aux statines de 3^e génération.

Un travail plus spécifique sur les modalités de prescription des statines révèle d'ailleurs un effet positif du nombre de visiteurs médicaux reçus par le médecin durant un mois sur la probabilité de prescrire des statines de 3^e génération (plutôt que des molécules de 1^e ou de 2^e génération). Cet impact significatif de la pression du démarchage médical est révélateur ; il accrédite l'hypothèse d'un « effet marketing » de la part de l'industrie pharmaceutique dans la montée en charge de la prescription des statines de 3^e génération. Ce constat ne préjuge pas de l'éventualité d'un réel progrès thérapeutique pour les patients.

Il ne s'agit que d'un modèle préliminaire, réalisé sur une sous-population de répondants exclusivement. Tout autre résultat issu de ce modèle ne saurait qu'anticiper les conclusions à tirer du modèle suivant.

...à un modèle abouti

Il est impératif, sur la base des enseignements de l'étape précédente, d'appliquer le même modèle à l'ensemble de l'échantillon en faisant abstraction de toutes les variables du questionnaire de l'enquête complémentaire. Comme nous l'avons montré, aucune de ces variables du questionnaire complémentaire n'est déterminante et on ne souffre donc d'aucune perte d'information, tout au moins dans la recherche d'un lien linéaire. La structure de PCS d'une « patientèle » étant une variable de cadrage importante, nous travaillons sur les 572 médecins pour lesquels nous disposons de cette information. C'est le modèle (M-I) dont les résultats figurent dans le Tableau n° 13 ; l'Encadré n° 7 en présente un guide de lecture.

5.1.2.2. Discussion des résultats

Le modèle (M-I) s'avère d'une qualité assez médiocre. Il n'existe pas de critère de jugement infaillible permettant de juger si un modèle est bon ou mauvais. Malgré tout, la juxtaposition de plusieurs indices peut nous instruire sur sa qualité : le R² est inférieur à 20 %, la constante est la plus significative - avec une p-value inférieure à 0,01 % - et la plus influente des variables explicatives, les estimateurs

²⁷ Signalons que les autres variables issues du questionnaire complémentaire - le nombre mensuel de visiteurs médicaux, l'éventuelle participation à un staff hospitalier, etc. - ont été évaluées en amont. Pour des raisons relatives au déséquilibre de leurs effectifs et/ou aux résultats de l'analyse exploratoire, nous ne les avons pas introduites dans les modèles.

ont des valeurs très faibles. Cette faiblesse des estimateurs (dans le sens « proche de 0 ») est particulièrement frappante, pourtant la fourchette de valeurs du ratio - entre 0 et 1 - et le fait que certaines variables explicatives soient continues permettent de relativiser ces valeurs proches de 0.

Pour autant, il importe de bien considérer cette perte en qualité du modèle : cela ne signifie pas que les relations entre variables soient sujettes à caution mais bien que certaines variables réellement explicatives du ratio R_S manquent dans la modélisation. Nous ne travaillons alors pas tout à fait « toutes choses égales par ailleurs » ; les liens entre variables sont valables, mais ils masquent peut-être des effets imputables à d'autres variables qui, elles, n'ont pas été introduites dans le modèle. Quoiqu'il en soit, (M-I) est l'un des meilleurs modèles que l'on puisse construire à ce niveau d'agrégation, par cette méthode, sur ces indicateurs, et avec les variables disponibles.

Le modèle (M-I) montre l'influence d'un certain nombre de variables. Au niveau du médecin, le fait d'être un homme et d'exercer en groupe augmente la probabilité, toutes choses égales par ailleurs, de prescrire des statines, tandis que résider en région parisienne ou dans le bassin parisien la diminue. Concernant les patients, la prescription globale de statine croît avec la proportion de patients hypercholestérolémiques et avec la proportion de patients ayant une PCS « extrême », soit une grande proportion de cadres, soit une grande proportion d'ouvriers. A l'inverse, elle décroît quand la moyenne d'âge des patients augmente.

Enfin, nous avons introduit dans le modèle, en tant que variable exogène (ou explicative), un indicateur de la variabilité intra-médecin, la variance interne du ratio statines/total défini au niveau d'agrégation inférieur (i.e. le patient). On observe ainsi que plus l'hétérogénéité comportementale d'un même médecin est grande, c'est-à-dire, plus ses prescriptions pour un même patient varient, et plus la part de statines dans son total de prescriptions est faible.

Ces résultats amènent à faire quelques remarques. Tout modèle abouti, et donc synthétique, issu d'une démarche positive et non de l'application d'un modèle théorique ne fait figurer que les variables significatives, ou à la rigueur des variables de contrôle dont l'absence pourrait paraître incongrue. Ce faisant, il reste subjectif et ne rend pas justice aux tentatives préliminaires sur la foi desquelles sont écartées des informations importantes. C'est dans cet esprit que nous voudrions discuter cinq points.

L'âge du praticien

Est-il possible que celui-ci ne pèse absolument pas sur la valeur du ratio R_S ? Examinons les tentatives de modélisations successives pour cerner exactement le rôle de l'âge. On raisonne, bien entendu, toutes choses égales par ailleurs :

Etape n°1 : L'âge du médecin et l'âge moyen des patients sont introduits conjointement.

⇒ l'âge de la « patientèle » est significatif, pas celui du médecin.

Etape n°2 : On introduit uniquement un terme d'interaction entre l'âge du médecin et l'âge moyen de sa clientèle (c'est-à-dire une variable unique combinant l'âge du médecin et l'âge du patient).

⇒ l'interaction d'âge médecin/patient est significative.

Etape n°3 : L'âge moyen des patients et le terme d'interaction sont introduits ensemble.

⇒ l'âge du patient est significatif et prend le pas sur l'interaction qui n'est plus significative.

Cela explique pourquoi l'âge du médecin n'apparaît pas en lui-même dans le modèle (M-I). D'une part son pouvoir explicatif est déjà partiellement véhiculé par l'âge moyen de sa clientèle, puisque ces

deux informations sont puissamment corrélées²⁸. Son absence dans (M-I) ne signifie donc pas que l'âge du médecin soit dépourvu de tout rôle explicatif, nous attendrons l'examen des modèles atomisés pour statuer précisément. Quoiqu'il en soit, le rôle de l'âge du patient est fondamental, dans son rapport à l'âge du praticien tout comme dans une perspective d'exposition au risque.

La fonction de risque moyenne

L'absence de rôle de la fonction de risque est, là encore, étroitement liée à l'âge des patients. Parmi les cinq facteurs de risque, le facteur « âge » est de très loin le plus constitutif de la fonction de risque : 78 % des patients hyperlipidémiques ont une fonction de risque valant 1 ou 2, et parmi eux 91 % possèdent le facteur de risque « âge ». C'est dire la fréquence avec laquelle le risque s'identifie à l'âge. L'âge moyen des patients n'est donc qu'une information détournée de ce facteur de risque âge qui possède un effet négatif sur la valeur du ratio statines/total. En l'occurrence, la très faible valeur de l'estimateur (-0,007) n'est pas le signe d'une influence médiocre mais bien le fait d'une variable continue assez dispersée : l'âge moyen. Il convient donc de lire cet estimateur comme une variation relative²⁹. Si on introduit non pas l'âge moyen mais la proportion de facteurs de risque d'âge dans la « clientèle » toutes choses égales par ailleurs, le coefficient estimé vaut -0,2.

Les facteurs de risque considérés individuellement

Il n'est qu'un seul facteur de risque qui apparaisse significatif en l'absence de l'âge, c'est le facteur de risque « ménopause ». Tous les autres sont non significatifs. Encore la ménopause constitue-t-elle un facteur de risque bien particulier - une sorte d'interaction entre l'âge et le sexe du patient - qui n'émerge jamais au détriment de l'âge moyen des patients. Son rôle est donc anecdotique et principalement dû à un « effet âge » masqué³⁰.

La structure par genre des hyperlipidémiques

Celle-ci ne ressort pas dans le modèle, et n'apparaît quasiment jamais dans toute la palette de modèles testés. Là encore, l'interdépendance entre la structure par sexe des patients et le sexe du médecin est envisageable, et peut-être ce constat brut pourrait-il s'infléchir si l'on tentait d'introduire des termes d'interaction. Mais pour l'heure cela n'est pas au cœur de notre propos, puisque nous privilégions le rôle des signes distinctifs des médecins.

L'antécédent coronarien

Signalons enfin que cet antécédent n'est - à l'instar du risque moyen - pas explicatif ; ni seul, ni sous forme d'interaction avec les principaux facteurs de risque atomisés. Bien que l'existence d'une maladie coronarienne antérieure soit rare chez les 43 763 patients (moins de 5 %) nous attendrons les développements ultérieurs pour nous prononcer.

La comparaison avec la classe pharmacologique des fibrates

Le modèle (M-II) ne diffère de (M-I) que par la variable qui y est expliquée. Le ratio R_F - qui est l'exact pendant de R_S pour les fibrates - est ici le caractère à régresser. Les variables explicatives sont exactement similaires à celles du cas précédent. En cela, il s'agit d'un modèle de comparaison et non d'un modèle abouti résultant d'une optimisation de qualité et d'explicativité. Le récapitulatif des sorties de (M-II) figure annexe n° 1 dans le Tableau n° 49.

²⁸ Le coefficient de corrélation linéaire de Pearson est de 0,4 entre l'âge du praticien et l'âge moyen de sa clientèle, ce qui signifie qu'il existe une liaison importante entre l'âge du médecin et celui de sa clientèle : plus un praticien est âgé et plus sa clientèle est âgée.

²⁹ La façon de mesurer cet impact de l'âge est ici analogue à la façon de lire une élasticité en sciences économiques.

³⁰ Pour être précis, plus il y a de femmes ménopausées dans une clientèle et plus - par simple effet mécanique - la moyenne d'âge de cette clientèle est élevée.

Toutes les variables présentes dans le modèle (M-II) ne sont pas significatives, ce qui est logique. Le sexe et le type d'activité du praticien sont dans ce cas. Il est à noter que le type d'activité ressortait déjà de façon médiocre (significatif à 7 %) dans le modèle (M-I). Ces deux variables mises à part, toutes les autres ressortent dans le sens opposé à celui observé pour les statines. En clair, la plupart des variables influent sur R_F et sur R_S de façon globalement symétrique. Il est donc quasiment équivalent de conclure sur la prescription globale de statines ou de conclure de façon inverse sur la classe des fibrates, à la pertinence des ratios agrégés R_S et R_F près.

5.1.3. La variabilité intra-médecin

Après l'analyse de la variance inter-médecins, cette partie aborde la modélisation de la variabilité interne du médecin via le coefficient de variation CV_S . Nous préférons, cette fois-ci, présenter à nouveau la démarche complète et ainsi fournir des diagnostics sur les caractéristiques des médecins et des patients préalablement à la présentation du modèle.

Nous nous autoriserons à écrire CV_S , même si le caractère réellement expliqué est, non pas CV_S directement, mais son logarithme. Nous avons expliqué plus haut (cf. page 69) la raison d'une telle transformation.

Les variables issues du questionnaire complémentaire : un bilan provisoire

Aucune des variables du questionnaire complémentaire - servant, entre autres, à juger de l'actualisation des connaissances des médecins sur l'hyperlipidémie - n'apparaît jamais significativement. C'était déjà le cas pour les ratios de prescription globale. Dès lors, la conclusion tirée de nos modèles agrégés est double sur l'absence de rôle de ces variables :

- La prescription globale d'un médecin sur deux ans - appréhendée par le rapport entre sa prescription globale de statines (ou de fibrates) et sa prescription totale - n'est pas linéairement explicable par une formation récente sur l'hyperlipidémie - appréhendée, elle, par le faisceau de variables issues du questionnaire complémentaire.
- La variabilité interne des médecins n'est pas davantage explicable par ces mêmes variables.

Cette constatation sera légèrement tempérée par la modélisation de la probabilité de prescrire. Néanmoins, elle nous dispense pour l'instant de prendre en compte ces variables : nous pouvons donc de nouveau travailler sur 572 médecins.

5.1.3.1. Formalisation

Le premier modèle (M-III) réalisé est formellement identique au modèle (M-I) de référence à ceci près que c'est maintenant CV_S qui y est expliqué. Le type d'activité et le mode d'exercice ne sont plus significatifs comme nous le démontre le tableau suivant extrait des résultats généraux de (M-III) :

Tableau n° 14
Extrait du modèle (M-III) qui estime le logarithme du CV_S sur 572 médecins

Variable	Modalité	Coefficient estimé	Influence sur la variable expliquée	p-value	Significativité de l'estimateur
Mode d'exercice	Médecin exerçant seul	-0,03	↘	0,35	non significatif à 10%
	Réf. Médecin de groupe
Type d'activité	Exerce à temps complet	-0,09	↘	0,13	non significatif à 10%
	Réf. Exerce à temps partiel

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

Ainsi, bien qu'un médecin exerçant seul prescrive en deux ans d'exercice une proportion un peu plus faible de statines qu'un médecin en cabinet de groupe (résultat du modèle M-I), cette différence n'induit pas de variations internes significatives (cf. Tableau n° 14), et le mode d'exercice n'exerce pas d'influence sur la variabilité intra-médecin.

Le type d'activité était déjà peu fiable dans le modèle (M-I) avec une p-value de 0,07, il n'est plus du tout significatif à 10 % dans l'analyse de la variance de la variabilité intra-médecin.

Enfin, la batterie de modèles préalablement testés a de même permis d'écarter le secteur conventionnel d'exercice du champ des informations potentiellement explicatives du coefficient de variation des statines.

Ceci nous amène naturellement vers le modèle (M-IV), ci-dessous, qui explique le CV-statines d'un médecin en ne faisant intervenir que des caractères explicatifs significatifs ; modèle qui possède une certaine parenté formelle avec (M-I).

Tableau n° 15 - Modèle (M-IV)
Modèle d'analyse de la variance du logarithme de CVS sur une population de 572 médecins

Variable	Modalité	Coefficient estimé	Influence sur la variable expliquée	p-value	Significativité de l'estimé
Constante		4,7	↗	<0,0001	***
Genre	Médecin Homme	-0,06	↘	0,09	signif. à 10 %
	Réf. Médecin Femme
8 grande régions Insee	Région parisienne	0,12	↗	0,02	**
	Bassin parisien	0,21	↗	<0,0001	***
	Réf. Méditerranée
	Proportion de patients hypercholestérolémiques	-0,24	↘	0,0005	***
CSP	Proportion de patients cadres	-0,33	↗	0,06	signif. à 7 %
	Proportion de patients ouvriers	-0,72	↘	0,008	**
Age	Facteur de risque "Age"	0,28	↗	0,08	signif. à 9 %
Sexe des patients	Proportion d'hommes dans la clientèle	-0,47	↘	0,005	**
Descriptif du modèle					* : significatif à 5%
Variable expliquée		logarithme (CVs)			** : significatif à 1%
R ²		13			*** : significatif à 0,1%
Test de Fischer de nullité du modèle (statistique de test et significativité)		6,29 ***			

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

5.1.3.2. Discussion des résultats

Il se dégage en effet de ce tableau une certaine forme de symétrie avec le Tableau n° 13. Toutes les variables qui y apparaissent et qui figuraient déjà parmi les explicatives du modèle M-I ont sur CVs une influence opposée à celle qui les liait à R_S.

L'effet genre du médecin sur sa variabilité est incertain ; et si il existe bel et bien, il n'est pas prépondérant par rapport à sa région d'exercice.

Si les médecins de la région parisienne ou du bassin parisien prescrivent globalement une moins grande proportion de statines, ce que nous avons montré dans le modèle précédent (cf. modèle M-I), c'est parce qu'ils changent plus volontiers de traitement entre deux patients ; à structures d'âge, de PCS et de sexe égale par ailleurs. Le degré de confiance que l'on peut accorder à ce critère géographique semble élevé, tant ses modalités demeurent invariablement significatives quelle que soit la configuration retenue.

Les considérations diagnostiques et individuelles sur les patients sont instructives :

- Plus la proportion d'hommes et/ou d'hypercholestérolémiques purs dans la « clientèle » est élevée, plus la pratique du médecin est globalement uniforme (la variabilité baisse). Cette considération accrédite partiellement l'hypothèse qui peut s'énoncer « à clientèle homogène, mode de prescription homogène ».
- Partiellement seulement, car si *a contrario* les femmes sont majoritaires ou que la part de patients ayant une hyperlipidémie mixte est importante, le CV_S du médecin est alors plus grand, ce qui veut dire que son comportement prescripteur relatif aux statines est plus variable. En tout cas, c'est ce que les variables testées dans le modèle nous laissent comprendre.
- La structure par PCS est, une fois encore, significative. L'effet négatif sur la variabilité concerne en particulier les catégories extrêmes représentées par la PCS cadre et la PCS ouvrier.

5.1.4. Synthèse

Nous pouvons synthétiser les résultats obtenus par ces modèles et classer ainsi les caractéristiques des praticiens en trois catégories, selon un niveau décroissant de pouvoir explicatif.

La région et le sexe du médecin semblent être, pour l'heure, les plus robustes des variables explicatives. Notons que :

- cet agrégat « région » n'est pourtant pas le meilleur découpage géographique, il est grossier et surtout ne tient pas compte du degré d'urbanisation de la zone dans laquelle exerce le médecin mais nous ne disposons pas de données bien renseignées sur des découpages géographiques plus fins ;
- le rôle du sexe sera à confronter à la réalité du modèle mixte, particulièrement dans la mesure où le sexe du patient, qui ici n'intervient qu'indirectement dans le case-mix, peut infléchir éventuellement la tendance.

Le mode d'exercice, le type d'activité et l'âge du généraliste constituent un faisceau intermédiaire : ces trois caractéristiques expliquent médiocrement les ratios R_S et R_F et pas du tout la variabilité interne. Là encore les modèles sur données désagrégées constitueront un bon révélateur.

Enfin, le secteur conventionnel d'exercice et les variables du questionnaire complémentaire n'apparaissent jamais dans les sorties finales des modèles, sans pour autant que les tentatives préalables ne leur confèrent le même pronostic : toutes les variables du questionnaire paraissent véritablement dépourvues d'influence sur la prescription globale de statines ; en revanche le constat est moins rédhibitoire pour le secteur conventionnel.

Ce type de modélisation offre des perspectives intéressantes et représente une étape supplémentaire dans l'illustration d'une hétérogénéité de prise en charge. Néanmoins il reste insuffisant à trois titres.

Les ratios agrégés de prescription demeurent un peu rudimentaires : ils rendent compte d'un bilan sur une période assez longue d'exercice, alors que chaque occurrence de prescription nous intéresse individuellement. Par ailleurs, même en intégrant des variables de structure, le risque d'erreur écologique subsiste (entre autres, la mauvaise prise en compte des caractéristiques médicales des patients). Ces indicateurs de structure de la clientèle ne sont pas toujours suffisants.

A cause de cela, il n'est pas certain que les « effets médecin » détectés dans nos modèles ne soient pas doublement trompeurs : des influences peuvent rester masquées ; il existe encore un risque d'influences artificielles dues à des interactions non prises en compte (spécialement le sexe du médecin par rapport à l'âge et au sexe de sa clientèle).

Voilà pourquoi il serait préjudiciable d'occulter toute modélisation, non pas d'une prescription agrégée, mais d'une probabilité de prescrire une classe thérapeutique donnée lors d'une consultation unique.

5.2. Une modélisation sur données individuelles

5.2.1. Problématique et méthode

Il s'agit de modéliser le type de prescription effectué lors de chaque ordonnance réalisée par un médecin. Nous allons donc raisonner sur le niveau le plus atomisé (niveau ordonnance), et expliquer une variable dichotomique P_S indiquant si un médicament relevant de la classe des statines a été prescrit ou non dans une ordonnance donnée. A chaque ordonnance correspond une valeur différente de P_S : P_S vaut 1 si des statines ont été prescrites dans cette ordonnance (qu'elles soient seules ou dans une combinaison thérapeutique) et P_S vaut 0 si aucune statine n'est prescrite. En somme, cela revient à apprécier la probabilité de prescrire des statines à chaque étape successive.

On considère une population d'ordonnances, qui constitue, aux ordonnances multiples près, le niveau le plus fin³¹ qui puisse être pris en compte. Là encore les effectifs peuvent varier selon le cas de figure, et les mêmes contraintes que précédemment se posent : l'effectif d'ordonnances considéré est de 111 320, une fois écartés les cas pour lesquels la PCS du patient n'est pas connue.

Les caractéristiques mesurant la participation récente d'un médecin à des formations concernant l'hyperlipidémie ou l'intensité de sa relation avec l'industrie pharmaceutique (les réponses au questionnaire complémentaire) ne sont pas prises en compte ; en revanche, toutes les autres - détaillées auparavant - le sont. A celles-ci s'adjoignent deux variables qui rendent compte d'un « effet d'offre médicale » : la densité en médecins généralistes par grande région Insee ; la densité en médecins généralistes par région administrative.

Ces deux variables - analogues au degré géographique près - retranscrivent la problématique économiste de l'effet d'une offre de soins latente dans un environnement donné sur la pratique d'un producteur de soins appartenant à cet environnement. Traduite à notre étude et restreinte à la pratique de prescription, cette problématique se traduit ainsi : « La densité de médecins généralistes - et donc de concurrents potentiels - dans une grande région Insee donnée influence-t-elle la probabilité d'un médecin de prescrire des statines dans une ordonnance ? »

La partie n° 3, précédemment consacrée aux éclaircissements de méthode, a expliqué pourquoi nous avons écarté l'éventualité d'un modèle logistique classique mené sur la probabilité de prescrire des statines, et en quoi le modèle mixte peut paraître attrayant. Le lecteur cherchant un éclaircissement théorique sommaire sur le modèle mixte pourra se reporter à l'Encadré n° 8. Il demeure que la variable à expliquer est qualitative, et même binaire, ce qui nécessite des spécifications particulières pour notre outil de traitement statistique. Le macro-programme créé par Sas pour pouvoir mettre en œuvre un modèle mixte sur une variable expliquée binaire est appelé *Glimmix*.

Une considération technique s'impose : les prérequis de temps de calcul et d'espace mémoire de ce macro-programme sont très importants, particulièrement lorsqu'on travaille sur plus de 100 000 lignes d'ordonnances. Nous avons donc choisi de tester une palette limitée de modèles. A l'intention des puristes, signalons enfin que le modèle principal présenté, de même que ses deux modèles de contrôle, ne résulte pas - pour les raisons précédemment citées - d'une optimisation rationnelle de qualité et d'explicativité, et qu'à ce titre il fait figurer des variables explicatives non significatives. Cependant, notre objectif est davantage de valider ou d'invalider des hypothèses dans une perspective de « modélisation descriptive » - et ainsi exprimer des constats sur les influences des variables - que de produire un modèle calibré. A cet égard, il est légitime de présenter un modèle qui, pour ne pas être abouti, n'en reste pas moins statistiquement licite et propre à l'interprétation.

³¹ En toute rigueur, le niveau d'information le plus fin est la prescription et non l'ordonnance. Compte tenu de la marginalité du phénomène de co-prescription et de la nature des ordonnances multiples, la perte d'information entre le niveau « prescription » et le niveau « ordonnance » est minime.

Encadré n° 8 Formalisation théorique du modèle mixte

Modèle à effets fixes et aléatoires

Dans un modèle classique (qu'il soit d'analyse de la variance ou logistique) à effet fixe, on considère un modèle de la forme suivante :

$$Y = X\beta + \varepsilon$$

où Y est le vecteur des réponses au facteur d'intérêt,

X représente la matrice d'incidence,

β contient les paramètres fixes,

ε est le vecteur des résidus aléatoires.

Dans le cas d'un modèle d'analyse de la variance ε est supposé suivre une loi $N(0, \sigma^2 I_n)$.

Dans un modèle comme le notre, la variable est distribuée selon une loi de Bernoulli (elle vaut 1 avec la probabilité p et 0 avec la probabilité $1-p$), c'est pourquoi l'on doit introduire une variable latente continue à régresser, liée avec la première selon une « fonction de lien ». Du choix de la fonction de lien dépend la distribution supposée de la variable latente, dans la majorité des cas il s'agit d'une loi logistique. On dit par raccourci de langage que ε suit une loi logistique.

L'adoption d'un modèle à effets mixtes complète le modèle précédent, en introduisant une nouvelle source d'aléa. Le modèle est alors de la forme :

$$Y = X\beta + Zb + \varepsilon$$

où X , Y , β et ε sont les mêmes que précédemment et où :

Z est la matrice d'incidence pour les variables à *effet aléatoire*,

b est le vecteur qui contient les variables à effet aléatoire.

Nous admettons par ailleurs que ε et b ne sont pas corrélés (cette hypothèse n'est pas choquante à priori, étant donné que les aléas proviennent et d'une modélisation, et d'un échantillon).

Il convient alors de déterminer les coefficients de cette régression, ainsi que les variances de b et de ε , et de savoir si la prise en compte des variables à effet aléatoire est opportune.

Estimation des variances et des coefficients

L'estimation des variances pourrait être menée par la méthode du maximum de vraisemblance. Cependant cette méthode fournit un estimateur biaisé du vecteur de paramètres inconnus. L'estimation standard (et celle fournie par défaut sous Sas) est la méthode RMLE (*Restricted Maximum Likelihood Estimation*), qui revient à minimiser la fonction de vraisemblance des variables résiduelles ayant une distribution ne dépendant pas de β . L'estimateur des paramètres fixes est alors obtenu de la même manière que pour le maximum de vraisemblance par les Moindre Carrés Généralisés (MCG).

5.2.2. Formalisation

Le modèle principal, présenté et discuté, est le modèle mixte sur la probabilité de prescrire des statines dans une ordonnance (cf. Tableau n° 16). Ce modèle fait intervenir plusieurs sortes de variables explicatives :

- les caractéristiques des patients relatives au sexe, à la PCS, au risque et à l'âge, au diagnostic et à un éventuel antécédent coronarien personnel ;
- les caractéristiques des médecins relatives au sexe, au mode d'exercice, au secteur conventionnel, à l'âge et à la grande région Insee ;
- enfin la densité de médecins généralistes dans la grande région Insee considérée (la densité régionale a également été testée).

Ces variables explicatives du modèle sont des « effets fixes ». Dans le cadre d'un modèle mixte, les effets fixes - par opposition aux « effets aléatoires » - comprennent toutes les variables explicatives introduites de façon « classique » et homoscédastique dans le modèle.

Par ailleurs, la spécificité du modèle mixte réside dans la prise en compte de « l'effet médecin » : l'appartenance d'un groupe d'ordonnances données - et donc de patients donnés - à une grappe médecin est prise en compte via l'introduction de l'identifiant d'un médecin dans les effets explicatifs du modèle. Au lieu de se restreindre à un effet fixe, on choisit d'introduire cet effet médecin en tant que variable à effet aléatoire dans le modèle³².

L'intérêt principal de ce type d'effets est de pouvoir s'affranchir des limites imposées par l'échantillon considéré. En clair, si l'on suppose que les 572 médecins retenus constituent un échantillon représentatif d'une population plus importante, alors les résultats obtenus par un telle approche sont généralisables à cette population plus vaste de généralistes.

Deux autres modèles annexes ne seront évoqués qu'à des fins de comparaison de qualité et de sens avec le modèle initial. Ces deux modèles « satellites » sont identiques quant aux variables explicatives.

Le premier modèle explique la probabilité de prescrire un médicament relevant de la classe des fibrates dans une ordonnance (et non plus de celle des statines). Il s'agit d'un modèle mixte dans lequel l'effet médecin est considéré comme aléatoire (cf. Tableau n° 50).

Le second modèle est un logit classique ; il ne diffère donc du modèle principal que par la méthode adoptée et ne sert qu'à vérifier que l'approche par un modèle mixte constitue, sinon une obligation, du moins une amélioration par rapport à une approche standard (cf. Tableau n° 51).

³² Jusqu'à présent, nous nous sommes contentés d'expliquer une variable d'intérêt par des variables explicatives fixes, c'est-à-dire que la source aléatoire provenait des résidus du modèle. Maintenant, on considère une nouvelle source d'aléa, contenue dans la variable « médecin ».

Tableau n° 16 - Modèle mixte
Modélisation mixte de la probabilité de prescrire une statine dans une ordonnance

Variable	Modalités	Coefficient estimé	Influence sur la variable	Significativité de l'estimateur	
Constante		-0,1	.	non signif.	
Patients	Diagnostic	hyperlipidémie mixte hypertriglycéridémie	-0,1 -0,35	↓ ↓	*** ***
	Risque et Age	facteur de risque "âge"	-0,3	↓	***
		au moins 1 facteur de risque différent de celui d'âge	-0,13	↓	***
	Degré de prévention	antécédent coronarien	0,7	↑	***
	Sexe	patient homme	0,3	↑	***
	PCS	cadre	0,5	↑	***
		ouvrier	0	.	non signif.
		profession intermédiaire	0,24	↑	***
	Médecins	exploitant agricole	0,01	.	non signif.
		Sexe	médecin homme	-0,005	.
Secteur conventionnel		exerce en secteur I	-0,01	↓	signif. à 6 %
Mode d'exercice		exerce en groupe	0,05	↑	*
		56 ans et plus	0,111	↑	*
Age		moins de 40 ans	0,07	↑	**
8 grandes régions Insee		région parisienne	-0,15	.	non signif.
	bassin parisien	-0,33	↓	**	
Environnement	Offre médicale	densité de généralistes par	-0,006	.	non signif.
Effets aléatoires					
effet médecin	variance = 0,59			* : significatif à 5%	
effet médecin* diagnostic	variance = 0,31			** : significatif à 1%	
effet médecin*risque	variance = 0,38			*** : significatif à 0,1%	
Deviance	139 935				

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
 Exploitation : CREDES

Remarquons en premier lieu que lorsque des variables non significatives sont maintenues dans le tableau de présentation ci-dessus (« ouvriers » et « exploitants agricoles », « médecins exerçant en région parisienne ») il s'agit de certaines modalités dépendant d'une information générale (CSP, région d'exercice) qui, elle, est significativement explicative. C'est pourquoi nous avons choisi de les laisser figurer dans le modèle.

Nous ne fournissons ni dans le commentaire, ni dans le tableau correspondant, de rapports de chances (*Odds-Ratios* en anglais) car ceux-ci varient trop selon la configuration retenue pour le modèle. Les influences possibles des variables ne seront considérées qu'à travers deux critères : leur significativité et éventuellement leur puissance de pouvoir explicatif. L'ensemble des enseignements généraux de ce modèle sera examiné plus loin. Pour autant, nous pouvons partiellement décrypter cette sortie.

5.2.3. Discussion des résultats

Le premier enseignement concerne les variables d'offre médicales qui sont ici, comme dans tous les modèles non présentés où elles ont été testées, totalement inefficaces à expliquer la probabilité de prescrire des statines. Cette variable de densité de généralistes par zone géographique n'est peut-être pas la mieux à même de rendre compte d'un « effet d'offre » (information très agrégée), ou peut-être influencerait-elle sur un autre type de pratique médicale ? Quoiqu'il en soit, notre approche économétrique n'exhibe aucune influence du « poids de la concurrence en généralistes » sur le mode de prescription des médecins du panel THALES.

Les facteurs médicaux du patient, le diagnostic et le risque, ont une influence. Un patient hypercholestérolémique - ici modalité de référence - recevra plus volontiers une prescription de statines puisque les effets de l'hyperlipidémie mixte et de l'hypertriglycéridémie sont tous les deux négatifs sur la probabilité qu'une statine apparaisse dans une ordonnance. Un patient possédant le facteur de risque âge (plus de 45 ans pour un homme, plus de 55 ans et/ou ménopause pour une femme) est moins

susceptible de se voir prescrire des statines qu'un autre. Nous disséquons le rôle de l'âge plus précisément dans les enseignements de cette modélisation. Les autres facteurs de risque (sans l'âge) pris ensemble exercent également un effet inhibiteur sur la prescription de statines mais de façon beaucoup moins forte. En revanche, les ordonnances concernant un patient ayant déjà eu un accident coronaire ont une probabilité nettement plus grande d'impliquer des statines que celles relatives à des patients en prévention primaire.

Une ordonnance faite à un hyperlipidémique masculin et cadre possède une probabilité de mettre en jeu des statines supérieure à celle d'une femme appartenant à une autre catégorie socio-professionnelle.

Concernant les influences des caractéristiques du médecin, on peut constater un rôle favorable pour les classes d'âge extrêmes (moins de 40 et plus de 55 ans), pour l'exercice en cabinet de groupe et dans le bassin parisien. Parmi ces trois critères discriminants, la grande région Insee et l'âge sont plus fortement explicatifs que le mode d'exercice. Par ailleurs, le sexe du praticien n'est plus du tout significatif, ce qui pose la question de son rapport avec son âge et avec le sexe de ses patients. Notons enfin que si le secteur conventionnel d'exercice apparaît dans le tableau précédent, son coefficient est très proche de 0 et il n'en est significativement différent qu'au seuil de 6 %.

Les dernières lignes du Tableau n° 16 méritent un éclairage particulier. On peut notamment y lire que la variance estimée de « l'effet médecin », introduit en tant qu'effet aléatoire, vaut 0,6. Compte tenu de la spécification particulière du modèle, comment lire cette variance ? Comment tester et interpréter la valeur de son estimateur ?

La variance de « l'effet médecin » doit être considérée comme un indicateur des variations dans la prescription de statines au niveau macroscopique du modèle, c'est-à-dire des variations entre les médecins. Plus précisément, il s'agit là des variations de pratique résiduelles qui ne sont pas expliquées par les caractéristiques des médecins introduites dans le modèle. Si la valeur de cette variance est admise comme étant non nulle, cela signifie alors, non seulement qu'il existe une hétérogénéité de pratiques entre les médecins, mais que cette hétérogénéité n'est pas totalement déterminée par leurs âge, sexe, mode d'exercice, secteur de conventionnement et région d'exercice.

Malheureusement, dans ce type de modèle, aucun test de non nullité de la variance n'est unanimement admis comme étant suffisamment robuste et fiable. Dans un premier temps, une estimation « visuelle » tien lieu de test statistique. Il existe un second moyen, plus robuste, de statuer sur la non nullité de cet estimateur de variance. Ce moyen est fondé sur la comparaison entre ce modèle logistique mixte et un modèle logistique classique *alter ego*, construit selon une spécification identique, à l'exception bien sûr des effets aléatoires qui sont l'apanage du modèle mixte. Nous réalisons cette comparaison dans le point suivant intitulé « La comparaison avec les modèles de contrôle ».

Enfin, il est très difficile, dans un modèle où le caractère expliqué est binaire, de quantifier la part des variations expliquées par l'effet médecin, simplement parce qu'il n'est pas possible d'exprimer correctement la variance totale du caractère d'intérêt³³.

³³ Par contre, dans le cas d'une variable quantitative, on peut calculer la *corrélation intra-groupe*, qui rapporte la variance située au niveau macroscopique à la variance totale et quantifie donc la part des variations causée par les différences entre groupes de niveau supérieur.

Ici, une valeur de 0,6 suffit par une estimation « visuelle » pour affirmer que la variance est non nulle. La variation inter-médecins résiduelle n'est pas « significativement » non nulle - en l'absence de test - mais elle est « visiblement » non nulle. Il y a trois conséquences immédiates :

- cela entérine définitivement l'existence d'une hétérogénéité inter-médecins intangible, ou en tout cas non explicable par ses caractéristiques principales d'exercice (âge, sexe, mode d'exercice, etc.) ;
- compte tenu de la mise en place d'un effet aléatoire, cette hétérogénéité est généralisable au delà de notre échantillon : même faible - comme nous l'avons dit grâce aux indicateurs de concentration - cette variabilité globale entre les différents praticiens existe ;
- cela justifie de nouveau, *a posteriori*, la pertinence d'un tel modèle : en effet si des variables introduites en tant qu'effets aléatoires possédaient une variance nulle, ces aléas deviendraient caduques et seraient alors avantageusement remplacés par de simples effets fixes : le modèle mixte ne serait plus utile.

D'autre part, nous avons testé deux autres effets aléatoires : un effet « diagnostic par médecin » et un effet « risque par médecin » - dans un cadre formel tout à fait comparable par ailleurs à celui du modèle mixte. Il s'agit en l'occurrence d'introduire l'effet diagnostic (la modalité hyperlipidémie mixte par exemple) et l'effet risque en tant qu'effets mixtes. Schématiquement, l'idée est que l'influence d'un diagnostic intervient de deux manières différentes sur la nature de la prescription. D'une part, le diagnostic posé joue sur le médicament prescrit indépendamment du style de pratique du médecin (quand les référentiels sont très directifs par exemple) : c'est la part d'effet fixe. Mais ce diagnostic influe aussi de façon conjointe avec le style prescripteur du médecin (sa propension naturelle à privilégier certaines molécules) : c'est la part d'effet aléatoire. Ainsi, la classe diagnostique intervient, pour une part, dans les effets fixes classiques du modèle et, d'autre part, en tant que source d'aléa croisée avec l'effet médecin. On agit de la même façon pour le risque. En clair ces effets aléatoires illustrent le degré d'hétérogénéité d'un médecin par classe diagnostique ou par nombre de facteurs de risque :

- l'effet « médecin par diagnostic » est en réalité un effet stigmatisant de la prescription des médecins pour la population des patients à hyperlipidémie mixte, la variance de cet effet aléatoire vaut 0,31 ;
- l'effet « médecin par facteurs de risque » oppose les cas où les médecins prescrivent à un patient ayant 2 facteurs de risque ou plus aux autres cas. Ici la variance est de 0,38.

Il y a trois niveaux de lecture concernant ces résultats. Le premier, c'est qu'il existe visiblement une hétérogénéité inter-médecins non explicable pour le sous-échantillon des prescriptions faites à des hyperlipidémiques mixtes et pour celui des prescriptions faites à des patients possédant plus d'un facteur de risque. Le deuxième niveau de lecture montre que la différence des estimateurs (0,38 vs 0,31) est insuffisante pour établir une hiérarchie d'amplitude dans les variations de ces deux effets. Enfin, en confrontant ces deux chiffres à la variance de l'effet médecin global, nous vérifions que s'il existe bien une hétérogénéité de prescription inter-médecins pour des sous-populations de risque et de diagnostic, elle est moins forte dans les deux cas que l'hétérogénéité de pratiques globale³⁴. Ce qui est conforme à la logique.

La comparaison avec les modèles de contrôle

Le modèle logistique cumule une très mauvaise qualité - son R^2 vaut 6 % - avec certaines estimations fantaisistes : en ce qui concerne les variables patients la plupart des résultats sont concordants avec ceux observés pour le modèle mixte ; les estimateurs des coefficients sont quasiment identiques à ceux du modèle mixte de référence (cf. Tableau n° 51 en annexe n° 1). Cela est normal et apporte une preuve supplémentaire sur la signification des variables et les interprétations à en tirer.

³⁴ Puisque 0,31 et 0,38 sont inférieurs à 0,59.

Par contre, les résultats sur les caractéristiques des médecins sont évidemment beaucoup plus sujettes à caution comme nous l'avions prédit dans l'exposé de la démarche. Nous nous en tiendrons donc aux résultats du modèle initial pour les caractéristiques des praticiens.

Enfin, la *deviance*³⁵ du modèle logistique standard s'avère plus forte que celle du modèle mixte correspondant : 150 140 contre 139 935. Les praticiens du modèle mixte s'accordent pour pratiquer alors un test du chi-deux, en utilisant comme statistique de test empirique la différence de *deviance* entre les deux modèles (Goldstein, 1995 ; Allison, 1999). La différence, qui est censée suivre une loi du chi-deux à 3 degrés de liberté, vaut ici 10 025 : elle est donc largement significative. Cette comparaison de *deviance* renforce l'idée d'une variance de l'effet médecin qui soit non nulle.

L'examen rapide de ce *logit* nous conforte un peu plus dans nos idées sur l'intérêt d'un modèle mixte : ce dernier est plus fiable et plus instructif.

La comparaison avec le modèle à effets aléatoires expliquant la probabilité de prescrire des fibrates démontre à nouveau la symétrie des comportements prescripteurs entre la classe des statines et celles des fibrates. La sortie de ce modèle mixte portant sur les fibrates est disponible annexe n° 1s (cf. Tableau n° 50 annexe n° 1). Par exemple, les coefficients pour l'hyperlipidémie mixte (0,11) et pour le facteur de risque âge (0,33) sont rigoureusement les opposés algébriques des coefficients observés dans le modèle mixte pour les statines. Nous l'avons déjà remarqué, et c'est logique puisque plus de 90 % des ordonnances concernent soit une fibrate seule soit une statine seule.

5.2.4. Synthèse

Il existe une hétérogénéité de la prescription de statines inter-médecins pour un même profil médical et individuel du patient. Il existe aussi une hétérogénéité par risque et par diagnostic, même si elles sont de moins grande amplitude.

Le profil médical d'un patient

La catégorie diagnostique dans laquelle se trouve le patient vient en premier lieu : le fait d'être atteint d'hypercholestérolémie augmente les chances de se voir prescrire des statines, toutes choses étant égales par ailleurs. A l'opposé, ce sont les hypertriglycéridémiques qui possèdent le moins de chances d'avoir une ordonnance comportant des statines.

Le facteur de risque « âge » est une caractéristique inhibitrice de la prescription de statines. On considère qu'il y a présence d'un facteur de risque quand l'âge excède 45 ans, c'est pourquoi ce facteur de risque est si répandu dans notre population d'hyperlipidémiques : un patient de moins de 45 ans a plus de chances de recevoir des statines qu'un autre. Ce facteur de risque est puissamment corrélé avec la fonction de risque d'un patient puisqu'il en est l'élément le plus fondamental.

Une fonction de risque élevée est donc aussi modératrice de la prescription de statines à cause de l'effet âge masqué. Néanmoins, il est important de constater que parmi les patients ayant le facteur de risque âge, ceux qui en possèdent au moins un autre (et ainsi ont une fonction de risque supérieure ou égale à 2) sont également moins souvent dotés d'une statine que les autres. Il y a donc un « effet risque » propre (indépendant de l'âge) qui voit les praticiens prescrire plus volontiers des statines à des patients n'ayant pas plus d'un seul facteur de risque qu'aux patients « très à risque ». Cet effet est toutefois moins fort, et moins explicatif de la probabilité de traiter par des statines que l'effet diagnostic ou l'effet âge (en particulier cet effet risque est masqué quand on raisonne sur un bilan de 2 ans).

³⁵ $Deviance = -2 \cdot \log(L_{\max} - L)$. Exprime l'écart entre la vraisemblance d'un modèle testé (L) et celle du modèle « maximal théorique » correspondant à la même variable expliquée (L_{\max}). En l'occurrence, la comparaison de deux *deviance* provenant du modèle mixte et du modèle standard nous sert à évaluer la non nullité de la variance de l'effet aléatoire.

Enfin, l'antécédent coronarien semble lui aussi influencer très positivement sur la prescription de statines. Semble seulement car les effectifs des personnes concernées sont très faibles, et il n'est pas significatif dans les modèles sur les ratios globaux. Néanmoins, le sens de cette relation est en conformité avec les conseils de pratique délivrés par référentiels.

Les caractéristiques non médicales du patient

Elles sont plus complexes à comprendre et moins significatives, mais elles ressortent néanmoins des modèles.

Il existe un effet « sexe du patient » - apparemment même s'il ne transparaît pas toujours dans les modèles agrégés - qui veut que la probabilité de donner des statines à un homme soit plus forte que pour une femme.

La PCS était surtout intégrée comme variable de contrôle, du reste toutes ses modalités ne ressortent pas : pour autant il semble que la probabilité de recevoir des statines soit plus grande lorsque le patient est cadre. L'explication dans la différence de prix des médicaments plus chers ou faut-il y voir un effet culturel ? En effet, les statines sont notablement plus chères que les fibrates, et ceci à conditionnement et dosage équivalent. La différence de prix moyenne est de l'ordre de 145 F par boîte : le prix moyen d'une boîte de statines est de 192 F contre 48 F pour une boîte de fibrates³⁶. Bien que la quasi-totalité des malades bénéficie d'une couverture complémentaire qui gomme cette différence de prix, le simple processus de l'avance de frais (le patient réalise une avance de trésorerie sur l'acquisition du médicament et n'est remboursé que plus tard) peut dissuader les moins aisés des patients d'acquiescer un traitement à base de statines.

Les caractéristiques des médecins

Ces caractéristiques des médecins sont celles qui nous intéressent particulièrement dans la mesure où il n'y a, *a priori*, aucune raison de justifier une variabilité par ces variables.

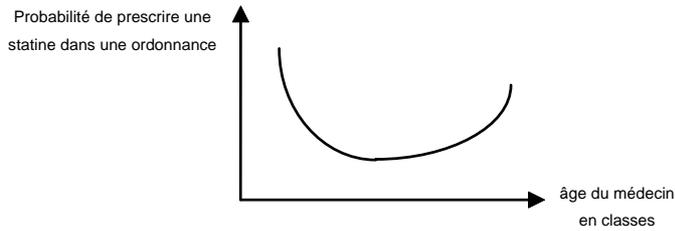
Un effet des grandes régions Insee est mis en évidence. En fait, il s'agit plus exactement d'un poids de la région parisienne et surtout du bassin parisien : les médecins de ces deux grandes régions semblent avoir une propension moindre à la prescription de statines.

Un autre effet, plus faible que celui de la grande région, mais persistant sur toute la palette de modèles est celui de l'exercice en cabinet de groupe qui favorise globalement (modèles agrégés) et ponctuellement (modèles sur les ordonnances) la prescription de statines.

On relève enfin des effets relatifs à l'âge du praticien, effets qui demandent explication : la probabilité d'une prescription de statines est plus forte pour les classes d'âge extrêmes, chez les jeunes médecins (moins de 40 ans) et chez les plus expérimentés (plus de 55 ans) que pour les âges médians (de 41 à 55 ans). L'effet semble plus marqué chez les plus de 55 ans. Si l'on découpe la population en classes d'âge plus fines, cette même forme d'opposition se répercute. Lorsque la classe des médecins d'âge moyen (les 41-55 ans) est scindée en trois sous-classes (les 41-45, les 46-50 et les 51-55 ans) on détecte une autre différence significative dans la probabilité de recourir à des statines. Cette opposition est détectable quand on oppose les médecins de 41 à 45 ans à ceux qui ont entre 51 et 55 ans : les premiers prescrivent significativement plus de statines que les seconds.

³⁶ Chiffres calculés sur la base des prix administrés qui avaient cours en 1999 pour les sept fibrates et les neuf statines présentées dans l'Encadré n° 2 (page 36). Source Sempex 1999.

Ainsi, la courbe de probabilité de prescrire des statines selon l'âge du praticien se rapproche d'une courbe en U légèrement asymétrique³⁷ :



En revanche, le sexe du prescripteur n'intervient plus dans le modèle mixte. En somme, que le prescripteur soit un homme ou une femme est neutre sur la nature de sa prescription, ce qui est plutôt normal et plutôt rassurant dans une perspective d'interprétation, mais qui contredit en partie les tendances dégagées des modèles sur les ratios. Néanmoins le rôle de l'âge du praticien et du sexe du patient considéré - qui tous deux drainent une corrélation avec le sexe du généraliste - sont explicatifs, ce qui peut laisser entrevoir plusieurs explications.

Premièrement, quand on ne travaille pas à âge du médecin et sexe du patient égaux par ailleurs, il y a une significativité acceptable du sexe du praticien. Mais, il ne s'agit que d'effets âge masqués puisqu'en raisonnant toutes choses égales par ailleurs, le sexe du médecin n'est plus du tout explicatif.

Il peut également s'agir d'effets « âge » et « sexe » antagonistes. Le raisonnement pourrait alors être présenté comme ceci :

- l'âge du médecin influe légèrement sur la prescription de statines (Cf. supra) ;
- par ailleurs, dans le modèle agrégé, le ratio R_S était significativement plus grand chez les médecins hommes ;
- néanmoins les femmes sont sur-représentées parmi les moins de 40 ans ;

Cette contradiction apparente peut expliquer qu'aucune opposition homme/femme ne transparaisse significativement dans le mode de prescription du médecin.

³⁷ Cette courbe est stylisée et n'a pas la prétention de donner les amplitudes.

Conclusion

Conclusion

Cette étude de la variabilité des pratiques médicales est centrée sur les hyperlipidémies, pathologies dont la prise en charge est bien codifiée et fait appel, pour son traitement pharmaceutique, à un nombre restreint de molécules. Nos objectifs étaient doubles, d'une part, mesurer l'ampleur de la variation des pratiques des médecins et d'autre part, comprendre les facteurs propres au médecin ou au patient pouvant expliquer cette variabilité et en mesurer leur influence dans la variabilité totale. Un des enjeux important de cette recherche était, de plus, de décomposer les déterminants de la variabilité en facteurs « médicaux » (acceptables) et « non médicaux » ou « subjectifs » (inacceptables). Ces derniers peuvent être liés au médecin (ancienneté de l'exercice, mode d'exercice, école de formation,...), au malade (catégorie socioprofessionnelle,...), au système de soin (niveau de l'offre, mode de rémunération, pression des laboratoires,...).

L'étude est menée à partir d'un échantillon de 43 763 patients hyperlipidémiques suivis en 1999 par 613 médecins généralistes appartenant au panel de généralistes « THALES ». Parmi ces patients 70 % ont une hypercholestérolémie, 27 % une hyperlipidémie mixte, 3 % une hypertriglycéridémie.

Les résultats montrent une prescription presque également répartie entre deux grandes classes thérapeutiques, les fibrates (48 %) et les statines (45 %). La troisième classe d'hypolipémiants majeur, les résines, est beaucoup moins souvent utilisée. Les statines sont davantage prescrites dans les hypercholestérolémies (50 %) et les fibrates dans les hyperlipidémies mixtes (54,6 %) et les hypertriglycéridémies (59 %). Par ailleurs, en dehors d'associations avec des médicaments qui ne sont pas des traitements majeurs de l'hyperlipidémie³⁸, la fréquence des ordonnances comportant deux hypolipémiants majeurs est très faible (1,2 %). Enfin, il faut souligner que le poids des statines dans la prescription des médecins augmente au fil du temps. Environ deux tiers des changements de traitement se font au bénéfice des statines et en particulier des statines de 3^e génération.

Une première réponse à la question de la variabilité des pratiques médicales peut être apportée par l'analyse exploratoire de la conformité des prescriptions aux recommandations. Bien que nos données ne nous permettent pas d'aller très loin dans ce domaine, on peut observer certains faits. Globalement, les fréquences de prescription des diverses classes thérapeutiques vont dans le sens des références médicales. Les hypercholestérolémies peuvent être traitées indifféremment par les statines ou les fibrates, avec toutefois une préférence pour les statines dont les effets sur le cholestérol sont plus puissants que ceux des fibrates. Les hyperlipidémies mixtes peuvent être traitées également par les deux molécules en privilégiant celle qui est la plus efficace sur l'anomalie prédominante. Enfin, les hypertriglycéridémies isolées doivent être traitées par les fibrates, ce que font la majorité des médecins. Cependant, si on s'en tient aux strictes recommandations en vigueur (Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale, 1997 ; Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, 1995 ; Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, 1997 ; Sacks *et al.*, 1996), les statines ne sont pas indiquées dans les hypertriglycéridémies, or 13 % des ordonnances réalisées chez les patients porteurs de cette anomalie sont des ordonnances de statines. De même, les résines ne sont pas indiquées dans les hypertriglycéridémies isolées et leur utilisation doit être prudente en cas d'hyperlipidémie mixte. Or, bien qu'il s'agisse d'un mode de prescription globalement marginal, 2,6 % des ordonnances de résines se font pour hypertriglycéridémie isolée et 21 % pour hyperlipidémie mixte. Dans ce dernier cas, cela semble élevé compte tenu de la consigne de prudence. Une des autres recommandations majeures concerne l'association de deux hypolipémiants, soit au sein de la même classe soit entre statines et fibrates, association largement déconseillée. Cette règle est dans l'ensemble bien respectée. Enfin, la prescription isolée d'hypolipémiants appartenant aux classes des « autres réducteurs du cholestérol ou des triglycéri-

³⁸ Les hypolipémiants majeurs se répartissent en 3 classes : statines, fibrates et résines échangeuses d'ions. Les autres classes sont considérées comme des adjuvants et peuvent être associées.

des » ou aux « antiathéromateux » n'est jamais recommandée comme seul traitement d'une hyperlipidémie avérée. Cependant ils peuvent l'être, mais associés à un régime, information non disponible dans la base de données. De même et pour les mêmes raisons, nous ne savons pas, au travers de nos données, si tous les hyperlipidémiques qui devraient être traités le sont effectivement.

Dans un deuxième temps, nous avons cherché à réaliser une approche plus globale de la variabilité, non pas en référence à une norme, mais en analysant les écarts entre médecins ou les écarts entre patients d'un même médecin, puis en cherchant à les expliquer. Un des faits majeurs que nous avons pu mettre en évidence de façon descriptive est l'existence d'une variabilité intra-médecin (i.e. entre les patients d'un même médecin) supérieure à la variabilité inter-médecins (i.e. entre médecins différents). En d'autres termes, alors que la répartition statine/fibrate est proche d'un médecin à l'autre, il n'en est pas de même d'un patient à l'autre pour un même médecin. Ceci semble démontrer que les médecins adaptent leurs traitements à la spécificité de leurs patients.

La nature des données impliquant par essence un lien entre un niveau médecin et un niveau patient, nous a conduit à utiliser successivement des modèles statistiques agrégés, c'est-à-dire rassemblant toutes les informations au niveau du médecin et des modèles hiérarchiques (ou multi-niveaux), analysant la prescription au niveau de chaque ordonnance, mais tenant compte des caractéristiques du niveau supérieur, le niveau médecin.

L'ensemble de ces analyses a permis de mesurer le poids d'un certain nombre de déterminants de la prescription, tant au niveau du patient qu'au niveau du médecin.

Au niveau du patient tout d'abord, les facteurs médicaux interviennent logiquement dans la prescription. Ainsi en est-il du type d'hyperlipidémie : le fait d'avoir une hypercholestérolémie augmente la probabilité, toutes choses égales par ailleurs, d'avoir une prescription de statines et *a contrario*, les patients atteints d'hypertriglycéridémie isolée sont ceux à qui les statines sont les moins souvent prescrites. Toujours sur le plan médical, le poids des facteurs de risque a une influence contradictoire : les statines sont moins souvent prescrites pour les patients âgés (plus de 45 ans) et également moins souvent prescrites quand les patients présentent un nombre élevé de facteurs de risque coronariens (hypertension artérielle, diabète, ménopause, tabac, antécédents familiaux). En revanche, l'existence d'antécédents coronariens personnels augmente la fréquence de prescription des statines.

Dans les diverses études cliniques menées sur les hypolipémiants, les statines ont démontré une efficacité plus large que les autres molécules, portant à la fois sur la morbidité coronaire et sur la mortalité coronaire et totale, et seule la simvastatine comportait en 1997 dans le libellé de son indication « réduction de la mortalité chez le coronarien avéré ». Par ailleurs, les recommandations privilégient la prescription de molécules ayant démontré une efficacité sur la mortalité, donc implicitement les statines (Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale, 1997). Il semblerait donc naturel que les médecins prescrivent plus de statines, en particulier lorsque les risques coronaires sont élevés. En revanche, on ne relève aucune indication particulière sur la conduite à tenir en présence des autres facteurs de risque. Tout au plus peut on rappeler que l'insuffisance rénale, complication à la fois de l'hypertension artérielle et du diabète, contre-indique la prescription de fibrates, ce qui ne permet pas d'expliquer le sens des observations. Enfin, concernant l'âge, il n'y a pas de consensus sur la nécessité d'instaurer un traitement après 70 ans et, dans le cas où un traitement serait instauré, aucune précision n'est donnée quant au choix de la molécule.

Les caractéristiques non médicales du patient interviennent également - avec une significativité moindre - comme déterminants de la variabilité : la probabilité de donner des statines est plus élevée chez les hommes et elle est également plus élevée chez les patients cadres. Concernant le genre, il est possible que ce ne soit pas le sexe en tant que tel qui soit pris en compte par les médecins, mais le sexe en tant que facteur de risque coronarien, ce qui expliquerait une plus forte prescription de statines. La prescription supérieure de statines chez les cadres ne trouve quant à elle pas d'autre explication que celle du différentiel de prix entre les traitements. Les traitements par les statines sont en moyenne plus onéreux que ceux par fibrates et bien que la plupart des complémentaires santé cou-

vent à 100 % ces médicaments, elles sont peut être plus facilement prescrites à des patients n'ayant pas de problèmes financiers, et pouvant réaliser l'avance des frais.

L'examen de la variabilité intra-médecin permet d'aller plus loin dans l'analyse : en fait, on observe que les écarts de pratique sont relativement faibles lorsqu'il s'agit de patients hypercholestérolémiques et de sexe masculin mais nettement plus élevés pour les patients ayant une hyperlipidémie mixte, ce qui sur le plan médical est parfaitement acceptable.

Outre les facteurs de variation liés aux patients et qui sont souvent explicables par des différences d'état de santé conduisant à moduler les indications de traitement, les analyses font apparaître des écarts de prescription liés à l'identité même du médecin. Le modèle mixte exhibe, en effet, des variations de pratiques significatives entre médecins. Cette hétérogénéité de prescription de statines s'explique en partie par certaines caractéristiques du médecin, l'âge, la région et le mode d'exercice. En premier lieu, nous observons un effet de la région : les médecins de la région parisienne et du bassin parisien prescrivent moins de statines que leurs confrères des autres régions. Aucune hypothèse ne nous paraît satisfaisante pour justifier ce résultat qui va à l'encontre de l'intuition.

Un deuxième effet est celui de l'exercice en groupe, qui semble à l'inverse favoriser la prescription de statines. Enfin, l'influence de l'âge du médecin montre une prescription plus importante de statines aux âges extrêmes (moins de 40 ans et plus de 55 ans). En l'absence de possibilité de contrôle de l'adhésion des médecins à la norme, il est difficile de conclure sur ces effets. En revanche, on peut penser que la formation, les modalités de diffusion de l'information, la pression de visite médicale sont différentes suivant la région ou le mode d'exercice et que ces facteurs sont déterminants dans la prise de décision, mais nous n'avons pas pu le mettre en évidence via les données issues du questionnaire complémentaire.

Au total, cette étude a montré que la variabilité de la pratique des médecins était, dans le cas précis de l'hyperlipidémie, explicable en grande partie par des facteurs médicaux et en particulier par le type d'hyperlipidémie. Malgré tout, il persiste une part de variabilité liée à des facteurs non médicaux, comme la région, l'âge du médecin ou l'exercice en groupe, plus difficilement explicable et traduisant probablement les effets de facteurs que nous n'avons pas pu explorer ici, faute des données nécessaires. Malgré ces limites, cette étude est une des premières en France abordant la variabilité en pratique ambulatoire et étendant sa problématique au delà du contrôle du respect de la norme de traitement. Enfin, les méthodes d'analyse multi-niveaux, encore rarement employées dans ce domaine, y apportent une meilleure qualité aux modèles statistiques et une meilleure fiabilité des résultats ce qui constitue un enrichissement non négligeable.

Annexes

Annexe 1

Tableaux et graphiques

Annexe 1 : Tableaux et graphiques

Tableau n° 17
Répartition des généralistes selon l'âge

Classes d'âge	Thales 99		Snir 98	
	Effectifs	%	Effectifs	%
< 35 ans	34	5,5 %	3 519	6,5 %
35-44 ans	259	42,3 %	22 305	41,3 %
45-54 ans	289	47,1 %	23 024	42,7 %
55 ans et +	30	4,9 %	5 036	9,3 %
Inconnu	1	0,2 %	89	0,2 %
Ensemble	613	100%	53 973	100%

Source : Panel Médecins généralistes THALES 1999, SNIR CNAMTS 1998
Exploitation : CREDES

Tableau n° 18
Proportion de femmes parmi les généralistes selon l'âge

Classes d'âge	Thales 99	Snir 98
< 35 ans	44,1 %	42,9 %
35-44 ans	26,6 %	28,8 %
45-54 ans	13,1 %	14,0 %
55 ans et +	10,0 %	8,4 %
Ensemble	20,4 %	21,5 %

Source : Panel Médecins généralistes THALES 1999, SNIR CNAMTS 1998
Exploitation : CREDES

Tableau n° 19
Répartition des généralistes selon 8 grandes régions Insee (ZEAT)

Grandes régions INSEE	Thales 99		Snir 98	
	Effectifs	%	Effectifs	%
Bassin Parisien	115	18,4 %	8 822	16,3 %
Région Parisienne	113	18,1 %	8 419	15,6 %
Méditerranée	99	15,9 %	8 324	15,4 %
Ouest	87	13,9 %	6 895	12,8 %
Sud-Ouest	64	10,3 %	6 595	12,2 %
Centre-Est	59	9,5 %	6 320	11,7 %
Est	38	6,1 %	4 762	8,8 %
Nord	38	6,1 %	3 836	7,1 %
Total	613		53 973	

Source : Panel Médecins généralistes THALES 1999, SNIR CNAMTS 1998
Exploitation : CREDES

Tableau n° 20
Répartition des généralistes selon le mode d'exercice

	Thales 99		TVF 99	
	Effectifs	%		%
Cabinet de groupe	343	56,0%		49,7 %
Cabinet personnel	266	43,4%		50,3 %
Inconnu	4	0,7 %		
Ensemble	613	100%		100%

Source : Panel Médecins généralistes THALES 1999, TVF
Exploitation CREDES

Tableau n° 21
Répartition des généralistes selon le mode d'activité

	Thales 99		Snir 98	
	Effectifs	%	Effectifs	%
Libéraux à temps plein	572	93,3%	48 875	90,6 %
Libéraux à temps partiel	41	6,7%	5 070	9,4 %
Hospitalier à temps plein*	0	0,0 %	28	0,1 %
Ensemble	613	100%	53 973	100 %

* ayant un secteur privé

Source : Panel Médecins généralistes THALES 1999, SNIR CNAMTS 1998
Exploitation : CREDES

Tableau n° 22
Répartition des généralistes selon le secteur conventionnel

Secteur	Thales 99		Snir 98	
	Effectifs	%	Effectifs	%
Secteur 1	535	85,7 %	47 868	88,7 %
Secteur 2	78	12,5 %	5 794	10,7 %
Non conventionné	0	0,0 %	311	0,6 %
Ensemble	613		53 973	

Source : Panel Médecins généralistes THALES 1999, SNIR CNAMTS 1998
Exploitation : CREDES

Tableau n° 23
Participation à un réseau ville hôpital

	Effectifs	%
Oui	55	15,1%
Non	309	84,9%
Ensemble	364	100%

Source : Enquête hyperlipidémie THALES 2000
Exploitation CREDES

Tableau n° 24
Participation régulière à des staffs hospitaliers

	Effectifs	%
Oui	48	13,2%
Non	316	86,8%
Ensemble	364	100%

Source : Enquête hyperlipidémie THALES 2000
Exploitation CREDES

Tableau n° 25
Nombre de visiteurs médicaux dans le courant du dernier mois

	Effectifs	%
refus de les recevoir	10	2,7%
aucun	3	0,8%
1 à 9	54	14,8%
10 à 19	120	33,0%
20 à 29	90	24,7%
plus de 30	87	23,9%
Ensemble	364	100%

Source : Enquête hyperlipidémie THALES 2000
Exploitation CREDES

Tableau n° 26
Nombre de participations à des congrès au cours des 12 derniers mois

	Effectifs	%
0	199	54,7%
1	73	20,1%
2	54	14,8%
3 et plus	38	10,4%
Ensemble	364	100%

Source : Enquête hyperlipidémie THALES 2000
Exploitation CREDES

Tableau n° 27
Nombre de participations à des symposiums, journées, soirées organisés par les laboratoires pharmaceutiques au cours des 12 derniers mois

	Effectifs	%
0	95	26,1%
1 à 5	122	33,5%
6 à 10	90	24,7%
11 et plus	57	15,7%
Ensemble	364	100%

Source : Enquête hyperlipidémie THALES 2000
Exploitation CREDES

Tableau n° 28
**Participation a au moins une manifestation (congrès, colloque, etc.)
au cours des 12 derniers mois**

	Effectifs	%
Oui	341	93,7%
Non	23	6,3%
Ensemble	364	100%

Source : Enquête hyperlipidémie THALES 2000
Exploitation CREDES

Tableau n° 29
**Une de ces participations a-t-elle concerné
la prise en charge des hyperlipidémies en 1999 ?**

	Effectifs	%
Oui	150	41,2%
Non	214	58,8%
Ensemble	364	100%

Source : Enquête hyperlipidémie THALES 2000
Exploitation CREDES

Tableau n° 30
Participez-vous à des études de recherche clinique ?

	Effectifs	%
Oui	209	57,4%
Non	155	42,6%
Ensemble	364	100%

Source : Enquête hyperlipidémie THALES 2000
Exploitation CREDES

Tableau n° 31
**Une de ces études cliniques a-t-elle concerné
les hyperlipidémies en 1999 ?**

	Effectifs	%
Oui	121	33,2%
Non	243	66,8%
Ensemble	364	100%

Source : Enquête hyperlipidémie THALES 2000
Exploitation CREDES

Tableau n° 32
Utilisez-vous un CD-ROM sur les hyperlipidémies ?

	Effectifs	%
Oui	91	25,0%
Non	273	75,0%
Ensemble	364	100%

Source : Enquête hyperlipidémie THALES 2000
Exploitation CREDES

Tableau n° 33
Profil de la non réponse médecin

	Répondant	Non Répondant	Statistique du Khi-deux	Tau-b Kendall	Test de Fischer	Risques Relatifs Maentel-Hetzel	Répartition totale
Age			13,14**	-0,12**	—	—	
- de 40 ans	52,15%	47,85%			—	—	30,30%
	26,65%	36,03%			—	—	
41-45 ans	58,52%	41,48%			—	—	22,00%
	21,70%	22,67%			—	—	
46-50 ans	60,71%	39,29%			—	—	32,00%
	32,69%	31,17%			—	—	
51-55 ans	76,81%	23,19%			—	—	11,50%
	14,56%	6,48%			—	—	
56 ans et +	64,00%	36,00%			—	—	4,20%
	4,40%	3,65%			—	—	
Sexe			9,99**	0,13**	lien positif ***	OR = 1,88 [1,27 - 2,8] RR = 1,33 [1,09 - 1,62] RR = 0,71 [0,58 - 0,86]	
Homme	62,76%	37,24%					79,60%
	83,79%	73,28%					
Femme	47,20%	52,80%					20,40%
	16,21%	26,72%					
Mode d'exercice			30,99***	-0,23**	lien négatif ***	OR = 0,38 [0,27 - 0,54] RR = 0,69 [0,61 - 0,78] RR = 1,8 [1,44 - 2,24]	
Groupe	49,71%	50,29%					56,10%
	47,09%	69,92%					
Seul	72,08%	27,92%					43,90%
	52,91%	30,08%					
Type d'activité			2,15 n.s	0,06**	non significatif	n.s	
Tps complet	60,42%	39,58%				n.s	93,20%
	94,52%	91,50%				n.s	
Tps partiel	48,78%	51,22%				n.s	6,80%
	5,48%	8,50%				n.s	
Secteur conventionnel			4,38*	0,08**	lien positif **	n.s	
Secteur 1	61,16%	38,84%				n.s	87,20%
	89,56%	83,81%				n.s	
Secteur 2	48,72%	51,28%				n.s	12,80%
	10,44%	16,19%				n.s	
8 grandes régions Insee			33,18***	0,02*	—	—	
Region Parisienne	68,14%	31,86%			—	—	18,43%
	21,10%	14,57%			—	—	
Bassin Parisien	52,17%	47,83%			—	—	18,76%
	14,44%	22,27%			—	—	
Nord	76,32%	23,68%			—	—	6,20%
	7,95%	3,64%			—	—	
Est	73,68%	26,32%			—	—	6,20%
	7,67%	4,05%			—	—	
Ouest	37,21%	62,79%			—	—	14,19%
	8,77%	21,86%			—	—	
Sud-Ouest	60,94%	39,06%			—	—	10,44%
	10,68%	10,12%			—	—	
Centre-Est	61,02%	38,98%			—	—	9,62%
	9,86%	9,31%			—	—	
Méditerranée	64,29%	35,71%			—	—	15,59%
	17,26%	14,17%			—	—	

* : significatif à 10%
** : significatif à 5%
*** : significatif à 1%
n.s. : non significatif à 10%

Source : Enquête hyperlipidémie THALES 2000
Exploitation CREDES

Tableau n° 34
Répartition des patients selon l'âge et le sexe

Classes d'âge	Thales 99				
	Hommes		Femmes		Total
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs
0-2 ans	4 037	1,3%	3 648	1,0%	7 685
3-15 ans	62 659	19,9%	58 998	15,7%	121 657
16-39 ans	110 064	34,9%	141 432	37,7%	251 496
40-64 ans	95 588	30,3%	112 144	29,9%	207 732
65-79 ans	34 419	10,9%	44 478	11,9%	78 897
80 ans et +	7 864	2,5%	13 562	3,6%	21 426
Inconnu	658	0,2%	630	0,2%	1 288
Total	315 289	100%	374 892	100%	690 181

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES / THALES

Tableau n° 35
Répartition des patients hyperlipidémiques selon l'âge et le sexe

Classes d'âge	Sexe du patient hyperlipidémique						Total	
	Hommes		Femmes		Inconnu			
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
< 55 ans	7 477	17,1%	4 073	9,3%	0	0,0%	11 550	26,4%
55-64 ans	5 744	13,1%	5 521	12,6%	0	0,0%	11 265	25,7%
65-74 ans	5 668	13,0%	8 384	19,2%	0	0,0%	14 052	32,1%
75 ans et +	2 303	5,3%	4 453	10,2%	0	0,0%	6 756	15,4%
Inconnu	12	0,0%	11	0,0%	117	0,3%	117	0,3%
Total	21 204	48,6%	22 442	51,4%	117	0,2%	43 763	100%

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES / THALES

Tableau n° 36
Répartition de l'ensemble des patients et des hyperlipidémiques selon 8 grandes régions Insee

	Hyperlipidémiques		Ensemble	
	Effectifs	%	Effectifs	%
Région Parisienne	8913	18,8 %	183 490	26,4 %
Bassin Parisien	6946	14,6 %	123 521	17,8 %
Méditerranée	5437	11,4 %	96 893	13,9 %
Ouest	5349	11,3 %	96 711	13,9 %
Centre-Est	3714	7,8 %	73 011	10,5 %
Sud-Ouest	3367	7,1 %	50 392	7,2 %
Est	1766	3,7 %	36 646	5,3 %
Nord	1235	2,6 %	34 332	4,9 %
Inconnu	7036	14,8 %	246	0,0 %
Total	43 763		695 242	

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES / THALES

Tableau n° 37
Répartition de l'ensemble des patients et des hyperlipidémiques selon les PCS

	Hyperlipidémiques		Ensemble	
	Effectifs	%	Effectifs	%
Agr. expl.	388	0,9%	2 768	0,4%
Artisan et com.	1 068	2,4%	9 701	1,4%
Cadre et prof. int.	1 838	4,2%	23 404	3,4%
Prof. intermédiaire	1 847	4,2%	32 282	4,6%
Employés	3 745	8,6%	71 785	10,3%
Ouvrier	1 339	3,1%	20 779	3,0%
Retraités	15 600	35,6%	62 213	8,9%
Inactifs	4 274	9,8%	198 395	28,5%
Inconnu	13 664	31,2%	273 915	39,4%
Total	43 763	100%	695 242	100%

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES / THALES

Tableau n° 38
Répartitions des hyperlipidémiques selon leur type d'hyperlipidémie

	Hyperlipidémie	
	Effectifs	%
Hypercholestérolémie	30 811	70,4%
Hyperlipidémie mixte	11 667	26,7%
Hypertriglycéridémie	1 285	2,9%
Ensemble	43 763	100%

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

Tableau n° 39
Répartition des motifs de recours selon les grands domaines pathologiques, année 1999

Chapitres THALES	Hyperlipidémiques 99			Ensemble des patients 99*		
	Nb. de diagnostics	Répartition	Nb. de diagnostics / 100 séances	Nb. de diagnostics	Répartition	Nb. de diagnostics / 100 séances
Divers (arrêt de travail, vaccination...)	88827	13,86%	34,24	780714	18,14%	33,69
Cardio vasculaire	180298	28,14%	69,51	604560	14,05%	26,09
Dermatologie	11430	1,78%	4,41	115444	2,68%	4,98
Endocrinologie (thyroïde, surrénale)	9858	1,54%	3,80	49703	1,15%	2,14
Digestif	51055	7,97%	19,68	305143	7,09%	13,17
Gynécologie obstétrique	15469	2,41%	5,96	140818	3,27%	6,08
Hématologie	1668	0,26%	0,64	13708	0,32%	0,59
Maladie infectieuses	2381	0,37%	0,92	37481	0,87%	1,62
Endocrinologie (obésité, maigreur, diabète)	37105	5,79%	14,30	290658	6,75%	12,54
Neurologie	43541	6,80%	16,79	220292	5,12%	9,51
ORL, ophtalmologie, stomatologie	35221	5,50%	13,58	526719	12,24%	22,73
Maladie du poumon	18377	2,87%	7,08	195617	4,54%	8,44
Troubles mentaux	40730	6,36%	15,70	257095	5,97%	11,09
Rhumatologie	60805	9,49%	23,44	319656	7,43%	13,79
Traumatologie	9174	1,43%	3,54	109079	2,53%	4,71
Urologie, néphrologie	14726	2,30%	5,68	76799	1,78%	3,31
Symptômes	2862	0,45%	1,10	27253	0,63%	1,18
Pathologies non renseignées	17190	2,68%	6,63	233399	5,42%	10,07
Ensemble des motifs de recours	640 717	100%	247,01	4 304 138	100%	185,72

* yc. les hyperlipidémiques

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES / THALES

Tableau n° 40
Fréquence de motifs de recours selon les sous-chapitres

Sous chapitres THALES	Hyperlipidémiques 99					Ensemble des patients 99*				
	Nb. de diagnostics	% de diagnostics	Nb. diagnostics / 100 séances	Nb. de malades	% de malades	Nb. de diagnostics	% de diagnostics	Nb. diagnostics / 100 séances	Nb. de malades	% de malades
1 - Accident Ischémique Transitoire (AIT)	2 188	0,36%	0,84	545	1,2 %	1 571	0,08 %	0,07	1 552	0,2 %
2 - AVC	2 050	0,34%	0,79	465	1,1 %	1 665	0,08 %	0,07	1 630	0,2 %
3 - Acné	153	0,03%	0,06	93	0,2 %	5 332	0,26 %	0,23	5 224	0,8 %
4 - Allergie voies resp sup	2 731	0,45%	1,05	1 234	2,8 %	16 687	0,83 %	0,72	16 519	2,4 %
5 - Alopecie	423	0,07%	0,16	246	0,6 %	2 463	0,12 %	0,11	2 428	0,3 %
6 - Alzheimer	187	0,03%	0,07	43	0,1 %	520	0,03 %	0,02	501	0,1 %
7 - Angor/insuff coronaire	15 278	2,51%	5,89	3 070	7,0 %	9 089	0,45 %	0,39	8 503	1,2 %
8 - Anxiété-Dépression-angoisse	35 777	5,89%	13,79	8 971	20,5 %	76 410	3,79 %	3,30	67 691	9,7 %
9 - Anémie	863	0,14%	0,33	369	0,8 %	4 045	0,20 %	0,17	3 883	0,6 %
10 - Arthrose autres	24 603	4,05%	9,48	7 767	17,7 %	33 010	1,64 %	1,42	30 648	4,4 %
11 - Artérite M. Inf	7 745	1,27%	2,99	1 625	3,7 %	5 470	0,27 %	0,24	4 959	0,7 %
12 - Asthme	3 999	0,66%	1,54	1 055	2,4 %	14 688	0,73 %	0,63	14 109	2,0 %
13 - Autres affections de l'épaule	1 905	0,31%	0,73	1 032	2,4 %	6 047	0,30 %	0,26	5 912	0,9 %
14 - Autres affections du genou	395	0,06%	0,15	235	0,5 %	3 167	0,16 %	0,14	3 059	0,4 %
15 - Bronchiolite	5 167	0,85%	1,99	3 822	8,7 %	55 647	2,76 %	2,40	55 237	7,9 %
16 - Bronchite chronique	2 701	0,44%	1,04	829	1,9 %	6 988	0,35 %	0,30	6 519	0,9 %
17 - Canal carpien	407	0,07%	0,16	237	0,5 %	1 769	0,09 %	0,08	1 758	0,3 %
18 - Cataracte	822	0,14%	0,32	261	0,6 %	817	0,04 %	0,04	814	0,1 %
19 - Convulsion	25	0,00%	0,01	6	0,0 %	72	0,00 %	0,00	72	0,0 %
20 - Diabète	24 641	4,05%	9,50	4 995	11,4 %	19 469	0,97 %	0,84	17 472	2,5 %
21 - Douleurs musculaires	2 826	0,47%	1,09	1 694	3,9 %	17 708	0,88 %	0,76	17 292	2,5 %
22 - Eczéma	1 499	0,25%	0,58	1 000	2,3 %	10 273	0,51 %	0,44	9 967	1,4 %
23 - Embolie pulmonaire	768	0,13%	0,30	177	0,4 %	617	0,03 %	0,03	607	0,1 %
24 - Emphysème	281	0,05%	0,11	75	0,2 %	512	0,03 %	0,02	501	0,1 %
25 - Entorse des membres	718	0,12%	0,28	481	1,1 %	10 094	0,50 %	0,44	9 835	1,4 %
26 - Epilepsie	1 297	0,21%	0,50	317	0,7 %	3 391	0,17 %	0,15	3 264	0,5 %
27 - Fièvre	170	0,03%	0,07	135	0,3 %	3 230	0,16 %	0,14	3 206	0,5 %
28 - Fracture des membres	988	0,16%	0,38	495	1,1 %	3 944	0,20 %	0,17	3 787	0,5 %
29 - Fracture tête-face	31	0,01%	0,01	10	0,0 %	149	0,01 %	0,01	146	0,0 %
30 - Gastrite	5 026	0,83%	1,94	1 853	4,2 %	12 566	0,62 %	0,54	12 462	1,8 %
31 - Glomérulonéphrite	71	0,01%	0,03	16	0,0 %	87	0,00 %	0,00	85	0,0 %
32 - HTA	95 567	15,73%	36,84	19 952	45,6 %	79 666	3,95 %	3,44	73 394	10,6 %
33 - Hyperlipidémies				43 763	100,0 %	47 235	2,34 %	2,04	46 197	6,6 %
34 - Hyperthyroïdie	475	0,08%	0,18	131	0,3 %	844	0,04 %	0,04	837	0,1 %
35 - Hyperuricémie	10 595	1,74%	4,08	2 658	6,1 %	6 027	0,30 %	0,26	6 002	0,9 %
36 - Hypothyroïdie	5 157	0,85%	1,99	1 239	2,8 %	6 110	0,30 %	0,26	5 954	0,9 %
37 - Hémiplégié	318	0,05%	0,12	78	0,2 %	327	0,02 %	0,01	327	0,0 %
38 - IDM	7 767	1,28%	2,99	1 508	3,4 %	4 162	0,21 %	0,18	3 836	0,6 %
67 - Infections ORL aiguës	17 346	2,85%	6,69	11 739	26,8 %	307 525	15,25 %	13,26	242 450	34,9 %
39 - Insuffisance Cardiaque	2 057	0,34%	0,79	434	1,0 %	2 480	0,12 %	0,11	2 405	0,3 %
40 - Insuffisance Veineuse	24 565	4,04%	9,47	6 824	15,6 %	30 178	1,50 %	1,30	29 846	4,3 %
41 - Insuffisance rénale chronique	348	0,06%	0,13	93	0,2 %	339	0,02 %	0,01	333	0,0 %
42 - Lithiase urinaire	253	0,04%	0,10	120	0,3 %	2 097	0,10 %	0,09	2 059	0,3 %
43 - Lombalgie-arthrose rachis	15 502	2,55%	5,98	6 747	15,4 %	61 482	3,05 %	2,65	54 637	7,9 %
44 - Luxation des membres	57	0,01%	0,02	42	0,1 %	530	0,03 %	0,02	525	0,1 %
45 - Malaise	304	0,05%	0,12	235	0,5 %	2 279	0,11 %	0,10	2 269	0,3 %
46 - Migraine, céphalée	5 330	0,88%	2,05	1 917	4,4 %	23 034	1,14 %	0,99	22 088	3,2 %
48 - Mycoses	2 446	0,40%	0,94	1 807	4,1 %	23 053	1,14 %	0,99	22 044	3,2 %
49 - Méningite	4	0,00%	0,00	4	0,0 %	52	0,00 %	0,00	52	0,0 %
50 - Oedème Aigü du Poumon (OAP)	95	0,02%	0,04	24	0,1 %	84	0,00 %	0,00	84	0,0 %
51 - Obésité	1 763	0,29%	0,68	682	1,6 %	5 815	0,29 %	0,25	5 573	0,8 %
52 - Parkinson	826	0,14%	0,32	166	0,4 %	1 029	0,05 %	0,04	1 003	0,1 %
53 - Pilule	801	0,13%	0,31	343	0,8 %	24 647	1,22 %	1,06	22 714	3,3 %
54 - Prévention/Bilan	35 795	5,89%	13,80	13 011	29,7 %	167 326	8,30 %	7,22	135 491	19,5 %
55 - Psoriasis	1 143	0,19%	0,44	501	1,1 %	3 149	0,16 %	0,14	3 030	0,4 %
56 - Résultats d'examens	3 249	0,53%	1,25	2 379	5,4 %	7 700	0,38 %	0,33	7 700	1,1 %
57 - Sclérose en plaque	100	0,02%	0,04	19	0,0 %	280	0,01 %	0,01	278	0,0 %
58 - Tendinite	2 212	0,36%	0,85	1 537	3,5 %	14 724	0,73 %	0,63	14 153	2,0 %
59 - Toxicomanie	39	0,01%	0,02	6	0,0 %	1 901	0,09 %	0,08	1 746	0,3 %
60 - Tr fonc digestifs coliques	16 400	2,70%	6,32	5 224	11,9 %	39 295	1,95 %	1,69	37 472	5,4 %
61 - Troubles du rythme cardiaque	11 486	1,89%	4,43	2 557	5,8 %	12 252	0,61 %	0,53	11 440	1,6 %
62 - Troubles du sommeil	18 137	2,98%	6,99	4 677	10,7 %	23 573	1,17 %	1,02	23 331	3,4 %
63 - Tuberculose	98	0,02%	0,04	40	0,1 %	273	0,01 %	0,01	263	0,0 %
64 - Ulcère	1 985	0,33%	0,77	641	1,5 %	3 671	0,18 %	0,16	3 585	0,5 %
65 - Vertige	7 096	1,17%	2,74	2 443	5,6 %	11 215	0,56 %	0,48	10 945	1,6 %
66 - Zona	458	0,08%	0,18	268	0,6 %	1 695	0,08 %	0,07	1 673	0,2 %
XXX - Autres pathologies	205 208	33,77%	79,11	80 849	184,7 %	772 711	38,32 %	33,32	---	---
XXXX - Ensemble des motifs de recours	640 717	105,43%	247,01	---	---	2 016 257	100,00 %	86,95	---	---

* y compris les hyperlipidémiques

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

Tableau n° 41
Fréquence de motifs de recours selon les sous-chapitres et le type d'hyperlipidémie

Sous chapitres THALES	Hyperlipidémiques 99							
	Ensemble		Hypercholestérolémiques		Hyperlipidémiques mixtes		Hypertryglicéridémiques	
	Nb. de diagnostics	% de diagnostics	Nb. de diagnostics	% de diagnostics	Nb. de diagnostics	% de diagnostics	Nb. de diagnostics	% de diagnostics
1 - Accident Ischémique Transitoire (AIT)	2 188	0,34%	1 486	0,33%	678	0,38%	24	0,13%
2 - AVC	2 050	0,32%	1 467	0,33%	541	0,31%	42	0,23%
3 - Acné	153	0,02%	118	0,03%	29	0,02%	6	0,03%
4 - Allergie voies resp sup	2 731	0,43%	1 974	0,44%	690	0,39%	67	0,37%
5 - Alopecie	423	0,07%	311	0,07%	98	0,06%	14	0,08%
6 - Alzheimer	187	0,03%	104	0,02%	71	0,04%	12	0,07%
7 - Angor/insuff coronaire	15 278	2,38%	10 831	2,43%	4 194	2,37%	253	1,41%
8 - Anxiété-Dépression-angoisse	35 777	5,58%	25 387	5,69%	9 532	5,40%	858	4,78%
9 - Anémie	863	0,13%	591	0,13%	214	0,12%	58	0,32%
10 - Arthrose autres	24 603	3,84%	16 980	3,81%	7 015	3,97%	608	3,39%
11 - Artérite M. Inf	7 745	1,21%	5 259	1,18%	2 281	1,29%	205	1,14%
12 - Asthme	3 999	0,62%	2 884	0,65%	1 019	0,58%	96	0,53%
13 - Autres affections de l'épaule	1 905	0,30%	1 390	0,31%	483	0,27%	32	0,18%
14 - Autres affections du genou	395	0,06%	276	0,06%	107	0,06%	12	0,07%
15 - Bronchiolite	5 167	0,81%	3 488	0,78%	1 478	0,84%	201	1,12%
16 - Bronchite chronique	2 701	0,42%	1 811	0,41%	827	0,47%	63	0,35%
17 - Canal carpien	407	0,06%	295	0,07%	91	0,05%	21	0,12%
18 - Cataracte	822	0,13%	602	0,13%	200	0,11%	20	0,11%
19 - Convulsion	25	0,00%	14	0,00%	11	0,01%	0	0,00%
20 - Diabète	24 641	3,85%	13 581	3,04%	9 788	5,54%	1 272	7,08%
21 - Douleurs musculaires	2 826	0,44%	1 975	0,44%	764	0,43%	87	0,48%
22 - Eczéma	1 499	0,23%	983	0,22%	458	0,26%	58	0,32%
23 - Embolie pulmonaire	768	0,12%	537	0,12%	227	0,13%	4	0,02%
24 - Emphysème	281	0,04%	196	0,04%	79	0,04%	6	0,03%
25 - Entorse des membres	718	0,11%	471	0,11%	227	0,13%	20	0,11%
26 - Epilepsie	1 297	0,20%	966	0,22%	305	0,17%	26	0,14%
27 - Fièvre	170	0,03%	132	0,03%	35	0,02%	3	0,02%
28 - Fracture des membres	988	0,15%	637	0,14%	339	0,19%	12	0,07%
29 - Fracture tête-face	31	0,00%	18	0,00%	13	0,01%	0	0,00%
30 - Gastrite	5 026	0,78%	3 454	0,77%	1 321	0,75%	251	1,40%
31 - Glomérulonéphrite	71	0,01%	65	0,01%	6	0,00%	0	0,00%
32 - HTA	95 567	14,92%	64 709	14,51%	28 348	16,05%	2 510	13,98%
33 - Hyperlipidémies		0,00%		0,00%		0,00%		0,00%
34 - Hyperthyroïdie	475	0,07%	361	0,08%	108	0,06%	6	0,03%
35 - Hyperuricémie	10 595	1,65%	6 351	1,42%	3 732	2,11%	512	2,85%
36 - Hypothyroïdie	5 157	0,80%	3 656	0,82%	1 418	0,80%	83	0,46%
37 - Hémiplegie	318	0,05%	191	0,04%	124	0,07%	3	0,02%
38 - IDM	7 767	1,21%	5 175	1,16%	2 410	1,36%	182	1,01%
67 - Infections ORL aigues	17 346	2,71%	12 265	2,75%	4 497	2,55%	584	3,25%
39 - Insuffisance Cardiaque	2 057	0,32%	1 436	0,32%	584	0,33%	37	0,21%
40 - Insuffisance Veineuse	24 565	3,83%	17 698	3,97%	6 310	3,57%	557	3,10%
41 - Insuffisance rénale chronique	348	0,05%	233	0,05%	113	0,06%	2	0,01%
42 - Lithiase urinaire	253	0,04%	172	0,04%	74	0,04%	7	0,04%
43 - Lombalgie-arthrose rachis	15 502	2,42%	10 690	2,40%	4 289	2,43%	523	2,91%
44 - Luxation des membres	57	0,01%	41	0,01%	12	0,01%	4	0,02%
45 - Malaise	304	0,05%	219	0,05%	59	0,03%	26	0,14%
46 - Migraine, céphalée	5 330	0,83%	3 772	0,85%	1 286	0,73%	272	1,51%
48 - Mycoses	2 446	0,38%	1 678	0,38%	695	0,39%	73	0,41%
49 - Méningite	4	0,00%	2	0,00%	2	0,00%	0	0,00%
50 - Oedème Aigu du Poumon (OAP)	95	0,01%	45	0,01%	50	0,03%	0	0,00%
51 - Obésité	1 763	0,28%	1 172	0,26%	514	0,29%	77	0,43%
52 - Parkinson	826	0,13%	688	0,15%	108	0,06%	30	0,17%
53 - Pilule	801	0,13%	597	0,13%	163	0,09%	41	0,23%
54 - Prévention/Bilan	35 795	5,59%	26 849	6,02%	8 032	4,55%	914	5,09%
55 - Psoriasis	1 143	0,18%	742	0,17%	353	0,20%	48	0,27%
56 - Résultats d'exams	3 249	0,51%	2 447	0,55%	668	0,38%	134	0,75%
57 - Sclérose en plaque	100	0,02%	83	0,02%	17	0,01%	0	0,00%
58 - Tendinite	2 212	0,35%	1 592	0,36%	540	0,31%	80	0,45%
59 - Toxicomanie	39	0,01%	16	0,00%	23	0,01%	0	0,00%
60 - Tr fonc digestifs coliques	16 400	2,56%	11 918	2,67%	4 090	2,32%	392	2,18%
61 - Troubles du rythme cardiaque	11 486	1,79%	8 091	1,81%	3 155	1,79%	240	1,34%
62 - Troubles du sommeil	18 137	2,83%	12 850	2,88%	4 824	2,73%	463	2,58%
63 - Tuberculose	98	0,02%	78	0,02%	20	0,01%	0	0,00%
64 - Ulcère	1 985	0,31%	1 319	0,30%	605	0,34%	61	0,34%
65 - Vertige	7 096	1,11%	5 205	1,17%	1 743	0,99%	148	0,82%
66 - Zona	458	0,07%	331	0,07%	116	0,07%	11	0,06%
Autres pathologies	205 208	32,03%	145 156	32,54%	54 444	30,82%	5 608	31,23%
Ensemble des motifs de recours	640 717	100%	446 111	100%	176 647	100%	17 959	100%

* y compris les hyperlipidémiques

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

Tableau n° 42
Fréquence des différents facteurs de risque selon le type d'hyperlipidémie

	Ensemble	Hypercholestérolémique	Hyperlipidémique mixte	Hypertriglycéridémique
Age	83,38%	83,30%	84,98%	70,80%
HTA	46,51%	45,03%	51,03%	41,08%
Diabète	12,26%	9,81%	17,93%	19,64%
Menopause	0,80%	0,90%	0,63%	0,39%
Tabagisme	7,73%	6,82%	9,51%	13,33%
Antécédent familial coronarien	2,15%	2,26%	1,86%	1,95%

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

Tableau n° 43
Nombre de facteurs de risque présents chez les individus selon le type d'hyperlipidémie

Nb de Facteurs de Risque	Ensemble	Hypercholestérolémique	Hyperlipidémique mixte	Hypertriglycéridémique
0	11,45%	11,99%	8,94%	20,28%
1	39,90%	41,42%	36,18%	37,73%
2	38,53%	38,22%	40,56%	28,88%
3	9,49%	7,89%	13,35%	11,99%
4	0,62%	0,47%	0,93%	1,13%
5	0,02%	0,01%	0,03%	0,00%
Nb moyen de Facteurs de Risque	1,47	1,47	1,65	1,46

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

Tableau n° 44
Combinaisons

Combinaison	Effectifs	Pourcentage
1 Statine + 0 Fibrate + 0 Resine + 1 AntiAth + 0 Autre	3456	32,34 %
0 Statine + 1 Fibrate + 0 Resine + 1 AntiAth + 0 Autre	2215	20,73 %
1 Statine + 0 Fibrate + 0 Resine + 0 AntiAth + 1 Autre	1015	9,50 %
1 Statine + 1 Fibrate + 0 Resine + 0 AntiAth + 0 Autre	780	7,30 %
0 Statine + 1 Fibrate + 0 Resine + 0 AntiAth + 1 Autre	674	6,31 %
1 Statine + 0 Fibrate + 1 Resine + 0 AntiAth + 0 Autre	645	6,04 %
0 Statine + 1 Fibrate + 1 Resine + 0 AntiAth + 0 Autre	382	3,57 %
<i>2 Statine + 0 Fibrate + 0 Resine + 0 AntiAth + 0 Autre</i>	<i>370</i>	<i>3,46 %</i>
<i>0 Statine + 2 Fibrate + 0 Resine + 0 AntiAth + 0 Autre</i>	<i>260</i>	<i>2,43 %</i>
0 Statine + 0 Fibrate + 0 Resine + 1 AntiAth + 1 Autre	151	1,41 %
1 Statine + 0 Fibrate + 1 Resine + 1 AntiAth + 0 Autre	72	0,67 %
0 Statine + 0 Fibrate + 1 Resine + 1 AntiAth + 0 Autre	70	0,66 %
<i>0 Statine + 0 Fibrate + 0 Resine + 2 AntiAth + 0 Autre</i>	<i>61</i>	<i>0,57 %</i>
1 Statine + 0 Fibrate + 0 Resine + 1 AntiAth + 1 Autre	61	0,57 %
1 Statine + 1 Fibrate + 0 Resine + 1 AntiAth + 0 Autre	61	0,57 %
<i>1 Statine + 0 Fibrate + 0 Resine + 2 AntiAth + 0 Autre</i>	<i>58</i>	<i>0,54 %</i>
<i>0 Statine + 1 Fibrate + 0 Resine + 2 AntiAth + 0 Autre</i>	<i>51</i>	<i>0,48 %</i>
0 Statine + 1 Fibrate + 1 Resine + 1 AntiAth + 0 Autre	51	0,48 %
1 Statine + 1 Fibrate + 1 Resine + 0 AntiAth + 0 Autre	37	0,35 %
<i>2 Statine + 0 Fibrate + 0 Resine + 1 AntiAth + 0 Autre</i>	<i>33</i>	<i>0,31 %</i>
<i>0 Statine + 2 Fibrate + 1 Resine + 0 AntiAth + 0 Autre</i>	<i>30</i>	<i>0,28 %</i>
1 Statine + 1 Fibrate + 0 Resine + 0 AntiAth + 1 Autre	22	0,21 %
0 Statine + 0 Fibrate + 1 Resine + 0 AntiAth + 1 Autre	19	0,18 %
1 Statine + 2 Fibrate + 0 Resine + 0 AntiAth + 0 Autre	13	0,12 %
0 Statine + 1 Fibrate + 0 Resine + 1 AntiAth + 1 Autre	12	0,11 %
<i>0 Statine + 2 Fibrate + 0 Resine + 1 AntiAth + 0 Autre</i>	<i>12</i>	<i>0,11 %</i>
<i>1 Statine + 0 Fibrate + 1 Resine + 2 AntiAth + 0 Autre</i>	<i>11</i>	<i>0,10 %</i>
0 Statine + 1 Fibrate + 1 Resine + 0 AntiAth + 1 Autre	10	0,09 %
1 Statine + 0 Fibrate + 1 Resine + 0 AntiAth + 1 Autre	10	0,09 %
2 Statine + 0 Fibrate + 1 Resine + 0 AntiAth + 0 Autre	7	0,07 %
<i>0 Statine + 1 Fibrate + 1 Resine + 2 AntiAth + 0 Autre</i>	<i>5</i>	<i>0,05 %</i>
<i>1 Statine + 0 Fibrate + 0 Resine + 2 AntiAth + 1 Autre</i>	<i>5</i>	<i>0,05 %</i>
<i>0 Statine + 2 Fibrate + 0 Resine + 0 AntiAth + 1 Autre</i>	<i>3</i>	<i>0,03 %</i>
<i>1 Statine + 2 Fibrate + 0 Resine + 0 AntiAth + 1 Autre</i>	<i>3</i>	<i>0,03 %</i>
<i>0 Statine + 0 Fibrate + 0 Resine + 0 AntiAth + 2 Autre</i>	<i>2</i>	<i>0,02 %</i>
1 Statine + 0 Fibrate + 1 Resine + 1 AntiAth + 1 Autre	2	0,02 %
1 Statine + 1 Fibrate + 0 Resine + 1 AntiAth + 1 Autre	2	0,02 %
<i>1 Statine + 1 Fibrate + 0 Resine + 2 AntiAth + 0 Autre</i>	<i>2</i>	<i>0,02 %</i>
1 Statine + 1 Fibrate + 1 Resine + 0 AntiAth + 1 Autre	2	0,02 %
<i>2 Statine + 0 Fibrate + 0 Resine + 0 AntiAth + 1 Autre</i>	<i>2</i>	<i>0,02 %</i>
<i>2 Statine + 0 Fibrate + 0 Resine + 1 AntiAth + 1 Autre</i>	<i>2</i>	<i>0,02 %</i>
<i>2 Statine + 1 Fibrate + 0 Resine + 0 AntiAth + 0 Autre</i>	<i>2</i>	<i>0,02 %</i>
<i>5 Statine + 1 Fibrate + 0 Resine + 1 AntiAth + 1 Autre</i>	<i>2</i>	<i>0,02 %</i>
<i>0 Statine + 2 Fibrate + 0 Resine + 1 AntiAth + 1 Autre</i>	<i>1</i>	<i>0,01 %</i>
<i>1 Statine + 0 Fibrate + 1 Resine + 2 AntiAth + 1 Autre</i>	<i>1</i>	<i>0,01 %</i>
<i>2 Statine + 1 Fibrate + 1 Resine + 0 AntiAth + 0 Autre</i>	<i>1</i>	<i>0,01 %</i>
Ensemble	10686	100%

Les lignes *en italique* désignent les combinaisons de médicaments intra-classe thérapeutique. Au total, elles représentent 8,7 % des combinaisons.

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

Tableau n° 45
Nature des combinaisons pharmacologiques incluant des statines
selon la génération du principe actif

Génération de la Statine	Statine de Première génération		Statine de Deuxième génération		Statine de Troisième génération		Total	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
1 Statine + 0 Fibrate + 0 Resine + 1 AntiAth + 0 Autre	2246	35,89 %	404	6,46 %	806	12,88 %	3456	55,23 %
1 Statine + 0 Fibrate + 0 Resine + 0 AntiAth + 1 Autre	594	9,49 %	107	1,71 %	314	5,02 %	1015	16,22 %
1 Statine + 1 Fibrate + 0 Resine + 0 AntiAth + 0 Autre	409	6,54 %	104	1,66 %	267	4,27 %	780	12,46 %
1 Statine + 0 Fibrate + 1 Resine + 0 AntiAth + 0 Autre	335	5,35 %	59	0,94 %	251	4,01 %	645	10,31 %
1 Statine + 0 Fibrate + 1 Resine + 1 AntiAth + 0 Autre	29	0,46 %	10	0,16 %	33	0,53 %	72	1,15 %
1 Statine + 0 Fibrate + 0 Resine + 1 AntiAth + 1 Autre	34	0,54 %	3	0,05 %	24	0,38 %	61	0,97 %
1 Statine + 1 Fibrate + 0 Resine + 1 AntiAth + 0 Autre	31	0,50 %	17	0,27 %	13	0,21 %	61	0,97 %
1 Statine + 0 Fibrate + 0 Resine + 2 AntiAth + 0 Autre	45	0,72 %	7	0,11 %	6	0,10 %	58	0,93 %
1 Statine + 1 Fibrate + 1 Resine + 0 AntiAth + 0 Autre	9	0,14 %	4	0,06 %	24	0,38 %	37	0,59 %
1 Statine + 1 Fibrate + 0 Resine + 0 AntiAth + 1 Autre	13	0,21 %	1	0,02 %	8	0,13 %	22	0,35 %
1 Statine + 2 Fibrate + 0 Resine + 0 AntiAth + 0 Autre	0	0,00 %	1	0,02 %	12	0,19 %	13	0,21 %
1 Statine + 0 Fibrate + 1 Resine + 2 AntiAth + 0 Autre	2	0,03 %	2	0,03 %	7	0,11 %	11	0,18 %
1 Statine + 0 Fibrate + 1 Resine + 0 AntiAth + 1 Autre	1	0,02 %	1	0,02 %	8	0,13 %	10	0,16 %
1 Statine + 0 Fibrate + 0 Resine + 2 AntiAth + 1 Autre	0	0,00 %	0	0,00 %	5	0,08 %	5	0,08 %
1 Statine + 2 Fibrate + 0 Resine + 0 AntiAth + 1 Autre	3	0,05 %	0	0,00 %	0	0,00 %	3	0,05 %
1 Statine + 0 Fibrate + 1 Resine + 1 AntiAth + 1 Autre	1	0,02 %	0	0,00 %	1	0,02 %	2	0,03 %
1 Statine + 1 Fibrate + 0 Resine + 1 AntiAth + 1 Autre	0	0,00 %	2	0,03 %	0	0,00 %	2	0,03 %
1 Statine + 1 Fibrate + 0 Resine + 2 AntiAth + 0 Autre	1	0,02 %	0	0,00 %	1	0,02 %	2	0,03 %
1 Statine + 1 Fibrate + 1 Resine + 0 AntiAth + 1 Autre	2	0,03 %	0	0,00 %	0	0,00 %	2	0,03 %
1 Statine + 0 Fibrate + 1 Resine + 2 AntiAth + 1 Autre	0	0,00 %	0	0,00 %	1	0,02 %	1	0,02 %
Total	3755	60,00 %	722	11,54 %	1 781	28,46 %	6 258	100,00 %

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

Tableau n° 46
Nature détaillée des changements de traitements

	Changement de traitement		<i>suite</i>	Changement de traitement	
	Effectifs	%		Effectifs	%
Statine 1e génération - Statine 3e génération	1580	15,3%	Fibrate - Antiathéromateux	46	0,4%
Fibrate - Statine 3e génération	1415	13,7%	Autre - Fibrate	45	0,4%
Fibrate - Statine 1e génération	874	8,5%	Fibrate - Autre	38	0,4%
Combinaison - Statine 3e génération	570	5,5%	Statine 1e génération - Antiathéromateux	36	0,3%
Combinaison - Fibrate	518	5,0%	Autre - Statine 3e génération	34	0,3%
Statine 3e génération - Fibrate	471	4,6%	Autre - Statine 1e génération	30	0,3%
Fibrate - Combinaison	460	4,5%	Résine - Statine 3e génération	27	0,3%
Statine 2e génération - Statine 3e génération	458	4,4%	Statine 1e génération - Autre	23	0,2%
Combinaison - Statine 1e génération	411	4,0%	Statine 3e génération - Autre	22	0,2%
Statine 1e génération - Fibrate	394	3,8%	Résine - Combinaison	21	0,2%
Statine 1e génération - Combinaison	319	3,1%	Statine 3e génération - Résine	21	0,2%
Statine 3e génération - Statine 1e génération	314	3,0%	Statine 3e génération - Antiathéromateux	18	0,2%
Combinaison - Combinaison	304	2,9%	Antiathéromateux - Autre	17	0,2%
Statine 3e génération - Combinaison	297	2,9%	Combinaison - Résine	15	0,1%
Fibrate - Statine 2e génération	167	1,6%	Fibrate - Résine	15	0,1%
Antiathéromateux - Combinaison	149	1,4%	Résine - Statine 1e génération	9	0,1%
Combinaison - Antiathéromateux	149	1,4%	Statine 1e génération - Résine	9	0,1%
Statine 2e génération - Fibrate	114	1,1%	Antiathéromateux - Statine 2e génération	8	0,1%
Antiathéromateux - Fibrate	114	1,1%	Résine - Fibrate	7	0,1%
Statine 2e génération - Combinaison	111	1,1%	Antiathéromateux - Résine	5	0,0%
Statine 2e génération - Statine 1e génération	104	1,0%	Statine 2e génération - Résine	5	0,0%
Combinaison - Statine 2e génération	100	1,0%	Résine - Antiathéromateux	4	0,0%
Statine 1e génération - Statine 2e génération	94	0,9%	Résine - Statine 2e génération	4	0,0%
Antiathéromateux - Statine 3e génération	88	0,9%	Statine 2e génération - Autre	4	0,0%
Autre - Combinaison	88	0,9%	Autre - Antiathéromateux	3	0,0%
Statine 3e génération - Statine 2e génération	71	0,7%	Statine 2e génération - Antiathéromateux	3	0,0%
Combinaison - Autres	70	0,7%	Autre - Statine 2e génération	2	0,0%
Antiathéromateux - Statine 1e génération	60	0,6%	Résine - Autre	2	0,0%
			Ensemble	9 864	95,4%

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

Un changement de traitement est ici symbolisé par un couple de deux molécules : la première molécule citée correspond à l'ancien traitement du patient, la seconde à son nouveau type de traitement.

On différencie dans le Tableau n° 46 les statines selon la génération de leur principe actif.

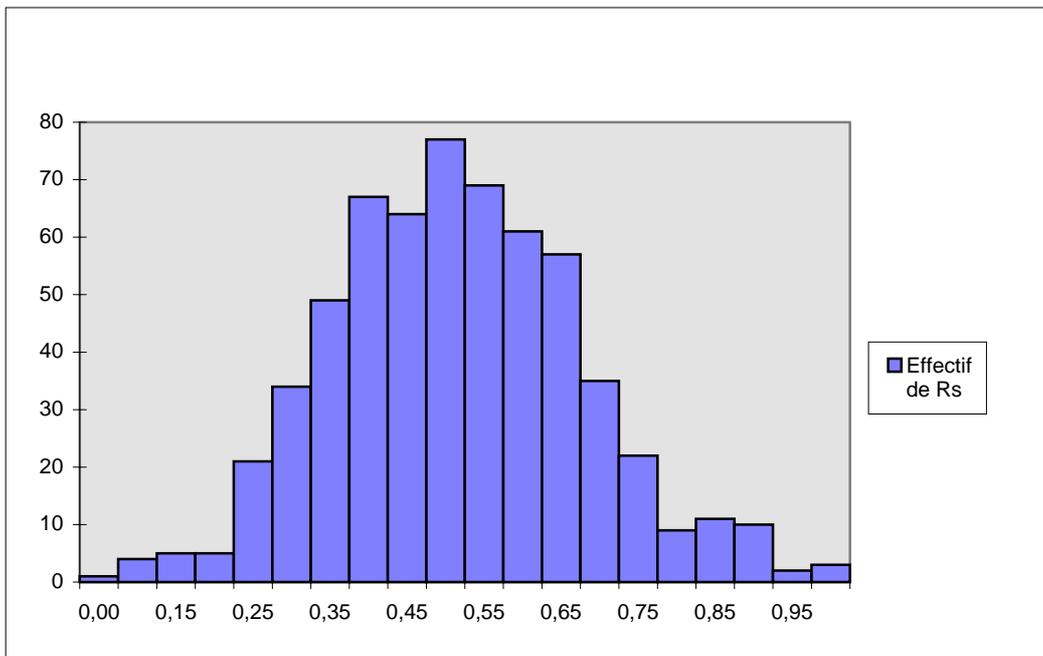
Enfin, le changement intitulé *Combinaison - Combinaison* rend compte d'un changement dans la nature des médicaments employés dans la combinaison pharmacologique (par exemple, le passage d'une co-prescription de statines et d'antiathéromateux à une co-prescription de statines et de résines).

Tableau n° 47
Test d'égalité de moyennes du nombre mensuel de visiteurs médicaux
selon le rapport entretenu par le médecin avec les statines de 3^e génération

Groupement réalisé par le test REGW	Moyenne du nombre mensuel de visiteurs médicaux	Rapport du médecin aux statines de 3e génération
A	20,9	A prescrit au moins une fois une statine de 3e génération en 98
B	14,75	N'a jamais prescrit de statine de 3e génération en 98

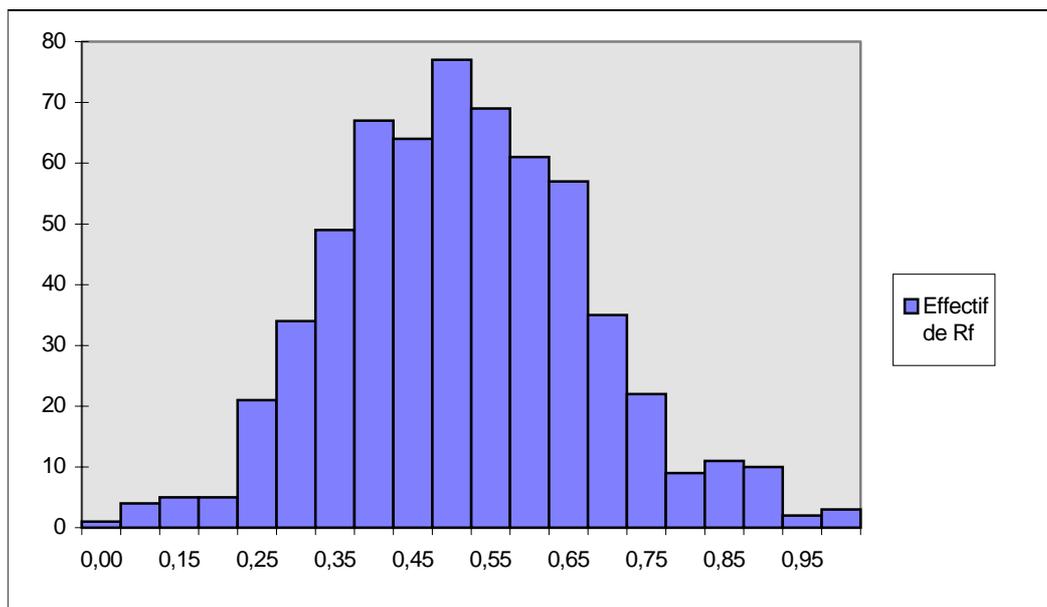
Le test employé est celui de Ryan-Einot-Gabriel-Welsch (noté REGW). Ce test à plusieurs étapes (*multiple-stage test*) groupe les moyennes non significativement différentes entre elles dans un même groupe, identifié par une lettre unique. Ainsi dans le tableau précédent, les deux moyennes indicées par A et B sont significativement différentes, ici au seuil de 0,1 %.

Graphique n° 19
Distribution du ratio RS sur 613 médecins en 98-99



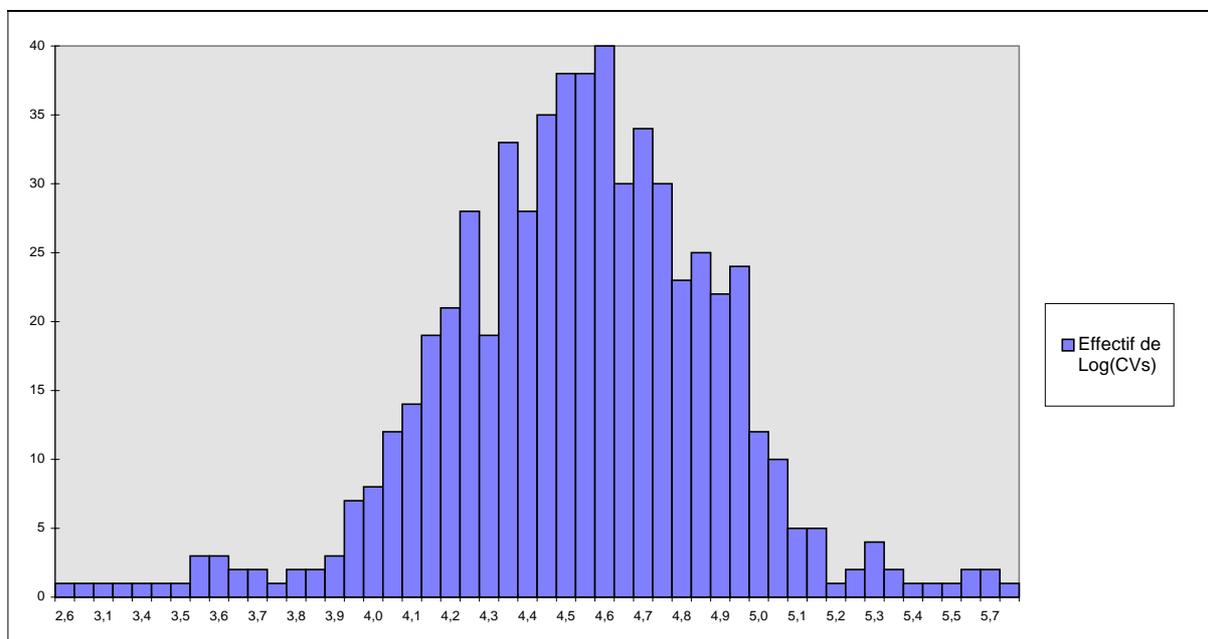
Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

Graphique n° 20
Distribution du ratio RF sur 613 médecins en 98-99



Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

Graphique n° 21
Distribution du logarithme de CVS sur 613 médecins en 98-99



Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
Exploitation : CREDES

Tableau n° 48
Tests d'égalité de moyennes du ratio RS significatifs à 5 %

Groupement réalisé par le test REGW	Moyenne du ratio RS	Z.E.A.T.
A	0.56368	Nord
A	0.56021	Sud-Ouest
A	0.54349	Centre-Est
A	0.53295	Ouest
A	0.53132	PACA
B A	0.50831	Est
B	0.49247	Région parisienne
B	0.45503	Bassin parisien

Groupement réalisé par le test REGW	Moyenne du ratio RS	Mode d'exercice
A	0.52418	Cabinet de groupe
B	0.49737	Cabinet seul

Groupement réalisé par le test REGW	Moyenne du ratio RS	Sexe
A	0.52099	Homme
B	0.47711	Femme

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
 Exploitation : CREDES

Une façon plus globale et plus simple de visualiser les résultats du Tableau n° 13 est de recourir aux tests d'égalité de moyennes réalisés dans le cadre du modèle linéaire généralisé (M-I). Le test employé est celui de Ryan-Einot-Gabriel-Welsch (noté REGW). Dans les tableaux, seuls les moyennes indicées par A et B sont significativement différentes, ici au seuil de 5 %.

Ces tests n'ayant pas vocation à donner l'ampleur des rôles explicatifs, ils nous exemptent de toute considération sur la faiblesse des coefficients. Les tableaux suivants rendent compte des trois seules caractéristiques du médecin qui réalisent une partition de la population pour laquelle on observe des différences significatives entre les moyennes de R_S à 5 % (seuil critique arbitrairement choisi). Il s'agit du sexe, du mode d'exercice et de la zone d'exercice, dont les tests sont visibles dans le Tableau n° 48. Ce sont bien heureusement les mêmes variables significatives que celles du modèle correspondant.

Tableau n° 49 - Modèle (M-II)
Modèle d'analyse de la variance du ratio RF sur une population de 572 médecins

Variable	Modalité	Coefficient estimé	Influence sur la variable expliquée	p-value	Significativité de l'estimateur
Constante		-0,18	⬇	0,095	signif. à 10%
Genre	Médecin Homme	-0,02	⬇	0,27	non signif. à 10%
	<i>Réf. Médecin Femme</i>
Mode d'exercice	Médecin exerçant en groupe	-0,02	⬇	0,09	signif. à 10%
	<i>Réf. Médecin exerçant seul</i>
8 grandes régions Insee	Région parisienne	0,09	↗	<0,0001	**
	Bassin parisien	0,13	↗	<0,0001	***
	<i>Réf. Méditerranée</i>
Type d'activité	Exerce à temps partiel	-0,02	↗	0,39	non signif. à 10%
	<i>Réf. Exerce à temps partiel</i>
Diagnostic	Proportion de patients hypercholestérolémiques	-0,06	⬇	0,02	*
PCS	Proportion de patients cadres	-0,16	⬇	0,029	*
	Proportion de patients ouvriers	-0,27	⬇	0,013	*
Age	Age moyen du patient	0,008	↗	<0,0001	***
Variance intra	Variance intra-médecin du ratio statines	0,82	↗	<0,0001	***
Descriptif du modèle					
Variable expliquée		RF			* : significatif à 5%
R ²		21			** : significatif à 1%
Test de Fischer de nullité du modèle (statistique de test et significativité)		10,21 ***			*** : significatif à 0,1%

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
 Exploitation : CREDES

Tableau n° 50 - Modèle mixte de contrôle
Modélisation de la probabilité de prescrire une fibrates dans une ordonnance

Variable	Modalités	Coefficient estimé	Influence sur la variable expliquée	Significativité de l'estimateur	
	Constante	0,37	.	non signif.	
niveau patient	Diagnostic	hyperlipidémie mixte	0,1	↗	***
		hypertriglycéridémie	0,15	↗	***
	Risque et Age	facteur de risque "âge"	0,33	↗	***
		au moins 1 facteur de risque différent de celui d'âge	0,13	↗	***
niveau médecin	Degré de prévention	antécédent coronarien	-0,69	↘	***
	Sexe	patient homme	-0,32	↘	***
	PCS	cadre	-0,54	↘	***
		ouvrier	-0,02	.	non signif.
environnement		profession intermédiaire	-0,26	↘	***
		exploitant agricole	-0,04	.	non signif.
	Sexe	médecin homme	0,03	.	non signif.
	Secteur conventionnel	exerce en secteur I	0,06	↗	signif. à 9 %
	Mode d'exercice	exerce en groupe	-0,06	↘	**
	Age	56 ans et plus	-0,1	↘	*
environnement		moins de 40 ans	-0,07	↘	**
	Grande région Insee	région parisienne	0,08	.	non signif.
		bassin parisien	0,3	↗	**
	densité de médecins par grande région Insee	-0,01	.	non signif.	
Effets aléatoires					
	effet médecin	variance = 0,58		* : significatif à 5% ** : significatif à 1% *** : significatif à 0,1%	
Deviance		140 062			

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
 Exploitation : CREDES

Tableau n° 51 - Modèle logistique de contrôle
Modèle logistique classique de la probabilité de prescrire une statine dans une ordonnance

Seules les caractéristiques des patients sont prises en compte

Variable	Modalités	Coefficient estimé	Influence sur la variable expliquée	Significativité de l'estimateur
	Constante	-0,7	↘	***
Diagnostic	hyperlipidémie mixte	-0,11	↘	***
	hypertriglycéridémie	-0,42	↘	***
Risque et Age	facteur de risque "âge"	-0,32	↘	***
	au moins 1 facteur de risque différent de celui d'âge	-0,13	↘	***
Degré de prévention	antécédent coronarien	0,7	↗	***
Sexe	patient homme	0,32	↗	***
PCS	cadre	0,49	↗	***
	ouvrier	0,04	.	non signif.
	profession intermédiaire	0,21	↗	***
	exploitant agricole	0,15	↗	*
Descriptif du modèle				
R²	6			
Deviance	150 140			

Source : Panel médecins généralistes THALES 1999
 Exploitation : CREDES

Annexe 2
Les stratégies de traitement
des hyperlipidémies en 1999
et leur évaluation

Annexe 2 : Les stratégies de traitement des hyperlipidémies en 1999 et leur évaluation

Les éléments ci-dessous sont un point de départ pour l'évaluation des stratégies thérapeutiques à mettre en œuvre face à une hyperlipidémie. Une analyse détaillée de la littérature et des recommandations de pratiques clinique a été réalisée. Cette analyse prend en compte les données de la littérature disponibles en 1999, à l'époque où les traitements à évaluer ont été prescrits.

Ce document comporte deux parties. Dans la première, nous présentons les traitements disponibles et les recommandations en vigueur pour le traitement de l'hyperlipidémie. Dans un deuxième temps, nous présentons les principes d'évaluation de ces stratégies thérapeutiques.

5. Les stratégies de traitement des hyperlipidémies en 1999

5.1. Méthodologie

La recherche documentaire a été réalisée :

- Dans le Dictionnaire Vidal et le Guide Pratique Dorosz des Médicaments afin de lister tous les médicaments hypolipidémisants disponibles à l'heure actuelle, leurs contre-indications et leurs posologies ;
- Par interrogation de la base de données Medline, afin d'identifier les recommandations thérapeutiques en vigueur en 1999. Les critères initiaux étaient :
 - mots-clef : ((cholesterol) and (treatment)) or (anticholesterolemic agents) ;
 - recommandations pour la pratique clinique, revues de synthèse et méta-analyses, conférences de consensus, essais cliniques randomisés comparatifs vs placebo ;
 - parus avant 1999 ou parus entre 1999 et 2000, mais réalisant la synthèse de données toutes publiées avant 1999 ;
 - langue anglaise ou française.

321 documents ont été identifiés par recherche automatique. Toutes les synthèses de ces textes ont été dépouillées si elles étaient disponibles. *In fine* 17 articles ont été retenus comme pertinents pour répondre aux objectifs de la recherche documentaire.

5.2. Les traitements hypolipidémisants disponibles en France fin 1999

5.2.1. Les molécules d'efficacité démontrée avec un fort niveau de preuve par des études cliniques

Il s'agit de molécules dont le bénéfice en prévention primaire et/ou secondaire du risque cardiovasculaire a été démontré par de vastes études cliniques de forte puissance (Ducimetierre et Groupe de travail de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé, 2000; Sacks *et al.*, 1996; Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994). Ces médicaments sont considérés actuellement comme le traitement de référence en première intention, lorsque des mesures diététiques bien conduites n'ont pas été suffisantes et en dehors de maladies métaboliques rares et très particulières qui nécessitent une prise en charge en service spécialisé.

A. Classe des statines (inhibiteurs de l'HMG Coenzyme A réductase)

1^{re} génération :

- Pravastatine : Elisor® 20mg cp et Vasten® 20mg cp (dose mini : ½ cp/jour ; dose maxi : 2cp/jour)
- Simvastatine : Lodales® 5mg ou 20mg cp et Zocor® 5mg ou 20 mg cp (dose mini : 5mg/jour ; dose maxi : 40mg/jour)

2^e génération :

- Fluvastatine : Fractal® 20 mg ou 40 mg gél et Lescol 20 mg ou 40 mg gél (dose mini : 20 mg/jour ; dose maxi : 80 mg/jour)

3^e génération :

- Atorvastatine : Tahor® 10 mg ou 40 mg cp (dose mini : 10 mg/jour ; dose maxi : 80 mg/jour)
- Cérivastatine : Cholstat® 0,1mg ou 0,3 mg cp et Staltor® 0,1mg ou 0,3 mg cp (dose mini : 0,1 mg/jour ; dose maxi : 0,3 mg/jour)

B. Classe des fibrates

- Fénofibrate : Lipanthyl® 200mg gél (posologie : 1 gél/jour) ou Lipanthyl® 67mg gél (posologie : 2 à 4 gél/jour) ou Sécalip® 100 mg gél (posologie 2 à 4 gél/jour) ou Fénofibrate® 100mg gél (posologie 2 à 4 gél/jour) ou Sécalip® 300 mg gél (posologie 1 gél/jour) ou Fénofibrate® 300 mg gél. (posologie 1 gél/jour)
- Bézafibrate : Béfizal® LP 400 mg cp (posologie 1 cp/jour) ou Béfizal® 200 mg (posologie 3 cp/jour)
- Ciprofibrate : Lipanor® 100mg gél (posologie 1 gél/jour)
- Gemfibrozil : Lipur® 450 mg (posologie 2 cp/jour)

C. Résine chélatrice des sels biliaires

- Colestyramine : Questran® sachets de 4 g (posologie : 1 à 4 sachet/jour)

5.2.2. Les molécules d'efficacité non démontrée ou démontrée avec un niveau de preuve moins fort

Il s'agit de molécules d'activité discutée, ou d'activité plus faible que les précédentes, ou dont le bénéfice clinique n'est pas encore étayé par un niveau de preuve assez fort, selon le consensus établi par l'AFSSAPS.

- Tiadénol : Fonlipol® 400 mg cp (posologie : 4 à 6 cp/jour)
- Benfluorex : Mediator® 150 mg cp (posologie : 3 cp/jour)

5.3. Recommandations diffusées en 1999 pour la prescription d'hypolipidémiantes

5.3.1. Choix du traitement

- En cas de traitement médicamenteux d'une dyslipoprotéïnémie, le choix doit se porter sur l'une des trois familles thérapeutiques d'efficacité incontestée (statines, fibrates et colestyramine) (Ducimetierre et Groupe de travail de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé, 2000; Dumont, 1991; Frick et al., 1987 ; Rubins et al., 1999);

- en première intention, un seul médicament hypolipidémiant doit être utilisé³⁹ ;
- tout traitement doit comporter un régime alimentaire (et l'arrêt de l'intoxication en cas de consommation excessive d'alcool) (Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale, 1997; Assmann et Schulte, 1989; Dumont, 1991; Foubert *et al.*, 1997) ;
- les posologies doivent s'inscrire dans les normes recommandées - voir plus haut ;
- les contre-indications doivent être respectées (Dictionnaire Vidal, 1997) :

Contre-indications des statines :

- association avec itraconazole (Sporanox®) ou kétoconazole (Nizoral®),
- antécédents de myopathie,
- maladie évolutive du foie et/ou élévation persistante des transaminases,
- grossesse ou allaitement en cours,
- enfants,
- insuffisance rénale sévère (seulement pour pravastatine et fluvastatine).

Contre-indications des fibrates :

insuffisance hépatique, insuffisance rénale, allaitement en cours.

Contre-indications de la colestyramine :

- insuffisance hépatique ;
- traitement associé par ursodiol (Arsacol®, Délursan®, Destolit®, Ursolvan®) ;
- triglycérides > 4 g/L (4,5 mmol/L).

5.3.2. Traitement des facteurs de risque associés

Les autres facteurs de risque coronarien (tabagisme, diabète sucré, surcharge pondérale, hypertension artérielle) doivent être traités s'ils existent (Brun *et al.*, 1995 ; Eckel et Krauss, 1998 ; World Health Organisation, 1986).

5.3.3. Critères de mise en route du traitement hypolipidémiant

D'après (Ducimetierre et Groupe de travail de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé, 2000).

³⁹ La bithérapie est possible en seconde intention, en cas d'échec d'une monothérapie bien conduite. L'avis du spécialiste paraît nécessaire en pareil cas. Par ailleurs :

- l'association de deux molécules de la même famille n'est pas logique ;
- la colestyramine peut s'associer aux fibrates ou aux statines ;
- en revanche, l'association d'une fibrate à une statine est déconseillée du fait du risque d'effets secondaires (rhabdomyolyse) ;
- l'association entre une molécule d'efficacité discutée et une molécule d'efficacité indiscutée ne pose théoriquement pas de problème mais il n'existe pas d'élément montrant un bénéfice par rapport à la seule molécule d'efficacité indiscutée.

1. Compter le nombre de facteurs de risque cardio-vasculaire du patient avant mise en route du traitement hypolipidémiant :

- âge supérieur à 45 ans chez l'homme ;
- âge supérieur à 55 ans et/ou ou ménopause chez la femme (Hulley *et al.*, 1998);
- antécédents familiaux de maladie coronaire chez le père ou la mère ;
- tabagisme ;
- HTA ;
- diabète sucré (Brun, Drouin, et al. 1995 66 /id).

Nota Bene : d'après les recommandations actuelles, le taux de HDL-Cholestérol (avant mise en route du traitement) permet un calcul plus fin du nombre de facteurs de risque (Hokanson et Austin, 1996) ; ou rappelle que le HDL-cholestérol est un facteur protecteur :

- si HDL **inférieur** à 0,35 g/L (= 0,9 mmol/L) alors **ajouter** un facteur de risque cardiovasculaire ;
- si HDL **supérieur** à 0,6 g/L (=1,5 mmol/L) alors **enlever** un facteur de risque au total déjà calculé.

2. Calculer le taux de LDL-Cholestérol du patient selon la formule de Friedwald :

- si les taux sont en g/L : LDL = cholestérol total - HDL - Triglycérides/5 ;
- si les taux sont en mmol/L : LDL = cholestérol total - HDL - Triglycérides/2,2.

3. Déterminer l'indication d'un traitement médicamenteux :

a - si pas d'antécédent personnel de maladie coronaire (on peut étendre à "maladie cardiovasculaire", mais le niveau de preuve est moins bon) :

- a.1 - si aucun facteur de risque, traiter si LDL >2,2 g/L (=5,7 mmol/L) ;
- a.2 - si un seul facteur de risque, traiter si LDL >1,9 g/L (4,9 mmol/L) ;
- a.3 - si deux facteurs de risque, traiter si LDL >1,6 g/L (4,1 mmol/L) ;
- a.4 - si trois facteurs de risque ou plus, traiter si LDL >1,3 g/L (3,4 mmol/L).

b - si le sujet a un antécédent personnel de maladie coronaire (infarctus, angine de poitrine = angor) il faut traiter dès que LDL >1,3 g/L (3,4 mmol/L).

4. Les triglycérides :

si le taux de triglycérides dépasse 4g/L (4,5 mmol/L), il y a indication à traiter quels que soient les éléments précédents.

5. Si le sujet est âgé de plus de 70 ans (Santanello *et al.*, 1997; Weverling-Rijnsburger *et al.*, 1997) :

il n'est pas nécessaire de traiter, mais le traitement n'est pas illégitime s'il répond aux critères précédents (surtout si le sujet a des antécédents personnels coronaires).

5.3.4. Traitement substitutif de la ménopause :

Il ne semble constituer ni une indication supplémentaire ni une contre-indication au traitement hypolipidémiant (Hulley *et al.*, 1998; Weverling-Rijnsburger *et al.*, 1997).

5.3.5. Pathologie vasculaire extra-coronarienne :

La présence d'antécédents personnels d'accident vasculaire cérébral ou d'artérite ne change rien aux stratégies actuellement recommandées pour le traitement hypolipidémiant⁴⁰.

6. Principes d'évaluation de la stratégie thérapeutique

L'évaluation de la stratégie thérapeutique résulte d'un compromis entre une série d'indicateurs déterminés d'après les recommandations énoncées ci-dessus et les possibilités offertes par la base de données dont nous disposons.

6.1. Les indicateurs de traitement de l'hyperlipidémie

Le traitement médicamenteux par l'une des trois familles thérapeutiques d'efficacité incontestée (statines, fibrates et colestyramine) en respectant les critères énoncés ci-dessus : posologies, contre-indications, ... En pratique dans un premier temps, posologie et contre-indications ne seront pas prises en compte. En revanche, le traitement par des molécules à efficacité non reconnue est considéré, de même que la prescription d'un régime alimentaire (et l'arrêt de l'intoxication en cas de consommation excessive d'alcool). L'existence de conseils diététiques n'étant pas systématiquement mentionnée dans les dossiers des patients, cet indicateur ne peut pas être pris en compte.

6.2. Traitement des facteurs de risque associés

Les données ne garantissent pas l'exhaustivité de l'information sur l'existence des autres facteurs de risque coronariens (tabagisme, diabète sucré, surcharge pondérale, hypertension artérielle). Souvent, ils ne sont connus que lorsqu'ils sont traités. Il est donc difficile d'évaluer leur traitement.

Cependant, on peut contrôler que s'il existe un diabète sucré, il doit être traité par médicaments hypoglycémisants et/ou insuline et que s'il existe une hypertension artérielle, elle doit être traitée par médicaments antihypertenseurs. De plus, concernant les facteurs de risque traités, nous avons pu calculer le nombre de facteurs de risque présents.

6.3. Indications à traiter

Les indications de traitement sont résumées dans l'arbre de décision de la page 36. On constate que le contrôle du respect du protocole nécessite de disposer d'un grand nombre d'informations qui sont combinées dans un algorithme complexe. Beaucoup de ces informations ne sont pas disponibles dans les données dont nous disposons. Ainsi, seuls 23 % des dossiers des patients comportent l'indication d'un bilan lipidique, ce qui rend cette information difficilement utilisable. L'existence des facteurs de risque n'est pas obligatoirement mentionnée.

Au total, les données dont nous disposons ne permettent pas d'évaluer l'adéquation de la stratégie thérapeutique aux référentiels en cours en 1999.

⁴⁰ Plusieurs études ont certes démontré l'efficacité du traitement hypolipidémiant pour diminuer l'incidence des accidents vasculaires cérébraux, mais seulement chez des patients qui présentaient par ailleurs une maladie coronaire.

Bibliographie

Bibliographie

Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale, 1997, Recommandations et références médicales de l'ANDEM. Hypolipidémifiants, *J.Mal.Vasc.*, vol 22, n° 4, pp. 249-264.

Allison P. D., 1999, *Logistic regression using the SAS system: theory and application*. Cary, NC: SAS Institute Inc, 304 pages.

Arrow K. J., 1963, Uncertainty and the welfare economics of medical care, *AER*, vol 53, n° 5, pp. 941-973.

Assmann G., Schulte H., 1989, European lipid guidelines: therapeutic recommendations. European Atherosclerosis Society, *Am.J.Cardiol.*, vol 63, n° 16, pp. 53H-55H.

Borges J. L., 1968, *Fictions*.

Brun J. M., Drouin P., Berthezene F. et al., 1995, Dyslipidémies du patient diabétique. Recommandations de l'ALFEDIAM, *Diabete Metab*, vol 21, n° 1, pp. 59-62.

Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, 1995, *Guide des références médicales opposables 1995*.

Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, 1997, *Guide des références médicales opposables 1997 : médecins généralistes libéraux*.

Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. (1999) *SNIR 3 : Démographie et activité des professions de santé du secteur libéral*. Cd-Rom.

Chassin M. R., 1993a, Explaining geographic variations. The enthusiasm hypothesis, *Med.Care*, vol 31, n° 5 Suppl, pp. YS37-YS44.

Chassin M. R., 1993b, Improving quality of care with practice guidelines, *Front Health Serv.Manage.*, vol 10, n° 1, pp. 40-44.

Courgeau D., Baccaïni B., 1997, Analyse multi-niveaux en sciences sociales, *Population* n° 4, pp. 831-864.

Davis P., Gribben B., Scott A. et al., 2000a, Do physician practice styles persist over time? Continuities in patterns of clinical decision-making among general practitioners, *J.Health Serv.Res.Policy*, vol 5, n° 4, pp. 200-207.

Davis P., Gribben B., Scott A. et al., 2000b, The "supply hypothesis" and medical practice variation in primary care: testing economic and clinical models of inter-practitioner variation, *Soc.Sci.Med.*, vol 50, n° 3, pp. 407-418.

Demondion B., Huguet A., Patrouillault C., 2000, Les troubles somatoformes : de la nécessité d'une prise en charge adaptée, *Revue médicale de l'assurance maladie* n° 1, pp. 7-14.

Dictionnaire Vidal, 1997.

Ducimetierre P., Groupe de travail de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé, 2000, *La prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique*. AFSSPS (éd.). Paris : 66 pages.

Dumont E., 1991, Agir sur la cholestérolémie des sujets à risque, *Rev Prescr* n° 108, pp. 312-317.

Duncan C., Jones K., Moon G., 1998, Context, composition and heterogeneity: using multilevel models in health research, *Soc.Sci.Med.*, vol 46, n° 1, pp. 97-117.

Eckel R. H., Krauss R. M., 1998, American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. AHA Nutrition Committee, *Circulation*, vol 97, n° 21, pp. 2099-2100.

Eddy D. M., 1984, Variations in physician practice: the role of uncertainty, *Health Aff.(Millwood.)*, vol 3, n° 2, pp. 74-89.

Folland S., Stano M., 1990, Small area variations: a critical review of propositions, methods, and evidence, *Med.Care Rev.*, vol 47, n° 4, pp. 419-465.

Foubert L., Dejager S., Bruckert E. et al., 1997, Facteurs lipidiques de risque de l'athérosclérose : qui traiter, quand et comment ?, *Ann.Endocrinol.(Paris)*, vol 58, n° 4, pp. 275-282.

Frick M. H., Elo O., Haapa K. et al., 1987, Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease, *N.Engl.J.Med.*, vol 317, n° 20, pp. 1237-1245.

Goldstein H., 1995, *Multilevel Statistical Models*. London: Kendall's Library of Statistics 3.

Hokanson J. E., Austin M. A., 1996, Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta- analysis of population-based prospective studies, *J.Cardiovasc.Risk*, vol 3, n° 2, pp. 213-219.

Hulley S., Grady D., Bush T. et al., 1998, Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group, *JAMA*, vol 280, n° 7, pp. 605-613.

Kerleau M., 1998, L'hétérogénéité des pratiques médicales, enjeu des politiques de maîtrise des dépenses de santé, *Sciences Sociales et Santé*, vol 16, n° 4.

Kerleau M., Le Vaillant M., Flori Y. A., 1997, Measuring the variability of prescription use in patients with HIV infection or AIDS. The contribution of a French hospital longitudinal database, *Pharmacoeconomics.*, vol 11, n° 3, pp. 246-261.

Paul-Shaheen P., Clark J. D., Williams D., 1987, Small area analysis: a review and analysis of the North American literature, *J.Health Polit.Policy Law*, vol 12, n° 4, pp. 741-809.

Phelps C. E., Mooney C., 1993, Variations in medical practice use: causes and consequences. in: *Competitive approach to health care reform*. Arnould R. J., Rich R. F., White W. D. (éd.). Washington D.C. The Urban Institute Press, pp. 139-178.

Rabilloud M., Ecochard R., Matillon Y., 1997, Utilisation d'un modèle de régression logistique à deux niveaux dans l'analyse des variations de pratique médicale : à propos de la césarienne prophylactique, *Rev.Epidemiol.Sante Publique*, vol 45, n° 3, pp. 237-247.

Rice N., Jones A., 1997b, Multilevel models and health economics, *Health Econ.*, vol 6, n° 6, pp. 561-575.

Rice N., Jones A., 1997a, *Multilevel models and health economics*. York, University of York : Center for Health Economics CHE Technical Paper 4.

Rochaix L., 1996, L'analyse du marché des soins médicaux : quelle place pour l'économie de la santé ?, *Rev.Epidemiol.Sante Publique*, vol 44, pp. 498-510.

Rubins H. B., Robins S. J., Collins D. et al., 1999, Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group, *N.Engl.J.Med.*, vol 341, n° 6, pp. 410-418.

Sacks F. M., Pfeffer M. A., Moye L. A. et al., 1996, The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators, *N.Engl.J.Med.*, vol 335, n° 14, pp. 1001-1009.

Santanello N. C., Barber B. L., Applegate W. B. et al., 1997, Effect of pharmacologic lipid lowering on health-related quality of life in older persons: results from the Cholesterol Reduction in Seniors Program (CRISP) Pilot Study, *J.Am.Geriatr.Soc.*, vol 45, n° 1, pp. 8-14.

Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994, Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease, *Lancet*, vol 344, n° 8934, pp. 1383-1389.

Scott A., Shiell A., 1997, Analysing the effect of competition on general practitioners behaviour using a multilevel modelling framework, *Health Econ.*, vol 6, n° 6, pp. 577-588.

Stano M., 1993, Evaluating the policy role of the small area variations and physician practice style hypotheses, *Health Policy*, vol 24, n° 1, pp. 9-17.

Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie d'Ile-de-France. (2001) *Etude de la consommation de statines en Ile-de-france*. <http://www.urcamif.fr/FgestionRisque.html>.

Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie de Bourgogne, 1998, *Quelques aspects du nomadisme médical*. Notes et Documents, N° 3.

Wennberg J. E., 1987, Population illness rates do not explain population hospitalization rates. A comment on Mark Blumberg's thesis that morbidity adjusters are needed to interpret small area variations, *Med.Care*, vol 25, n° 4, pp. 354-359.

Wennberg J. E., Gittelsohn A., 1973, Small area variations in health care delivery, *Science*, vol 14, n°182, pp. 1102-1108.

Westert G. P., Groenewegen P. P., 1999, Medical practice variations: changing the theoretical approach, *Scand.J.Public Health*, vol 27, n° 3, pp. 173-180.

Weverling-Rijnsburger A. W., Blauw G. J., Lagaay A. M. et al., 1997, Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old, *Lancet*, vol 350, n° 9085, pp. 1119-1123.

World Health Organisation, 1986, European collaborative trial of multifactorial prevention of coronary heart disease: final report on the 6-year results. World Health Organisation European Collaborative Group, *Lancet*, vol 1, n° 8486, pp. 869-872.