



HAL
open science

Opinion vis-à-vis des médicaments génériques : enquête auprès de 300 patients de pharmacies seinomarines, mise en évidence du rôle joué par le médecin traitant

Cécile Meunier

► To cite this version:

Cécile Meunier. Opinion vis-à-vis des médicaments génériques : enquête auprès de 300 patients de pharmacies seinomarines, mise en évidence du rôle joué par le médecin traitant. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00967210

HAL Id: dumas-00967210

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00967210v1>

Submitted on 28 Mar 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2013

N°

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

MEUNIER Cécile

Née le 31 Août 1981 à Fécamp

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 Novembre 2013

**Opinion vis à vis des médicaments génériques :
enquête auprès de 300 patients de pharmacies seinomarines ;
mise en évidence du rôle joué par le médecin traitant.**

PRESIDENT DU JURY : Pr Jean DOUCET

DIRECTEUR DE THESE : Dr Valérie VILLAMAUX

ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 – 2013
U.F.R DE MEDECINE – PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN :

Professeur Pierre FREGER

ASSESSEURS :

Professeur Michel GUERBET

Professeur Benoît VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES :

Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET- H. PIGUET – C.THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO - J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R.COLIN - E.COMOY - J.DALION - P.DESHAYES - C.FESSARD - J.P.FILLASTRE - P. FRIGOT - J.GARNIER - J.HEMET - B.HILLEMAND - G.HUMBERT - J.M.JOUANY - R. LAUMONIER - Ph. LAURET - M.LE FUR - J.P.LEMERCIER - J.P.LEMOINE - Mlle MAGARD - MM.B. MAITROT - M.MAISONNET - F.MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A.M.ORECCHIONI - P.PASQUIS - H.PIGUET -M.SAMSON- Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C.SCHRUB - R.SOYER -B.TARDIF- J.TESTARD – J.M THOMINE - C.THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M. WOLF**

I- MEDECINE

PROFESSEURS :

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation Médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (surnombre)	HCN	Médecine et santé au travail

M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Alain CRIBIER (surnombre)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéphan DARMONI	HCN	Informatique médicale/techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto – Rhino - Laryngologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine-Interne - Gériatrie
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépat - Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie-Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie / Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle. Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine Interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque

M. Eric MALLET (surnombre)	HCN	Pédiatrie
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Veronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT (surnombre)	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo - faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine Légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
M. Jean-Christophe RICHARD (Mise en dispo)	HCN	Réanimation médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (surnombre)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN	HCN	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES :

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL cytogénétique	HCN	Histologie, embryologie,
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE :

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina	UFR	Communication

PROFESSEURS :

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean-Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme. Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES :

Mle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najila GHARBI	Chimie analytique
Mle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU

Pharmacie Officinale

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elisabeth DE PAOLIS

Anglais

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Mazim MEKAOUI

Chimie Analytique

Mlle Virginie OXARAN

Microbiologie

PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THAN** UFR Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN – Hôpital Charles Nicolle HB – Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB – Centre HENRI BECQUEREL CHS – Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR – Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT	Chimie générale et minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
M. Roland CAPRON	Biophysique
M. Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mlle Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie Organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et Biologie Moléculaire (Unité INSERM 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et Biologie Moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (UMR 1076)
Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	Génie Informatique

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

À Monsieur le Professeur Jean Doucet,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse,
Pour votre disponibilité, pour vos conseils et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail,
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Pierre Fainsilber,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse,
Je vous prie de trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de tout mon respect.

À Monsieur le Docteur Joël Ladner,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse,
Pour votre disponibilité, vos conseils et votre aide précieuse dans l'analyse statistique de cette étude,
Je vous remercie sincèrement.

À Madame le Docteur Valérie Villamaux,

Pour avoir accepté de diriger mon travail, pour ta disponibilité et ta grande réactivité, pour tes conseils avisés, ta gentillesse et pour m'avoir si bien accueillie et encadrée lors de ce premier stage de médecine générale il y a quelques années, si important à mes yeux, je te remercie de tout cœur.

À Mesdames Séverine Foucher et Michèle Levesques, merci de m'avoir reçue à la CPAM de Rouen-Elbeuf-Dieppe.

Aux pharmaciens et à leurs équipes qui ont accepté de me recevoir dans leurs officines, merci pour votre accueil chaleureux.

Un grand merci aux *300 personnes* qui ont accepté de me consacrer un peu de leur temps en participant à cette étude.

À Alex, parce que c'est Toi, merci pour tous les moments merveilleux passés à tes côtés.

À Elliott, notre Soleil, Mon Fils Ma Bataille, Roi des Coquins, Docteur Maman va être plus disponible à présent.

À mon Père, merci pour ton aide et pour tes conseils précieux et ô combien pertinents !

À ma Mère, merci d'avoir toujours cru en moi, en particulier au tout début de ces études quelque peu difficiles.

À vous deux, merci pour votre affection et votre soutien tout au long de ces études.

À mes frères et sœurs, *Manu* (clin d'œil pour les expressions détournées ci-dessous), *Camille*, *Baptiste*, *Guillaume*, et *Seb*, à mes beaux-frères et belles-sœurs *Thomas V*, *Anaïs*, *Camille*, *Lotta*, *Thomas M*, *Claire*, *Pascale*, à tous les enfants, à ma cousine *Mathilde*, et à toute ma famille, merci !

À Sarah, ma petite sœur devenue grande, Toi qui fonce tranquillement dans la vie, toujours les pieds sur les épaules. Partager ces études avec toi a été un vrai bonheur. Merci pour ton soutien et pour ces (si nombreux !) moments de complicité, depuis toujours, et pour toujours.

Aux Dominiques et à Mamie, pour m'avoir si bien accueillie au sein de votre famille, pour votre affection et votre disponibilité, un grand merci.

À Sandrine, Reine de la souris et surtout de l'Amitié, un énorme merci à toi et à *Valentin*.

À Céline, pour l'Idée, tu m'as ôté une fière chandelle du pied ! *À Peton*, pour l'aide si gentiment et spontanément proposée. Merci à vous deux pour votre soutien et votre amitié.

À tous les collègues et amis qui ont émaillé ces études de moments inoubliables. *Charlotte*, *Lucie*, *Marie*, *Hélène*, *Émilie*, *Phintip*, *Sami*, *Agnès*, *Julien J*, *Cécile*, *Angèle*, *Céline D*, *Yohann*, *Perrine*, *Delphine* et *Julien S*, *Mickaëla*... et qui plus outre aux membres du groupe de pairs, si sympathique.

À Charlotte, *Sophie*, *Manou* et *Anne*, parce que vous avez toujours été là, et que vous le serez toujours, merci les filles.

Aux amis, *Mathieu*, *Yohann*, *Noémie*, *Claire*, *Nico*, *Julien*, *Alain* et *Fred*, *Max* et *Marie-Laure*, qui ont supporté sans broncher que je leur parle et leur reparle de cette thèse et des autres sujets, oubliés depuis... et à tous les *Josios* et *Barbara Gourdes* qui se reconnaîtront.

Opinion vis à vis des médicaments génériques :
enquête auprès de 300 patients de pharmacies seinomarines ;
mise en évidence du rôle joué par le médecin traitant.

Sommaire

1	Introduction.....	17
2	Généralités sur les médicaments génériques.....	18
2.1	Définitions.....	18
2.1.1	Médicament et spécialité pharmaceutique.....	18
2.1.2	Médicament princeps.....	18
2.1.3	Médicament générique.....	18
2.1.4	Principe actif.....	19
2.1.5	Excipient.....	19
2.1.6	Forme galénique.....	19
2.2	Différents types de génériques.....	20
2.3	Développement d'un médicament générique.....	20
2.3.1	Brevet et CCP.....	20
2.3.2	Bioéquivalence.....	22
2.3.2.1	Généralités.....	22
2.3.2.2	Le cas particulier des médicaments à marge thérapeutique étroite.....	24
2.3.2.3	Le cas particulier des médicaments biosimilaires.....	24
2.3.3	Dénomination des médicaments génériques.....	25
2.3.4	Autorisation de Mise sur le Marché.....	25
2.3.5	Le répertoire des médicaments génériques.....	26
2.3.6	Fixation du prix, taux de remboursement AMM.....	26
2.4	Enjeu économique.....	28
2.5	D'où viennent les génériques ?.....	29

2.6	Les contrôles.....	29
2.7	Une politique en faveur des génériques : historique.....	31
2.8	Les médicaments génériques dans les pays voisins.....	34
3	Matériel et méthode.....	35
4	Résultats.....	37
5	Discussion.....	66
5.1	À propos de l'échantillon.....	66
5.2	Les patients vis à vis des médicaments génériques.....	67
5.2.1	Opinion et connaissance des génériques.....	67
5.2.1.1	Connaissance générale des génériques.....	67
5.2.1.2	Efficacité et effets secondaires.....	69
5.2.1.2.1	Pour les patients interrogés.....	69
5.2.1.2.2	Les excipients à effet notoire.....	70
5.2.1.2.3	Les médicaments à marge thérapeutique étroite.....	70
5.2.1.3	Innovation et recherche.....	73
5.2.1.4	Sécurité de fabrication et d'utilisation.....	74
5.2.1.4.1	Fabrication.....	74
5.2.1.4.2	Bioéquivalence.....	76
5.2.1.4.3	Pharmacovigilance.....	77
5.2.2	Expérience et comportement vis à vis des génériques.....	78
5.2.2.1	Pour les patients interrogés.....	78
5.2.2.2	L'effet nocebo.....	78
5.2.2.3	Iatrogénie et génériques.....	80
5.2.2.4	Le profil des patients opposés aux génériques.....	81
5.3	Le rôle du médecin traitant vis à vis des médicaments génériques.....	81
5.3.1	Le désir d'information des patients.....	82
5.3.2	La communication avec les patients.....	82
5.3.3	Opinion des médecins.....	83
5.3.4	La prescription en DCI et la substitution.....	86

5.4	Pistes pour améliorer l'acceptation des génériques par les patients.....	88
5.4.1	Information concernant les génériques.....	88
5.4.2	Prescription et délivrance des médicaments.....	90
5.4.3	Présentation des médicaments génériques.....	90
5.5	Forces et faiblesses de l'étude.....	91
6	Conclusion.....	94
7	Annexes.....	96
8	Bibliographie.....	106

Liste des abréviations

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

AUC : aire sous la courbe.

CAPI : Contrats d'Amélioration des Pratiques Individuelles.

CCP: Certificat Complémentaire de Protection.

CEPS : Comité Économique des Produits de Santé.

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie.

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

EMA : European Medicines Agency.

HAS : Haute Autorité de Santé.

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales.

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques.

INPI : Institut National de la Propriété Industrielle.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

SMR : Service Médical Rendu.

TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité.

UE : Union Européenne.

Uncam : Union nationale des caisses d'assurance maladie.

1 Introduction

En France, les habitudes de prescription et de consommation sont à l'origine d'un recours élevé aux médicaments, ce qui représente un coût non négligeable pour l'assurance maladie. En 2012, les dépenses liées au remboursement de médicaments s'élevaient en effet à 22,7 milliards d'euros [1].

Ces dernières années, en vue de maîtriser les dépenses de santé, de nombreuses mesures ont été mises en place par les pouvoirs publics afin d'encourager la prescription, la délivrance et la consommation des médicaments génériques.

Or, lors de nos remplacements en médecine générale, nous avons été fréquemment confrontés aux réticences des patients vis à vis de ces médicaments.

Nous nous sommes alors posé un certain nombre de questions : les patients connaissent-ils les génériques ? Quelles sont leurs opinions, leurs expériences et leur attitude vis à vis de ces médicaments ? Les réticences des patients sont-elles fondées ?

Quelle place tient le médecin traitant dans l'information à ce sujet ? Quel rôle joue-t-il dans l'acceptation de ces traitements par le patient ?

C'est en voulant répondre à ces questions qu'est né ce travail, et nous avons donc décidé de réaliser une étude quantitative à l'aide de 300 questionnaires distribués aux patients des pharmacies de notre département.

2 Généralités sur les médicaments génériques

2.1 Définitions

2.1.1 Médicament et spécialité pharmaceutique

Selon l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP) [2] : « *on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* ».

Selon l'article L5111-2 du CSP [3], « *on entend par spécialité pharmaceutique, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale* ».

2.1.2 Médicament princeps

Princeps signifie « le premier » en latin ; le médicament princeps est le médicament original, le produit de référence.

2.1.3 Médicament générique

Les médicaments génériques existent depuis les années 80 et sont alors définis comme une « *copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles notamment par la chute des brevets dans le domaine public, une fois écoulée la période légale de protection* » [4].

L'ordonnance du 24/04/1996 [5] donne une définition légale des médicaments génériques :

« on entend par spécialité générique d'une autre spécialité, une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec l'autre spécialité a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité ».

Ces idées sont reprises dans l'article L5121-1 du Code de la Santé Publique (cf annexe 1).

2.1.4 Principe actif

Le principe actif, ou substance active, est la molécule entrant dans la composition d'un médicament qui lui confère ses effets thérapeutiques. Un médicament peut contenir un ou plusieurs principes actifs.

2.1.5 Excipient

C'est un *« composé supposé biologiquement inactif qui sert de support ou de véhicule à une substance »* [6].

Il joue un rôle dans la structure, le goût, la forme, la couleur, la conservation des médicaments, la libération du principe actif au site d'administration, la résorption.

Toutes les substances entrant dans la composition d'un médicament, autres que le principe actif, sont des excipients.

Les excipients à effet notoire sont des excipients *« dont l'utilisation peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients »* [7]. Ces excipients peuvent entraîner des effets indésirables (allergies, troubles digestifs...).

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) mentionne les excipients à effet notoire pour chaque spécialité dans le Répertoire des Médicaments Génériques. Elle publie également une liste des excipients à effet notoire [8].

2.1.6 Forme galénique

La forme galénique (ou forme pharmaceutique) est l'aspect sous lequel un médicament se présente (sirop, comprimé, gélule...).

L'ordonnance du 24/04/1996 [5] stipule que : « *les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique* ».

Des médicaments présentés en comprimé, en sachet ou en sirop sont donc considérés comme ayant la même forme pharmaceutique.

2.2 Différents types de génériques

Il existe trois types de génériques:

- **les copies-copies** : le médicament générique est absolument identique au princeps : même principe actif, mêmes excipients, même forme galénique. Ce sont souvent des auto-génériques (produits par la même entreprise qui produit le princeps). Ils peuvent être exonérés des essais de bioéquivalence.

- **les médicaments essentiellement similaires** : le principe actif est le même, la forme galénique aussi, mais les excipients changent. Ils doivent prouver leur bioéquivalence avec le princeps.

- **les médicaments assimilables** : le principe actif peut être sous une autre forme chimique, les excipients et la forme galénique peuvent changer. Le dosage en principe actif est le même. Ils doivent également prouver leur bioéquivalence.

La loi du 13 août 2004 [9] complète l'article L5121-1 du Code de la Santé Publique : « *les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont considérés comme un même principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être apportées* ».

2.3 Développement d'un médicament générique

2.3.1 Brevet et CCP

Pour un nouveau médicament, le fabricant bénéficie d'un monopole d'exploitation d'une durée de 20 ans à compter du premier jour de dépôt de la demande auprès de l'INPI (Institut National de la Propriété Industrielle).

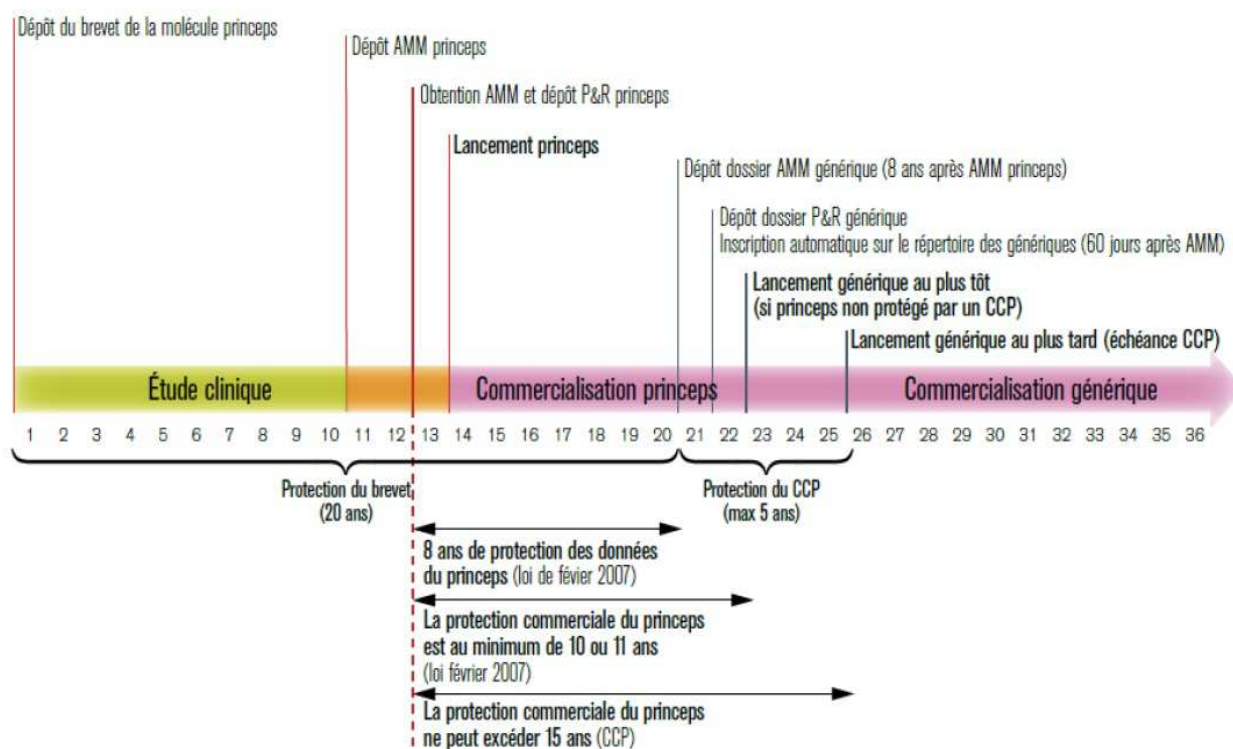
Parfois, la durée du brevet est prolongée par un CCP (Certificat Complémentaire de Protection), pour une durée de 5 ans au maximum.

Les tests et études cliniques des médicaments génériques sont autorisés avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle attachés à la molécule de référence.

D'après la loi de financement de la Sécurité Sociale de 2004 [10] : « pour une spécialité générique, l' AMM peut être délivrée avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle qui s'attachent à la spécialité de référence concernée ». L'obtention d'une AMM peut donc se faire avant la fin du brevet du princeps.

En revanche, la commercialisation d'un générique avant l'expiration du brevet du princeps est interdite.

Schéma récapitulatif du cycle administratif de vie des médicaments



P & R : Prix & Remboursement
CCP : Certificat Complémentaire de Protection

Figure1 : schéma récapitulatif du cycle de vie administratif des médicaments [11].

2.3.2 Bioéquivalence

2.3.2.1 Généralités

Afin d'obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché, un médicament générique doit démontrer sa bioéquivalence par rapport au princeps.

Des études de bioéquivalence sont réalisées à cet effet ; ce sont des études randomisées, avec administration d'une dose unique chez des sujets sains, au nombre de 12 minimum (en général 12 à 36 participants). Le groupe de sujets doit être homogène (âge, sexe, poids similaires) , les conditions d'administration du médicament et les prélèvements sanguins sont standardisés.

Chaque sujet reçoit dans un ordre aléatoire chacun des deux médicaments à comparer (le princeps et le générique) selon la méthode du cross over.

Des échantillons de sang et/ou d'urines sont recueillis à des intervalles définis, avant et après l'administration du médicament.

On peut ainsi réaliser des courbes de concentration du principe actif dans le sang en fonction du temps pour chaque sujet.

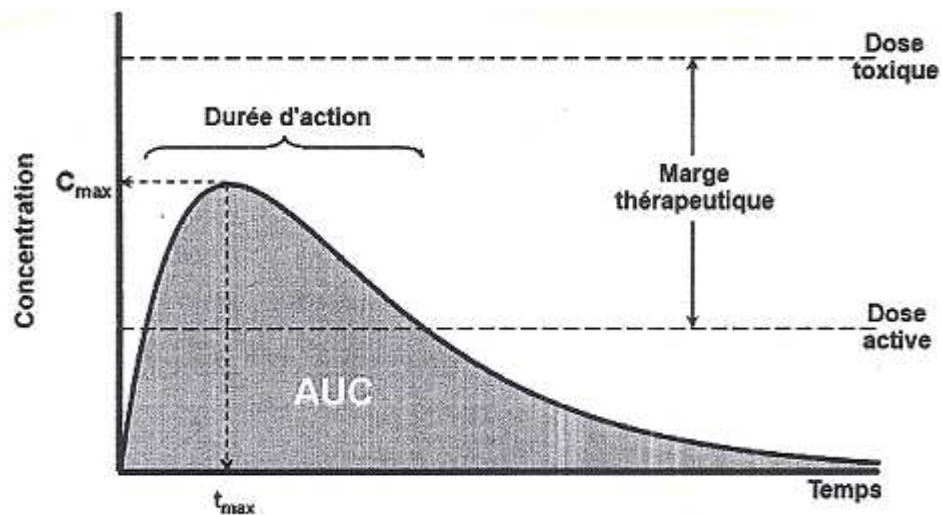


Figure 2 : Courbe typique de concentration plasmatique d'un principe actif en fonction du temps suite à une administration unique. [12]

À partir de ces courbes, on étudie certains paramètres pharmacocinétiques et en particulier :

- la concentration maximale observée ou C_{max} .
- le moment où la concentration plasmatique maximale est observée ou t_{max} ; ce paramètre permet de mesurer la vitesse d'absorption de la substance active.
- l'aire sous la courbe ou AUC qui permet de mesurer le taux d'absorption.

L'AUC de la concentration plasmatique en fonction du temps et la concentration maximale C_{max} sont mesurés et on calcule pour chacun de ces paramètres une valeur moyenne observée pour le générique et une valeur moyenne observée pour le princeps.

Ces valeurs moyennes peuvent varier en fonction de l'échantillon des participants ; afin de pallier ces variabilités et de pouvoir extrapoler les résultats à la population générale, on utilise un intervalle de confiance ; on compare alors les valeurs moyennes du médicament générique à celles du princeps grâce à un test d'analyse de variance avec un intervalle de confiance de 90% (IC90).

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps, devenue aujourd'hui l'ANSM) suit ce référentiel : « *la bioéquivalence est prouvée si les bornes [min,max] de l'intervalle de confiance à 90% du ratio générique/princeps des paramètres calculés pour l'aire sous la courbe (AUC) et pour la concentration plasmatique maximale (C_{max}) sont inclus dans la fourchette de 80-125% ».*

Ce ne sont donc pas les AUC et les C_{max} eux-mêmes qui peuvent varier dans la fourchette 80%-125%. Cet intervalle s'applique à l'IC90 du ratio des surfaces sous la courbe (ou de C_{max}) et non pas directement au ratio des valeurs de surface sous la courbe (ou de C_{max}).

En pratique, dans la grande majorité des cas, lorsque la bioéquivalence est démontrée, les valeurs moyennes pour l'AUC et la C_{max} présentent un écart de moins de 5% entre le générique et le princeps.

Ces différences de biodisponibilité restent dans la limite de celles que l'on tolère concernant la teneur en principe actif des différents lots d'un médicament produit par un même fabricant [13].

Ces études peuvent être réalisées dans n'importe quel pays, mais doivent respecter les procédures européennes selon la ligne directive de l'EMA (European Medicines Agency) , basée sur un consensus scientifique [14].

2.3.2.2 Le cas particulier des médicaments à marge thérapeutique étroite

Ce sont des médicaments pour lesquels une petite variation de concentration ou de dosage peut entraîner des échecs thérapeutiques ou des effets indésirables gênants.

Pour ces médicaments à marge thérapeutique étroite ou de maniement thérapeutique complexe, les normes sont plus strictes : l'intervalle autorisé n'est plus de 80%-125% mais est réduit à 90%-111% [15].

Il existe de nombreux médicaments à marge thérapeutique étroite ; en voici quelques exemples (liste non exhaustive) : les anticonvulsivants, les digitaliques, la théophylline et ses dérivés, les immunosuppresseurs, les quinidiniques, les anticoagulants oraux, les diurétiques, le lithium et la ciclosporine [15] [16].

L'Afssaps a émis des mises en garde pour 3 médicaments à marge thérapeutique étroite : le fentanyl, la lévothyroxine et les antiépileptiques.

2.3.2.3 Le cas particulier des médicaments biosimilaires

Lorsque la matière première d'un médicament est d'origine biologique (et non issue de la synthèse chimique), on parle de biomédicament. Par exemple les vaccins, les facteurs de croissance, l'insuline sont des biomédicaments.

Les médicaments biosimilaires correspondent à l'application du concept de médicaments génériques aux biomédicaments.

Sur le plan pharmacologique, il est très difficile de démontrer une bioéquivalence entre deux biomédicaments [17] ; selon la directive 2004/27/CE [18], reprise par l'article L5121-1 du CSP [19] :

« Lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, en raison notamment de différences liées à la matière première ou de différences entre les procédés de fabrication du médicament biologique et du médicament biologique de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis ».

Il existe donc une AMM spécifique pour les biosimilaires ; des essais cliniques et précliniques sont requis.

2.3.3 Dénomination des médicaments génériques

Il existe deux solutions pour nommer un médicament générique :

- soit un nom fantaisie suivi du suffixe « gé » (par exemple daily gé®).
- soit le nom en dénomination commune internationale (DCI) suivie du nom du laboratoire génériqueur ou de la marque.

La liste des DCI est établie par l'OMS. Son intérêt est l'universalité des noms, quels que soient les pays.

2.3.4 Autorisation de Mise sur le Marché

Comme pour tous les médicaments, un médicament générique doit obtenir une AMM avant d'être commercialisé [20].

Pour les génériques la procédure d'enregistrement par rapport au princeps est abrégée, et moins coûteuse [21].

Le médicament générique doit prouver sa bioéquivalence avec le princeps et ne peut avoir que les indications de la molécule princeps correspondante.

L'AMM est délivrée par le directeur général de l'ANSM si la procédure est nationale ou par l'EMA si la procédure est communautaire.

L'ANSM est chargée de l'évaluation du contrôle en laboratoire et de l'inspection des spécialités génériques.

Le dossier doit contenir tous les éléments permettant de justifier :

- de la qualité du produit (origine et spécifications des matières premières, méthodes de fabrication et de contrôle du produit fini).
- de la reproductibilité de la qualité d'un lot à l'autre : validation du procédé de fabrication et de contrôle du produit final.
- du maintien de cette qualité : études de stabilité du produit fini dans le temps.

Comme nous l'avons vu précédemment, pour les biomédicaments l'AMM est délivrée sur la base d'une équivalence de résultats thérapeutiques et non pas uniquement sur la base de la bioéquivalence.

2.3.5 Le répertoire des médicaments génériques

Lorsque l'AMM est délivrée, le médicament est inscrit sur le Répertoire Officiel des Médicaments Génériques [22].

Ce répertoire est disponible sur le site de l'ANSM [23].

Il classe les médicaments par spécialité pharmaceutique, indique la DCI, le nom commercial de la spécialité de référence, le dosage, les formes galéniques, le laboratoire commercialisant la molécule et les éventuels excipients à effet notoire.

Le Répertoire des Médicaments Génériques permet aux pharmaciens de réaliser des substitutions, c'est à dire de remplacer un médicament princeps par un médicament générique lors de la délivrance des médicaments.

Pour les médecins, il facilite la prescription en DCI et les informe sur l'éventuelle présence d'excipients à effet notoire dans une spécialité.

2.3.6 Fixation du prix, taux de remboursement AMM

Avant de fixer le prix et le taux de remboursement par la sécurité sociale, les médicaments princeps passent devant la Commission de Transparence de l'HAS (Haute Autorité de Santé) qui détermine le Service Médical Rendu (SMR) et donc le taux de remboursement.

Le prix de vente au public est fixé par convention entre le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) et l'entreprise commercialisant le médicament.

L'article L162-16-4 du Code de la Sécurité Sociale [24] détermine les règles de fixation des prix des médicaments remboursables par la Sécurité Sociale.

La Commission de Transparence est chargée d'évaluer les médicaments ayant obtenu une AMM, et émet un avis sur le taux de remboursement des médicaments en fonction de leur SMR.

Les médicaments génériques ne nécessitent pas de passage devant la Commission de Transparence, car le SMR est théoriquement identique à celui du princeps correspondant.

Le taux de remboursement est donc identique entre la spécialité de référence et ses génériques.

Le remboursement est de [25] :

- 100% pour les médicaments reconnus comme étant irremplaçables et coûteux (vignette blanche barrée).
- 65% pour les médicaments ayant un SMR majeur ou important (vignette blanche).
- 30% pour les médicaments au SMR modéré (vignette bleue).
- 15% pour les médicaments au SMR jugé faible (vignette orange).

Ces taux s'appliquent soit sur la base du prix de vente, soit sur la base du Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR) pour les molécules concernées.

Le TFR est un tarif de référence pour le remboursement de certains médicaments ; son prix est calculé à partir du prix du médicament générique le moins cher.

Les patients, qu'ils prennent le générique ou le princeps, sont remboursés uniquement sur la base du TFR.

Le CEPS met en place un système de convergence des prix au sein d'une classe thérapeutique dès qu'un produit est génériqué dans la classe considérée [15] [26].

Pour les médicaments génériques, la fixation du prix est déterminée par des orientations ministérielles données au CEPS. Le prix d'une spécialité générique se calcule en fonction d'un pourcentage par rapport à une spécialité de référence.

Actuellement, le générique a une décote d'environ 60% par rapport au prix fabricant hors taxe de la spécialité de référence [27].

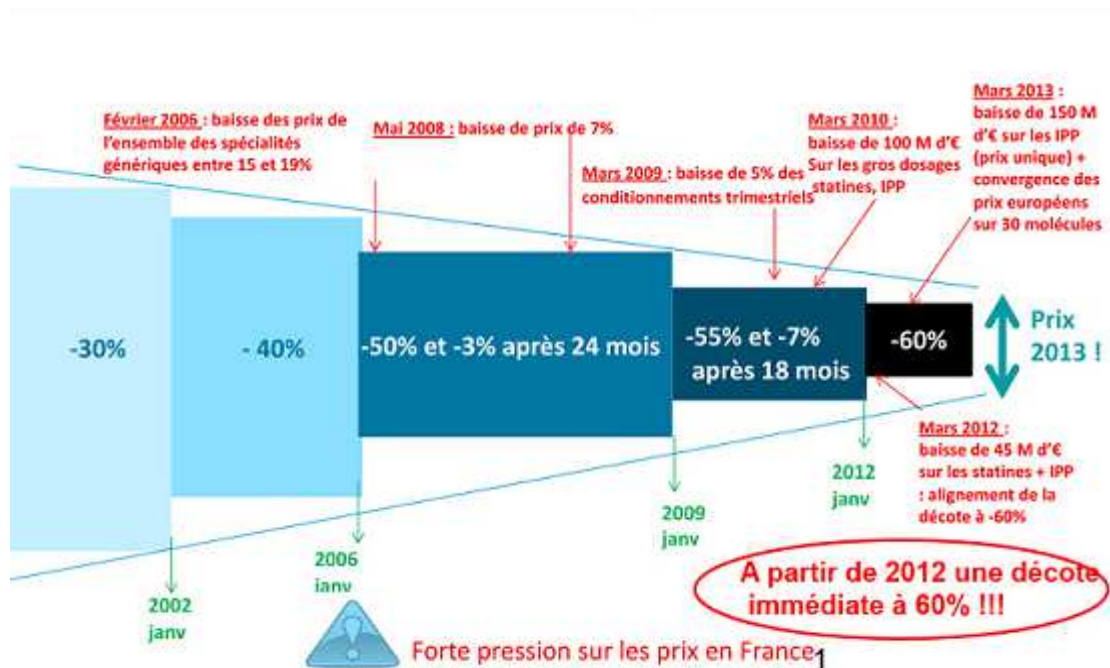


Figure n°3 : Baisse des prix sur les spécialités génériques. Érosion drastique de la décote initiale et baisses conjoncturelles répétées [27].

2.4 Enjeu économique

Le médicament générique joue un rôle important dans la maîtrise des dépenses de santé.

En 2012, le déficit de la branche maladie du régime général de la Sécurité Sociale s'élève à 5,9 milliards d'euros [28].

Les dépenses liées au remboursement de médicaments s'élèvent à 22,7 milliards d'euros en 2012 [1].

Les économies réalisées en France en 2012 grâce aux médicaments génériques représentent plus de 2,4 milliards d'euros et depuis 2000, les économies cumulées représentent plus de 13,4 milliards d'euros [29].

En 2002, 1 boîte de médicament vendue sur 20 est un médicament générique ; en 2012, cela représente 1 boîte sur 4.

Grâce au renforcement de la mesure « tiers payant contre générique » on note une nette progression de la consommation de génériques ; le volume des ventes a en effet progressé de 9,5% en 2012.

En Haute-Normandie, la délivrance de médicaments génériques a permis une économie de 44 millions d'euros en 2011 (Annexe 2).

La Caisse Primaire d'Assurance Maladie de Rouen-Elbeuf-Dieppe enregistre 73,2% de substitutions début juillet 2012 contre 83,7% fin novembre 2012, ce qui rejoint la progression nationale mesurée sur ces périodes (73,1% début juillet et 82,6% fin novembre).

2.5 D'où viennent les génériques ?

Les médicaments génériques peuvent être fabriqués par deux types de laboratoires :

- les laboratoires spécialisés dans la fabrication de médicaments génériques.
- les laboratoires qui fabriquent également d'autres médicaments ; lorsqu'un même laboratoire fabrique la spécialité de référence et son générique, on parle d'auto-générique.

Dans le cadre d'une campagne d'information au public, la CPAM déclare en août 2012 que 97% des médicaments génériques sont fabriqués en Europe et 55% en France (cf annexe 2).

Néanmoins, les matières premières destinées à l'usage pharmaceutique sont majoritairement produites à l'étranger : aujourd'hui, 80% des substances actives pharmaceutiques utilisées en Europe sont produites hors de l'espace économique européen, que ce soit pour les médicaments génériques ou pour les princeps [30].

Parmi ces pays tiers, l'Inde représente 22,2% et la Chine 52,9% de la production [13].

La fabrication d'un médicament fait par ailleurs appel à de multiples intervenants (producteurs de matières premières, producteurs de principe actif, producteurs d'excipients, sous-traitants, exploitants...) et la synthèse des principes actifs s'est complexifiée, elle est passée de 3 ou 4 étapes à 20 étapes environ [30].

2.6 Les contrôles

Les obligations de contrôles sont identiques chez les fabricants de génériques et de princeps ; la pharmacovigilance s'applique à tous les médicaments, qu'ils soient génériques ou non.

Les contrôles sont réalisés à différents niveaux :

- Par le fabricant lui-même :

les fabricants de médicaments sont tenus de respecter un référentiel de bonnes pratiques opposables, les Bonnes Pratiques de Fabrication [13].

Le fabricant effectue des contrôles à toutes les étapes de la production du médicament.

Il se doit de produire un médicament conforme au dossier d'AMM.

Les fournisseurs et sous-traitants doivent être régulièrement audités par le fabricant, par des audits internes appelés « auto-inspections ».

- Par les agences nationales : chaque état membre est chargé d'inspecter les sites de production situés sur son territoire et de vérifier s'ils sont conformes au référentiel européen de Bonnes Pratiques de Fabrication.

En France, l'ANSM inspecte régulièrement tous les sites de production avec une périodicité maximale de 3 ans.

L'inspection porte sur toutes les opérations de la chaîne pharmaceutique : production, mise en forme pharmaceutique, contrôle, stockage et distribution.

Elle effectue des contrôles continus dans ses laboratoires, et vérifie la qualité du principe actif, les performances pharmaceutiques et la conformité à l'AMM.

Les contrôles des médicaments génériques et des princeps sont effectués avec la même rigueur [31].

L'ANSM a réalisé en moyenne 88 inspections par an sur la période 2007-2011 concernant les matières premières, dont ¼ concernent des pays situés hors de l'Union Européenne [31].

- Au niveau européen, des programmes de contrôle sont organisés. Une base de donnée « Eudra GMP » a été constituée ; elle permet un échange d'informations concernant notamment la conformité des sites de production.

L'inspection des fabricants de substances actives localisées en pays tiers (c'est à dire principalement en Inde et en Chine) est également coordonnée au niveau international : en 2008, près de 1000 sites ont été inspectés grâce à un programme d'inspection coordonné des fabricants de substances actives, faisant intervenir l'Europe, l'Australie et les États-Unis. L'ANSM a également participé à ce programme.

La directive 2011/62/UE [32] prévoit par ailleurs « *l'obligation d'une confirmation écrite de la part des autorités compétentes du pays d'exportation, confirmant notamment le respect des bonnes pratiques de fabrication, sauf si elles proviennent d'un pays dont le système est reconnu par la Commission Européenne* », pays qui sont inscrits sur une liste.

- Les études de bioéquivalence sont également inspectées par divers organismes ; l'ANSM inspecte par exemple 10 à 15 essais de bioéquivalence par an (dont plus de la moitié en Inde) en privilégiant l'inspection sur les sites les plus à risque [31].

- Les excipients, quant à eux, ne sont pas soumis aux mêmes contrôles que les principes actifs ; néanmoins, selon la directive 2011/62/UE [32], « *le titulaire de l'autorisation de fabrication veille à ce que les excipients soient appropriés pour une utilisation dans des médicaments en déterminant quelles sont les bonnes pratiques de fabrication appropriées* ».

2.7 Une politique en faveur des génériques : historique

Afin de promouvoir la consommation des médicaments génériques, les autorités sanitaires ont mis en place de nombreuses mesures à l'égard des différents acteurs de santé.

- vis à vis des pharmaciens :

Depuis 1999, les pharmaciens ont le droit de substitution, c'est à dire qu'ils peuvent délivrer « *par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription sous forme exclusivement manuscrite...* » [33].

Le Répertoire des Médicaments Génériques créé en 1998, et régulièrement mis à jour, permet d'encadrer cette substitution.

Le pharmacien peut donc remplacer un princeps par un générique, si celui-ci est inscrit au Répertoire des Médicaments Génériques, et à condition que le médecin n'ait pas inscrit la mention « non substituable » sur l'ordonnance.

Depuis 2006, les syndicats de pharmaciens passent régulièrement des accords avec l'assurance maladie qui fixe des objectifs croissants de substitution.

En Avril 2012, un accord entre l'Uncam (Union nationale des caisses d'assurance maladie) et les pharmaciens fixe l'objectif de substitution à 85% et introduit une rémunération à la performance pour les pharmaciens, ainsi qu'une généralisation du dispositif « tiers payant contre générique ».

- vis à vis des médecins :

En 1998, la CNAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie) adresse aux médecins pour la première fois une liste de 224 médicaments avec leurs génériques.

Les médecins généralistes, lors de leur convention nationale [34], s'engagent à prescrire les médicaments les moins onéreux à concurrence d'au moins 15 % de la valeur de l'ordonnance, dont 5 % au titre des médicaments génériques.

En 2002, la CNAMTS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) incite les médecins à prescrire des médicaments génériques [35] : les médecins s'engagent à rédiger 25% de leur prescription en DCI ; le prix de la consultation est alors revalorisé à 20 euros ; idem en 2005, où la consultation passe à 21 euros.

En 2007, les médecins libéraux s'engagent à privilégier les prescriptions dans le Répertoire des Médicaments Génériques [36], en particulier pour les médicaments de type statines, IEC, sartans.

En 2009, les CAPI (Contrats d'Amélioration des Pratiques Individuelles) sont créés ; ce sont des contrats passés individuellement par les médecins libéraux avec l'assurance maladie. Les médecins s'engagent à remplir certains objectifs (notamment augmenter leurs prescriptions de médicaments génériques) en échange d'une compensation financière.

Le 26 Juillet 2011, la nouvelle convention médicale de l'assurance maladie, qui succède au CAPI, est signée ; tous les médecins conventionnés sont concernés. Dans cette convention figurent des objectifs de prescription de médicaments génériques (par exemple objectif cible de plus de 70% des statines dans le répertoire des génériques par rapport à l'ensemble des statines prescrites).

Les délégués de l'assurance maladie rencontrent régulièrement les pharmaciens et les médecins pour les inciter à prescrire ou à délivrer des génériques.

- vis à vis des patients :

En 2003, le Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR) est instauré pour 29 molécules [37]. Il concerne les génériques ayant un taux de pénétration sur le marché insuffisant.

Le CEPS fixe un tarif unique qui sert de base de remboursement à l'ensemble des médicaments appartenant à un même groupe générique (princeps et génériques) ; le remboursement est le même, quel que soit le prix du médicament. Le surcoût éventuel est alors à la charge du patient ou de sa mutuelle.

L'objectif est d'encourager les patients à choisir le médicament le moins cher au sein d'un groupe générique.

Le TFR concerne aujourd'hui environ 2600 spécialités sur un peu plus de 14000 spécialités remboursables [25].

La loi de financement de la sécurité sociale pour 2007 [38] instaure, dans les départements qui n'ont pas atteint l'objectif conventionnel fixé à 70% de pénétration du générique en 2006, la loi « tiers payant contre générique ». Elle concerne alors 8 départements.

En 2008, le système « tiers payant contre générique » concerne 86 départements.

En avril 2012, un accord conclu entre l'assurance maladie et les pharmaciens [39] renforce le dispositif « tiers payant contre générique » : il s'applique désormais de façon généralisée à partir de juillet 2012.

S'il refuse la substitution, le patient doit avancer les frais, et se verra remettre une feuille de soin pour un remboursement ultérieur. Il n'y a pas de transmission électronique des feuilles de soin dans ce cas.

La mention « non substituable », si elle est ajoutée, doit être inscrite de manière manuscrite sur l'ordonnance [40].

Les molécules soumises au TFR, les médicaments princeps dont le prix est inférieur ou égal à celui du générique et certaines molécules dites sensibles (la lévothyroxine, les antiépileptiques, le fentanyl, la buprénorphine haut dosage, le mycophénolate mofétil) ne sont pas concernés par ce dispositif.

L'assurance maladie réalise des campagnes d'information auprès des patients.

Par exemple des spots radiophoniques sur France Bleu Haute-Normandie ont été régulièrement diffusés. Des affiches ont été distribuées afin d'être exposées dans les cabinets médicaux, les services hospitaliers, les points d'accueil CPAM... Des flyers ont été mis à la disposition du public dans les pharmacies (voir annexe 2).

Des sites internet destinés à informer le grand public ont été créés, par exemple <http://www.aveclesgeneriquesyapasdehic.fr/>, réalisés par les laboratoires Biogaran®.

2.8 Les médicaments génériques dans les pays voisins

La consommation de médicaments génériques représentait en 2011 50% de la consommation de médicaments en Allemagne et au Royaume Uni, contre seulement 25% en France [41].

Le marché des génériques varie fortement selon les pays, en fonction de l'ancienneté du marché, de la définition du générique, de la promotion des génériques, et du mode d'organisation du système de santé (cf annexe 3).

3 Matériel et méthode

Afin de déterminer au mieux l'opinion des patients concernant les médicaments génériques, nous avons voulu inclure dans notre étude un nombre important de personnes. Notre choix s'est donc naturellement porté vers une étude quantitative, réalisée à l'aide d'un questionnaire. Nous avons destiné ce questionnaire aux usagers du système de soins : les clients des pharmacies.

Cette étude a été menée du 14/02/2013 au 09/04/2013 dans 20 pharmacies de Seine-Maritime. Nous avons distribué 15 questionnaires par pharmacie, soit 300 questionnaires au total.

Nous avons rencontré Mesdames Séverine Foucher et Michèle Levesques, déléguées de l'assurance maladie de la CPAM de Rouen-Elbeuf-Dieppe, le 13 décembre 2012. Ces dernières nous ont communiqué les chiffres locaux en matière de taux de substitution, nous ont expliqué leurs stratégies de communication vis à vis des patients concernant les génériques, et nous ont fourni la liste des pharmacies dépendant de cette CPAM.

Les pharmacies ont été tirées au sort parmi celles figurant sur cette liste. Dans cette étude, treize pharmacies se trouvaient à Rouen ou dans l'agglomération rouennaise, deux dans la région de Duclair, deux à Barentin, une dans la région d'Elbeuf, une à Auffay et une à Saint-Saëns.

Les pharmaciens étaient préalablement contactés par téléphone ; deux pharmaciens ont refusé que l'étude se déroule dans leur officine. Ils ont déclaré « je ne veux pas de questionnaire dans ma pharmacie » pour l'un, et « les patients sont contre, ça va être la révolution dans la pharmacie » pour l'autre. Dans ces deux cas, notre choix s'est porté sur la pharmacie suivante dans la liste qui nous avait été fournie.

La participation des patients à l'étude s'est faite sur la base du volontariat : après leur passage au comptoir de la pharmacie, nous leur proposons de répondre au questionnaire, en expliquant que cela concernait une thèse de médecine générale, que cela ne prenait que quelques minutes, et que le questionnaire était anonyme. Les patients n'étaient informés du sujet de l'étude qu'une fois qu'ils avaient accepté d'y participer.

Les personnes âgées de moins de 18 ans ont été exclues de l'étude.

Nous sommes intervenus dans les pharmacies à des horaires variables (10 fois le matin, 5 fois en début d'après-midi, 5 fois en fin d'après-midi, en semaine et le samedi).

Chaque questionnaire a été rempli par nos soins, en interrogeant nous-mêmes chaque patient. Les questions ont toujours été posées de la même façon, et les commentaires ont tous été recueillis, même s'ils sortaient du cadre du questionnaire.

Ce questionnaire comportait 23 questions (cf annexe 4).

Les premières questions avaient pour but de caractériser la population étudiée : sexe, âge, profession, code postal, nombre de consultations avec le médecin traitant au cours des 6 derniers mois.

Les professions ont ensuite été distribuées par nos soins dans les catégories socioprofessionnelles correspondantes [42].

Chaque code postal a été classé en fonction du nombre d'habitants résidant dans la commune correspondante. Lorsque plusieurs communes répondaient au même code postal, nous avons choisi la commune la plus peuplée.

Venaient ensuite des questions à choix multiples, concernant l'opinion générale des patients vis à vis des génériques, leur désir d'information, leur expérience et leur comportement. Il était par ailleurs demandé aux patients d'indiquer éventuellement pour quelle(s) pathologie(s) ils consommaient des génériques quotidiennement, et avec quel(s) médicament(s) générique(s) ils avaient pu rencontrer un ou plusieurs problèmes.

Une question était posée afin de déterminer le rôle joué par le médecin traitant dans l'information au sujet des génériques, une autre étudiait le ressenti des patients sur l'opinion de leur médecin concernant ces médicaments.

La question « d'après vous, pourquoi incite-t-on les patients à consommer des médicaments génériques ? » était posée de manière ouverte.

Enfin, les patients étaient systématiquement invités à émettre d'autres commentaires.

La saisie des données a été réalisée manuellement dans un tableau à l'aide du logiciel open office®.

L'analyse statistique, réalisée avec l'aimable contribution du Dr Joël Ladner, a utilisé trois types de tests : test de Student, analyse de variance et test du chi².

4 Résultats

Caractéristiques de l'échantillon

- le sexe :

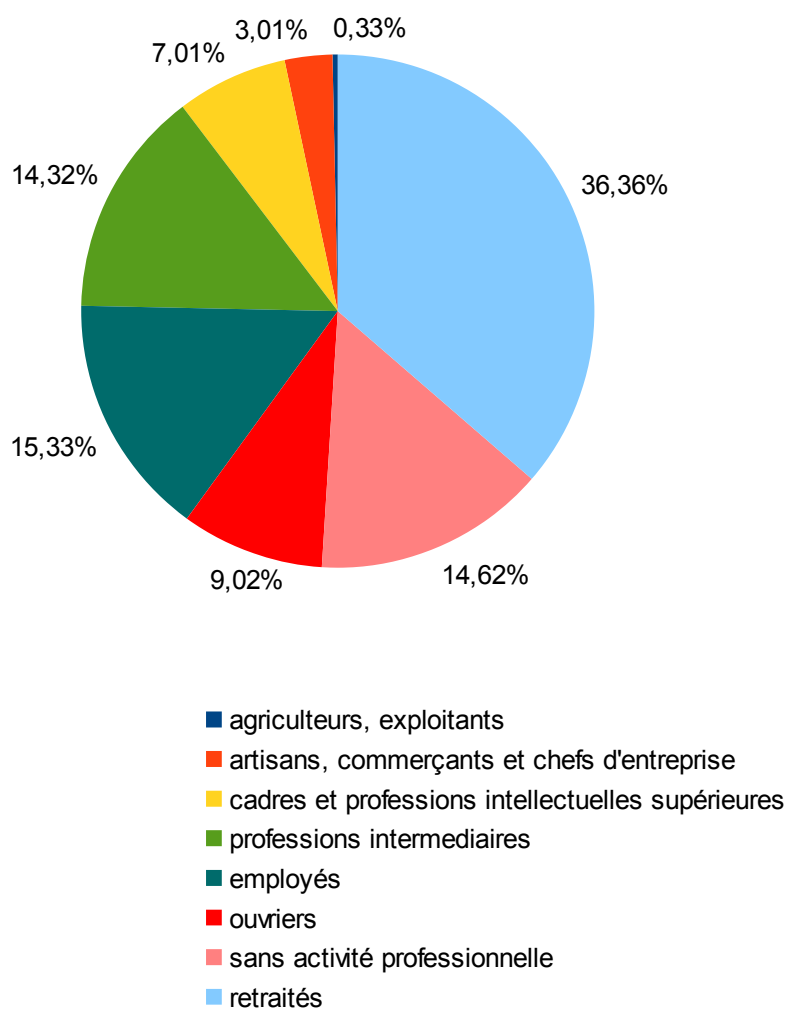
Notre étude dénombre 194 femmes (65%) et 106 hommes (35%)

- l'âge :

L âge moyen est de 51 ans, le plus jeune participant a 20 ans, le plus âgé 88.

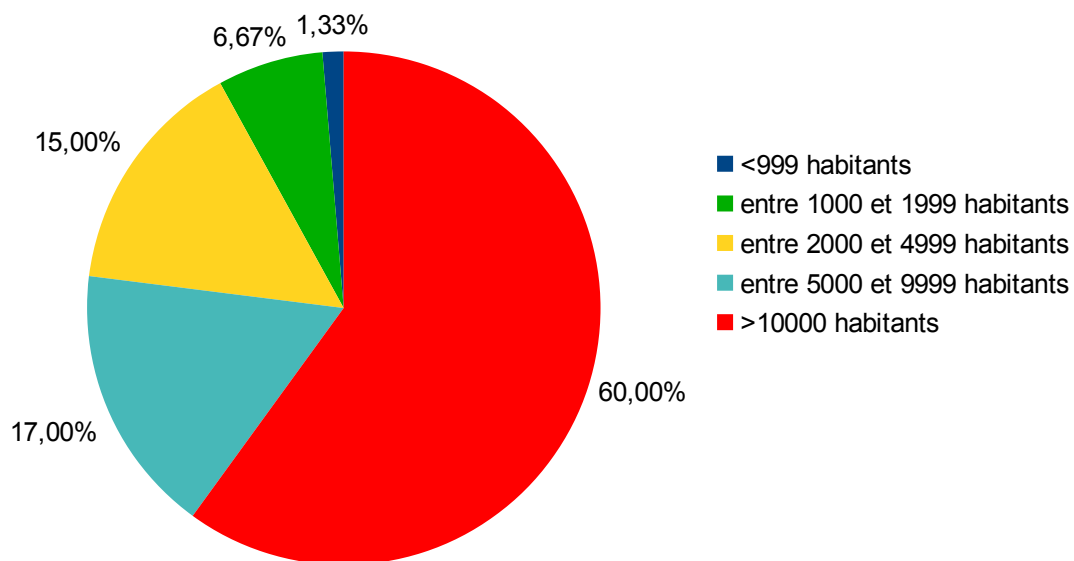
- les catégories socioprofessionnelles :

Répartition par catégories socioprofessionnelles



- Le lieu de vie :

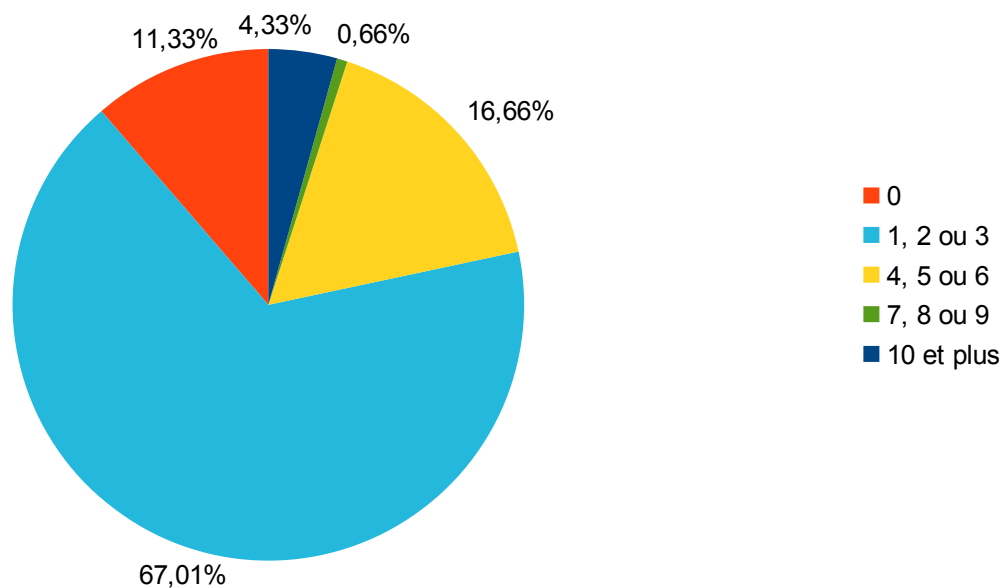
Répartition en fonction du nombre d'habitants de la commune de résidence



- Le nombre de consultations chez le médecin traitant ces 6 derniers mois :

Dans l'échantillon étudié, le nombre de consultations chez le médecin traitant durant les 6 derniers mois est en moyenne de 2,65.

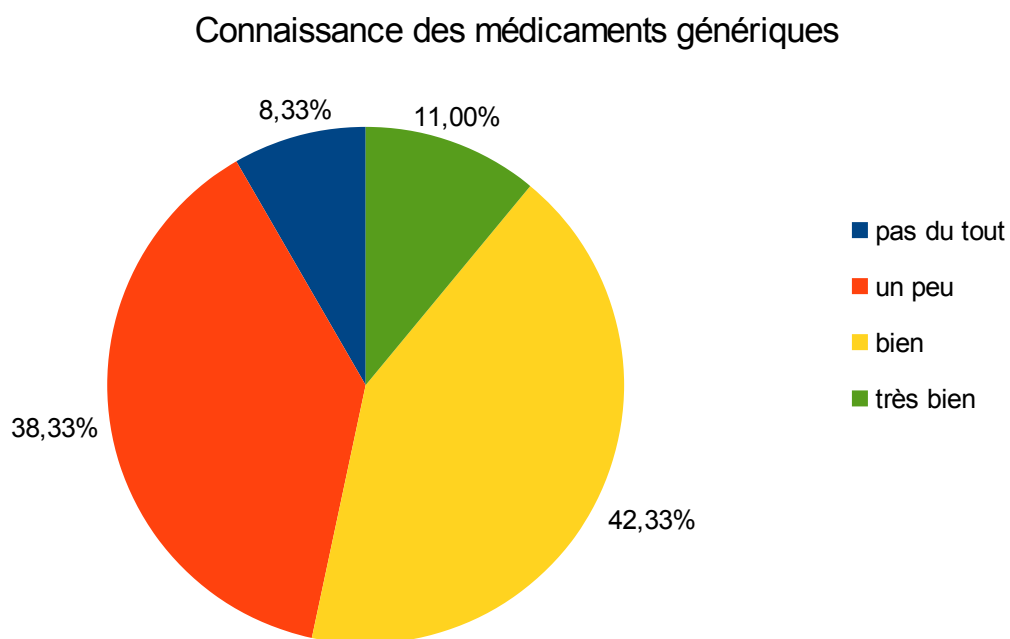
Nombre de consultations avec le médecin traitant dans les 6 derniers mois



L'opinion des patients

- La connaissance des génériques :

Réponse à la question : « d'une manière générale, connaissez-vous les médicaments génériques ? ».

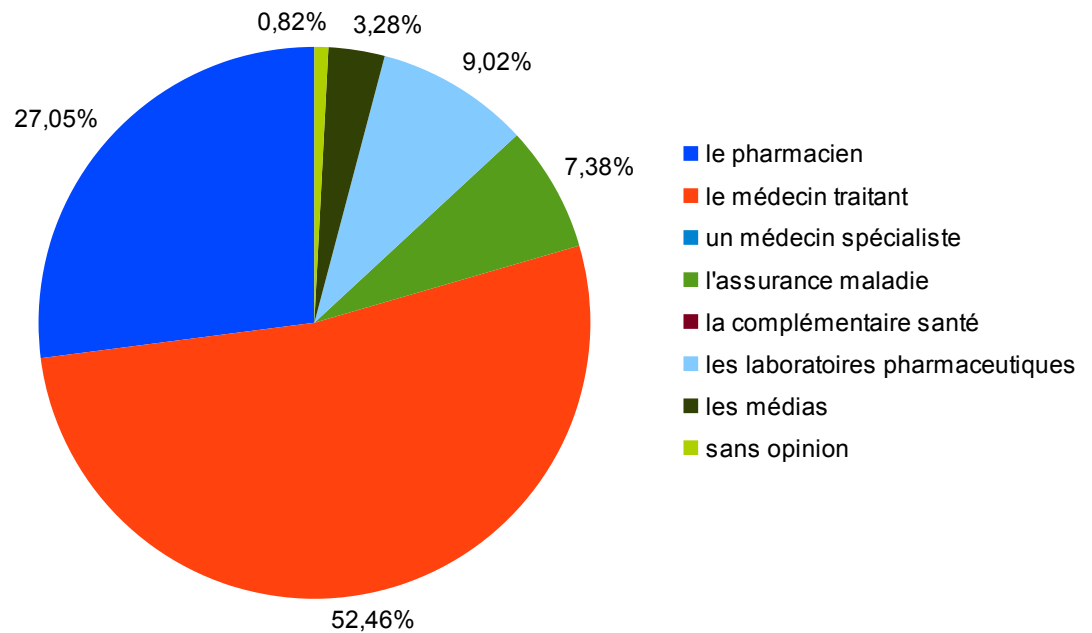


- Le désir d'information :

59% des personnes interrogées ne souhaitent pas avoir d'information complémentaire sur les médicaments génériques.

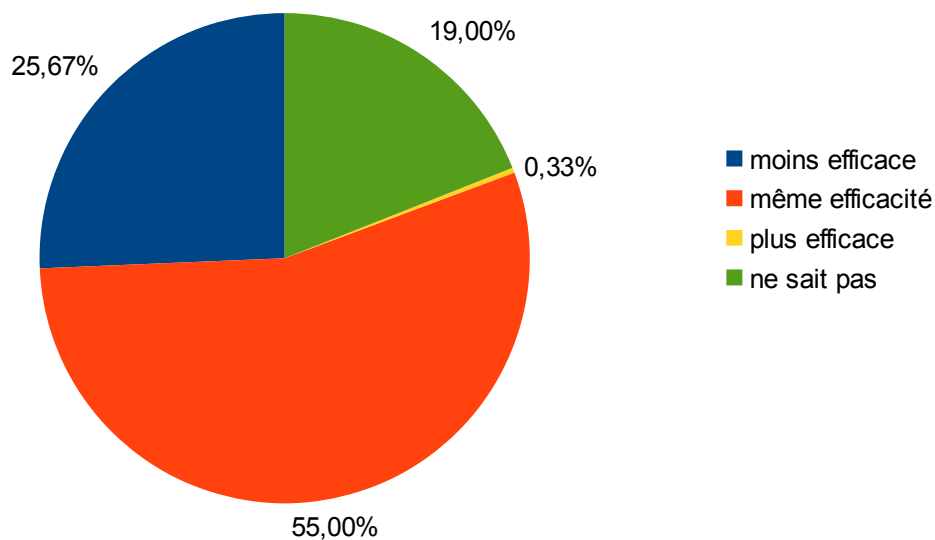
Les patients désirant des informations complémentaires (41%) ont choisi qui devait en premier lieu leur délivrer ces informations :

Interlocuteur privilégié pour délivrer des informations complémentaires



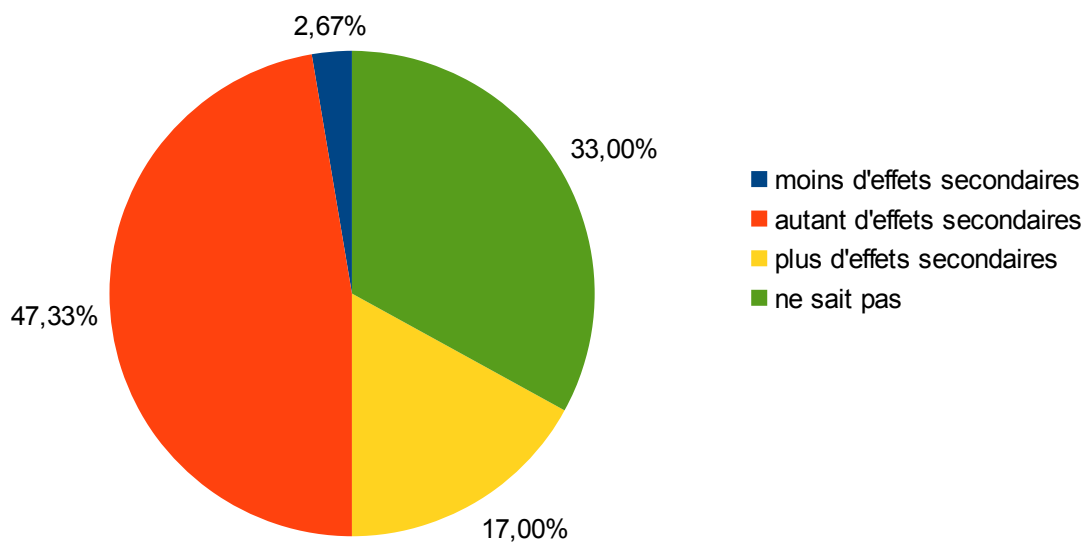
- L'efficacité :

Opinion sur l'efficacité d'un médicament générique par rapport au princeps



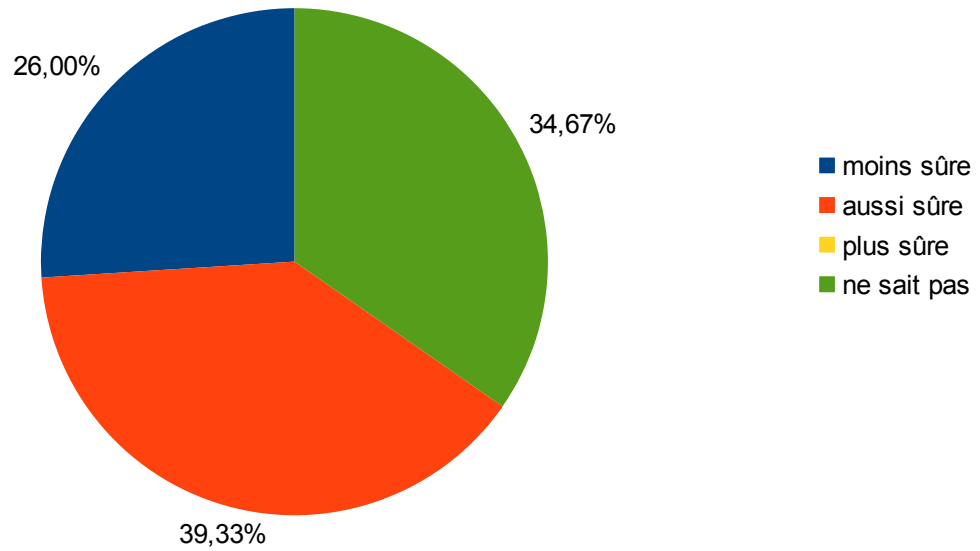
- Les effets secondaires :

Opinion sur les effets secondaires d'un générique par rapport au princeps



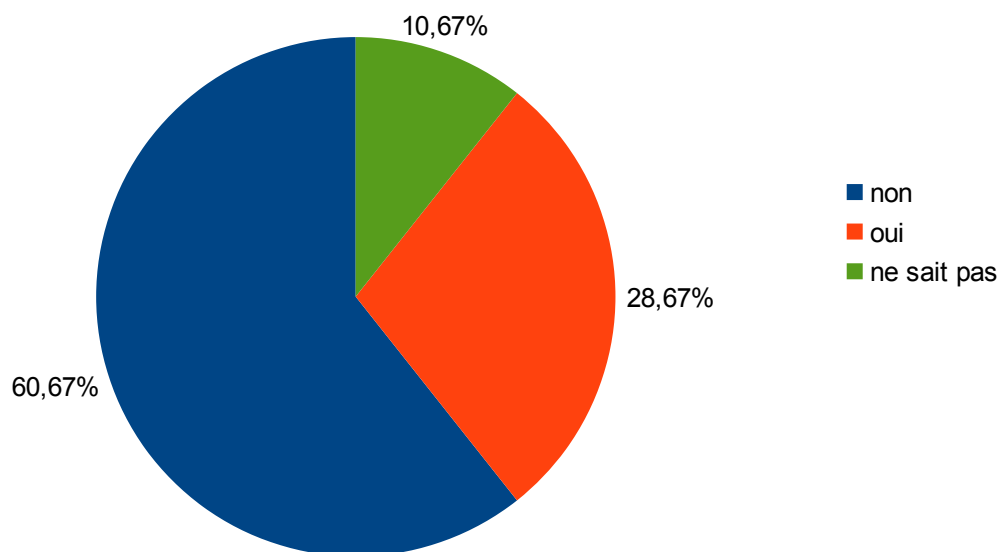
- La sécurité de fabrication :

Opinion sur la sécurité de fabrication d'un générique par rapport au princeps



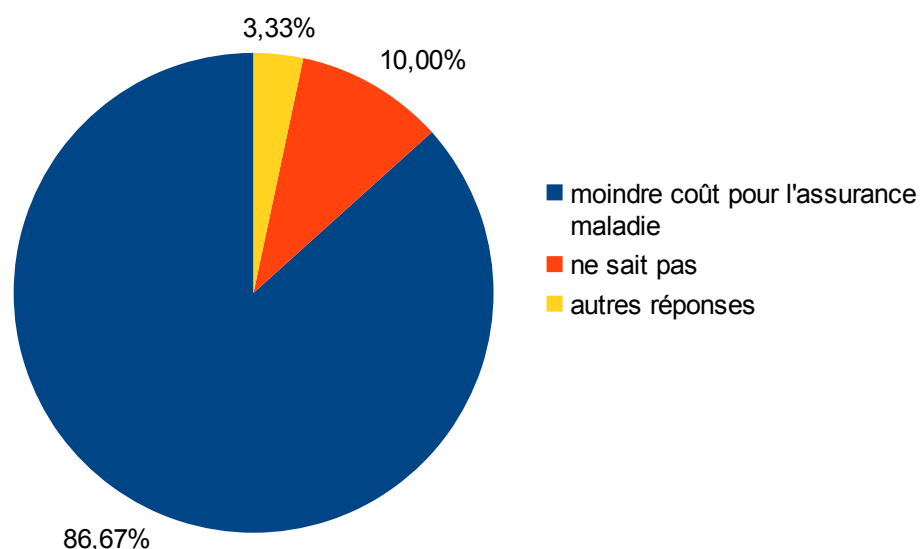
- Le médicament générique, un médicament bas de gamme ?

Le médicament générique, un médicament bas de gamme



- Les raisons de l'incitation à la consommation de médicaments génériques :

Raisons de l'incitation à la consommation de génériques

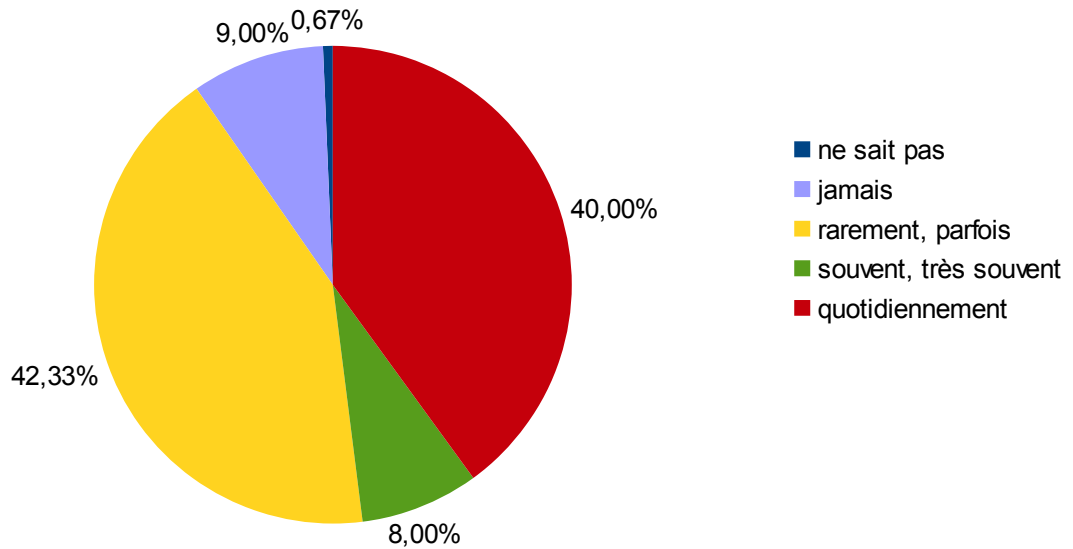


Parmi les réponses n'évoquant pas les économies réalisées par l'assurance maladie, certains pensent qu'on incite à la consommation de médicaments génériques pour augmenter les profits des laboratoires pharmaceutiques (5 personnes), ou les profits des pharmaciens (une personne). Une personne évoque la concurrence comme raison à l'incitation. Une autre dit que « C'est la crise, et les médicaments génériques sont moins bien remboursés par rapport aux autres », ou encore : « On nous donne des médicaments génériques pour qu'on aille plus souvent chez le médecin, car ils sont inefficaces ». Une personne pense qu'« ils ont fait leurs preuves », une autre qu'« ils sont plus chers ».

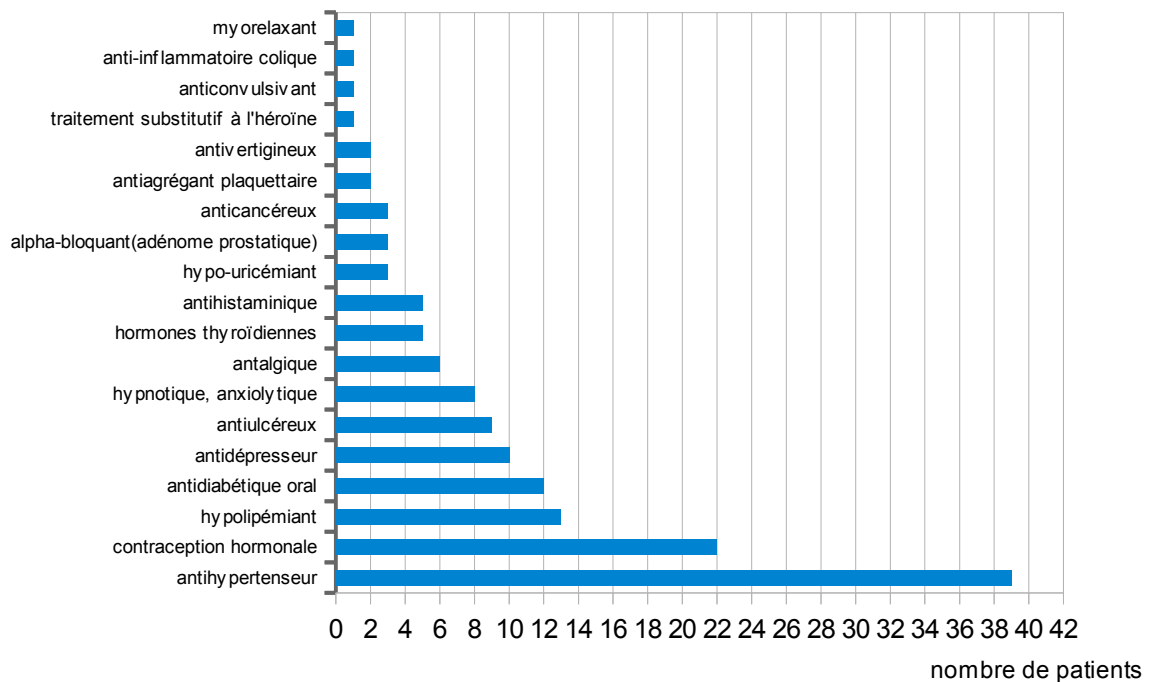
Expérience personnelle des patients

- La consommation de médicaments génériques :

Consommation de médicaments génériques



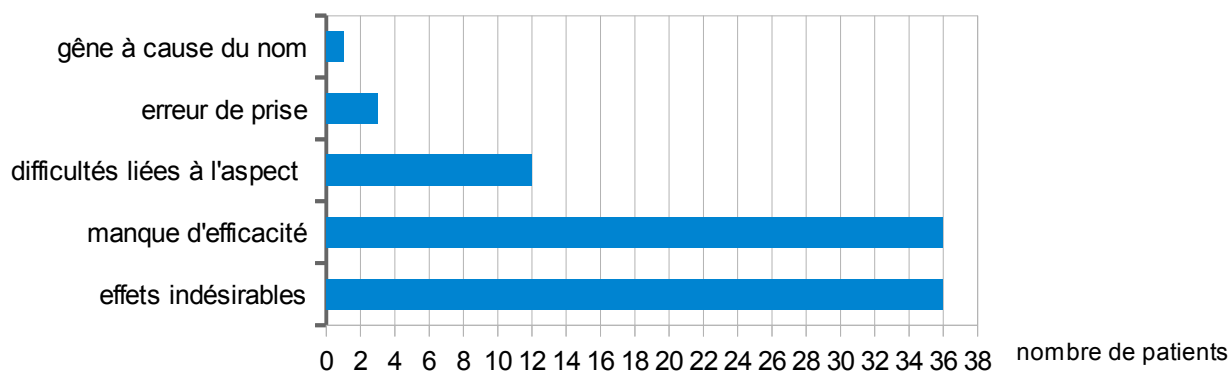
Classes médicamenteuses consommées chez les patients prenant quotidiennement des génériques



- Les problèmes rencontrés avec les médicaments génériques :

27% des patients ont rencontré un ou plusieurs problèmes avec les génériques.

Types de problèmes rencontrés avec les génériques

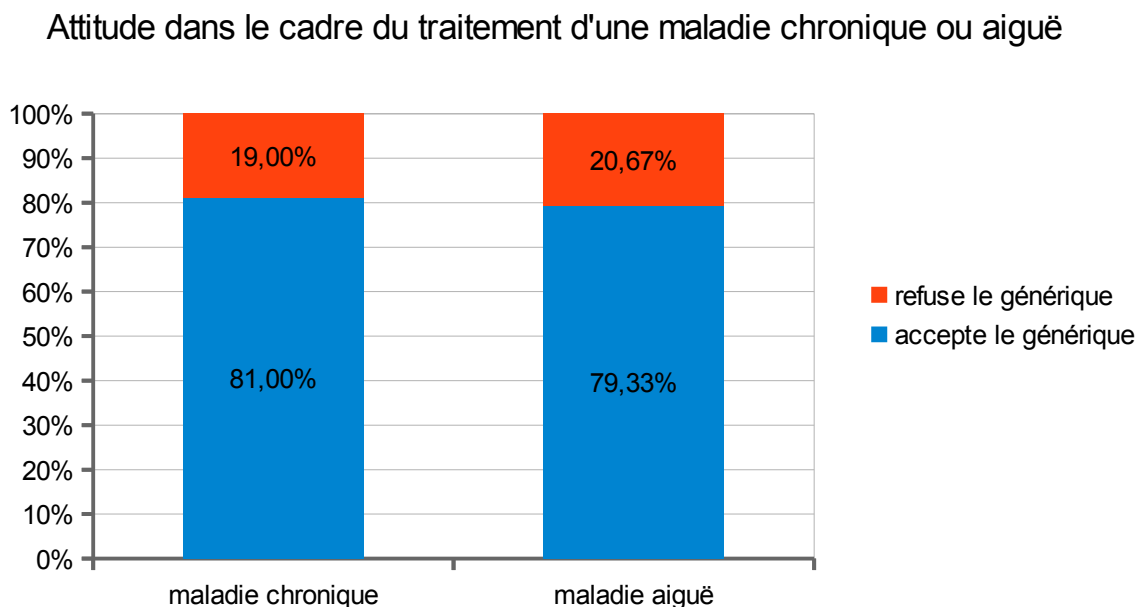


- Nature du problème survenu, et classe thérapeutique incriminée :

	Effet indésirable	Manque d'efficacité	Difficultés liées à l'aspect	Erreur de prise	Gêne à cause du nom
Antalgique	8	10	6		
Antidépresseur, anxiolytique, hypnotique	1	13			
Antihypertenseur	6	1	1		1
Antibiotique	6	1			
Antihistaminique	3	2	1		
Antiulcéreux		3	1		
Contraceptif hormonal	4				
Antidiabétique oral	1	1		1	
Bronchodilatateur	1	1			
Substitut à l'heroïne	1	1			
Antivertigineux			1		
Hypolipémiant	1		1		
Décongestionnant nasal		1			
Bisphosphonate	1				
Anticonvulsivant		1			
Antispasmodique	1				
Hormones thyroïdiennes		1			
Antidiarrhéique			1		
Ne sait pas	2			2	

Attitude vis à vis des génériques :

- Attitude vis à vis des maladies chroniques et aiguës :

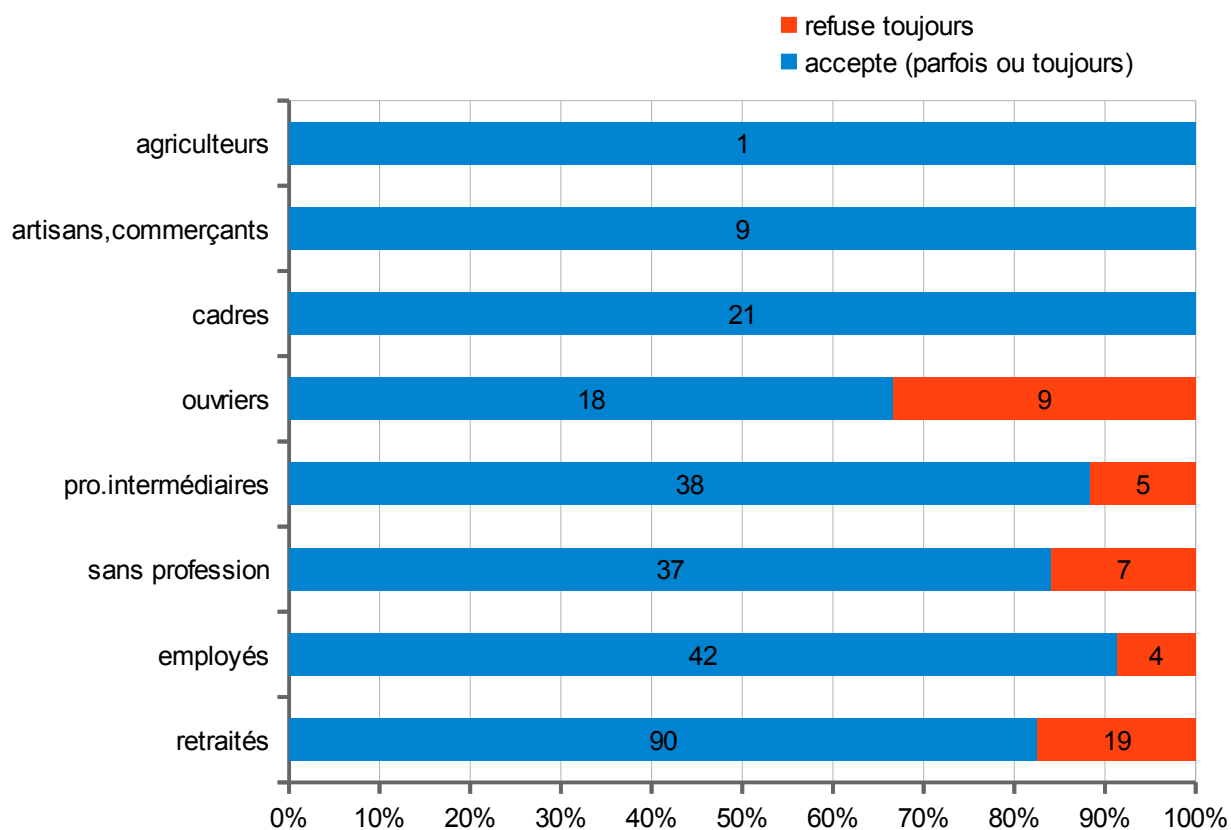


14,67% des patients refusent toujours les génériques (pour le traitement d'une maladie aiguë **et** pour le traitement d'une maladie chronique).

L'acceptation d'un traitement par médicament générique n'est pas significativement liée au sexe de la population étudiée ($p=0,402$), ni à l'âge ($p=0,099$), ni au nombre moyen de consultations chez le médecin traitant durant les 6 derniers mois ($p=0,51$), ni au fait de vivre dans une commune plus ou moins peuplée ($p=0,8758$).

En revanche, les ouvriers refusent significativement plus les génériques que les autres catégories socioprofessionnelles ($p=0,034$).

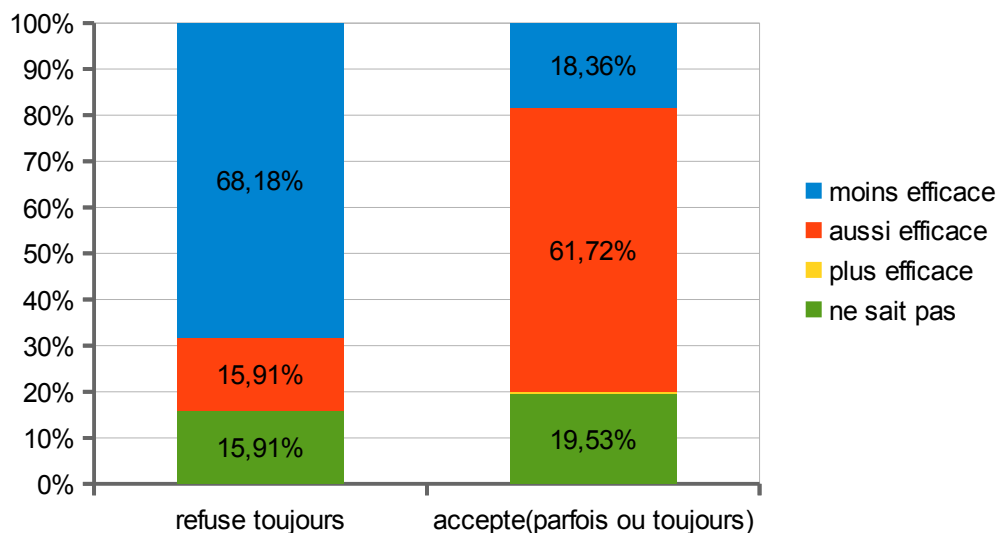
Attitude vis à vis des génériques et catégories socioprofessionnelles



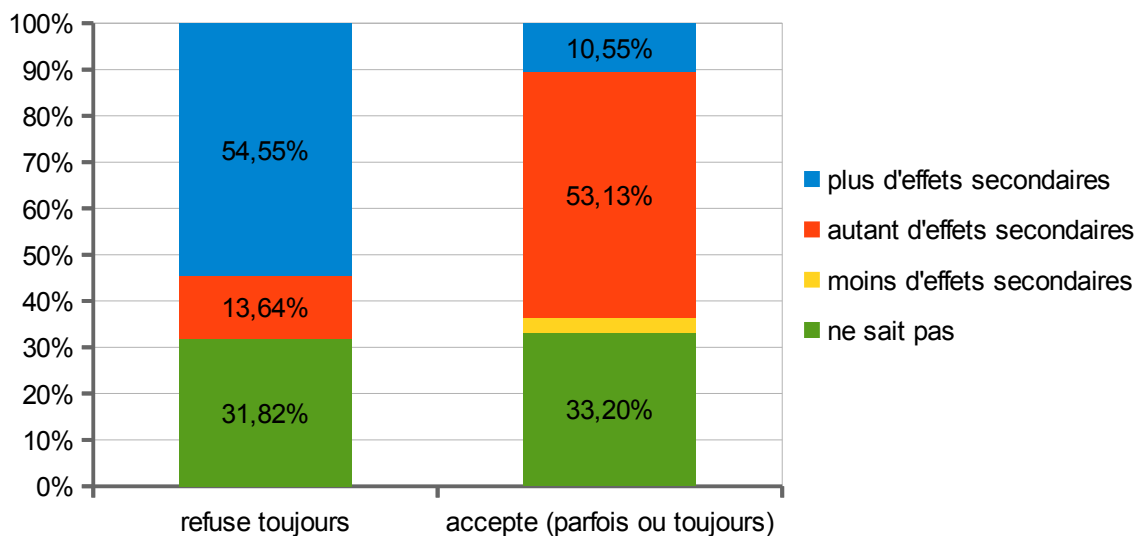
Le niveau de connaissance (ressenti) sur le sujet et le désir d'information complémentaire ne sont pas liés significativement à l'acceptation d'un traitement par générique ($p=0,35$ et $p=0,09$).

L'opinion sur l'efficacité ($p < 0,0001$), les effets secondaires ($p < 0,0001$), la sécurité de fabrication ($p < 0,0001$), le caractère « bas de gamme » ($p < 0,0001$) sont significativement liés au refus des médicaments génériques.

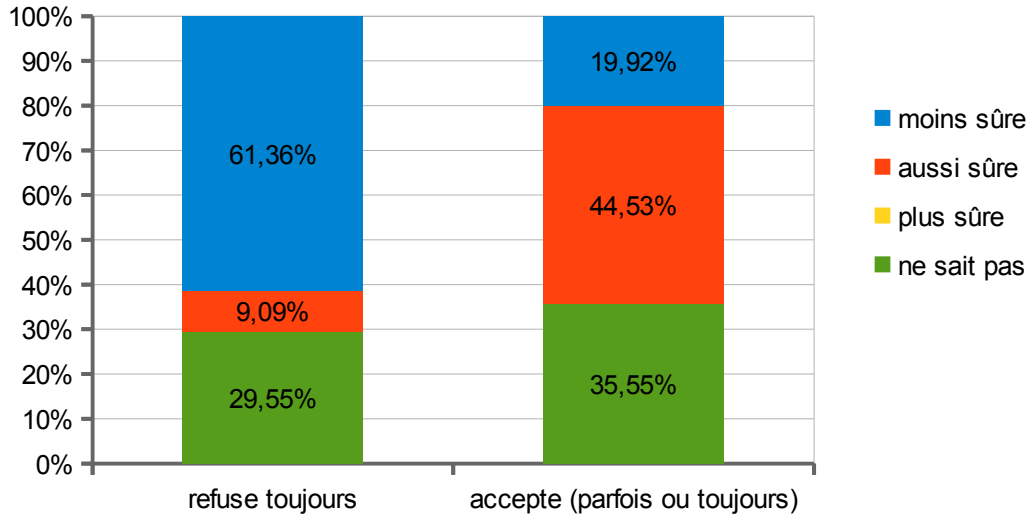
Attitude vis à vis des génériques et opinion sur l'efficacité



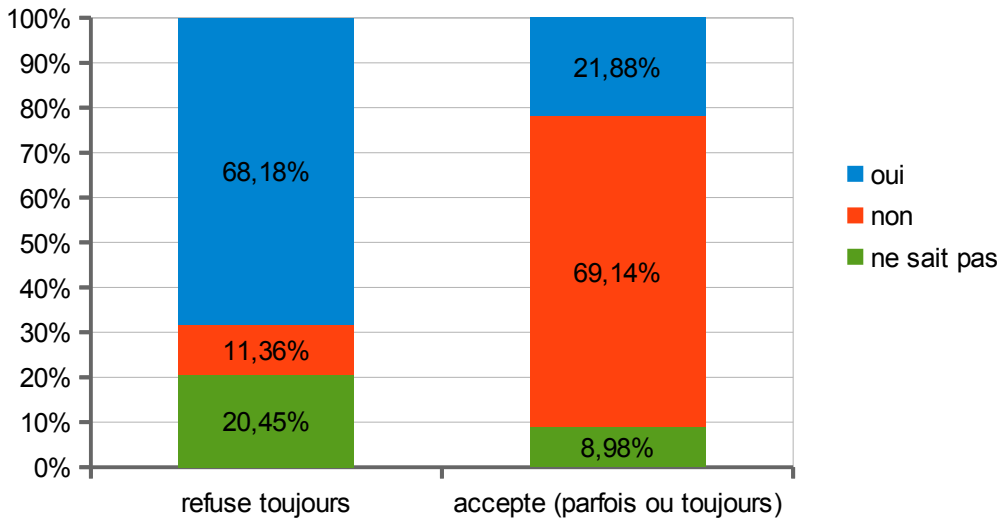
Attitude vis à vis des génériques et opinion sur les effets secondaires



Attitude vis à vis des génériques et opinion sur la sécurité de fabrication

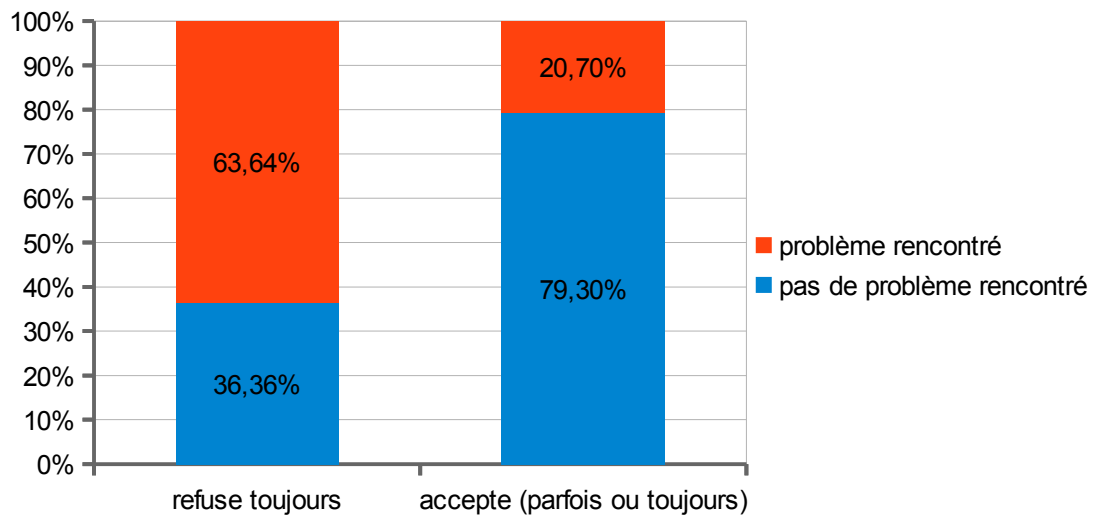


Attitude vis à vis des génériques et médicament bas de gamme



Le fait d'avoir déjà rencontré un problème avec un générique est significativement lié avec le fait de refuser ces traitements ($p < 0,0001$).

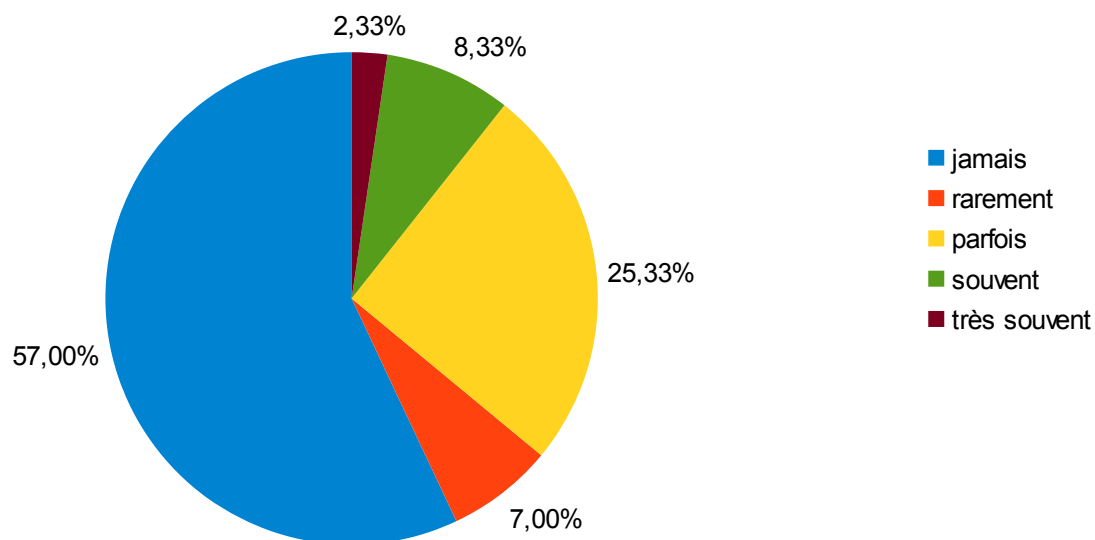
Problème rencontré chez les patients qui acceptent / refusent les génériques



Le rôle du médecin traitant :

- Discussion avec le médecin traitant :

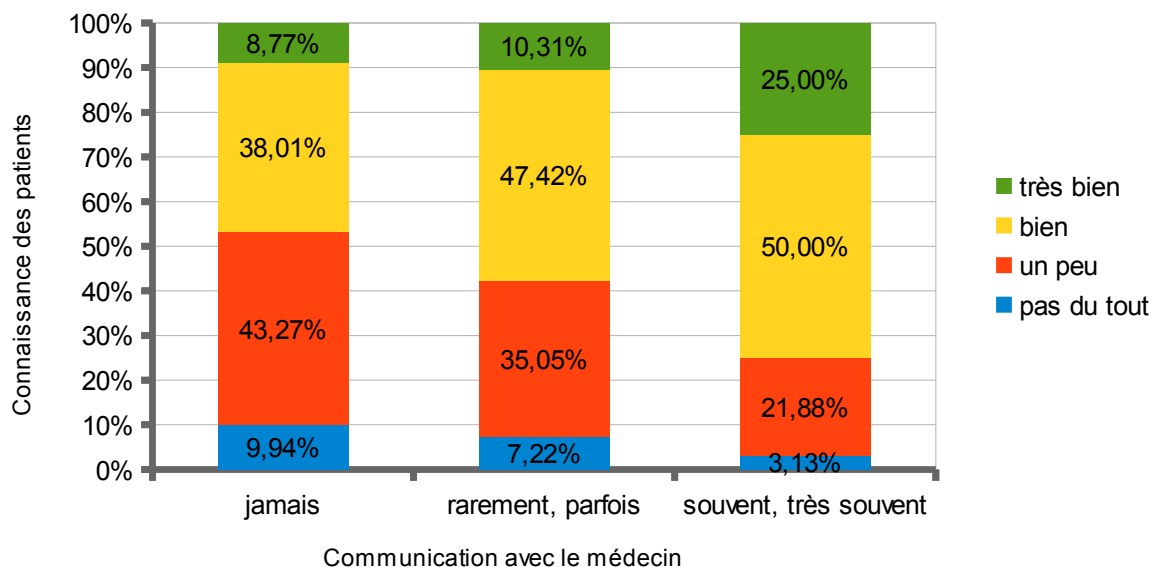
Communication avec le médecin traitant concernant les génériques



Les personnes plus âgées communiquent significativement plus avec leur médecin traitant ($p=0,0016$).

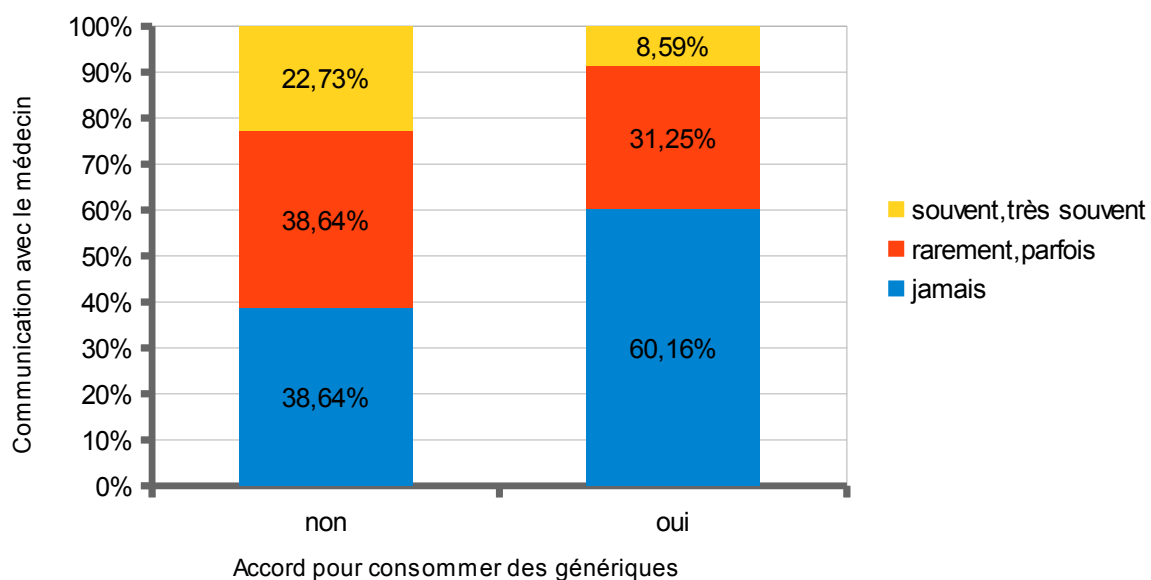
Plus les personnes communiquent avec leur médecin sur les génériques, plus elles considèrent bien connaître ces médicaments ($p=0,0338$).

Communication avec le médecin et connaissance des génériques

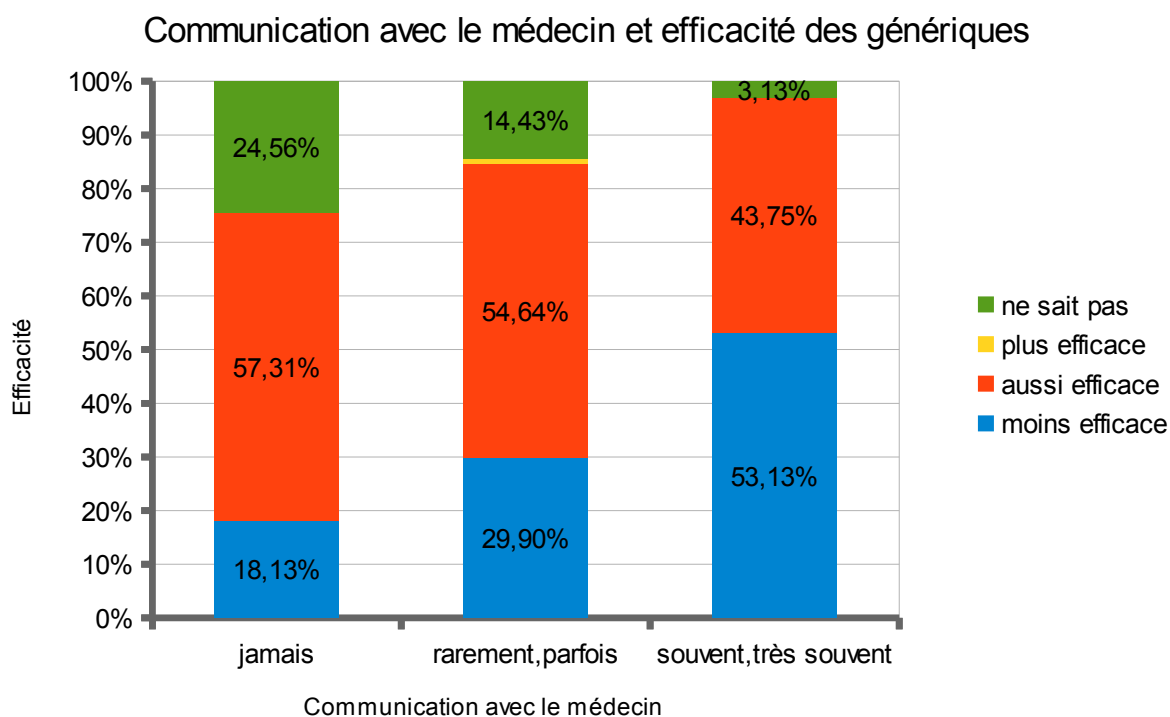


Les patients favorables aux génériques en discutent moins avec leur médecin traitant ($p=0,0047$).

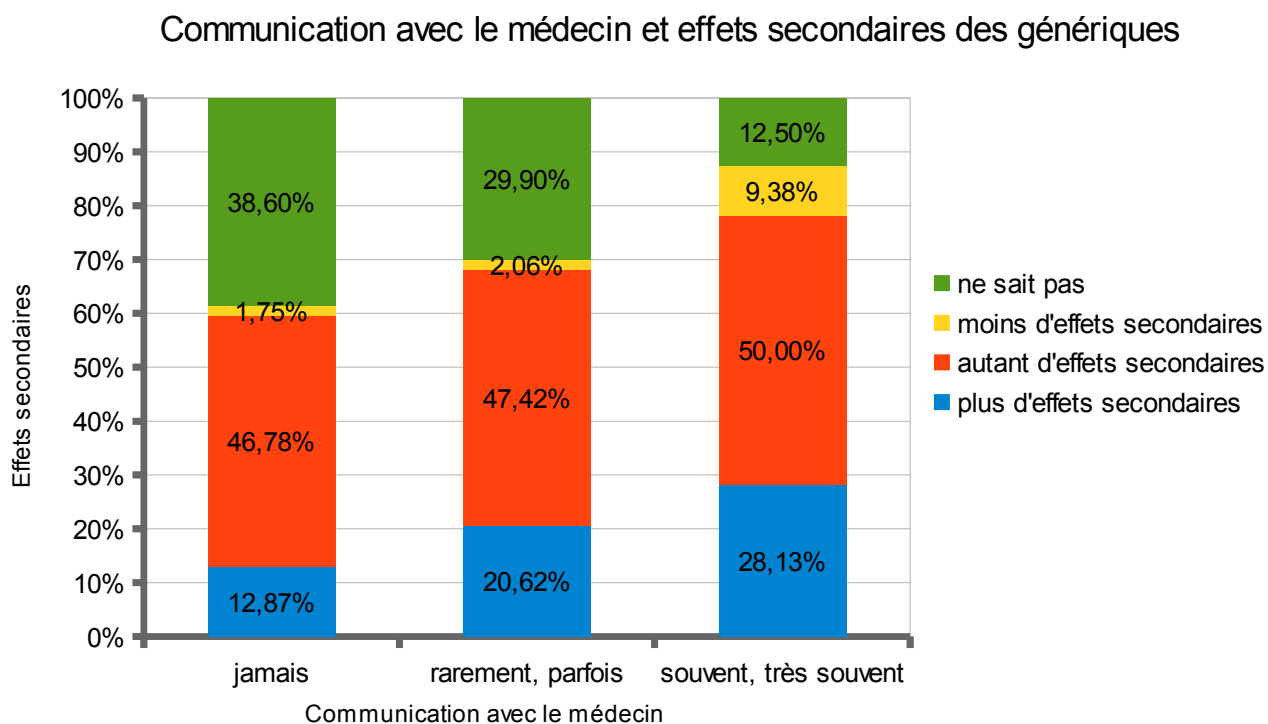
Accord pour consommer des génériques et communication avec le médecin



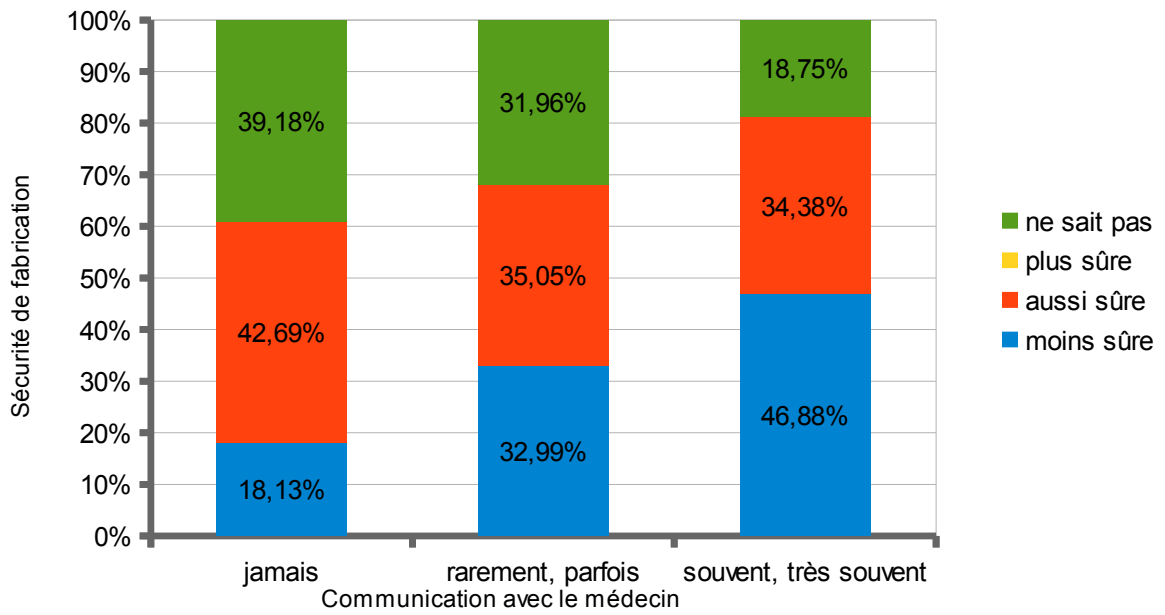
Les patients qui communiquent souvent avec leur médecin traitant au sujet des génériques pensent majoritairement que ceux-ci sont moins efficaces ($p=0,0003$).



On retrouve la même tendance concernant les effets secondaires ($p=0,0096$) et la sécurité de fabrication ($p=0,0031$) : plus les patients communiquent avec leur médecin au sujet des génériques, moins ils ont confiance au sujet de la fabrication ou des effets secondaires.

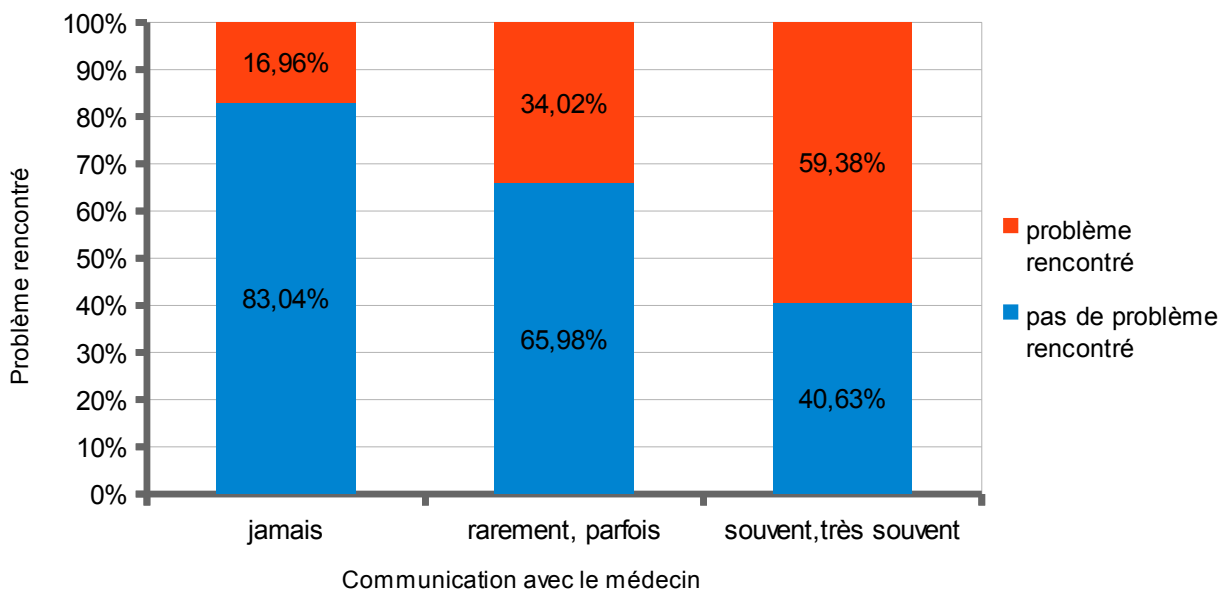


Communication avec le médecin et sécurité de fabrication des génériques



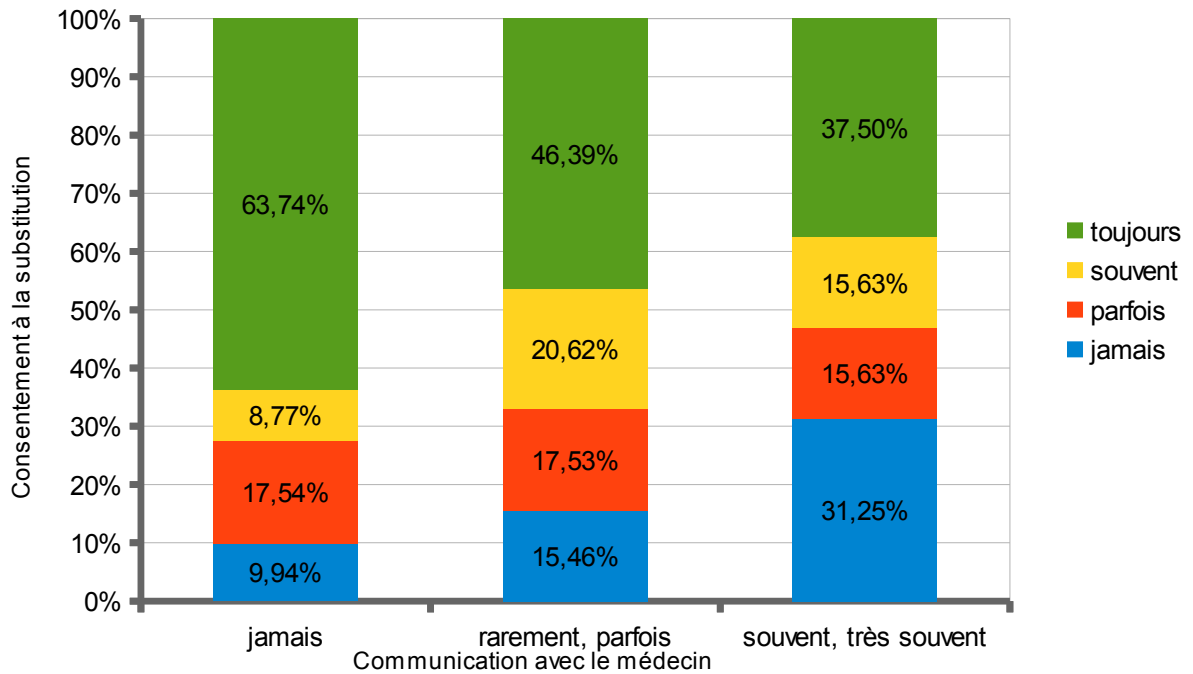
Les patients qui communiquent souvent ou très souvent avec leur médecin ont majoritairement rencontré un problème avec un générique, contrairement à ceux qui ne communiquent pas avec leur médecin sur ce sujet ($p < 0,0001$).

Communication avec le médecin et problème rencontré avec les génériques

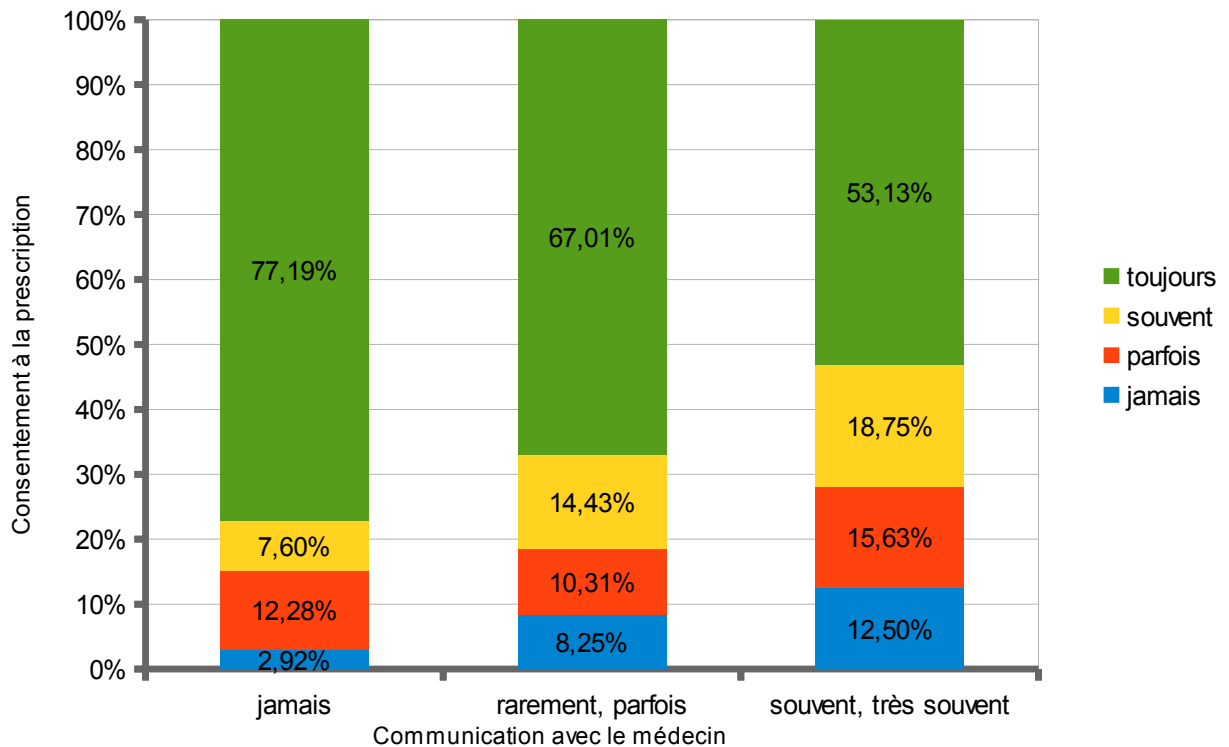


Les patients qui discutent souvent des médicaments génériques avec leur médecin sont significativement moins favorables à la substitution ($p = 0,0018$) et à la prescription de médicaments génériques ($p = 0,0321$).

Communication avec le médecin et consentement à la substitution

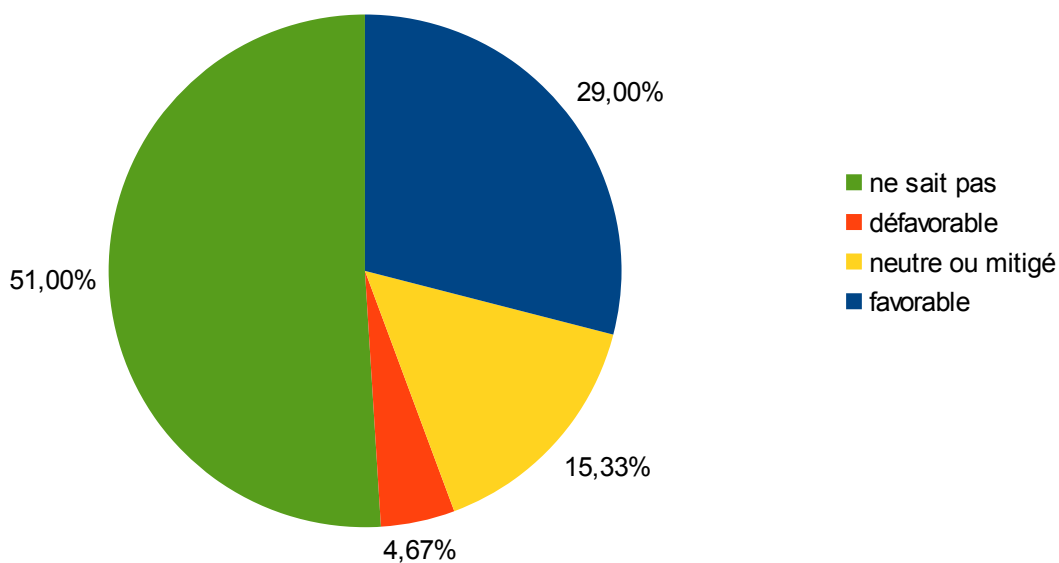


Communication avec le médecin et consentement à la prescription de générique



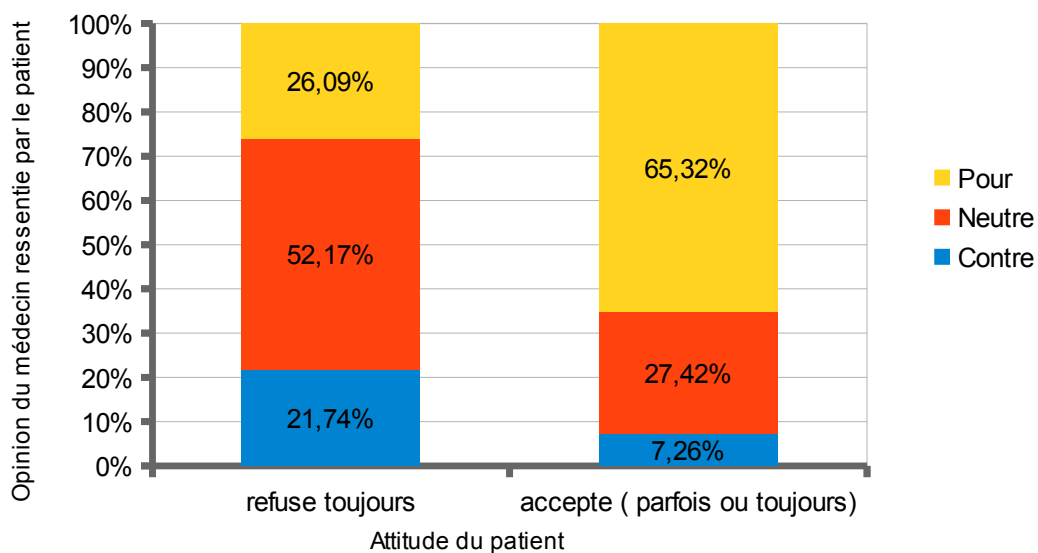
- Opinion du médecin traitant selon les patients :

Opinion du médecin traitant vis à vis des génériques selon les patients



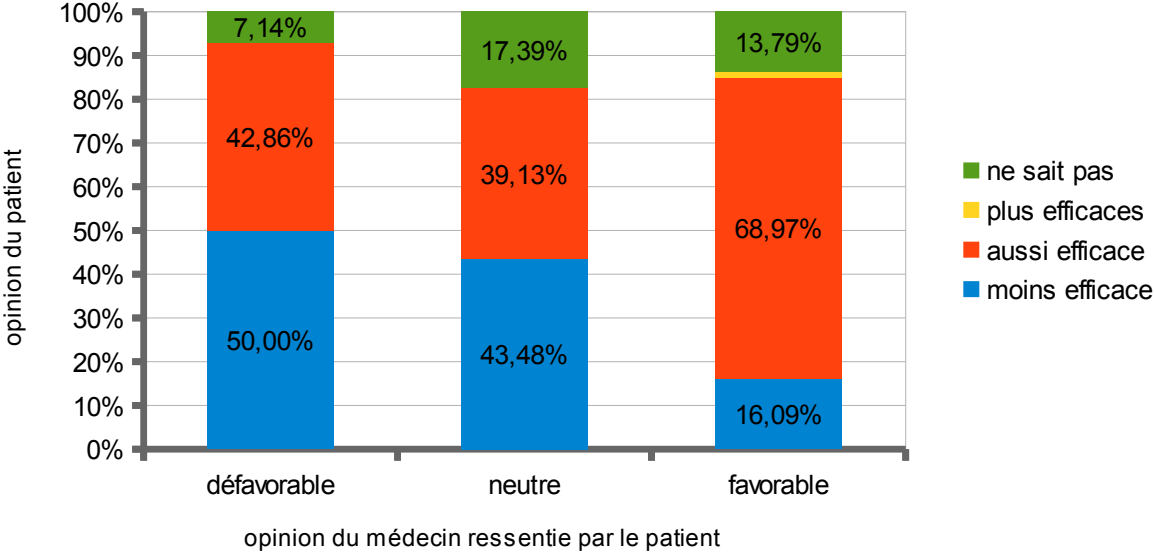
L'opinion ressentie du médecin traitant est significativement liée à l'acceptation ou au refus des génériques ($p=0,0014$).

Attitude du patient vis à vis des génériques et opinion du médecin

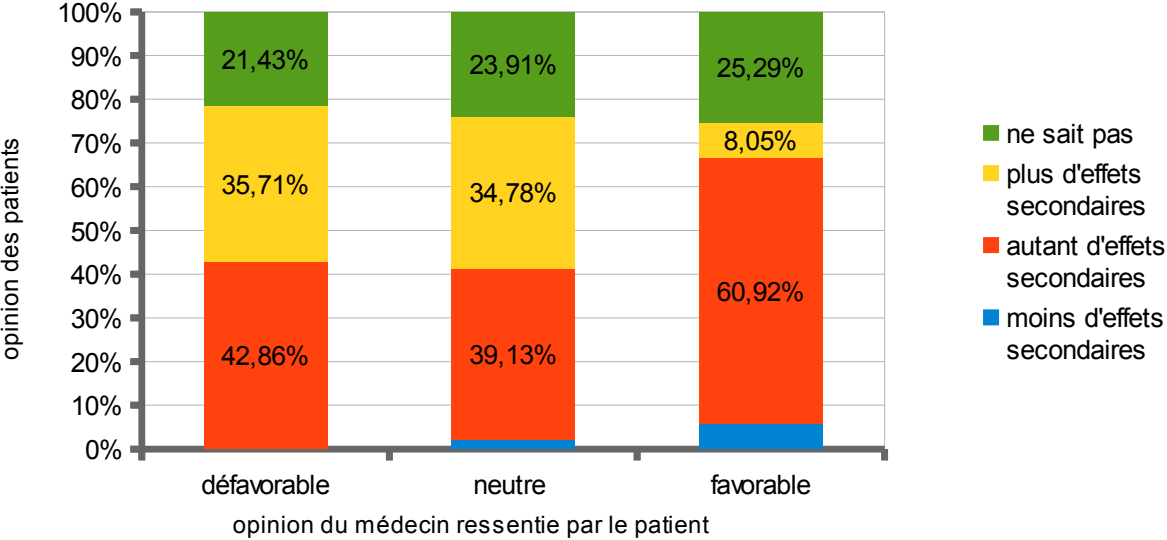


De même que l'opinion des patients sur l'efficacité ($p=0,0074$), les effets secondaires ($p=0,0058$), le caractère «bas de gamme» ($p=0,0045$).

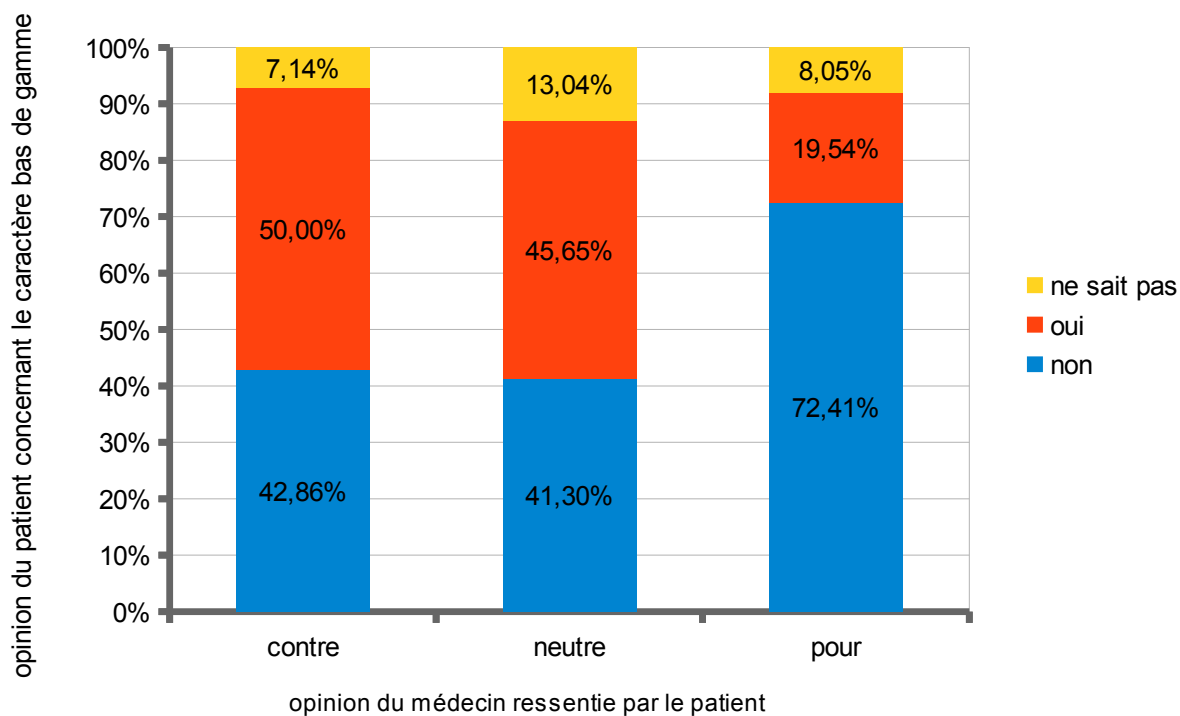
Opinion du médecin et efficacité selon le patient



Opinion du médecin et effets secondaires selon le patient



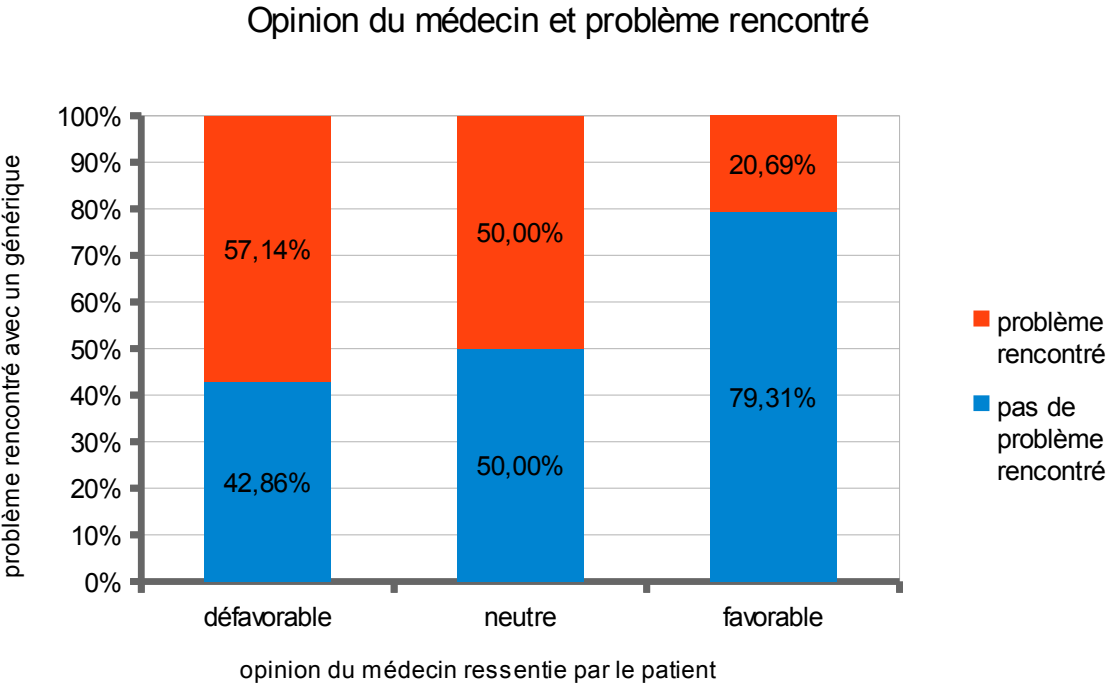
Opinion du médecin et médicament bas de gamme



L'opinion ressentie du médecin varie significativement en fonction de l'âge des patients ($p=0,0416$).

Les patients qui pensent que leur médecin a une opinion défavorable vis à vis des génériques ont en moyenne 64,8 ans, contre 51,8 ans de moyenne d'âge pour les patients dont le médecin semble favorable.

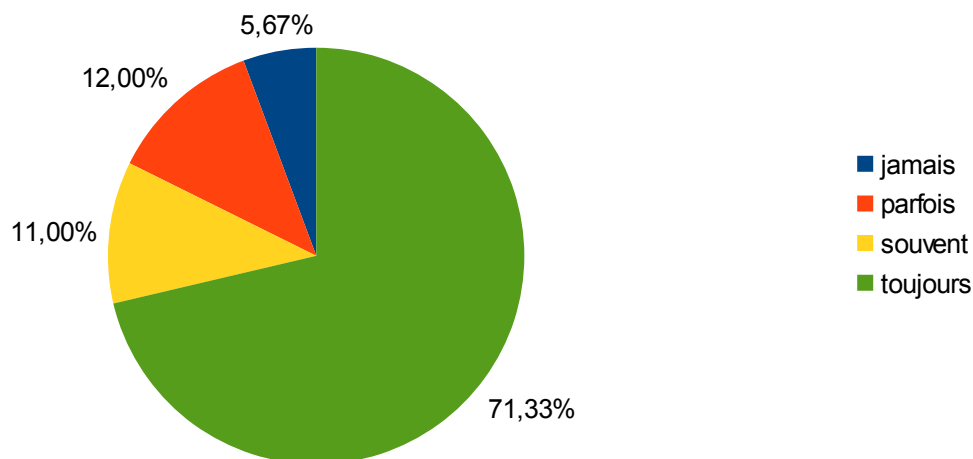
La survenue d'un problème est également liée à l'opinion ressentie du médecin (p=0,0033).



L'attitude des patients vis à vis de la prescription sur l'ordonnance et de la substitution.

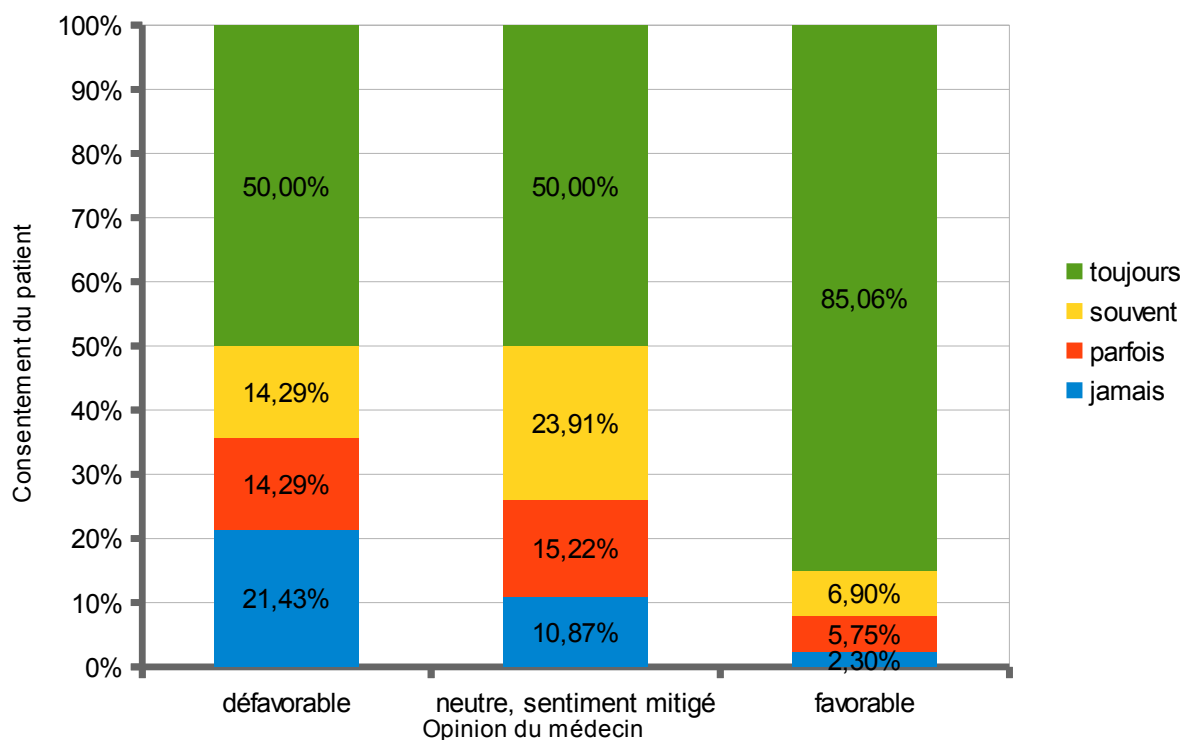
- La prescription du générique (ou en DCI) par le médecin :

Consentement des patients à la prescription de génériques (ou en DCI)

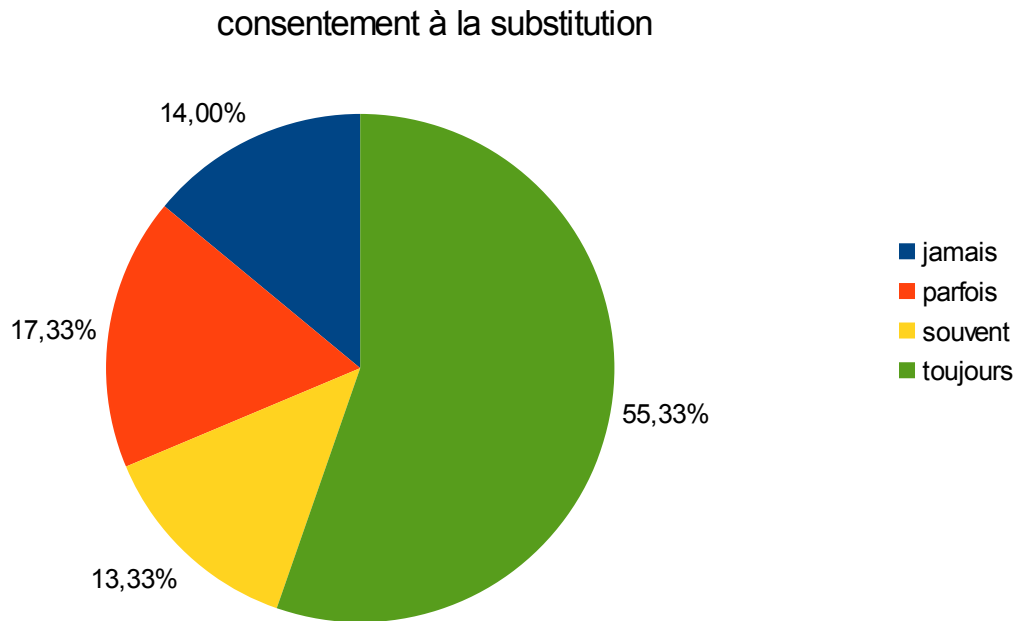


L'opinion du médecin (ressentie par le patient) est significativement liée à l'acceptation de la prescription de générique ($p = 0,0005$).

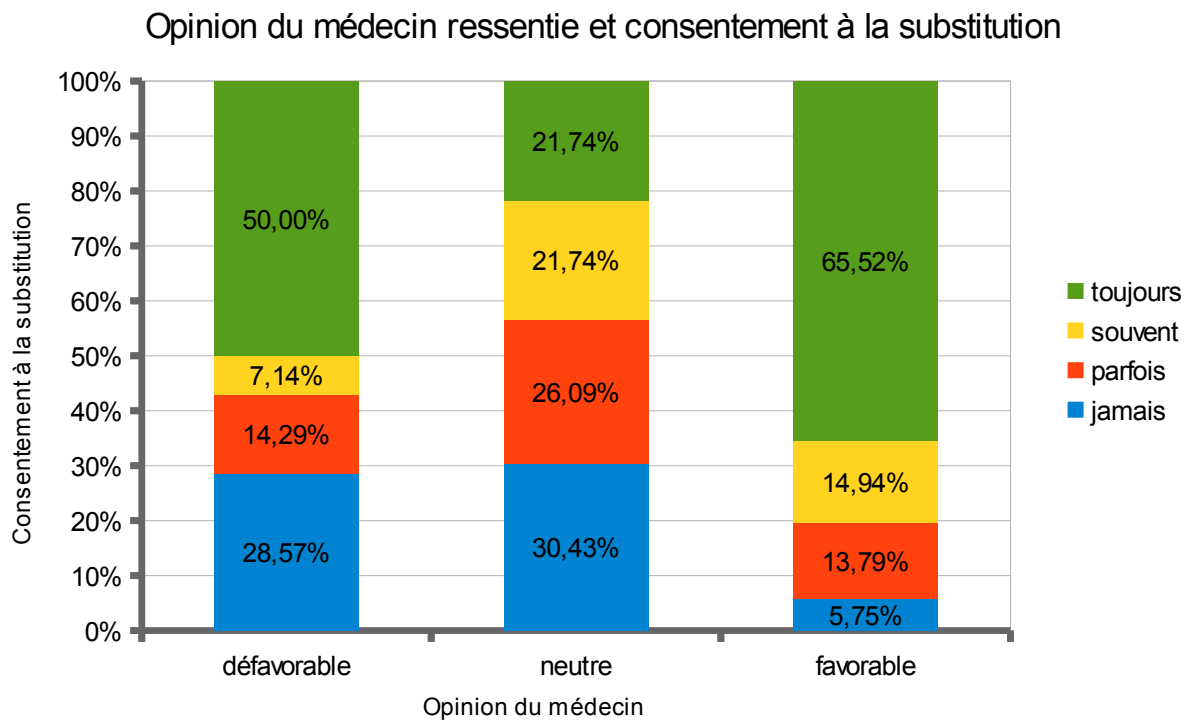
Opinion du médecin ressentie et consentement à la prescription



-La substitution par le pharmacien :



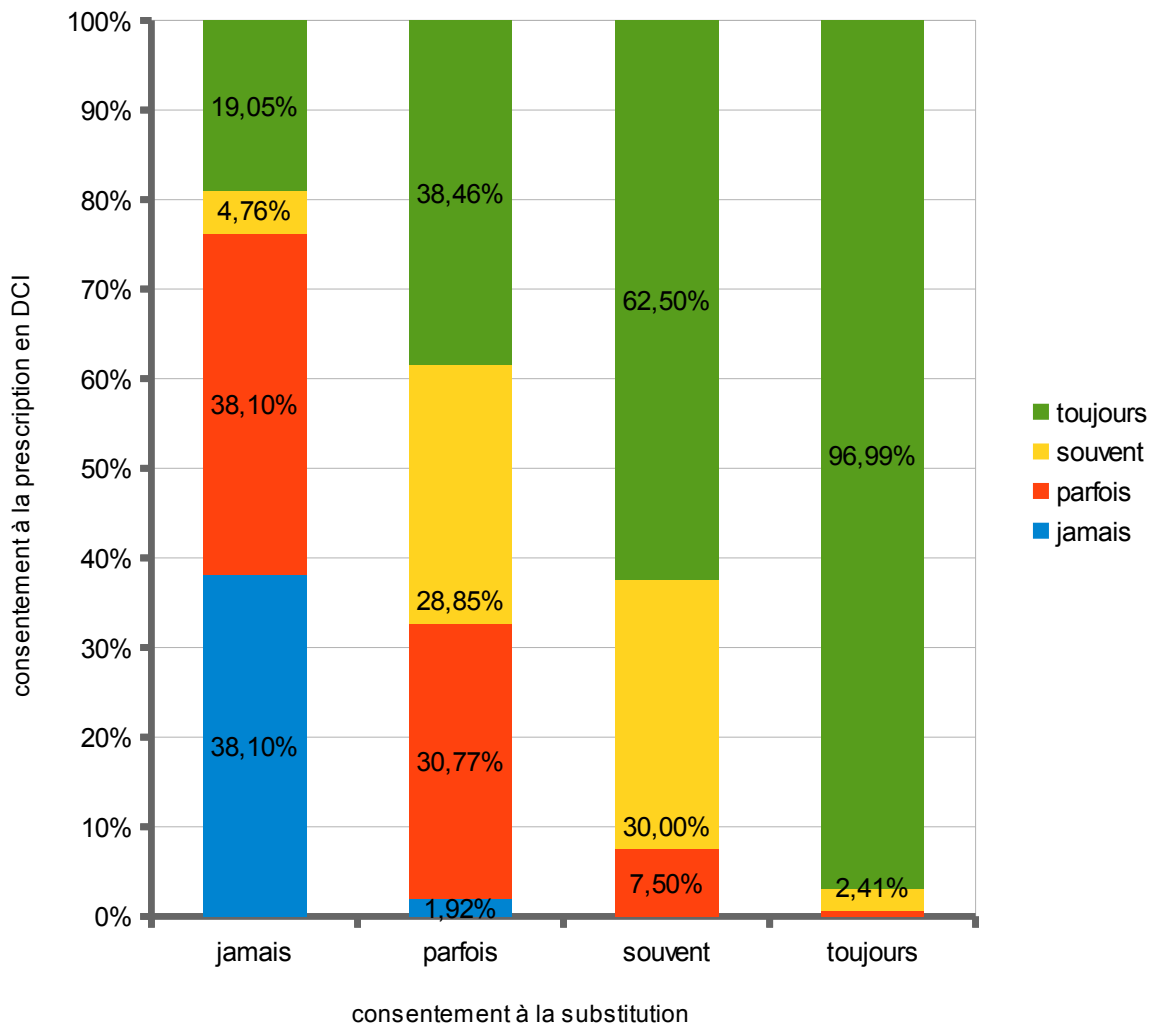
Le consentement à la substitution et l'opinion présumée du médecin traitant sont liés de manière significative ($p < 0,0001$).



L'attitude des patients vis à vis de la prescription par le médecin traitant et de la substitution sont significativement comparables ($p < 0,0001$).

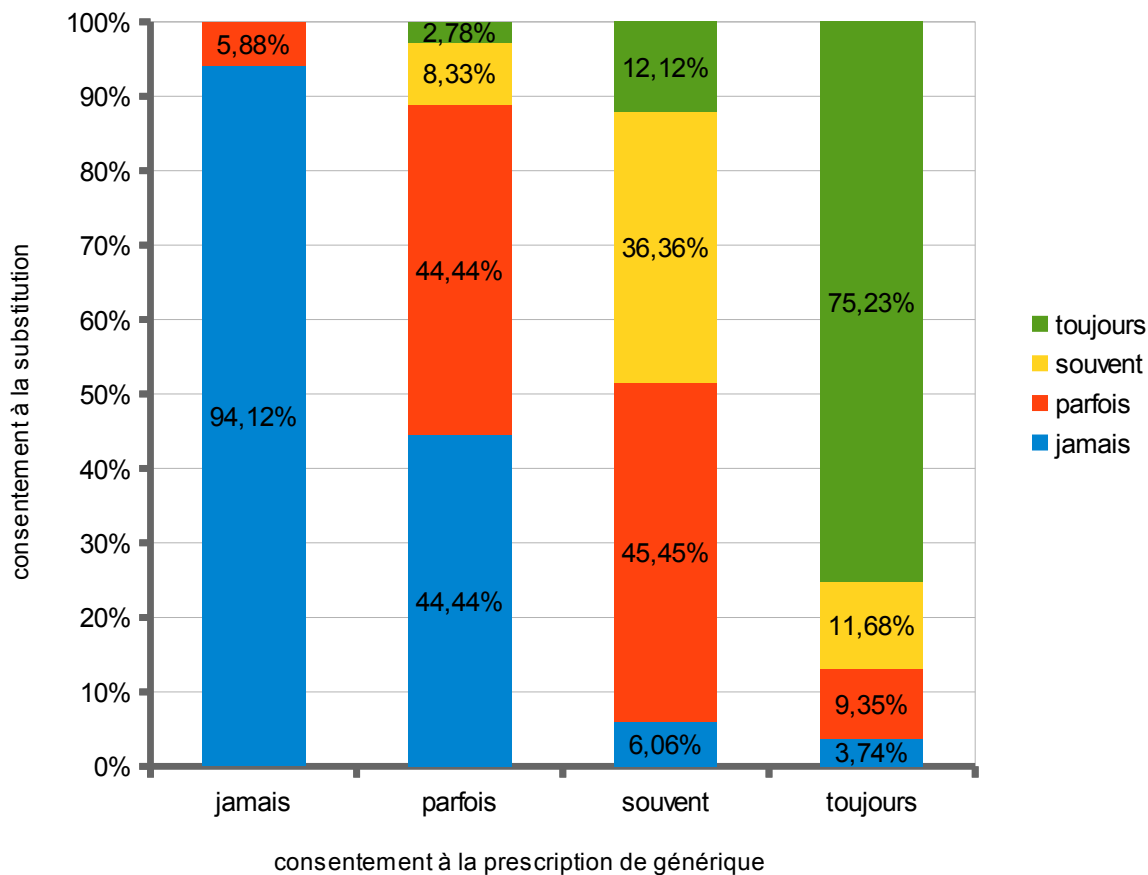
Parmi les patients refusant systématiquement la substitution, 19% suivent toujours la prescription de générique faite par leur médecin traitant.

Consentement à la substitution et consentement à la prescription



Parmi les patients acceptant toujours la prescription de générique par leur médecin, 3,74% n'acceptent jamais la substitution, et 9,4% parfois.

Consentement à la prescription et consentement à la substitution



Les patients qui acceptent de prendre des médicaments génériques sont significativement favorables à la prescription de génériques (ou en DCI) par leur médecin ($p < 0,0001$) et à la substitution en pharmacie ($p < 0,0001$).

Les commentaires des patients : (question ouverte)

173 n'ont pas ajouté de commentaire après avoir répondu au questionnaire. 127 personnes se sont exprimées, et on fait un ou plusieurs commentaires :

- 35 personnes déclarent « On n'a pas le choix ».
- 9 personnes souhaitent avoir plus d'information : « J'aimerais plus d'information ».
- 1 patient déclare : « Je ne comprends pas pourquoi ça existe ».
- 2 personnes disent avoir entendu « différents sons de cloche ».
- 18 personnes pensent que « Ce n'est pas toujours moins cher » ; une personne déclare que « Le spasfon est moins cher que son générique », un autre que « Les génériques reviennent plus cher car il faut plus de boîtes ».
- 2 personnes déclarent que « Les pharmaciens et les laboratoires veulent gagner plus d'argent grâce aux génériques ».
- 6 personnes déplorent les changements fréquents de traitement : « Je ne veux pas changer à chaque renouvellement » , « Je veux garder le même traitement » , « Ça change tout le temps » , « L'aspect des boîtes et des comprimés change tout le temps, je suis perdue ».
- 5 personnes évoquent les noms compliqués des génériques : « Les noms sont trop compliqués » , « Il faut bien écrire le nom du princeps sur les boites ».
- 6 personnes disent ne pas avoir confiance : « J'ai l'impression de me faire avoir ».
- 3 personnes déclarent : « Je ne veux plus en entendre parler ».
- 1 patient déclare : « On ne profite pas des traitements récents, on nous donne de vieux médicaments ».
- 11 personnes pensent que les génériques sont moins efficaces : « C'est moins efficace » , « Si c'est moins cher, c'est moins efficace » , « On est obligé d'en prendre plus par rapport au princeps » , « Il y a 50% de placebo dedans, ça ne guérit pas ! ».
- 6 patients émettent des doutes vis à vis de la provenance des génériques, et 3 vis à vis de leur fabrication : « La qualité est différente selon les labos » , « C'est moins bien contrôlé » , « C'est de mauvaise qualité » , « Je souhaite avoir plus d'information sur la fabrication ».
- 5 patients émettent des réserves vis à vis des excipients.
- 2 personnes pensent qu'il y a plus d'effets indésirables, 3 personnes évoquent des allergies : « je suis allergique aux génériques » , « j'ai peur des allergies ».
- 2 personnes déclarent être contre, à cause d'une mauvaise expérience.

- 5 personnes évoquent des raisons économiques : « je veux le princeps pour favoriser les labos et la recherche » , « je ne veux pas faire travailler les usines étrangères » , « les génériques augmentent le chômage » , « c'est bien s'ils sont fabriqués dans la région ».
- 7 personnes déclarent qu'un générique leur a été déconseillé par un médecin spécialiste.
- 6 personnes refusent les génériques en fonction de la pathologie : 2 personnes refusent pour leur contraception, 3 personnes refusent le générique pour le traitement d'une maladie grave, une personne déclare : « je suis d'accord, mais pas pour tous ».
- 2 personnes mettent en avant la prescription de leur médecin traitant : « je préfère suivre les prescriptions de mon médecin traitant » , « pourquoi ils ne sont pas directement prescrits par le médecin traitant ? ».
- 8 personnes se disent très favorables aux médicaments génériques : « j'aimerais qu'il y en ait encore plus ! ».
- 3 personnes déclarent : « je fais confiance ».

5 Discussion

L'objectif de cette étude était double : nous souhaitons dans un premier temps évaluer la connaissance, l'opinion, l'expérience et le comportement des patients vis à vis des génériques.

Dans un second temps, nous avons cherché à mettre en évidence le rôle du médecin traitant dans l'information au sujet des génériques, la prescription et enfin l'acceptation de ces traitements par les patients.

Tout au long de cette discussion, nous évoquerons les points négatifs et positifs des médicaments génériques.

Enfin, nous proposerons des pistes d'amélioration pour que les génériques soient mieux acceptés par les patients.

5.1 À propos de l'échantillon

Dans notre enquête, les femmes sont plus nombreuses que les hommes ; elles représentent en effet 65% de l'effectif.

L'âge moyen est de 51 ans, alors que la population française avait en moyenne 40,6 ans au premier janvier 2013 [43]. Cette différence s'explique de deux manières : d'une part les personnes âgées de moins de 18 ans sont exclues de l'étude, ce qui élève de fait la moyenne d'âge par rapport à la population générale ; d'autre part, les personnes âgées consomment plus de médicaments, ce qui les amène à fréquenter davantage les pharmacies.

La répartition des personnes interrogées en fonction de la taille de leur commune d'habitation n'est pas comparable aux chiffres de l'Insee concernant la Seine-Maritime [44] ; il existe dans notre étude une nette prédominance des personnes vivant dans des communes de plus de 10 000 habitants (60% dans notre étude contre 47,9% selon l'Insee), et les habitants des petites communes sont sous-représentés dans notre échantillon (8% des patients interrogés vivent dans une commune de moins de 2000 habitants contre 29% selon l'Insee). La localisation des pharmacies dans lesquelles ont été distribués les questionnaires explique ces différences ; en effet, 13 pharmacies sur les 20 tirées au sort se situent dans l'agglomération rouennaise et seules 4 pharmacies sont situées dans une commune de moins de 5000 habitants.

Les petites communes sont également sous-représentées à cause de notre questionnaire, qui demandait d'indiquer le code postal du lieu d'habitation et non le nom de la commune. Comme ces petites communes ne bénéficient pas d'un code postal qui leur est propre, elles sont rattachées à des communes plus importantes et n'apparaissent donc pas en tant que telles dans la classification que nous avons utilisée.

La répartition en catégories socioprofessionnelles dans notre étude est globalement superposable à celle observée dans la population française âgée de plus de 15 ans [42]. On note néanmoins une sur-représentation des retraités (36,36% vs 26,9%) et une sous-représentation des agriculteurs (0,33% vs 1%). Ces différences s'expliquent par le recours aux soins plus important de la population âgée qui fréquente donc davantage les pharmacies, et par la localisation majoritairement urbaine de notre étude.

5.2 Les patients vis à vis des médicaments génériques

5.2.1 Opinion et connaissance des génériques

5.2.1.1 Connaissance générale des génériques

Les patients interrogés sont seulement une courte majorité (53,33%) à considérer qu'ils connaissent bien ou très bien les génériques ; ils sont 8,33% à déclarer qu'ils ne connaissent pas du tout les génériques.

41% des personnes interrogées désirent des informations complémentaires, ce qui montre la nécessité de poursuivre la communication à ce sujet.

Dans le travail de thèse de Louis Raynaud [45] réalisé en 2011, seuls 41,1% des patients interrogés déclaraient connaître bien ou très bien les génériques. Ils étaient 53,9% à se sentir insuffisamment informés à ce sujet.

La question : « Pour vous, un médicament générique est-il un médicament bas de gamme ? » était posée afin d'appréhender le point de vue global des patients vis à vis des génériques.

Un produit peut être considéré comme « bas de gamme » pour différentes raisons : pour certains, c'est parce que le produit est de qualité moindre, pour d'autres parce qu'il est moins cher, ou moins bien contrôlé.

Chacun a en effet sa propre définition du « bas de gamme », et nous devons avouer que de nombreux patients ont eu un moment d'hésitation avant de répondre à cette question qu'ils jugeaient imprécise. 10,67% ont d'ailleurs répondu « ne sait pas », et 28,67% ont répondu qu'ils considéraient les génériques comme « bas de gamme », ce qui illustre la méfiance des patients vis à vis de ces traitements.

La question « D'après vous, pourquoi incite-t-on les patients à consommer des médicaments génériques ? » a été posée de manière ouverte, afin de ne pas influencer les réponses : près de 87% des patients pensent que c'est pour permettre à l'assurance maladie de réaliser des économies.

L'intérêt économique des médicaments génériques a donc été globalement bien intégré par la population.

La plupart des autres réponses à cette question ouverte évoquent également des causes économiques : « plus de profit pour les pharmaciens ou les laboratoires pharmaceutiques » ; « les génériques sont plus chers » , « moins bien remboursés ».

Certains émettent des doutes quant à la réalité des économies réalisées grâce aux génériques ; 18 patients déclarent spontanément que « ce n'est pas toujours moins cher ». Les princeps et les génériques ont en effet parfois un prix identique ou très voisin, en particulier les molécules soumises au TFR. Mais dans la très grande majorité des cas, les génériques sont moins chers que les princeps et ils permettent à l'assurance maladie de réaliser des économies conséquentes (plus de 2,4 milliards d'euros d'économie en France en 2012) [29].

Le fait que les médicaments génériques soient utilisés dans un but économique et non dans un but d'amélioration directe de la qualité des soins peut, pour certains, être un frein à l'acceptation de ces traitements.

Himmel [46] démontre que le scepticisme envers les génériques est plus fréquent chez ceux qui estiment qu'ils ont été inventés pour résoudre la crise financière dans leur système d'assurance santé. Par ailleurs dans notre société, le prix est souvent considéré comme le reflet de la qualité d'un produit ; le fait que les génériques soient moins chers peut amener certains à les considérer comme inférieurs au princeps (moins efficaces, fabriqués avec des matières premières de moins bonne qualité, ou en quantité moindre...). Une personne l'a d'ailleurs formulé dans notre étude de manière spontanée : « si c'est moins cher, c'est moins efficace ».

Pour faire accepter les génériques par les patients, il paraît donc judicieux d'axer la communication sur la qualité et l'efficacité des génériques plutôt que sur les économies réalisées.

Notre étude montre en effet que l'opinion des patients quant à l'efficacité, la survenue d'effets secondaires et la sécurité de fabrication des médicaments génériques par rapport au princeps est plus mitigée.

5.2.1.2 Efficacité et effets secondaires

5.2.1.2.1 Pour les patients interrogés

Seulement 55% des personnes interrogées considèrent que les génériques sont aussi efficaces que les princeps, et 25,67% les pensent moins efficaces.

17% des personnes interrogées pensent qu'il y a plus d'effets secondaires avec le générique qu'avec le princeps, et 47,33% qu'il y en a autant.

Un pourcentage non négligeable de patients ne savent pas répondre aux questions portant sur l'efficacité (19%) et les effets secondaires (33%) des génériques par rapport au princeps.

De nombreuses publications ont démontré l'absence de supériorité des princeps par rapport aux génériques, en voici deux exemples :

- La CNAMTS a publié en juin 2012 une étude [47] comparant l'efficacité d'un médicament générique et d'un princeps à partir de l'exemple de la simvastatine 20 mg (96408 patient inclus et quasiment 2 ans de suivi) . Cette étude conclut à l'absence de différence entre le princeps et le générique quant à la diminution du risque de survenue de trois événements cardiovasculaires graves que sont le décès, l'accident vasculaire cérébral et l'infarctus du myocarde.

- Une revue de la littérature scientifique [48] étudiant 47 articles concernant 7 classes médicamenteuses à visée cardiovasculaire a été publiée en 2008, et concluait à l'absence de supériorité des princeps par rapport aux génériques.

Les auteurs reconnaissent néanmoins certaines limites, qui n'étaient pas selon eux de nature à remettre en cause leurs conclusions : plus de la moitié des articles étudiés étaient basés davantage sur des études de bioéquivalence que sur des études cliniques, et la population était peu représentative de la population atteinte de comorbidités et suivant un traitement polymédicamenteux. Ils faisaient également le constat d'une insuffisance d'évaluations cliniques à long terme dans ces études.

5.2.1.2.2 Les excipients à effet notoire

Lors des commentaires libres, 5 personnes ont spontanément évoqué leur doute vis à vis des excipients ; 3 personnes ont évoqué des problèmes d'allergie ; l'une d'entre elle a déclaré : « je suis allergique aux génériques ». Il nous semblait donc important de faire le point sur cette question des excipients à effet notoire.

Les excipients à effets notoires, rappelons le, concernent aussi bien les médicaments génériques que les princeps.

Les excipients à effet notoire sont indiqués dans le Répertoire des Médicaments Génériques publié par l'ANSM chaque année, et dans la notice des médicaments concernés.

Afin de limiter la survenue d'effets indésirables dus aux changements d'excipients entre génériques et princeps, l'ANSM recommande [31] :

- pour la substitution d'une spécialité ne contenant pas d'excipient à effet notoire, de choisir une spécialité dépourvue de tout excipient à effet notoire.

- pour la substitution d'une spécialité contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire, de choisir une spécialité générique contenant le ou les même(s) excipient(s) à effet notoire ou une spécialité générique partiellement ou totalement dépourvue de ces excipients à effet notoire.

La substitution par une spécialité générique contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire que ne contient pas la spécialité prescrite est cependant possible lorsque, après avoir interrogé le patient, il apparaît que celui-ci ne présente pas de risque de survenue d'effets liés à ces excipients à effet notoire.

Parfois le médicament générique contient moins d'excipient à effet notoire que le princeps, ce qui peut apporter un bénéfice chez certains patients ; c'est le cas du bromazepam ratiopharm® qui ne contient pas de lactose, contrairement au lexomil®.

On peut donc conclure à une sécurité des génériques vis à vis des excipients à effets notoires, à partir du moment où les médecins prescripteurs de génériques et les pharmaciens qui substituent opèrent les vérifications nécessaires dans le Répertoire des Médicaments Génériques.

5.2.1.2.3 Les médicaments à marge thérapeutique étroite

En revanche, la substitution peut s'avérer problématique lorsqu'elle touche des médicaments à marge thérapeutique étroite, plus délicats à manier, puisqu'une petite variation de concentration ou de dosage peut entraîner des effets indésirables gênants ou des échecs thérapeutiques.

Pour ces médicaments, des normes plus restrictives des critères de bioéquivalence peuvent être établies, mais il n' existe pas de consensus international sur cette question [49].

D'après les résultats d'une revue de la littérature anglaise [50], étudiant 11 articles incluant au total 40000 patients, la warfarine (médicament à marge thérapeutique étroite) utilisée pour les génériques, est aussi efficace et sûre que celle des princeps.

L'Afssaps a émis des mises en garde et des recommandations spécifiques pour seulement trois types de médicaments à marge thérapeutique étroite : les antiépileptiques, le fentanyl et la lévothyroxine.

Une étude du CHU de Rennes [51] auprès de plus de 300 neurologues indiquait en 2007 que 70 % d'entre eux estimaient que la substitution d'un antiépileptique s'était accompagnée d'appels téléphoniques et de signes d'inquiétude de leurs patients, et qu'un tiers des patients signalait avoir eu des problèmes lors de la substitution (récidive de crise, effets indésirables).

Une enquête nationale de pharmacovigilance [52] a été réalisée en 2007, suite à un communiqué de presse de la Ligue Française Contre l'Épilepsie, prenant position contre la substitution des traitements antiépileptiques.

Cette enquête conclut que les données sont insuffisantes pour apporter la démonstration scientifique d'une relation entre la substitution et le déséquilibre de la pathologie épileptique ; il a donc été décidé de ne pas restreindre la substitution pour cette classe de médicaments.

L'Afssaps, dans une lettre adressée aux professionnels de santé en 2008 [53], émet toutefois des recommandations particulières : *« compte tenu des caractéristiques de la survenue des crises d'épilepsie et du rôle potentiellement favorisant des situations anxieuses, l'Afssaps rappelle aux prescripteurs la nécessité d'un dialogue avec le patient sur la possibilité d'une substitution. Ce dialogue permettra de bien expliquer au patient ce que sont les génériques et de vérifier que leur utilisation ne suscite pas chez lui d'anxiété particulière. Des réticences ou a fortiori des craintes chez votre patient peuvent vous conduire à vous opposer à la substitution en portant la mention « non substituable » sur l'ordonnance ».*

Une étude [54] montre par ailleurs que le risque de déstabilisation d'un malade épileptique est le même quelle que soit la nature du changement opéré : médicament générique à la place du princeps, princeps à la place du médicament générique, générique à la place d'un autre générique.

Les caractéristiques du fentanyl, qui est un antalgique opioïde puissant, et la formulation du médicament (patch) , justifient des mises en garde particulières. L'absorption percutanée peut être en effet accélérée en cas de fièvre, et les enfants et les personnes âgées ont une sensibilité accrue à la substance active. Compte tenu des variations interindividuelles qui pourraient survenir chez certains enfants ou chez certains patients âgés, une surveillance attentive est nécessaire afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, en particulier en cas de substitution.

Les professionnels de santé ont été informés de ces recommandations par courrier [55].

Un nombre significatif de perturbations de l'équilibre thyroïdien ont été notifiés à l'Afssaps après substitutions du princeps par des spécialités génériques de lévothyroxine sodique.

La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite. L'ajustement posologique est individuel et nécessite une grande précision, l'équilibre thyroïdien des patients pouvant être sensible à de très faibles variations de dose.

Afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, l'Afssaps a émis des recommandations [56] aux professionnels de santé concernant certains patients à risque (patients traités pour un cancer thyroïdien, atteints de troubles cardiovasculaires, femmes enceintes, enfants, sujets âgés) , ainsi que dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à obtenir ; elle préconise une surveillance clinique voire biologique (mesure de la TSH) en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine sodique (du princeps vers un générique, d'un générique vers le princeps , ou lors de la substitution d'un générique par un autre).

L'intervalle admis pour la bioéquivalence est par ailleurs passé de 90-111% à 95-105% [57].

En novembre 2010, le premier générique de traitement immunosuppresseur (générique du cellcept®) a été mis sur le marché ; d'autres génériques d' immunosuppresseurs l'ont été depuis. La Société Francophone de Transplantation [58] déclare ne pas s'opposer aux médicaments génériques en général, mais s'interroge sur la politique mise en place concernant les médicaments immunosuppresseurs dans la population transplantée. Elle indique que dans cette population spécifique, la plus grande prudence doit être de mise. En réponse à ces inquiétudes, l'ANSM [57] déclare « étudier actuellement la faisabilité de recherches pharmaco-épidémiologiques permettant d'optimiser la traçabilité des prescriptions de ces médicaments et de détecter les signaux traduisant une éventuelle différence d'efficacité clinique ».

On peut se demander si cette surveillance accrue (consultations répétées, bilans biologiques...) dans le cadre de la substitution de médicament à marge thérapeutique étroite ne revient pas plus cher à l'assurance maladie que l'absence de substitution.

Il est très difficile de répondre à cette question et ceci n'est pas l'objet de notre travail ; une étude pharmaco-économique [59] concernant la ciclosporine (médicament immunosuppresseur) a néanmoins montré que le coût de la substitution était supérieur au princeps du fait d'une augmentation des doses nécessaires et d'une surveillance plus rapprochée avec le générique.

Dans le cadre d'un traitement chronique avec un médicament à marge thérapeutique étroite, bien équilibré, il peut parfois être préférable d'éviter les changements de spécialité.

Du reste, la prescription initiale en générique et le renouvellement du traitement avec le même générique que celui prescrit en première intention peuvent éviter de déstabiliser le traitement.

Rappelons que la lévothyroxine, les antiépileptiques, le fentanyl, la buprénorphine haut dosage et le mycophénolate mofétil ne sont pas concernés par le « tiers payant contre générique ».

5.2.1.3 Innovation et recherche

Par ailleurs, on peut se demander si la politique en faveur des génériques freine l'innovation et la recherche pharmaceutique. 5 personnes ont spontanément évoqué cette idée dans notre enquête, en disant par exemple : « je veux le princeps pour favoriser les labos et la recherche ».

Il n'est pas aisé de répondre à cette question : selon l'ANSM [57], « *le développement des génériques doit être perçu comme une politique visant à optimiser des ressources rares en dépensant le plus efficacement possible chaque euro que la collectivité consacre à la santé* ».

La commercialisation d'un générique entraîne certes une diminution conséquente du chiffre d'affaires de la spécialité de référence, mais on peut également considérer que les génériques favorisent indirectement l'innovation, puisque les médicaments plus anciens s'avèrent moins rentables lorsqu'ils ne sont plus protégés par des brevets (et donc génériquables). Les industries pharmaceutiques ont tout intérêt à ne pas se satisfaire de « rentes » perçues grâce aux médicaments anciens, mais à mettre sur le marché de nouveaux médicaments véritablement innovants. Par ailleurs, les économies réalisées grâce aux génériques peuvent être bénéfiques à la recherche, par exemple en octroyant aux nouveaux médicaments réellement innovants un prix de vente supérieur à celui qui aurait été accordé en l'absence d'économies.

L'Académie Nationale de Pharmacie [60] déclare que les pays dans lesquels la consommation de génériques est la plus développée sont aussi les plus innovants, en prenant l'exemple des États-Unis. Elle conclut que les médicaments génériques ne sont, en rien, un obstacle à la recherche pharmaceutique et à l'innovation.

5.2.1.4 Sécurité de fabrication et d'utilisation

5.2.1.4.1 Fabrication

La sécurité de fabrication est une préoccupation importante pour les patients interrogés ; 26% d'entre eux considèrent que la fabrication des génériques est moins sûre, et 34,67% ne savent pas si elle est aussi sûre que celle des princeps.

La multiplication des intervenants dans la chaîne de production des médicaments, qu'ils soient génériques ou non, et la mondialisation, rendent les contrôles plus difficiles.

Les patients ont souvent évoqué leur inquiétude quant à la fabrication des génériques en Inde ou en Chine ; 6 patients ont d'ailleurs exprimé de manière spontanée des doutes sur la provenance de ces médicaments. Les matières premières sont effectivement de plus en plus souvent fabriquées dans ces pays, mais ceci concerne les médicaments génériques au même titre que les princeps.

Sur les boîtes de médicaments, les lieux de fabrication et de conditionnement n'apparaissent pas ; à ce jour seuls les noms du titulaire de l'AMM et de l'exploitant sont indiqués, ce qui peut contribuer à ce climat de méfiance.

Une enquête de la Direction des Contrôles de l'Afssaps [61] réalisée entre 1999 et 2009 souligne qu'il n'est pas possible de conclure à une différence de qualité des matières premières en fonction de leur origine UE ou hors UE . Les taux de non conformité étant respectivement de 4,9% vs 3,7%. L'ANSM [57] reconnaît néanmoins « *la nécessité pour les établissements pharmaceutiques européens de renforcer les audits de leurs fournisseurs tels qu'ils sont prévus par les bonnes pratiques de fabrication, notamment les fabricants de substances actives* ».

Les différents contrôles réalisés au niveau national et européen permettent de dresser un constat satisfaisant quant à la sécurité de fabrication des génériques, en voici quelques exemples :

866 médicaments génériques et 199 princeps ont été analysés durant les 5 dernières années par l'ANSM [57] ; le taux de non conformité était globalement de 3% ; il s'élevait à 3,2% pour les médicaments génériques et à 2% pour les princeps. La non conformité concernait dans la plupart des cas la présence trop importante d'impuretés, les essais de sécabilité, les notices et étiquetages.

Un contrôle coordonné a été mis en place au niveau européen ; ce programme repose sur l'échange d'échantillons et de résultats entre laboratoires nationaux de l'Union Européenne. L'ANSM [57] a, dans ce cadre, contrôlé entre 2007 et 2011 304 spécialités, et a bénéficié du contrôle de 421 autres spécialités par d'autres laboratoires européens. Les génériques représentent environ 90% de ces spécialités contrôlées, et aucune alerte sérieuse concernant des produits sur le marché français n'a été mise en évidence dans ce cadre.

En 2011, un programme de contrôle au niveau européen a organisé une enquête sur les génériques du plavix® (produits finis et matières premières) ; l'ensemble des contrôles effectués a confirmé la bonne qualité de l'ensemble des spécialités génériques de ce groupe [57].

En ce qui concerne la sécurité de fabrication des médicaments en général, la situation est loin d'être parfaite. On constate par exemple selon la directive 2011/62/UE [32] « *une augmentation alarmante du nombre de médicaments falsifiés du point de vue de leur identité, de leur historique ou de leur source* » ; selon un rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie [30], entre 1 et 3% des médicaments vendus via une filière légale seraient falsifiés.

Selon un rapport de l'Académie Nationale de Médecine [62], les règles de bonnes pratiques dans la fabrication des médicaments génériques sont très coûteuses et certains fabricants n'hésitent pas à les contourner.

La complexité de la chaîne de fabrication des médicaments impose donc de poursuivre et même de renforcer les différents contrôles, à tous les niveaux, pour les princeps comme pour les génériques [32].

5.2.1.4.2 Bioéquivalence

La nature des essais de bioéquivalence fait régulièrement débat ; certains auteurs [63] regrettent que les études soient réalisées sur de petits groupes d'individus en bonne santé, qui ne sont en général pas représentatifs de la population amenée à prendre ce traitement.

Les conditions d'alimentation et d'activité sont standardisées lors des tests, ce qui n'est pas toujours le reflet des conditions dans lesquelles le traitement sera pris.

Selon Bauman [64] de nombreux travaux ont mis en évidence qu'une bioéquivalence parfaitement démontrée selon les normes en vigueur (sujets sains et à jeun) ne l'était plus pour d'autres catégories de sujets (sujets âgés, non à jeun par exemple) .

Une étude [65] a ainsi montré que les génériques et le princeps du verapamil peuvent être bioéquivalents chez des sujets sains, mais peuvent ne pas l'être chez des sujets âgés.

Une autre étude [66] a montré que la prise alimentaire pouvait modifier la pharmacocinétique du verapamil.

Les effets indésirables, et interactions médicamenteuses en cas de polymédication ne sont pas non plus étudiés lors des essais de bioéquivalence.

L'ANSM [57] explique quant à elle la nécessité de réaliser les tests de bioéquivalence dans des conditions bien standardisées, afin de limiter les biais au maximum, de sorte que lorsqu'une bioéquivalence est démontrée, celle-ci ne soit imputable qu'à la formulation et non pas à d'autres facteurs externes.

Par ailleurs, il n'y a pas d'études de bioéquivalence entre les génériques d'un même groupe ; or comme une différence, même modérée, est tolérée entre le princeps et son générique (cf chapitre bioéquivalence) et que les médicaments appartenant au même groupe peuvent être substitués entre eux, il serait intéressant d'étudier cette question afin de garantir au mieux une efficacité équivalente lors de toute substitution, en particulier en ce qui concerne les médicaments à marge thérapeutique étroite.

De plus, selon un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales [13] (IGAS), les inspections réalisées dans les centres de recherche clinique réalisant les études de bioéquivalence ont révélé de nombreux et graves dysfonctionnements allant jusqu'à la falsification des données.

Contrairement aux sites de production, il n'y a pas de fréquence d'inspection définie concernant ces centres de recherche clinique. Selon l'IGAS, [13] entre 2005 et 2009, l'ANSM a étudié 35 dossiers dans le cadre d'un programme d'inspection spécifique ; les données des essais ont été rejetés dans 19 dossiers, soit 54% des dossiers étudiés.

5.2.1.4.3 Pharmacovigilance

Les médicaments génériques sont au même titre que les princeps soumis à la pharmacovigilance. L'obligation réglementaire (article R5121-25 du CSP) [67] qui oblige les professionnels de santé à déclarer tout effet indésirable des médicaments aux centres régionaux de pharmacovigilance ne fait pas de différence entre générique et princeps.

Les centres de pharmacovigilance saisissent dans leur base de données soit le nom de la spécialité, soit la DCI soit les deux. Le dictionnaire des médicaments de la base nationale de pharmacovigilance contient plus de 45000 produits ou spécialités codables lors de la saisie des cas d'effets indésirables. Ces produits ou spécialités ne sont pas identifiés comme princeps ou génériques, ce qui rend impossible toute analyse comparative entre générique et princeps [13].

Néanmoins l'ANSM a élaboré un programme spécifique d'actions de pharmacovigilance des exploitants de médicaments génériques, qui lui permet de suivre tout particulièrement ces établissements, et selon l' ANSM [57] les inspections, les contrôles réalisés et le suivi des effets indésirables ne montrent pas d'écarts notables entre princeps et génériques.

Par ailleurs, signaler un effet indésirable dû à un générique à la pharmacovigilance peut s'avérer compliqué en milieu libéral ; en effet, lorsque le médecin prescrit un princeps et que celui-ci est substitué, il ne sait pas quel générique a été délivré, et doit contacter le pharmacien du patient. Cette démarche prend du temps et peut conduire à la sous-déclaration de ces évènements [68].

Depuis le 21 juillet 2009, la loi [69] autorise les patients à déclarer eux mêmes des effets indésirables à la pharmacovigilance, ce qui est positif, mais mal connu du grand public et des professionnels de santé.

5.2.2 Expérience et comportement vis à vis des génériques

5.2.2.1 Pour les patients interrogés

Nous avons voulu évaluer l'expérience des patients, et voir si le refus des médicaments génériques était corrélé à une mauvaise expérience.

Dans notre étude, seuls 9% des patients déclarent ne jamais consommer de génériques, et 48% en consomment souvent ou quotidiennement.

Chez les patients prenant des génériques quotidiennement, de nombreuses classes thérapeutiques sont représentées, avec en tête les antihypertenseurs et les contraceptifs oraux.

27% des patients ont rencontré un ou plusieurs problèmes avec les génériques et le fait d'avoir rencontré un problème avec les génériques est significativement lié au fait de les refuser ($p < 0,0001$).

En effet 63,6% des patients refusant toujours les génériques ont rencontré un ou plusieurs problèmes avec ceux-ci, contre 20,7% chez les personnes acceptant les génériques.

5.2.2.2 L'effet nocebo

Toute prise médicamenteuse peut induire, par un effet de suggestion, des réactions positives (effet placebo) ou négatives (effet nocebo) qui ne sont pas imputables aux propriétés pharmacologiques du médicament.

Dans le cadre de la substitution, le médicament délivré n'est pas exactement celui qui avait été prescrit par le médecin, ce qui peut induire un effet nocebo.

La présentation différente (forme, couleur, goût, aspect de la boîte...) peut déstabiliser le patient et entraîner un effet nocebo en particulier dans le cadre des traitements au long cours.

Une étude [70] publiée en 2007, qui réalise une approche anthropologique du sentiment des patients vis à vis des génériques, décrit que pour les personnes interviewées, un traitement efficace est avant tout un traitement personnalisé. Les génériques peuvent bouleverser le processus de fidélisation avec le médicament habituel construit au fil du temps, et au fur et à mesure des ajustements thérapeutiques. Selon les auteurs de cette étude, ceci peut expliquer les ressentis, pour les usagers, d'inefficacité et d'effets indésirables.

Le médicament véhicule beaucoup de valeurs et de connotations, diversement perçues, qui influent sur son acceptabilité, son efficacité, son innocuité. Le générique renforce le côté industriel du médicament, ce qui peut être perçu positivement par certains (confiance dans une molécule active, avec une forte caution scientifique), négativement par d'autres (standardisation et perte de la personnalisation, c'est-à-dire déshumanisation) ; à ceci peut s'ajouter la crainte que des impératifs économiques ne prennent le pas sur la sécurité.

Il est difficile d'établir ici une relation de cause à effet entre la prise de générique et la survenue d'un problème (manque d'efficacité, effet indésirable...) ; le refus des médicaments génériques peut être une conséquence de problèmes rencontrés, mais l'effet nocebo peut induire des problèmes chez des patients mal disposés à suivre ces traitements [71]. Deux personnes dans notre étude ont néanmoins signalé qu'elles étaient opposées aux génériques à cause d'une mauvaise expérience.

Les principaux problèmes rencontrés ont été les effets indésirables (36 personnes) et le manque d'efficacité (36 personnes).

Les classes thérapeutiques ayant posé le plus souvent des problèmes sont les antalgiques et les psychotropes ; 8 personnes ont rencontré des effets indésirables avec la prise d'antalgiques génériques, et 10 personnes les ont trouvés moins efficaces. 13 personnes ont rencontré des problèmes d'efficacité avec des médicaments psychotropes sous forme générique.

Ces résultats doivent être nuancés par la fréquence de consommation de ces produits ; en effet, les antalgiques sont de consommation courante, ce qui peut expliquer qu'ils soient cités si fréquemment par les patients.

Par ailleurs, une revue de la littérature [72] étudiant le lien entre la substitution et l'effet nocebo trouvait jusqu'à 34% d'effets indésirables supplémentaires chez les patients traités pour des troubles psychologiques, lorsqu'ils étaient confrontés à la substitution de leur traitement habituel.

Il est important d'insister sur le fait que ces données se basent sur les déclarations des patients et sur leur propre interprétation des faits. Certains patients par exemple évoquaient l'inefficacité ou les effets secondaires avec tel ou tel générique, mais lors de la conversation, on se rendait compte qu'ils ne savaient plus s'ils avaient déjà utilisé le princeps ou non.

12 personnes ont rencontré des difficultés liées à l'aspect du médicament ce qui peut avoir un impact direct sur l'observance des traitements. En effet, un comprimé plus difficile à avaler, un goût plus désagréable, sont autant d'obstacles à une bonne observance.

5.2.2.3 Iatrogénie et génériques

Dans l'enquête de M.Boyadjian [73] 79,6% des médecins généralistes interrogés pensent avoir été témoins de problèmes liés à la substitution des traitements de leurs patients, en particulier des doubles prises (par exemple prise de paracétamol et de doliprane®) et des confusions (par exemple entre l'allopurinol et l'acebutolol) . Ces problèmes sont également évoqués par la commission nationale de pharmacovigilance [68].

Dans la population que nous avons interrogée, 3 personnes ont déclaré avoir commis une erreur dans la prise des médicaments génériques, et une personne s'est dit gênée par les changements de noms.

Dans la thèse de Raynaud [45], 36,3% des patients interrogés considéraient que le nom des génériques était compliqué, ce qui constituait un obstacle à accepter le traitement pour 33,8% d'entre eux.

Dans notre étude, 5 personnes ont déclaré spontanément que « les noms sont trop compliqués », « qu'il faut bien écrire les noms du médicament de marque sur les boîtes » ou encore que « l'aspect des boîtes et des comprimés change tout le temps, je suis perdue ».

Différents travaux attirent l'attention sur le risque iatrogène induit par les médicaments génériques, [74] [75] en particulier chez les sujets âgés.

Ringuier [75] démontre dans son étude que les patients de 75 ans et plus connaissent moins bien le rôle et la définition des médicaments génériques par rapport aux patients plus jeunes, et qu'ils rapportent plus d'effets indésirables liés aux médicaments génériques.

L'ANSM [57] déclare recevoir régulièrement des signalements d'erreurs ou de risque d'erreurs médicamenteuses en lien avec les médicaments génériques.

Certains patients perdent leurs repères du fait de la différence de présentation entre les différents génériques et leur princeps. D'autres confondent le nom du médicament avec le nom du laboratoire génériqueur, bien identifiable sur les boîtes et plus facile à mémoriser.

Les conditionnements similaires entre différents médicaments issus d'un même laboratoire, peuvent également aboutir à des confusions.

5.2.2.4 Le profil des patients opposés aux génériques

Dans notre étude, 19% des patients refusent les génériques dans le cadre d'un traitement chronique, et 20,67% dans le cadre d'une maladie aiguë.

14,67% des patients refusent systématiquement les génériques, que ce soit pour un traitement ponctuel ou au long cours.

Nous avons tenté d'établir le profil de ces derniers.

Nous n'avons pu déterminer de lien significatif entre le refus des génériques et le sexe des personnes interrogées ($p=0,402$), leur âge ($p=0,099$), le nombre de consultations chez le médecin traitant durant les 6 derniers mois ($p=0,51$) ou la taille de leur commune de résidence ($p=0,8758$).

Les ouvriers étaient plus nombreux à refuser systématiquement les génériques (33% des ouvriers interrogés). Un nombre important de retraités (17%) étaient également opposés à l'idée de prendre des génériques. A l'inverse, nous n'avons dénombré aucune personne refusant systématiquement les génériques chez les commerçants et les cadres.

Les patients qui refusent les génériques pensent qu'ils sont moins efficaces ($p<0,0001$), qu'ils ont plus d'effets secondaires ($p<0,0001$), que la fabrication est moins sûre ($p<0,0001$) et que ce sont des médicaments bas de gamme ($p<0,0001$). Comme nous l'avons vu précédemment, les patients refusant les génériques ont rencontré avec ceux-ci plus de problèmes ($p<0,0001$).

5.3 Le rôle du médecin traitant vis à vis des médicaments génériques

Ces dernières années ont été marquées par différentes mesures visant à augmenter la consommation de médicaments génériques en France.

L'élargissement récent de la loi « tiers payant contre générique » entraîne souvent chez les patients un sentiment de « ne pas avoir le choix » ; plus de 11% des patients (35 patients) ont d'ailleurs exprimé ce ressenti de manière spontanée au cours de notre enquête. Les médecins traitants font régulièrement face aux réticences de ces derniers vis à vis des médicaments génériques. Nous avons voulu mettre en avant le rôle du médecin traitant dans l'information délivrée au patient, la prescription et l'acceptation des génériques.

5.3.1 Le désir d'information des patients

41% des personnes interrogées désirent des informations complémentaires sur les médicaments génériques, et une majorité d'entre eux (52,46%) désigne leur médecin traitant comme interlocuteur privilégié sur ce sujet.

Les pharmaciens étaient désignés par 27,05% des patients pour délivrer ces informations.

Il nous semble important de préciser que durant l'enquête, plusieurs patients se sont plaints de ne pouvoir choisir qu'un seul interlocuteur parmi la liste proposée. Le fait que nous nous soyons présentés en tant que médecin a pu par ailleurs augmenter les réponses désignant le médecin traitant.

Dans le travail de thèse de Louis Raynaud [45], l'information sur les génériques devait provenir des pharmaciens pour 35,2% des patients interrogés et des médecins traitants pour 31,2%.

Ces résultats, tout comme l'enquête de Himmel [46] soulignent le rôle central du médecin traitant dans l'information aux patients au sujet des génériques.

5.3.2 La communication avec les patients

57% des patients n'ont jamais parlé des génériques avec leur médecin traitant, et 10,66% en parlent souvent ou très souvent. Ces derniers sont significativement plus âgés ($p=0,0016$).

Plus les patients communiquent avec leur médecin au sujet des génériques, plus ils considèrent bien connaître ces médicaments ($p=0,0338$), mais ce bon niveau de connaissance, ressenti par les personnes interrogées, n'est pas lié de manière significative à l'acceptation des génériques ($p=0,35$).

Nous voulions démontrer l'impact positif de la discussion avec le médecin sur l'acceptation des génériques par les patients. Les résultats de notre étude se sont avérés significatifs, mais s'opposent à cette hypothèse : les patients qui communiquent souvent avec leur médecin au sujet des génériques pensent qu'ils sont moins efficaces ($p=0,0003$), qu'ils ont plus d'effets secondaires ($p=0,0096$), que la sécurité de fabrication est moins bonne ($p=0,0031$) ; ils sont moins favorables à la prescription de génériques ($p=0,0321$) et à la substitution ($p=0,0018$).

Ces résultats peuvent s'expliquer de la façon suivante : si les patients sont confiants, ou qu'ils n'ont pas rencontré de problème particulier avec les génériques, ils vont naturellement moins aborder ce sujet avec leur médecin. Nos résultats le confirment : 8,6% des patients favorables aux génériques en discutent souvent ou très souvent avec leur médecin, contre 22,73% chez les patients refusant les génériques ($p=0,0047$). Les patients qui communiquent souvent ou très souvent avec leur médecin à ce sujet sont 59,4% à avoir rencontré un problème avec ces médicaments, contre 17% chez les patients n'en discutant jamais avec leur médecin ($p<0,0001$).

D'autres études vont en revanche dans le sens de notre hypothèse initiale : dans l'étude de Ringuier [75], seuls 45% des personnes interrogées déclaraient avoir été informées par leur médecin traitant et l'on constatait que ces patients avaient mieux compris en quoi consistaient les médicaments génériques et qu'ils les acceptaient plus facilement ; ceux qui par contre connaissaient les génériques via la presse ou les campagnes d'information refusaient plus souvent la substitution. Une étude publiée en 2003 [76] a mis en évidence qu'une intervention éducative vis à vis de patients suivant un traitement chronique augmentait l'acceptabilité des génériques.

Par ailleurs, nous ne pouvons exclure que certains médecins délivrent une information négative à leurs patients au sujet des génériques ce qui pourrait également expliquer nos résultats. Nous avons donc voulu étudier l'opinion des médecins et son impact sur l'opinion des patients.

5.3.3 Opinion des médecins

Notre enquête n'a pas interrogé directement les médecins, mais s'est attachée au ressenti des patients ; la question posée était formulée ainsi : « votre médecin traitant vous a-t il semblé favorable aux médicaments génériques ? ».

La majorité des patients (51%) ne connaît pas l'opinion de leur médecin au sujet des génériques. 29% des personnes interrogées pensent que leur médecin est favorable, 15,33% qu'il a un sentiment neutre ou mitigé à ce sujet, et 4,67% qu'il est défavorable aux génériques.

Une étude [77] réalisée entre mars et avril 2012 a réalisé un sondage auprès de 300 médecins, de 300 pharmaciens et 500 patients : 89% des pharmaciens, 75% des patients estiment que les médicaments génériques respectent les mêmes exigences de qualité que les médicaments princeps, contre seulement 43% des médecins.

L'enquête réalisée par M. Boyadjian [73] auprès de 142 médecins généralistes montre qu'ils sont 93,7% à penser qu'il existe des freins à la prescription de médicaments génériques ; 47,9% évoquent le refus des patients, 43% l'inadaptation des génériques à certaines catégories de patients (personnes âgées ou patients épileptiques par exemple) . Par ailleurs les médecins interrogés dans cette étude sont 69,7% à penser qu'il n'y a pas de bioéquivalence parfaite entre un générique et son princeps, et 49,3% ont le sentiment que les mesures d'incitation de l'assurance maladie au sujet des génériques portent atteinte à leur liberté de prescription.

Selon une enquête réalisée pour le gemme (association réunissant 14 professionnels du médicament générique) [78] chez 200 médecins généralistes : ils utiliseraient en moyenne la mention « non substituable » pour 22% de leurs prescriptions, ce taux étant encore plus important pour les généralistes de plus de 55 ans et avec une patientèle importante.

Une étude récente publiée en 2012 par la CNAM [79] déclare quant à elle que le taux de mention « non substituable » par ligne de produit sur 12000 ordonnances analysées s'élève à seulement 4,2% en moyenne.

Dans sa thèse, Koebel [80] montre que les médecins interrogés étaient seulement 55% à penser que la prise d'un générique entraînait le même effet que le princeps.

Les raisons invoquées à l'ajout de la mention « non substituable » sont : la demande du patient pour 31%, la nature de certains médicaments pour 29% (lévothyrox®, antiépileptiques..), les sujets âgés pour 19%.

Les raisons qui limitent la prescription de génériques par les médecins sont donc diverses.

Selon un rapport du conseil national de l'ordre des médecins [15], les réticences sont dues à un sentiment diffus de manque d'information, à une difficulté d'acceptabilité de certains patients. Elles seraient dues également au fait que le médecin engage sa responsabilité en prescrivant des génériques et qu'il peut exister des problèmes de bioéquivalence en particulier en ce qui concerne les médicaments à marge thérapeutique étroite. Certains médecins vivent la substitution comme une interférence du pharmacien, une atteinte à la relation médecin- malade.

Les médecins sont aussi confrontés à un changement de leurs habitudes, et les noms DCI sont parfois difficiles à retenir, ou longs à écrire, ce qui peut constituer un frein à la prescription. Des logiciels d'aide à la prescription existent néanmoins [81].

Par ailleurs, les médecins peuvent être influencés dans leur pratique quotidienne par la publicité déployée autour des médicaments. En mai 2013, Sanofi-Aventis® a été sanctionné par l'Autorité de la concurrence pour avoir mis en place auprès des professionnels de santé une stratégie de dénigrement à l'encontre des génériques du plavix® afin de limiter leur entrée sur le marché et de favoriser ses propres produits, le princeps plavix® et son auto-générique le clopidogrel Winthrop® [82].

Selon le rapport de l'IGAS [13] la visite médicale des laboratoires pharmaceutiques est exclusivement orientée vers les molécules non génériquables.

Par ailleurs, on note le développement par les industriels de nouveaux produits de marque lorsque le brevet d'un princeps arrive à échéance. Ces nouveaux produits, appelés « me too », n'ont pas le même principe actif mais présentent le même profil pharmacologique et thérapeutique que le médicament initial. Ce sont donc de fausses innovations, qui n'apportent pas d'amélioration par rapport à la molécule initiale, mais qui sont protégées par un brevet et donc non génériquables. Les « me too » sont largement présentés aux professionnels de santé, et les stratégies commerciales peuvent inciter des médecins non avertis à les prescrire. L'arrivée sur le marché de l'inexium®, en 2002, qui est un « me too » du mopral®, génériqué en 2004, illustre bien ce phénomène.

Le médecin ne peut se désintéresser du coût de ses prescriptions ; en effet selon l'article L162-2-1 du code de la sécurité sociale [83] *« les médecins sont tenus, dans tous leurs actes et prescriptions, d'observer, dans le cadre de la législation et de la réglementation en vigueur, la plus stricte économie compatible avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins »*. Le médecin se doit néanmoins de rester à l'écoute de son patient, et l'argument économique ne saurait prendre le pas sur la santé du patient.

La publication de l'Académie de médecine du 14 février 2012 [62] émet la recommandation suivante : *« la demande de non substitution, médicalement justifiée, doit être obligatoirement respectée par le pharmacien. Son maintien est indispensable à une médecine personnalisée tenant compte des situations à risque »*.

Dans notre étude l'opinion du médecin (selon le patient) est significativement liée à l'acceptation ou au refus des génériques ($p=0,0014$) ; seuls 26,09% des médecins ont semblé favorables aux génériques chez les patients les refusant, contre 65,32% chez les patients favorables aux génériques. Ces chiffres illustrent l'influence du médecin sur l'opinion des patients vis à vis de ces médicaments. Mais ces résultats sont à tempérer : ils peuvent tout aussi bien refléter ce que des patients convaincus font dire à leur médecin, justifiant ainsi leur opinion plus ou moins fondée.

Il en va de même pour l'efficacité ($p=0,0074$), les effets secondaires ($p=0,0058$), le caractère bas de gamme ($p=0,0045$).

Lorsque le médecin leur semble défavorable aux génériques, 50% des patients pensent que les génériques sont moins efficaces (contre 16,09% lorsque le médecin semble favorable) 35,71% qu'ils ont plus d'effets secondaires (contre 8,05% quand le médecin semble favorable).

Il est intéressant de noter que les patients rencontrent significativement plus de problèmes avec les génériques quand leur médecin leur semble défavorable (57,14% contre 20,69% si le médecin semble favorable ($p=0,0033$)) . Ces résultats peuvent s'expliquer par l'effet nocebo induit par l'opposition ressentie du médecin vis à vis des génériques.

Le discours du médecin peut également changer en fonction du patient : on peut par exemple imaginer qu'il émette une opinion moins favorable vis à vis des génériques face à un patient âgé, pour lequel il estime que le risque de iatrogénie est plus élevé (erreurs de prise, effet nocebo dû au changement d'habitude...) . De fait, dans notre étude, l'opinion ressentie du médecin varie significativement en fonction de l'âge du patient ($p=0,0416$).

5.3.4 La prescription en DCI et la substitution

Selon l'enquête de VERGER [84] 89,7% des médecins sont disposés à prescrire en DCI ; les freins évoqués sont la complexité de prescription (66%), le manque d'outil adapté (47%), la réticence des patients (41%).

Selon un rapport publié par la mutualité française [85] , le taux de prescription en DCI durant l'hiver 2013 atteint 14,2% pour les généralistes et 7,1% pour les spécialistes. Les généralistes sont à l'origine de 91% des prescriptions en DCI.

Nous n'avons pas questionné les patients sur ce que pensaient leurs médecins spécialistes à propos des génériques.

Selon les chiffres mentionnés ci-dessus, il semblerait qu'ils soient moins enclins que les généralistes à prescrire en DCI.

Par ailleurs, un rapport de l'IGAS [13] rapporte une tendance des spécialistes hospitaliers à prescrire des médicaments princeps hors répertoire. Ces spécialistes initient souvent les traitements qui seront par la suite renouvelés par le médecin traitant, et cette primo prescription peut avoir un impact important sur les comportements de consommation et de prescription en ville. Selon ce rapport, ce sont les modalités d'achat des médicaments par les établissements de santé, via des appels d'offre (les laboratoires de princeps proposant parfois des prix plus compétitifs que les génériqueurs), et les méthodes de commercialisation des laboratoires qui sont à l'origine de l'achat par les établissements de santé de médicaments princeps récents et donc non génériquables.

Dans les commentaires libres, 7 patients nous ont déclaré que leur médecin spécialiste leur avait déconseillé de prendre un générique.

Dans notre enquête, l'attitude des patients vis à vis de la prescription de médicament générique (ou en DCI) par le médecin et vis à vis de la substitution sont significativement comparables ($p < 0,0001$).

Néanmoins, les patients semblent plus souvent favorables à la prescription par le médecin (71,33% des patients acceptent toujours la prescription de générique par leur médecin) qu'à la substitution (55,33% acceptent toujours la substitution).

Le consentement à la substitution est lié de manière significative à l'opinion ressentie du médecin ($p < 0,0001$). En effet ils sont 5,75% à refuser systématiquement la substitution lorsque leur médecin semble favorable aux génériques, contre 28,57% quand le médecin semble défavorable.

Parmi les patients refusant systématiquement la substitution, 19% des patients suivent pourtant toujours la prescription de générique faite par leur médecin.

Lors de la substitution, le pharmacien est parfois perçu comme un intrus dans la relation médecin-malade ; une personne nous a d'ailleurs déclaré : « Je préfère suivre les prescriptions de mon médecin ».

Certains patients se montrent méfiants et disent: « Pourquoi ils [les génériques] ne sont pas directement prescrits par le médecin traitant ? ».

Le médecin traitant joue donc un rôle central dans l'acceptation des génériques par les patients : c'est le premier interlocuteur mentionné par les patients pour les informer à ce sujet.

L'opinion (ressentie par les patients) du médecin est corrélée à celle de leurs patients.

La prescription en DCI est préférée à la substitution.

5.4 Pistes pour améliorer l'acceptation des génériques par les patients

5.4.1 Information concernant les génériques

Suite au scandale du médiateur®, il existe une crise de confiance en France vis à vis des médicaments en général.

De nombreux médias lancent la polémique au sujet des génériques, et mettent régulièrement en cause leur efficacité et leur qualité.

Deux patients se sont spontanément plaints d'avoir « différents sons de cloche ».

Un article de l'Express® [86] donne par exemple une définition erronée des critères de bioéquivalence.

Selon le rapport de l'IGAS de septembre 2012 [13], « *les éléments d'information repris par les médias de la presse grand public se caractérisent par leur absence de référence à des articles scientifiques validés et l'amalgame de faits divers qui ne permettent pas d'en tirer des conclusions rationnelles* ».

En juin 2013, un scandale éclate concernant une possible erreur de conditionnement entre le furosémide Téva® 40 mg, et le zopiclone 7,5 mg produit par le même laboratoire. L'enquête conclut finalement à une erreur individuelle d'un patient.

Tous ces éléments entraînent un climat de méfiance vis à vis des médicaments génériques.

Le pourcentage important de patients répondant « ne sait pas » aux différentes questions posées sur la qualité, l'efficacité, la sécurité de fabrication des génériques montre qu'il y a encore beaucoup à faire en termes d'information sur ce sujet.

Cette information est diffusée par l'assurance maladie, les laboratoires, l'affichage dans les pharmacies, les médias...Le médecin traitant n'est pas au centre de cette démarche, or les résultats de notre enquête montrent que les patients le désignent comme l'interlocuteur privilégié concernant cette question.

Le médecin traitant joue donc un rôle primordial auprès de ses patients pour délivrer une information de qualité vis à vis des génériques, adaptée, et sans sensationnalisme comme on peut le voir parfois dans les médias. Le fait de présenter un tableau idyllique, du type « c'est pareil, c'est une copie conforme » peut par ailleurs entraîner une perte de confiance, quand paraissent des articles plus mesurés dans la presse ou les médias.

La place du pharmacien est également fondamentale dans l'information au patient, bien qu'elle s'avère parfois plus délicate. La substitution n'est pas toujours bien reçue par les patients, qui peuvent percevoir le pharmacien comme un intrus dans la relation médecin-malade, d'autant plus depuis l'élargissement de la loi « tiers payant contre générique » qui place au premier plan de la discussion l'argument financier, et qui donne au patient le sentiment de « ne pas avoir le choix ».

L'étude de Sarradon-Eck [70] a montré que selon les patients, l'adhésion au traitement ne pouvait exister que dans une relation de confiance avec le médecin. Selon les auteurs de cette étude, cette relation médecin-malade, particulièrement valorisée par les médecins et les patients, l'est aux dépens de la collaboration professionnelle dans laquelle s'inscrit le rôle de substitution du pharmacien.

Par ailleurs, les cercles de qualité suisses médecins-pharmaciens montrent que, quand médecins et pharmaciens collaborent pour le bon usage du médicament et la sécurité des soins, les patients en tirent bénéfice en termes de soins de qualité, et la collectivité en termes d'économies de dépenses de santé [87] (en 1997, des pharmaciens et des médecins fribourgeois ont mis en place des groupes de travail communs, dont l'objectif principal était d'améliorer leurs pratiques dans l'intérêt des patients ; dix ans après, un bilan chiffré montre une amélioration de l'efficacité et de la sécurité des prescriptions médicales, et une diminution des coûts en médicaments par patients) .

L'information doit être diffusée préférentiellement par les professionnels de santé et par l'État, et non par les laboratoires pharmaceutiques afin de garantir au maximum l'absence de conflit d'intérêt.

Un site a récemment été créé par le Ministère des Affaires sociales et de la Santé [88] afin d'informer les patients sur les médicaments en général. Une information est délivrée concernant les génériques, exposant clairement « ce qui est identique » et « ce qui est différent » entre princeps et génériques.

5.4.2 Prescription et délivrance des médicaments

La prescription initiale par le médecin en DCI semble la solution la plus adaptée pour restaurer la confiance des patients. Le traitement délivré serait ainsi en adéquation totale avec le libellé de l'ordonnance, ce qui permettrait également d'éviter les erreurs de prise, ou les prises multiples [89].

La mention « non substituable » ne devrait apparaître que dans les cas nécessaires, et après discussion avec le patient, ce qui demande du temps et des connaissances solides concernant les génériques.

Sur ce point, la formation des médecins pourrait certainement être améliorée, afin qu'ils puissent délivrer à leur patient l'information la plus complète possible. Les logiciels d'aide à la prescription devraient être généralisés afin de faciliter la prescription dans le Répertoire des Médicaments Génériques.

Enfin, le Répertoire des Médicaments Génériques, qui permet aux professionnels de santé de vérifier qu'une substitution est adaptée, devrait être plus largement connu et utilisé par les prescripteurs.

Dans notre enquête, 6 personnes se plaignent du changement incessant de générique dans leur traitement. Un rapport de l'IGAS [13] et un rapport de l'Académie nationale de Médecine [62] recommandent aux pharmaciens d'assurer la stabilité de la délivrance des médicaments génériques à l'ensemble des patients chroniques, et de noter sur le conditionnement du générique le nom du médicament princeps substitué.

5.4.3 Présentation des médicaments génériques

Afin d'informer au mieux les patients et dans un souci de transparence, les lieux de fabrication et de conditionnement des médicaments devraient être inscrits sur les boîtes.

De plus, le nom des DCI devrait apparaître en plus gros caractère que les autres inscriptions (nom du laboratoire, nom de marque...) sur les boîtes de médicaments, que ce soit pour les princeps ou pour les génériques ayant des noms fantaisie. Cela permettrait au patient de s'y retrouver plus facilement [62].

L'acceptation des génériques par les patients passe également par leur confort : améliorer les formes galéniques permettrait une meilleure adhésion des patients à leur traitement.

On peut prendre l'exemple des sirops à usage pédiatrique. Leur goût ou leur aspect peuvent ne pas être acceptés par les patients, et induire une diminution de l'observance. Selon l'ANSM [57], un chapitre concernant l'acceptabilité des formules pédiatriques a été introduit dans un projet de ligne directrice européenne afin de pallier ce problème.

Les laboratoires génériqueurs cherchent en général à développer un médicament générique dont l'aspect est proche de celui du princeps. Depuis la loi du décembre 2011 [90], « *le titulaire d'un droit de propriété intellectuelle protégeant l'apparence et la texture des formes pharmaceutiques orales d'une spécialité de référence ne peut interdire que les formes pharmaceutiques orales d'une spécialité générique susceptible d'être substituée à cette spécialité présentent une apparence et une texture identique ou similaire* ». Cette loi permettra donc de rapprocher la forme galénique des génériques de celle de leurs princeps.

5.5 Forces et faiblesses de l'étude

Le choix de l'étude quantitative, par questionnaire standardisé :

Le choix d'une étude quantitative nous a permis d'interroger un grand nombre de patients, afin de représenter au mieux la population générale.

Chaque questionnaire a été rempli par nos soins, en interrogeant nous-mêmes chaque patient, ce qui garantit la reproductibilité du recueil des informations.

Les questions étaient variées et ont permis aux patients d'exprimer largement leur point de vue vis à vis des médicaments génériques. Ils étaient par ailleurs systématiquement invités à émettre d'autres commentaires, ce qui a permis d'élargir le débat et de recueillir les idées qui n'auraient pas été prises en compte dans notre questionnaire.

Le choix de réaliser l'étude dans les pharmacies:

Nous avons choisi de distribuer ces questionnaires en pharmacie plutôt que dans les salles d'attente des cabinets médicaux afin de limiter l'impact du médecin sur la sélection de nos patients. Nous ne voulions pas interroger la patientèle de tel ou tel médecin, mais une population « tout venant » aussi représentative que possible de la population générale. Nous aurions pu tout aussi bien réaliser cette enquête dans d'autres lieux de passage (gare, supermarché...), mais l'officine du pharmacien nous a semblé un endroit plus adapté et serein pour interroger les patients à propos des médicaments génériques. En outre, cette étude a semblé intéresser les pharmaciens, qui ont su rester discrets et à l'écart lorsque nous réalisions l'enquête, afin de ne pas influencer les réponses des patients.

Nous ne souhaitions pas sélectionner une zone géographique trop spécifique (milieu rural, milieu urbain) ; c'est la raison pour laquelle les pharmacies ont été tirées au sort parmi toutes les pharmacies dépendant de la CPAM Rouen-Elbeuf-Dieppe.

La situation des pharmacies était donc variée ; néanmoins, la population des zones rurales est sous-représentée dans notre étude, car treize pharmacies sur vingt se trouvaient dans l'agglomération rouennaise.

Nous sommes intervenus dans les pharmacies à des horaires variables, afin de ne pas sélectionner un type de population (retraités, actifs...). Les retraités et les femmes sont pourtant sur-représentés dans notre étude par rapport à la population générale. L'âge moyen des participants est également plus élevé.

Le recrutement des patients :

Les patients ont été recrutés sur la base du volontariat, et l'étude n'a donc pas inclus les patients ne souhaitant pas participer. Néanmoins, le fait que les patients n'aient été informés du sujet de l'étude qu'après avoir accepté d'y participer a sans doute permis d'éviter la « fuite » des personnes très opposées aux génériques, qui ne veulent plus en entendre parler.

Le questionnaire:

Considérant la fréquence du commentaire « on n'a pas le choix », il aurait été intéressant d'intégrer une question traitant de la loi « tiers payant contre générique » afin de mieux appréhender l'opinion de la population à ce sujet.

A posteriori, nous pensons que nous aurions dû demander aux patients leur lieu d'habitation plutôt que leur code postal, ce qui aurait évité de sous-estimer le nombre des très petites communes.

Les noms des médicaments génériques consommés par les patients n'étaient demandés qu'en cas de traitement quotidien, et non en cas de traitement ponctuel ce qui nous a posé problème lors de l'analyse des données.

Le rôle des médecins

Les médecins des patients n'ont pas été directement interrogés dans cette enquête, ce qui aurait été intéressant, mais difficile à mettre en œuvre en particulier pour des raisons de confidentialité.

L'information recueillie n'était donc pas leur propre opinion, mais l'opinion du médecin alléguée par le patient. Ceci donne une idée de l'impact de l'opinion du médecin traitant sur celle du patient, mais ne permet pas stricto sensu d'établir de relation de cause à effet.

Enfin, il aurait été intéressant d'étudier les rôles des médecins hospitaliers et des spécialistes libéraux dans l'acceptation des génériques par les patients.

6 Conclusion

Cette étude a montré que les sentiments des patients au sujet des génériques étaient souvent mitigés, voire hostiles, et que des méconnaissances et des doutes persistaient vis à vis de ces médicaments.

Les patients ont bien compris que la consommation de génériques était encouragée pour permettre à l'assurance maladie de réaliser des économies.

En revanche l'équivalence entre princeps et génériques en terme d'efficacité, de survenue d'effets secondaires et de sécurité de fabrication ne va pas de soi pour un grand nombre de personnes.

Le rôle du médecin traitant est primordial dans l'information délivrée aux patients ; il est en effet désigné comme l'interlocuteur privilégié concernant cette question, et lorsque le médecin lui semble favorable aux génériques, le patient est plus enclin à les accepter.

Il serait intéressant de mener une étude sur l'opinion et la connaissance des médecins seinomarins vis à vis des génériques.

Par ailleurs, de nombreuses campagnes d'information sont réalisées à l'heure actuelle (affichage, publicité télévisuelle...) et il serait pertinent d'examiner si l'opinion des patients évolue avec le temps.

Les médicaments génériques sont des médicaments à part entière, ils obéissent aux mêmes critères de qualité et de sécurité que tous les autres médicaments et à ce titre, ils ne doivent pas être considérés comme des médicaments « bas de gamme ».

Ils ne sont néanmoins pas sans poser certains problèmes : plusieurs dysfonctionnements lors d'essais de bioéquivalence ont été dénombrés ; la mondialisation et la multiplication des intervenants dans la chaîne de production des médicaments rendent les contrôles plus difficiles. La substitution des médicaments à marge thérapeutique étroite peut s'avérer délicate. Des erreurs de prises ou une mauvaise observance peuvent être déplorées à cause de la présentation des génériques. La pharmacovigilance concernant ces médicaments peut être améliorée.

Indiquer en gros caractère le nom en DCI sur chaque boîte de médicaments, faire en sorte que la présentation du générique soit la plus proche possible de celle du princeps, faire apparaître le nom en DCI sur chaque ligne d'ordonnance, assurer la stabilité de la délivrance des médicaments génériques à l'ensemble des patients chroniques sont autant de mesures qui peuvent être adoptées ou renforcées pour que les médicaments génériques soient mieux acceptés par les patients et pour éviter un certain nombre d'erreurs.

Le médecin ne peut se désintéresser de l'impact économique de ses prescriptions, mais la santé du patient doit prévaloir.

Il est donc nécessaire de continuer à informer les médecins au sujet des génériques, de manière claire et indépendante, afin qu'ils puissent prescrire chaque médicament en toute connaissance de cause, et qu'ils aient la possibilité d'apporter aux patients une information de qualité.

7 Annexes

Annexe 1 :

Article L5121-1 du Code de la Santé Publique

[LOI n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 5](#)

« 5° a) Sans préjudice des *articles L. 611-2 et suivants* du code de la propriété intellectuelle, [on entend par] spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation. Pour l'application du présent alinéa, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. De même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ».

Annexe 2 : Flyer distribué par l'assurance maladie



Jean-Luc (72 ans)
Seine-Maritime

OUI!
AUX MÉDICAMENTS
GÉNÉRIQUES

**Tout aussi efficaces,
de qualité identique
et 30% à 40% moins chers,
je choisis les médicaments
génériques !**

Choisir les génériques, c'est 44 millions d'euros d'économies pour l'Assurance Maladie en Haute-Normandie en 2011. Vous aussi, dites « Oui aux génériques » et ensemble préservons notre système de soins !

Parlez-en à votre pharmacien ou à votre médecin.

Non aux idées reçues

Oui aux génériques !

Oui, les médicaments génériques sont tout aussi sûrs que les médicaments de marque

Soumis aux mêmes contrôles Qualité que les médicaments de marque, les médicaments génériques ne peuvent bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché que s'ils garantissent la même efficacité et la même sécurité. Les médicaments génériques sont fabriqués à 97% en Europe et à 55% en France à travers 12 000 emplois industriels.

Oui, les médicaments génériques sont tout aussi efficaces que les médicaments de marque

Même si la couleur, la forme et l'emballage changent, le principe actif à l'origine de l'efficacité du médicament reste strictement identique.

Oui, les médicaments génériques sont une source d'économie importante pour l'Assurance Maladie

En Haute-Normandie, la délivrance de médicaments génériques a permis une économie de 44 millions d'euros en 2011. Ces économies contribuent à l'équilibre de notre système de santé.



Médicaments génériques = Tiers Payant

Depuis juin 2012, si vous refusez le médicament générique que vous propose votre pharmacien, celui-ci est obligé en application de l'article L162-16-7 du Code de la Sécurité Sociale de vous faire payer votre médicament sur place. Dans ce cas il vous remettra une feuille de soins papier que vous devrez adresser à votre CPAM pour être remboursé. Cette mesure s'applique dans toutes les pharmacies et pour tous les assurés y compris si vous bénéficiez de la CMUC ou si vous êtes en affection de longue durée.



Annexe 3 : Comparaison européenne des principaux leviers de croissance des médicaments génériques [91].

COMPARAISON EUROPÉENNE DES PRINCIPAUX LEVIERS DE CROISSANCE DES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES

Source : la mutualité française, « Rapport 2012 sur les génériques », décembre 2012.

	France	Belgique	Allemagne	Italie	Pays-Bas	Espagne	Royaume-Uni
Système de fixation des prix	Les prix des médicaments remboursables sont administrés	Les prix des médicaments remboursables sont administrés.	Libre. Mais existence d'un système de tarif de remboursement maximum couplé à un système d'appels d'offres.	Oui. Les prix sont administrés avec décade minimale de 20% pouvant aller jusqu'à 60% dans le cadre des négociations de prix avec l'agence italienne du médicament	Oui. Mécanisme de prix de référence pour les médicaments avec un effet thérapeutique équivalent.	Oui. Les prix sont administrés et s'accompagnent d'une décade de 40%.	Libre. Mais les génériques ne peuvent pas être plus chers que les médicaments de référence.
Existe-t-il une liste officielle des médicaments génériques ?	Oui, le répertoire des groupes génériques, publié par l'ANSM.	Oui. Une liste officielle est publiée par l'Agence Fédérale des Médicaments (AFMPS-FAGG) et par l'Institut National de l'Assurance Santé Assurance (INAMI). Elles présentent tous les produits de référence avec leurs génériques autorisés.	Non, mais les génériques sont classés dans des groupes de médicaments interchangeables « jumbo groups » qui intègrent les mêmes principes actifs, mais également leurs équivalents thérapeutiques.	Oui. Sur liste officielle de l'agence italienne de pharmacie (86)	Non	Non mais les génériques sont inscrits sur la liste des médicaments remboursables.	Non
Existe-t-il un système de tarif forfaitaire de remboursement ?	Oui, certains groupes sont soumis à un tarif forfaitaire de responsabilité (TFR)	Oui. Dans le cadre d'une classe thérapeutique de niveau ATC5 comprenant au moins une présentation générique.	Oui. Par classes thérapeutiques ou pharmacologiques (jumbo groups depuis 2004).	Oui. Par substance active. Egalement par classes thérapeutiques dans certaines régions (statines et inhibiteurs de la pompe à protons)	Voir « Système de fixation des prix »	Oui. Le prix des génériques est régi par des listes officielles de tarifs de remboursement	Oui pour les médicaments prescrits en DCI.

	France	Belgique	Allemagne	Italie	Pays-Bas	Espagne	Royaume-Uni
Existe-t-il un droit de substitution par le pharmacien ?	Oui, dans le périmètre du répertoire des groupes génériques.	Oui. Depuis début 2012, les pharmaciens peuvent substituer certaines classes de médicaments (antibiotiques, antifongiques et inhibiteurs de la pompe à protons) lorsque la prescription est libellée en DCI.	Oui. La substitution est obligatoire sauf mention contraire du médecin	Oui. La substitution générique est légalement autorisée. Le médecin peut toutefois s'opposer à la substitution	Non, mais le pharmacien choisit le médicament qu'il délivre lorsque la prescription est libellée en DCI.	Oui. Le développement de la prescription en DCI facilite la délivrance des produits les moins chers avec une préférence pour les médicaments génériques. Dans certains cas, les pharmaciens peuvent délivrer le médicament de référence si son prix correspond à celui du tarif de référence ou s'il est qualifié de non substituable.	Non, mais les prescriptions sont le plus souvent libellées en DCI.
Existe-t-il un mécanisme d'incitations à la prescription de génériques par les médecins ?	Oui. Incitation financière pour 5 classes thérapeutiques. Obligation de prescrire en DCI les molécules du répertoire.	Oui. Le niveau de prescription en DCI des médecins est suivi. Le budget du médecin est lié au niveau de performance de sa prescription en dénomination commune par rapport à la prescription moyenne de la profession.	Oui. Incitation à prescrire les produits les moins chers et possibilité d'obtenir une part des remises si le médicament fait partie d'un contrat de remise entre le fabricant et l'assurance maladie.	Oui. Restrictions budgétaires pour les médecins en fonction de mesures réglementaires variables d'une région à l'autre selon les objectifs de l'autorité locale. Les médecins sont incités à prescrire le traitement le moins coûteux par les autorités de santé locales. Obligation de prescrire en DCI depuis août 2012.	Oui, par un meilleur remboursement des compagnies d'assurance en cas de prescription d'un médicament moins cher. Les médecins sont encouragés à prescrire en DCI.	Oui. De type allocation d'un budget supplémentaire.	Oui en cas de prescription en DCI ou d'atteinte d'objectifs de budget limité de prescription.

	France	Belgique	Allemagne	Italie	Pays-Bas	Espagne	Royaume-Uni
Existe-t-il un dispositif d'incitation à la délivrance de génériques par les pharmaciens ?	Oui. Marge préférentielle et paiement à la performance.	Non. Aucune incitation financière mais sanction financière prenant la forme d'une récupération, par la caisse d'assurance maladie, des remises octroyées par les fabricants	Non. Pas d'incitation financière à la délivrance de générique. Le montant de la rémunération est fixe par ordonnance	Non. Système de marge fixe pour les pharmaciens concernant les génériques (20,7%). A noter, 8% du prix public peut toutefois être redistribué par les forces de ventes à la chaîne de distribution afin d'inciter à la délivrance des médicaments génériques	Oui, par un meilleur remboursement des compagnies d'assurance en cas de délivrance d'un médicament moins cher.	Non. Pas d'incitation financière à la délivrance de génériques	Non. La rémunération du pharmacien est indépendante de la nature du médicament. Il peut percevoir la différence entre le prix d'achat et le montant remboursé.
Existe-t-il un dispositif d'incitation pour les patients ?	Oui. Tiers payant contre générique.	Non mais existence de sanctions. Si le patient refuse le générique, il doit payer la différence de prix avec le médicament de référence ou, pour les antibiotiques, antifongiques et inhibiteurs de la pompe à protons, la totalité du prix.	Non. Les patients peuvent aussi refuser la substitution	Oui. Les patients peuvent refuser le générique mais ils sont alors redevables d'un ticket modérateur de 4 euros par boîte de principes (87).	Oui. Les patients peuvent être amenés à financer une partie de la différence de prix entre le générique et le princeps.	Non. Les patients peuvent aussi refuser la substitution	Non. La plupart des patients ne font pas d'avance de frais.

Source : Observatoire du médicament FNMIF à partir des données de l'EGA et de l'AIM, 2011 et 2012

Annexe 4 : Questionnaire

Bonjour, je suis interne en médecine générale et dans le cadre de ma thèse, je réalise une enquête afin de connaître le point de vue des patients concernant les médicaments génériques.

Un médicament générique est la copie d'un médicament original, dont le brevet est tombé dans le domaine public.

Ce questionnaire est anonyme, et ne vous prendra que quelques minutes.

Quelques questions pour mieux vous connaître:

- 1) Êtes-vous
 - un homme
 - une femme
- 2) Votre âge :
- 3) Votre profession :
- 4) Votre code postal :
- 5) Au cours des 6 derniers mois, combien de fois avez-vous consulté votre médecin traitant ?

Votre opinion générale sur les médicaments génériques:

- 6) D'une manière générale, connaissez-vous les médicaments génériques ?
 - pas du tout
 - un peu
 - bien
 - très bien

7) Souhaiteriez-vous avoir plus d'information au sujet des médicaments génériques ?

- non
- oui

8) Si oui, vous pensez que cette information devrait provenir en priorité : (une seule réponse possible)

- du pharmacien
- du médecin traitant
- du médecin spécialiste
- de l'assurance maladie
- de votre complémentaire santé
- des laboratoires pharmaceutiques
- des médias
- autre (précisez)
- sans opinion

9) Pensez-vous qu'un médicament générique par rapport à l'original est :

- moins efficace
- d'une même efficacité
- plus efficace
- ne sait pas

10) Pensez-vous que la fabrication d'un médicament générique par rapport à l'original est :

- moins sûre
- aussi sûre
- plus sûre
- ne sait pas

- 11)** Pensez-vous que les médicaments génériques entraînent des effets secondaires :
- moins que le médicament original
 - autant que le médicament original
 - plus que le médicament original
 - ne sait pas
- 12)** Pour vous, un médicament générique est-il un médicament « bas de gamme » ?
- oui
 - non
 - ne sait pas
- 13)** Avez-vous déjà discuté des médicaments génériques avec votre médecin traitant ?
- non, jamais
 - rarement
 - parfois
 - souvent
 - très souvent
- 14)** Votre médecin traitant vous a-t-il semblé favorable aux médicaments génériques ?
- non, il m'a semblé défavorable
 - il m'a semblé neutre
 - oui, il m'a semblé favorable aux médicaments génériques
 - ne sait pas
- 15)** D'après vous, pourquoi incite-t-on les patients à consommer des médicaments génériques ?

Votre expérience des médicaments génériques:

16) Consommez-vous des médicaments génériques ?

- ne sait pas
- jamais
- rarement
- parfois
- souvent
- très souvent
- quotidiennement => Indiquez pour quelle(s) pathologie(s)

17) Avez-vous rencontré un problème avec un médicament générique en particulier ?

- oui
- non

18) Si oui, avec quel médicament ? (si vous ne vous rappelez plus du nom du médicament générique, indiquez le nom du médicament de marque correspondant ou la pathologie pour laquelle ce traitement était prescrit)

19) Quel type de problème avez-vous rencontré ?

- survenue d'effets indésirables
- manque d'efficacité
- difficultés liées à l'aspect du médicament (difficile à avaler, à couper...)
- erreur de prise à cause de la différence de nom, de boîtes, de couleur des comprimés...
- autre => indiquez le problème rencontré :

Votre attitude vis-à-vis des médicaments génériques:

20) Êtes-vous prêt à consommer des médicaments génériques pour un traitement chronique ?

- oui
- non

21) Pour le traitement d'une maladie aiguë ? (maladie transitoire, infection...)

- oui
- non

22) Acceptez-vous que les médicaments prescrits sur votre ordonnance soient remplacés par des médicaments génériques lors de votre passage à la pharmacie ?

- jamais
- parfois
- souvent
- toujours

23) Acceptez-vous de prendre des médicaments génériques s'ils sont prescrits par votre médecin lui-même ?

- jamais
- parfois
- souvent
- toujours

Commentaires éventuels :

Merci pour vos réponses ;
Cécile Meunier, interne en médecine générale.

8 Bibliographie

[1] **Fédération Nationale de la Mutualité Française**, *Médicament : baisse inédite des dépenses en 2012*. Publié le 30/05/2013. Disponible sur :

<http://www.mutualite.fr/L-actualite/Medicament/Medicament-baisse-inedite-des-depenses-en-2012> (dernière consultation le 15/10/2013).

[2] **France, Législateurs**, *Article L5111-1 du Code de la Santé Publique* paru au JORF le 27/02/2007. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr (dernière consultation le 26/08/13).

[3] **France, Législateurs**, *Article L5111-2 du Code de la Santé Publique* paru au JORF le 22/06/2000. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr (dernière consultation le 26/08/13).

[4] **Commission de la Concurrence**, *BO de la Concurrence et de la Consommation n°13 du 17 juillet 1981*. Disponible sur www.autoritedelaconcurrence.fr (dernière consultation le 26/08/13).

[5] **France, Législateurs**, *Ordonnance n°96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins*. JORF n°98 du 25 avril 1996. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr (dernière consultation le 26/10/13).

[6] **ANSM**, *le glossaire, excipient*. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/Glossaire> (dernière consultation le 30/10/13).

[7] **France, Législateurs**, *article R5121-1 du Code de la Santé Publique*. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr (dernière consultation le 26/10/13).

[8] **ANSM**, *Liste des excipients à effets notoires*. Dernière révision le 3 mars 2009. Disponible sur www.ansm.sante.fr (dernière consultation le 26/10/13).

[9] **France, Législateurs**, *Loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie*. JORF n°190 du 17 août 2004. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr (dernière consultation le 10/09/2013).

[10] **France, Législateurs**, *Loi n° 2003-1199 du 18 décembre 2003 relative au financement de la Sécurité Sociale pour 2004*. JORF n°293 du 19 décembre 2003. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr (dernière consultation le 10/09/2013).

[11] **Fédération Nationale de la Mutualité Française**, *25 ans de politique du médicament générique*. 2008. Disponible sur www.mutualite.fr (dernière consultation le 31/10/2013).

[12] **Carles R**, *L'effet nocebo des médicaments génériques*. Thèse de pharmacie, Université de Montpellier I, 2013.

[13] **Imbaud D, Morin A, Picard S, Toujas F**, *Evaluation de la politique française des médicaments génériques*. Rapport de l'Inspection générale des affaires sociales. Septembre 2012. Disponible sur www.igas.gouv.fr (dernière consultation le 28/10/2013).

[14] **Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP)**, *Guideline on the investigation of bioequivalence*. 20 janvier 2010. Disponible sur : http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf (dernière consultation le 30/10/2013).

[15] **Hecquard P**, *Le médicament générique*. Rapport du Conseil National de l'Ordre des Médecins, 4 février 2010. Disponible sur : <http://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/generiques.pdf> (dernière consultation le 31/10/2013).

[16] **La Revue Prescrire**, *Les limites pharmacothérapeutiques de la prescription en DCI*. La Revue Prescrire, octobre 2005. Disponible sur www.prescrire.org/cahiers/dossierDciLimites2.php#marge (dernière consultation le 31/10/2013).

[17] **Afssaps**, *Des médicaments issus des biotechnologies aux médicaments biosimilaires : état des lieux*. Rapport d'expertise, juillet 2011. Disponible sur www.ansm.sante.fr (dernière consultation le 01/11/13).

[18] **Parlement européen**, *Directive 2004/27/CE du Parlement Européen modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain*. JOUE du 30/04/2004 . Disponible sur www.edqm.eu (dernière consultation le 31/10/2013).

[19] **France, Législateurs**, *article L5121-1 du Code de la Santé Publique*. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr (dernière consultation le 31/10/2013).

[20] **France, Législateur**, *article L5121-8 du Code de la Santé Publique*. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr (dernière consultation le 31/10/2013).

[21] **France, Législateur**, *article R5121-28, par dérogation de l'article R5121-5 alinéa 2 du Code de la Santé Publique*. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr (dernière consultation le 31/10/2013).

[22] **France, Législateur**, *article L5121-10 du Code de la Santé Publique*. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr (dernière consultation le 31/10/2013).

[23] **ANSM**, *Répertoire des médicaments génériques*. Disponible sur www.ansm.sante.fr (dernière consultation le 30/10/2013).

[24] **France, Législateur**, *article L162-16-4 du Code de la Sécurité Sociale*. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr (dernière consultation le 31/10/2013).

[25] **Assurance maladie**, *Quel remboursement pour vos médicaments ?* Disponible sur www.ameli.fr (dernière consultation le 31/10/2013).

[26] **Comité de Suivi des Génériques**, *Echanges et décisions dans le cadre du Comité de Suivi des génériques*. Compte rendu du Comité de Suivi des Génériques du 15 novembre 2012. Disponible sur :

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Compte-rendu_du_CSG_du_15_novembre_2012.pdf (dernière consultation le 31/10/2013).

[27] **Gemme**, *Prix et admission au remboursement*. Disponible sur :

<http://www.medicamentsgeneriques.info/son-cadre-reglementaire-et-sanitaire/prix-et-admission-au-remboursement> (dernière consultation le 31/10/2013).

[28] **Ministère de l'économie et des finances**, *Régime général de la sécurité sociale : déficit en recul en 2012*. Le 09/04/2013. Disponible sur :

<http://www.economie.gouv.fr/regime-general-securite-sociale-deficit-en-recul-en-2012> (dernière consultation le 31/10/2013).

[29] **Gemme**, *Le médicament générique. Chiffres-clés*.

Disponible sur : <http://www.medicamentsgeneriques.info/le-medicament-generique/chiffres-cles> (dernière consultation le 31/10/2013)

[30] **Académie nationale de Pharmacie**, *Matières premières pharmaceutiques, Mondialisation et Santé publique. Recommandations*. 22 juin 2011. Disponible sur :

http://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_MatiEres_premiEres_pharma_Conseil_22.06.2011_%28VF%29.pdf (dernière consultation le 31/10/2013).

[31] **ANSM**, *Questions/ Réponses Médicaments génériques : lever l'opacité*. Décembre 2012.

Disponible sur :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/90075a89bcc20f37f35546e9691d7519.pdf (dernière consultation le 31/10/2013).

[32] **Parlement Européen**, *Directive 2011/62/UE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés*. JOUE du 1 juillet 2011. Disponible sur :

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2011_62/dir_2011_62_fr.pdf

(dernière consultation le 31/10/2013).

[33] **France, Législateur**, *Article L5125-23 du Code de la Santé Publique*. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr (dernière consultation le 31/10/2013).

[34] **France, Législateur**, *Arrêté du 4 décembre 1998 portant approbation de la Convention nationale des médecins généralistes*. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr (dernière consultation le 31/10/2013).

[35] **France, Législateur**, *Arrêté du 28 juin 2002 portant approbation d'un avenant à la convention nationale des médecins généralistes*. JORF 29 juin 2002. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr (dernière consultation le 31/10/2013).

[36] **France, Législateur**, *Arrêté du 2 mai 2007 portant approbation de l'avenant 23 à la Convention nationale des médecins généralistes et spécialistes*). JORF n°103 du 3 mai 2007. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr (dernière consultation le 31/10/2013).

[37] **France, Législateur**, *loi n° 2002-1487 du 20 décembre 2002 de financement de la Sécurité Sociale pour 2003*. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr (dernière consultation le 31/10/2013).

[38] **France, Législateur**, *loi n° 2006-1640 de financement de la Sécurité Sociale pour 2007*. JORF du 21 décembre 2006. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr (dernière consultation le 31/10/2013).

[39] **France, Législateur**, *Article L162-16-7 du Code de la Sécurité Sociale*. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr (dernière consultation le 31/10/2013).

[40] **France, Législateur**, *Article R5125-54 du Code de la Santé Publique*. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr (dernière consultation le 31/10/2013).

[41] **Assurance maladie**, *Médicaments génériques : aussi sûrs, aussi efficaces, plus économiques*. Novembre 2012. Disponible sur www.ameli.fr (dernière consultation le 31/10/2013).

[42] **Insee**, *Nomenclature des Professions et Catégories Socioprofessionnelles*. Disponible sur www.insee.fr (dernière consultation le 24/10/2013).

[43] **Insee**, *Evolution de l'âge moyen et de l'âge médian de la population jusqu'en 2013*. Disponible sur www.insee.fr (dernière consultation le 24/10/2013).

[44] **Insee**, *Répartition de la population selon la tranche de taille des communes*. Disponible sur www.insee.fr (dernière consultation le 24/10/2013).

[45] **Raynaud L**, *Les comportements des patients face à la substitution par des médicaments génériques dans le Puy-de-Dôme*. Thèse de médecine générale. Université de Clermont I, 2011.

[46] **Himmel W, Simenroth-Nayda A, Niebling W, Lediq T, Jansen RD, Kochen MM, et al.** *What do primary care patients think about generic drugs?* Int J Clin Pharmacol Ther 2005; 43(10): 472-479.

[47] **Assurance maladie**, *Comparaison de l'efficacité d'un médicament générique et d'un princeps : l'exemple d'un médicament très fréquemment prescrit, la simvastatine 20 mg.* Etude de la CNAMTS, Juin 2012. Disponible sur <http://www.securite-sociale.fr/Comparaison-de-l-efficacite-d-un-medicament-generique-et-d-un-princeps-l-exemple-d-un?type=presse> (dernière consultation le 01/11/13).

[48] **Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedam MR, Choudry NK, Shrank WH**, *Clinical equivalence of generic and brand name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis.* JAMA.2008;300(21): 2514-2526.

[49] **Le Corre P**, *Bioéquivalence et génériques de principes actifs à marge thérapeutique étroite.* Presse med 2010; 39: 169-176.

[50] **Dentali F, Donadini MP, Clark N, Crowter MA, Garcia D, Hylek E, Witt DM, Ageno W**, *Warfarin Associated Research Projects and Others Endeavors Consortium, Brand name versus generic warfarin: a systematic review of the literature.* Pharmacotherapy, 2011; 31 (4): 386-393.

[51] **Biraben A, De Toffol B, Semah F, Rouaud T**, *Utilisation des médicaments génériques des anti-épileptiques en France : résultats d'une enquête auprès des neurologues et revue de la littérature.* Rev neurol (paris), 2007; 163(4): 455-461.

[52] **Commission nationale de pharmacovigilance**, *Enquête officielle relative aux médicaments génériques des antiépileptiques.* Compte rendu de la réunion du 29 janvier 2008. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/51b8cbe9f849863e72aa535591913dd1.pdf (dernière consultation de 31/10/13).

[53] **Afssaps**, *Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie.* Lettre aux professionnels de santé, Juillet 2008. Disponible sur www.ansm.sante.fr (dernière consultation le 20/10/2013).

[54] **Gagne JJ, Avorn J, Shrank WH, Schneeweiss S**, *Refilling and switching of antiepileptic drugs and seizure-related events*. Clin Pharmacol Ther. 2010; 88(3): 347-353 .

[55] **Afssaps**, *Substitution des dispositifs transdermiques à base de fentanyl*. Lettre aux professionnels de santé, Décembre 2008. Disponible sur www.ansm.sante.fr (dernière consultation le 20/10/2013).

[56] **Afssaps**, *Recommandations sur la substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique*. Lettre aux professionnels de santé. Mai 2010. Disponible sur www.ansm.sante.fr (dernière consultation le 20/10/2013).

[57] **ANSM**, *Les médicaments génériques : des médicaments à part entière*. Décembre 2012. Disponible sur www.ansm.sante.fr (dernière consultation le 30/10/2013).

[58] **Le Meur Y, Sebbag L, Anglicheau D, Kamar N, Billaud E, Hulin A, Marquet P**, *Recommandations de la Société Francophone de Transplantation sur l'utilisation des génériques des immunosuppresseurs*. Mai 2012. Disponible sur www.transplantationfrancophone.org (dernière consultation le 01/11/13).

[59] **Helderman JH, Kang N, Legorreta AP, Chen JY**, *Healthcare costs in renal transplant recipients using branded versus generic ciclosporin*. Appl Health Econ Health Policy, 2010;8(1):61-68.

[60] **Académie Nationale de Pharmacie**, *Médicaments génériques. Avis-Recommandations*. Séance académique du 2 mai 2012. Disponible sur http://www.acadpharm.org/aff_search.php?search=m%E9dicaments+g%E9n%E9riques&zn=&lang=fr&rub=&id=&lieu (dernière consultation le 15/10/13).

[61] **Afssaps**, *Contrôles en laboratoire des matières premières de médicaments chimiques réalisés par la DLC*. Novembre 2009. Disponible sur www.ansm.sante.fr (dernière consultation le 28/10/13).

[62] **Menkes CJ**, *Place des génériques dans la prescription*. Rapport du 14 février 2012 de l'Académie Nationale de Médecine. Disponible sur :

<http://www.academie-medecine.fr/publication100036458/> (dernière consultation le 28/10/2013).

[63] **Lamarque V, Merle L, Demarez JP** , *Génériques et modalités de substituabilité : propositions de méthodes pour évaluer l'équivalence, la traçabilité et le relevé de Pharmacovigilance*. *Thérapie*, 2008; 63(4): 301-309.

[64] **Bauman P, Kahn JM**, *Les médicaments génériques : quels sont les problèmes et d'où viennent-ils ?* *Med Hyg*, 2003; 61: 879-884.

[65] **Carter BL, Noyes MA, Demmler RW**, *Differences in serum concentrations of and responses to generic verapamil in the elderly*. *Pharmacotherapy*, 1993;13(4):359-68.

[66] **Walman SA, Moranroth J**, *Effects of food on the bioequivalence of different verapamil sustained-release formulations*. *J Clin Pharmacol*, 1995; 35(2):163-169.

[67] **France, Législateurs**, *Article R5121-25 du Code de la Santé Publique*. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr (dernière consultation le 26/08/13).

[68] **Commission nationale de pharmacovigilance**, *Point sur la pharmacovigilance des génériques*. Compte rendu de la réunion du 16 mai 2006. Disponible sur :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/216836b0a18e3d19745e0891f3791fed.pdf (dernière consultation le 30/10/13).

[69] **Cardona-Giordano F**, *Evolution de la pharmacovigilance française et européenne : une plus grande implication des patients*. Décembre 2012. Disponible sur :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cd8ae663549a55a63ade28cdb39741f2.pdf (dernière consultation le 15/10/13).

[70] **Sarradon-Eck A, Blanc MA, Faure M**, *Des usagers sceptiques face aux médicaments génériques. Une approche anthropologique*. *Revue d' Epidémiologie et de Santé Publique*, 2007; 55: 179-185.

[71] **Faasse K, Petrie KJ**, *The nocebo effect: patient expectations and medication side effects*. Postgrad Med J, 2013; 89(1055): 540-546.

[72] **Weissenfeld J, Stock S, Lungen M, Gerber A**, *The nocebo effect: a reason for patient's non-adherence to generic substitution?* Pharmazie, 2010; 65(7): 451-456.

[73] **Boyadjian M**, *Freins à la prescription des médicaments génériques en médecine générale : étude auprès de 142 médecins généralistes de la région PACA*. Thèse de médecine générale, Grenoble, 2009.

[74] **Adam M, Coffine C, Corbière C, Berthe A, Beauruelle C, Doucet J**, *Iatrogénèse des médicaments génériques en gériatrie*. Thérapie, 2011; 66(5): 459-460.

[75] **Ringuier R**, *Connaissance et perception des médicaments génériques après 50 ans*. Thèse de médecine générale, Angers, 2007.

[76] **Vallès JA, Barreiro M, Cereza G, Ferro JJ, Escriba JM, Begona I, et al.** *A prospective multicenter study of the effect of patient education on acceptability of generic prescribing in general practice*. Health Policy, 2003; 65: 269-275.

[77] **Ipsos healthcare, Sanofi-Zentiva**, *Observatoire de la qualité de prise en charge en ville*. Mars 2013. Disponible sur :
http://www.ipsos.fr/sites/default/files/attachments/observatoire_de_la_qualite_de_la_prise_en_charge_ipsos_sante_-_sanofi_mars_2013_.pdf (dernière consultation le 01/11/13).

[78] **GEMME**, *Le taux de « non substituable » enfin mesuré : le GEMME appelle à des actions urgentes pour maximiser le potentiel d'économies apporté par les médicaments génériques*. Communiqué de presse du 4/06/2012. Disponible sur http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2012/06/2012_COMMUNIQUE_DE_PRESSE_de_Non_substituable_Version_f.pdf (dernière consultation le 01/11/13).

[79] **Assurance Maladie**, *Médicaments génériques et mention « non substituable »: résultats d'une étude de l'Assurance Maladie*. 6 juin 2012. Disponible sur :

http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/06062012_DP_etude_NS_vdef2_01.pdf
(dernière consultation le 01/11/13).

[80] **Koebel T**, *Le ressenti des médecins généralistes, des patients et des pharmaciens vis à vis des médicaments génériques*. Thèse de médecine générale, Strasbourg 2013.

[81] **HAS**, *Logiciels d'aide à la prescription pour la médecine ambulatoire : logiciels certifiés selon le référentiel de la HAS et logiciels ayant postulé à la certification*. Juillet 2013. Disponible sur :

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_672760/fr/logiciels-d-aide-a-la-prescription-pour-la-medecine-ambulatoire-logiciels-certifies-selon-le-referentiel-de-la-has-et-logiciels-ayant-postule-a-la-certification?xtmc=&xtcr=2 (dernière consultation le 01/11/13).

[82] **Autorité de la concurrence**, *Communiqué de presse du 14 mai 2013*. Disponible sur : http://www.autoritedelaconcurrence.fr/user/standard.php?id_rub=482&id_article=2090 (dernière consultation le 01/11/13).

[83] **France, Législateur**, *Article L162-2-1 du code de la Sécurité Sociale*. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr (dernière consultation le 01/11/13).

[84] **Verger P, Gourheux JC, Villani P, Desquins B et al**, *Disposition à prescrire en dénomination commune internationale : évolution des attitudes des médecins libéraux en PACA en 2002*. Presse Med, 2003; 32(22): 1022-1025.

[85] **Fédération Nationale de la Mutualité Française**, *DCI*. Décembre 2012. Disponible sur : <http://www.mutualite.fr/Les-professionnels-de-sante/Medicament/DCI> (dernière consultation le 01/11/13).

[86] **Olivier V**, *Pourquoi les Français n'aiment pas les médicaments génériques ?* L'Express, Décembre 2012. Disponible sur: http://www.lexpress.fr/actualite/sciences/sante/pourquoi-les-francais-n-aiment-pas-les-medicaments-generiques_1197216.html (dernière consultation le 15/10/13).

[87] **La Revue Prescrire**, *Pharmaciens d'officine une mission d'avenir*. La Revue Prescrire 2012; 32(346): 606-609.

[88] **Ministère des Affaires sociales et de la Santé**, *MEDICAMENT.GOUV.FR*. Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/medicaments> (dernière consultation le 01/11/13).

[89] **La Revue Prescrire**, *La dénomination commune internationale (DCI) au quotidien*. La Revue Prescrire, 2012; 32(346): 586-591.

[90] **France, Législateur**, *loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé*, JORF du 30 décembre 2011. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr. (dernière consultation le 01/11/13).

[91] **Autorité de la concurrence**, *Comment dynamiser la concurrence dans le secteur de la distribution du médicament en ville ?* Juillet 2013. Disponible sur : http://www.autoritedelaconcurrence.fr/doc/consultation_medicaments_juill13.pdf (dernière consultation le 01/11/13).