



**HAL**  
open science

# Impact de l'utilisation des médicaments génériques en post greffe de moelle osseuse

Laura Delcher

► **To cite this version:**

Laura Delcher. Impact de l'utilisation des médicaments génériques en post greffe de moelle osseuse. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01097772

**HAL Id: dumas-01097772**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01097772>**

Submitted on 22 Dec 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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2014

N°

**IMPACT DE L'UTILISATION DES MEDICAMENTS GENERIQUES EN  
POST GREFFE DE MOËLLE OSSEUSE**

---

THÈSE

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ÉTAT

Laura DELCHER

Né(e) le : 28 Juillet 1989    à : Poissy

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE

Le : 06 Novembre 2014

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mme Diane GODIN-RIBUOT

Membres :

Mme Dominique CHARLETY

Mme Anne THIEBAUT-BERTRAND

Mme Pascale REPELLIN

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*



Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2013-2014

## ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DPT <sup>1</sup>	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	D5	THEREX-TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2 - INSERM U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM - UMR 5063 UJF CNRS
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON- MARJOLLET	Anne	D5	HP2 - INSERM U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823

<sup>1</sup> D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »

D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

STATUT	NOM	PRENOM	DPT <sup>1</sup>	LABORATOIRE
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM – UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	D5	IAB
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	D5	SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA - INSERM U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	D1	I.B.S UMR 5075 CNRS
ATER	FALLECKER	Catherine	D5	HP2- INSERM U1042
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2- INSERM U1042
AHU	FILIOL (VAN NOOLEN)	Laetitia	D1	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
AHU	GARNAUD	Cécile	D4	THEREX, TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS UJF
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaële	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
ATER	GRAS	Emmanuelle	D5	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2- INSERM U1042

STATUT	NOM	PRENOM	DPT <sup>1</sup>	LABORATOIRE
MCU	KHALEF	Nawel	D5	THEREX -TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	iRTSV UMR 5249 CEACNRSUJF
ATER	LEHMANN	Sylvia	D1	-
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
PU	MARTIN	Donald	D1	SyNaBi-TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2- INSERM U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	IAB-CR INSERM / UJF U823
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	WOUESSIDJEWÉ	Denis	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

## REMERCIEMENTS

---

### *A ma directrice de thèse*

Mme le Docteur Dominique Charlety  
Praticien hospitalier, Pharmacien

Vous m'avez fait confiance en me proposant ce travail, m'avez aidée dans la réalisation de l'enquête et vos relectures ont permis l'aboutissement de cette thèse.

Vous trouverez ici l'expression de mes remerciements et de mon respect les plus sincères.

### *Au Président de jury*

Mme le Docteur Diane Godin-Ribuot  
Professeur à l'UFR de Pharmacie de Grenoble, Pharmacien  
Merci de me faire l'honneur de présider ma soutenance de thèse.  
Mes hommages respectueux.

### *Aux membres du jury*

Mme le Docteur Anne Thiebaut  
Médecin hématologue, spécialisée dans la greffe de moelle, CHU de Grenoble  
De m'avoir permis de réaliser cette enquête, d'avoir accepté que je vous suive durant vos rendez-vous.  
Veuillez accepter mes sincères remerciements.

### *Mme le Docteur Pascale Repellin*

Pharmacien titulaire à Albertville (73)  
De votre perpétuelle énergie, de l'amour que vous avez pour votre métier. Merci de m'avoir donné le goût d'être pharmacien. Vous êtes un exemple pour moi et c'est un honneur de vous avoir dans mon jury de thèse.

### *A mes parents*

D'une part pour leur relecture mais surtout pour le soutien qu'ils m'ont apporté tout au long de ces années. Merci pour tous ces moments et ces conseils qui m'ont menée jusqu'ici, tout ceci c'est grâce à vous.

### *A mes frères, Guislain, Hippolyte et Etienne*

Ça y est je suis une vraie adulte ! Même si vous n'avez jamais vraiment compris ce que je faisais, merci d'avoir été là. Que les moments qui font qu'on est une belle fratrie ne disparaissent jamais.

### *A toute ma famille*

Pour leur soutien infaillible

### *A la famille Bouchage/Nouvel*

Merci de m'avoir accueillie, vous êtes pour moi comme une deuxième famille.

*A mes amis de lycée et de musique : Aurore, Camille, Donatien, Sandra, Jo, Marion, Clément, Berno.*

Pour tous ces moments passés ensemble et aux futurs ! Merci d'avoir toujours su être là !

*A Marion,*

Parce qu'il n'y a pas de mots pour résumer tout ce qu'on a vécu ensemble ! Tu vas me manquer...

*A Sandrine,*

Ma binôme, mon amie. Merci pour tous ces moments passés à tes côtés, et pour ton soutien permanent.

*A tous mes amis de promo, en particulier :*

*Clem, Michou, Lulu, Manou, Gigi, Mathieu, Romain, Zu, Popette, Ben, Gégé, Guichou !*  
Merci d'avoir su rendre ces années si folles et drôles !

*A Elise,*

Qui a su me motiver entre 2 fausses notes !

*A toute l'équipe de la pharmacie du Parc Olympique,*

Merci de m'avoir appris tant de choses,

*A l'équipe de la pharmacie du Bournet, en particulier Sabrina, Christine et Karine*

Pour ces 6 mois de stage et vos précieux conseils

*A l'équipe de la pharmacie du Val de Lans*

Pour m'avoir accueillie et pour tout le travail que l'on fournit ensemble, en espérant que cela continue.

*A toi, Geoffr*

Pour tout le bonheur que tu m'apportes quotidiennement et pour ton soutien sans failles...  
A nos futurs projets ensemble.

## Table des matières

INTRODUCTION.....	16
Partie 1 : Le médicament générique .....	17
1. Généralités.....	17
1.1 Définition .....	17
1.2 Les différents types de médicaments génériques [2] [3].....	18
1.3 Les excipients [4] .....	19
2. Le Cycle de vie du médicament .....	19
2.1 La protection du médicament princeps .....	19
2.2 Le Dossier d'AMM (ICH ) .....	22
2.3 Les études de bioéquivalence [12] .....	24
2.4 La fabrication et le contrôle du médicament générique.....	28
2.5 Fixation du prix des médicaments génériques [19] [21].....	32
2.6 Le répertoire des groupes génériques.....	34
3. Le médicament générique : dates et chiffres clés.....	36
3.1 Les grandes dates [22] .....	36
3.2 Les génériques en chiffres : .....	38
4. Perspectives pour le médicament générique .....	43
4.1 Au niveau économique .....	43
4.2 Liées aux patients.....	44
4.3 Liées aux médecins .....	45
4.4 Liée au pharmacien /PLFSS.....	46
Partie 2 : La greffe de moelle osseuse .....	47
1. Généralités [32] [32] [34] [35] .....	47
1.1 Définition .....	47
1.2 But de la greffe de moelle osseuse.....	47
1.3 Le déroulement de la greffe .....	49

1.4	Les complications dues à l'immaturation du greffon [33] [38] .....	51
1.5	La GVH.....	51
2.	Les traitements après la greffe.....	52
2.1	Les immunosuppresseurs .....	53
2.2	Les anti-infectieux .....	54
2.3	Les autres médicaments .....	55
2.4	Une ordonnance de sortie.....	56
3.	Le retour à Domicile .....	57
3.1	Les règles d'hygiène .....	57
3.2	L'alimentation .....	57
3.3	La gestion des médicaments .....	58
4.	En résumé.....	61
Partie 3 : Enquête sur les médicaments génériques utilisés en post greffe de moelle osseuse réalisées auprès des patients lors de rendez-vous en hôpital de jour.....		63
1.	Objectifs de l'étude .....	63
2.	Matériels et méthodes.....	63
2.1	Mode de recrutement .....	63
2.2	Le questionnaire.....	64
3.	Résultats .....	65
3.1	La population .....	65
3.2	Connaissance des médicaments génériques.....	70
3.3	Expériences avec les génériques .....	71
3.4	Les médicaments génériques utilisés en post greffe .....	73
3.5	L'information sur les génériques.....	77
3.6	La mention non substituable .....	78
3.7	Verbatim de patients par rapport à la question « A votre avis pourquoi existe il des médicaments génériques ? ».....	78
3.8	Verbatim de patients : Définissez un médicament générique avec vos mots.....	79



4. Discussion .....	80
4.1 Les limites de l'étude .....	80
4.2 La population .....	80
4.3 Connaissances et expériences avec les médicaments génériques .....	81
4.4 Les médicaments de la greffe.....	83
4.5 La prise d'information sur les médicaments génériques par les patients.....	85
4.6 Les médicaments génériques selon les patients .....	86
4.7 Perceptives pour une meilleure utilisation des génériques en post greffe de moelle	86
CONCLUSION .....	90
ANNEXE .....	92
1. Questionnaire utilisé lors de l'étude .....	92
2. Livret d'accueil post greffe .....	96
3. Table de la loi du Khi <sup>2</sup> .....	103
Bibliographie.....	104

## Table des Figures

### Partie 1 : Le médicament générique

Figure 1-1 : Le médicament générique, un médicament à part entière [2] .....	18
Figure 2-1 :Schéma récapitulant le cycle de vie du médicament [7] .....	21
Figure 2-2 : Représentation Schématique du dossier d'AMM [11] .....	23
Figure 2-3 : Courbes de concentration plasmiq ue en fonction du temps .....	25
Figure 2-4 : Schéma d'une étude de bioéquivalence.....	25
Figure 2-5 : Evolution des prix du médicament [19] .....	33
Figure 3-1 : Illustration de l'augmentation du marché des génériques depuis 1999 [24] .....	39
Figure 3-2 : Valeur du marché des médicaments génériques en France [24].....	40
Figure 3-3 : Evolution des économies réalisées grâce aux médicaments génériques [24].....	41
Figure 3-4 : Décomposition du prix public TTC d'un médicament remboursable dont le PHT est de 100 € [6].....	42
Figure 3-5 : Parts de marché des différents génériqueurs dans les officines françaises [25] ...	43

### Partie 2 : La greffe de moelle osseuse

Figure 3-1 : Visualisation d'un plan de prise .....	59
---	----

### Partie 3 : Enquête sur les médicaments génériques utilisés en post greffe de moelle osseuse réalisées auprès des patients lors de rendez-vous en hôpital de jour

Figure 3-1 : Répartition du sexe chez les patients étudiés .....	65
Figure 3-2 : Répartition des âges des patients étudiés.....	65
Figure 3-3 : Répartition du nombre de médicament prescrit sur l'ordonnance.....	66
Figure 3-4 : Autres pathologies dont les patients sont atteints.....	67
Figure 3-5 : Catégorie socioprofessionnelle des patients interrogés.....	68
Figure 3-6 : Catégorie socioprofessionnelle des conjoints des patients interrogés.....	68
Figure 3-7 : Dates du retour à domicile des patients.....	69
Figure 3-8 : Evaluation de la connaissance du traitement par les patients.....	69
Figure 3-9 : Différence entre le générique et le princeps selon les patients interrogés.....	70
Figure 3-10 : Perception de l'efficacité du générique par rapport au princeps selon les patients .....	71

Figure 3-11 : Acceptation de la substitution par les médicaments génériques des patients interrogés.....	71
Figure 3-12 : Repérage des médicaments génériques .....	72
Figure 3-13 : Erreur de prise au cours du traitement.....	73
Figure 3-14 : Problèmes rencontrés par les patients étant générés par les médicaments génériques.....	73
Figure 3-15 : Impact sur les patients du changement de laboratoire génériqueur. A gauche la distribution des patients ayant connu plusieurs laboratoires génériqueurs et à droite distribution (parmi ceux qui ont connu plusieurs laboratoires) de ceux qui ont rencontrés des problèmes .....	76
Figure 3-16 : Niveau d'information des patients sur les médicaments génériques.....	77
Figure 3-17 : Les différentes sources d'information .....	77
Figure 3-18 : Distribution des réponses à la question « Demandez-vous la mention non substituable ? ».....	78

## Table des Tables

### Partie 1 : Le médicament générique

Table 2-1 : Le cas particulier de l'Inexium® [21]..... 34

Table 2-2 : Exemple de spécialité inscrite au répertoire [21]..... 35

### Partie 2 : La greffe de moelle osseuse

Table 1-1 : Les différents types de globules blancs et leurs fonctions ..... 50

Table 2-1 : Les principaux anti-infectieux utilisés et leurs fonctions..... 55

### Partie 3 : Enquête sur les médicaments génériques utilisés en post greffe de moelle osseuse réalisées auprès des patients lors de rendez-vous en hôpital de jour

Table 3-1 : Résumé des différences qu'ont pu noter les patients au sujet des médicaments génériques..... 70

Table 3-2 : Tableau de contingence des effectifs expérimentaux pour le test du Khi<sup>2</sup>..... 74

Table 3-3 : Tableau de contingence des effectifs expérimentaux et des effectifs théoriques pour le test du Khi<sup>2</sup> ..... 75

## Table des Abréviations

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANOVA** : Analysis of variance

**ANSM** : Agence Nationale pour la Sécurité du Médicament

**AUC** : Area Under the Curve

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication

**CAPi** : Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles

**CEPS** : Contrat Economique des Produits de Santé

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**C<sub>max</sub>** : Concentration maximale de principe actif dans le sang

**CMV** : CytoMégaloVirus

**CNAMTS ou CNAM** : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

**CTD** : Common Technical Document

**DCI** : Dénomination Commune Internationale

**EDQM**: European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare

**EEN**: Excipient à Effet Notoire

**EI** : Effets Indésirables

**EMA** : European medicines agency (agence européennes des médicaments)

**FDA** : Food Drug Administration

**GEMME** : Générique Même Médicament (association des professionnels des médicaments génériques)

**GVH** : Graft versus Host

**GVL** : Graft versus Leukemia

**HLA** : Human Leukocyte Antigen

**HPST** : Hôpital, Patients, Santé et Territoires

**ICH**: International Conference of Harmonization

**IGAS** : Inspection Générale des Affaires Sociales

**INPI** : Institut National de la Protection Individuelle

**LA** : Leucémie Aigue

**LB** : Lymphocyte B

**LEEM** : Les Entreprises du Médicament  
**LMC** : Leucémie Myéloïde Chronique  
**LT** : Lymphocyte T  
**NS** : Non Substituable  
**OMCLs** : Laboratoires officiels de contrôle des médicaments  
**P4P** : Pay for performance (Paiement à la Performance)  
**PA** : Principe Actif  
**PFHT** : Prix Fabricant Hors Taxe  
**PLFSS** : Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale  
**PNN** : Polynucléaires Neutrophiles  
**PPTTC** : Prix Public Toutes Taxes Comprises  
**PSUR** : Periodic Safety Update Report (Rapports périodiques de pharmacovigilance)  
**PUI** : Pharmacie à Usage Intérieur  
**SMR** : Service Médical Rendu  
**TFR** : Tarif Forfaitaire de Responsabilité  
**TGA** : Thearapeutic good administration  
**Tmax** : Temps t auquel le principe actif sera à sa Cmax dans le sang  
**UE** : Union Européenne  
**UHT** : Upérisation à Haute Température  
**UNCAM** : Union nationale des caisses d'assurance maladie  
**VTT** : Vélo Tout Terrain

## INTRODUCTION

---

Inconnu du grand public il y a une vingtaine d'années, le médicament générique occupe maintenant une place importante dans le système de santé français actuellement en déficit. En 2002, une boîte sur 20 vendue était un médicament générique. Dix ans plus tard, il s'agit d'une boîte sur 4. Cette croissance est due à de nombreuses réformes dont celle pour le droit de substitution des pharmaciens en 1999. Depuis le marché n'a cessé d'augmenter et actuellement il a permis une économie d'environ 13,4 milliard d'euros.

Malgré ces points positifs, un doute plane sur les médicaments génériques. En effet les médias ont souvent pointé du doigt ces médicaments, et les campagnes d'informations menées, souvent par des laboratoires, ont été trop simplistes. Ainsi les patients sont plus méfiants envers ces médicaments, pensant qu'ils sont moins chers dû à une efficacité moindre.

La greffe de moelle osseuse est une intervention visant à remplacer une moelle osseuse déficiente chez un patient. Elle implique un traitement lourd au suivi rigoureux et contraignant. Les traitements sont nombreux et une gestion parfaite doit être de mise. L'utilisation des médicaments génériques ne doit pas être un frein à son bon fonctionnement. Or les noms compliqués, la peur d'une efficacité moins importante ou d'apparition d'effets indésirables, peuvent être des facteurs complexifiant la prise de médicament.

Les médicaments génériques, associés à des pathologies aux traitements complexes et suivis méticuleux, peut intensifier les doutes et réticences des patients vis-à-vis des génériques pouvant provoquer une diminution de l'efficacité des traitements.

Mieux connaître le monde du générique et son évolution ainsi que comprendre les complexités et les enjeux de la greffe de moelle osseuse a permis de réaliser une étude auprès de patients ayant subis l'intervention. L'objectif de cette étude est donc de faire un état des lieux de l'utilisation des médicaments génériques en post greffe de moelle. Les résultats obtenus permettront de proposer des solutions aux différents problèmes que les patients ont pu rencontrer.

## Partie 1 : Le médicament générique

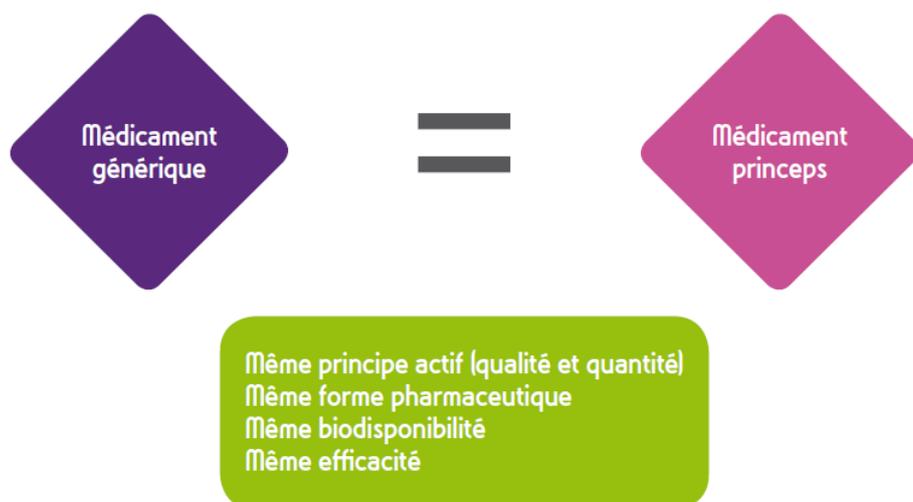
---

### 1. GENERALITES

#### 1.1 Définition

Selon le Code de la Santé Publique (art. L 5121.1-5) [1] on entend par spécialité générique d'une spécialité de référence dite princeps, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. Le générique va donc avoir la même posologie, les mêmes indications, les mêmes effets indésirables et les mêmes contre-indications que le médicament de référence. Toute spécialité générique est validée par l'ANSM via un dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché qui comporte les données nécessaires et suffisantes pour son évaluation.

Il faut souligner que les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. Par ailleurs, les différents sels, esters, isomères, complexes ou dérivés d'une substance active sont considérés comme une même substance, à moins qu'ils ne présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et/ou de l'efficacité. Dans ce cas, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit fournir des informations complémentaires pour prouver la sécurité et l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée.



En revanche, les autres composants du médicament dépourvus d'activité (les excipients <sup>(13)</sup>), peuvent être différents dès lors que la biodisponibilité du médicament n'est pas remise en cause.

**Figure 1-1 : Le médicament générique, un médicament à part entière [2]**

## **1.2 Les différents types de médicaments génériques [2] [3]**

Il existe plusieurs sortes de médicaments génériques :

- L'auto-générique : c'est une copie conforme du princeps. C'est-à-dire même dosage en PA, mêmes excipients, même forme galénique, même sels. C'est la plupart du temps le laboratoire du princeps qui le commercialise. Exemple : Tahor ® et Atorvastatine de chez Pfizer®, les deux médicaments ont exactement le même packaging.
- Le similaire : il a le même dosage en PA et la même forme galénique que le médicament princeps mais tous les excipients peuvent changer. Les études de bioéquivalence devront prouver que les excipients ne modifient pas les caractères pharmacocinétiques.
- L'assimilable : La forme chimique (sels, isomères, mélange d'isomères...) change vis-à-vis du princeps. Ainsi la forme galénique peut être elle aussi différente du fait de ces modifications. Tout comme pour le similaire, les études de bioéquivalence devront être prouvées.

### **1.3 Les excipients [4]**

#### 1.3.1 Définition

Un excipient désigne toute substance autre que le principe actif.

Il a pour but d'apporter une certaine consistance, un goût, ou autre caractéristique physique ou gustative. Bien évidemment il doit être neutre au regard du principe actif.

Comme on l'a vu précédemment un générique peut avoir des excipients différents du princeps ou à des concentrations différentes.

Il existe des excipients dits à effets notoires, l'AFSSAPS en a écrit une liste avec tous les événements pouvant survenir.

#### 1.3.2 Les excipients à effets notoires

La liste des excipients à effets notoires se présente sous forme de fiches résumées. Pour chaque EEN, les voies d'administrations et les doses seuils sont indiquées. Les pharmaciens d'officine doivent s'aider de cette liste pour adapter leurs conseils autour des excipients.

Les excipients bien que dénués de propriétés pharmacologiques et inertes, peuvent influencer la formulation et donc conditionner la vitesse de libération du PA ou engendrer des effets indésirables. Le médicament générique peut donc posséder des effets indésirables ou des précautions d'emploi qui lui sont propres.

## **2. LE CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT**

### **2.1 La protection du médicament princeps**

Lorsqu'un médicament est commercialisé par un laboratoire il se trouve protégé pendant un certain nombre d'années. Deux types de protections se rencontrent alors :

- La protection intellectuelle : celle-ci est assurée par les brevets et permet au laboratoire de tirer certains bénéfices de tous les investissements de recherches et développement qui sont nécessaires à l'élaboration du princeps

- La protection administrative des données : c'est-à-dire la protection de toutes les informations qui ont été utiles à la création du dossier d'AMM.

### 2.1.1 Le Brevet [2] [5] [6]

Le brevet est un titre de propriété industrielle qui confère à son titulaire une exclusivité commerciale temporaire et territorialement limitée en contrepartie de la divulgation au public de l'innovation.

Dans l'industrie pharmaceutique on distingue plusieurs types de brevets qui peuvent être déposés tout au long de la vie du médicament. Il y a donc le brevet du produit (nouvelle entité chimique par exemple), le brevet de procédés (synthèse industrielle), le brevet d'indication thérapeutique et le brevet de formulation et de forme galénique. Ainsi l'échéance de ces brevets peut être étalée dans le temps et empêche le développement de médicament générique en rallongeant la durée de protection et en augmentant l'incertitude juridique des « génériqueurs ». La commercialisation du médicament générique est donc retardée.

Le brevet a une durée limitée de 20 ans à compter du jour de dépôt. En réalité la protection est inférieure à 20 ans après l'AMM car le brevet couvre toutes les recherches sur l'animal et sur l'homme ainsi que tous les éléments nécessaires à l'obtention de l'AMM. Pour commercialiser un médicament il faut entre 8 et 12 ans, le laboratoire ne possède donc qu'environ une dizaine d'années d'exclusivité.

### 2.1.2 La protection administrative

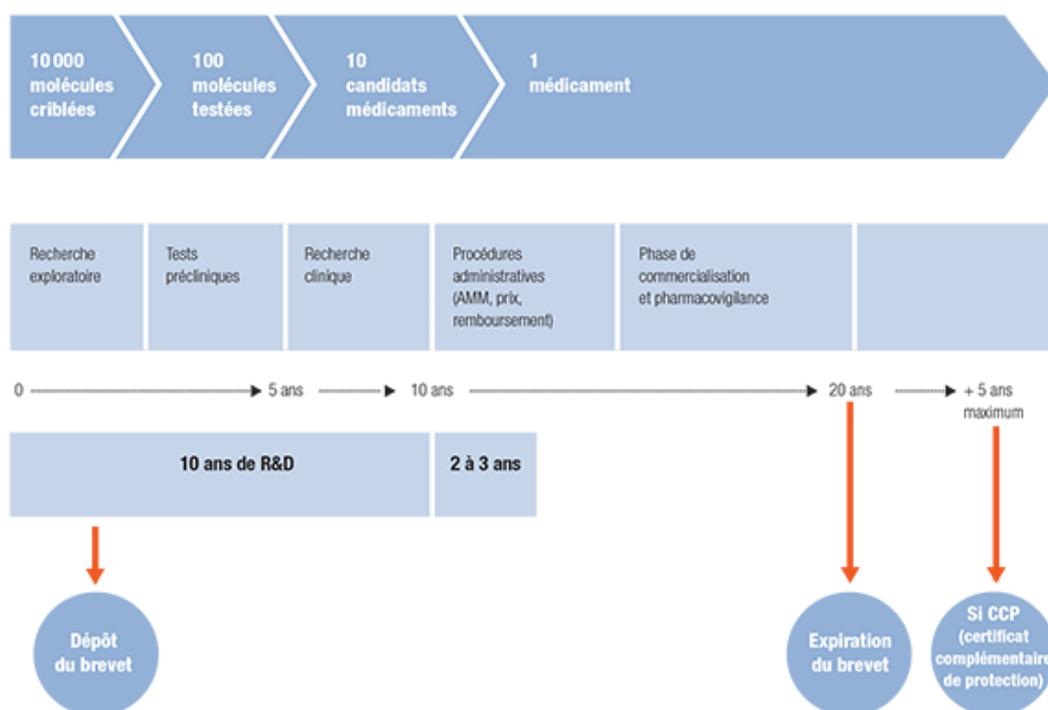
Pour pouvoir être commercialisé le princeps doit obtenir l'AMM, pour cela un dossier prouvant l'efficacité du médicament ainsi que la sécurité devra être établi. Dans ce dossier tous les résultats d'études cliniques sont présents. Or, comme le stipule l'article 10 de la loi n°200-248 du 26 Février 2007, le brevet « ne s'applique pas aux études et essais requis au vu de l'obtention d'une AMM pour un médicament, ainsi qu'aux actes nécessaires à leur réalisation et à l'obtention de l'autorisation ». Les données sont donc protégées pendant une durée de 8 ans à compter de la première AMM européenne obtenue, période pendant laquelle il n'est pas possible de faire référence à ces données pour obtenir l'AMM générique. Cependant si le médicament a bénéficié d'une nouvelle indication thérapeutique apportant un

avantage important le laboratoire peut avoir droit à une prolongation de 2 voire 3 ans de protection.

Toutefois depuis 2005, la notion d'AMM globale a été mise en place. Cela veut dire que les AMM délivrées pour une nouvelle forme galénique ou un nouveau dosage (extension de gamme) feront partie maintenant d'une seule et même AMM, ainsi il n'y aura pas de prolongation de protection. Un médicament développé sous forme d'une gélule mais qui existe déjà sous la forme comprimé ne bénéficiera pas d'une prolongation de protection.

### 38 DE L'IDÉE AU PRODUIT : GENÈSE D'UN MÉDICAMENT

Source : Leem.



**Figure 2-1 :Schéma récapitulant le cycle de vie du médicament [7]**

#### 2.1.3 La marque (nom de spécialité)

La marque est, selon le code de la propriété intellectuelle [5] [8], « un signe susceptible de représentation graphique servant à distinguer les produits au service d'une personne physique ou morale ». Les médicaments princeps ont souvent des noms de marque, ainsi on les reconnaît plus facilement.

La marque peut être renouvelée contrairement au brevet [5]. Deux organismes s'occupent de cela

- L'INPI (Institut National de la Protection Intellectuelle) qui va vérifier que la marque est bien disponible
- L'ANSM qui va se positionner au niveau du patient : elle s'applique à contrôler qu'il n'y aura pas de confusion possible entre cette nouvelle marque et une déjà sur le marché.

Les médicaments génériques quant à eux doivent soit être nommés en DCI soit en nom de fantaisie du suffixe Gé.

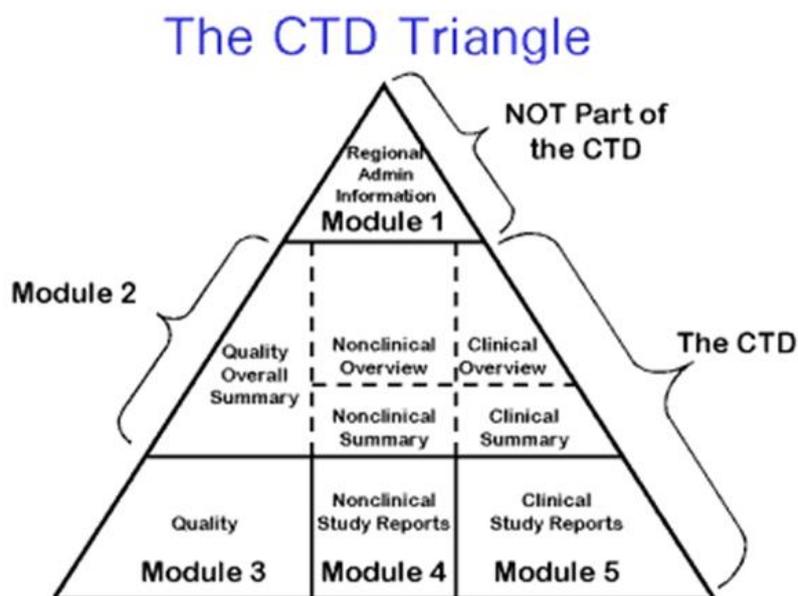
La marque protégeait l'aspect du médicament (taille, couleur,..) mais un nouvel article a été inséré dans le code de la santé publique [9] ; les « génériqueurs » peuvent maintenant produire des médicaments ayant la même forme que le médicament princeps. Le médicament générique ressemble donc plus au médicament princeps et les erreurs de prise par le patient sont donc plus rares.

#### 2.1.4 Le « me too »

Il s'agit d'une stratégie des laboratoires pharmaceutiques pour éviter de perdre des parts de marché [10]. En effet une fois que le brevet du médicament princeps tombe dans le domaine public, le générique ne tarde pas être mis sur le marché donc le médicament princeps sera moins vendu. Pour pallier cela, le laboratoire va créer un nouveau médicament qui se rapproche de très près d'un médicament inscrit au répertoire des groupes génériques. Le Mopral® (Oméprazole) commercialisé par Astrazeneca peut être pris en exemple. Ce médicament est un mélange de racémique R-Oméprazole et de S-Oméprazole, mais seul le S-Oméprazole est actif. Le laboratoire a donc sorti l'Inexium® (Esomeprazole) qui n'est composé que de l'énantiomère actif, dans le but de déporter les prescriptions de Mopral® vers l'Inexium®.

## 2.2 Le Dossier d'AMM (ICH)

Le dossier d'une demande d'AMM doit répondre au format CTD (Common Technical Document) géré par l'ICH (International Conference of Harmonization).



**Figure 2-2 : Représentation Schématique du dossier d'AMM [11]**

Comme on peut le voir, ce format se compose de 5 modules :

- Le Module 1 comporte des données administratives et scientifiques dont le résumé des caractéristiques du produit. Ce module peut différer d'un pays à un autre, il ne fait pas réellement parti du CTD.
- Le Module 2 regroupe les résumés des modules 3,4 et 5.
- Le Module 3 est le module qualité du principe actif et du médicament. Il y a donc toutes les données sur le contrôle des matières premières et du produit fini. De plus on y trouve le procédé de fabrication utilisé pour produire le médicament.
- Le Module 4 contient les informations sur les études précliniques. On y développe donc la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du médicament. Cette partie peut être allégée pour un dossier d'AMM de médicament générique. En effet le principe actif est déjà connu, une simple bibliographie suffit donc pour le dossier d'AMM. Par contre la liste des possibles effets indésirables peut amener par la suite à faire des études complémentaires qui sont à mentionner ici.

- Le Module 5 contient les études cliniques. Tout comme le module 4, celui-ci n'est pas obligatoire si des études de bioéquivalence ont été effectuées, démontrant une biodisponibilité équivalente à celle du princeps.

## **2.3 Les études de bioéquivalence [12]**

### 2.3.1 Définition

Deux médicaments sont équivalents d'un point de vue thérapeutique s'ils sont bioéquivalents. C'est-à-dire que la biodisponibilité est équivalente. La biodisponibilité étant la fraction de la dose de médicament qui atteint la circulation générale ainsi que la vitesse à laquelle elle l'atteint.

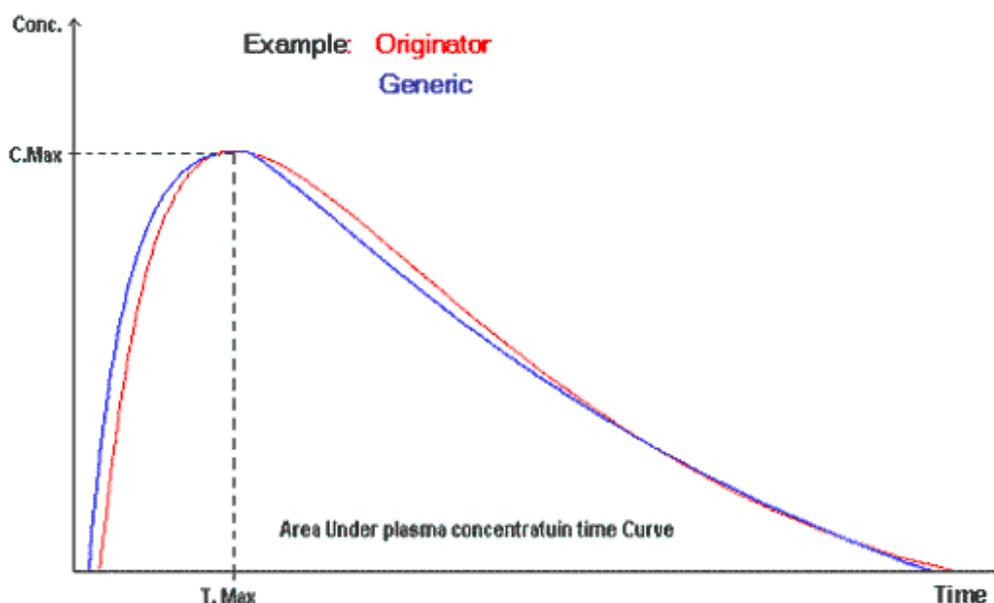
Les tests sont faits sur des sujets sains (ils sont entre 12 à 36) qui seront leur propre témoin.

### 2.3.2 Les paramètres pharmacocinétiques

Grâce aux paramètres pharmacocinétiques suivants on va pouvoir établir la bioéquivalence :

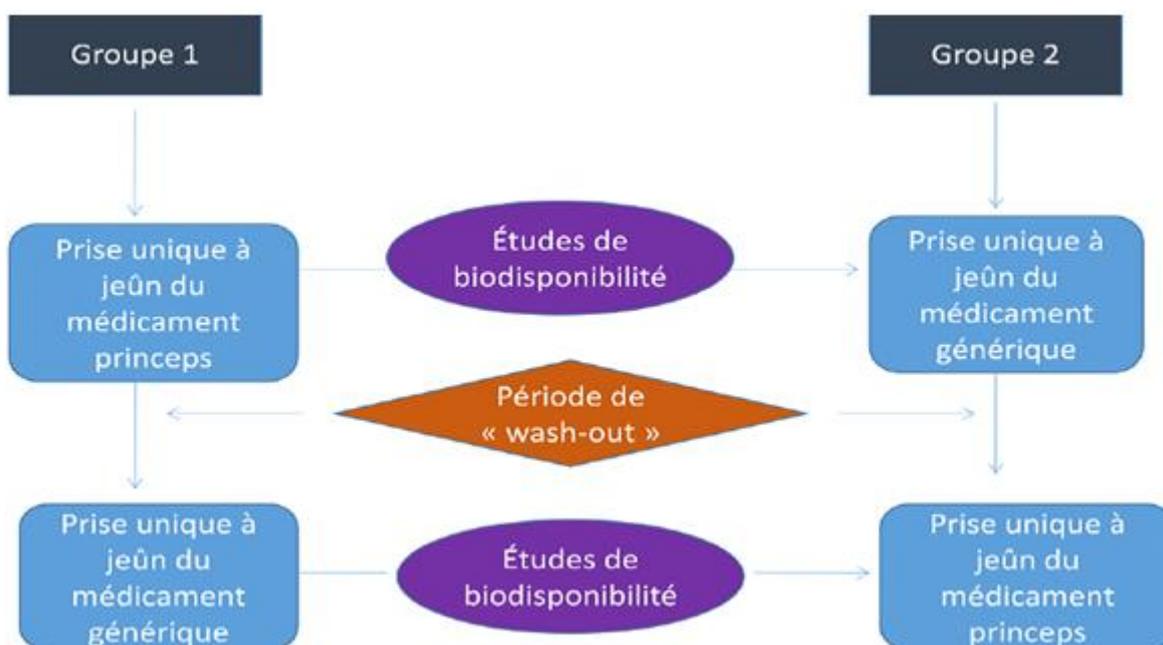
- La surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps appelée area under the curve (AUC) mesure le taux d'absorption et d'exposition de la molécule.
- La concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>)
- Le délai pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T<sub>max</sub>) qui permet de mesurer la vitesse d'absorption.

On va donc comparer les courbes de concentrations plasmatiques en fonctions du temps, c'est-à-dire le taux et la vitesse d'absorption du principe actif du générique et du médicament princeps chez des sujets sains. Il faut bien évidemment la même dose administrée par la même voie d'administration pour que les résultats de la comparaison soient retenus.



**Figure 2-3 : Courbes de concentration plasmatique en fonction du temps**

### 2.3.3 Les essais de bioéquivalences [2] [10] [12]



**Figure 2-4 : Schéma d'une étude de bioéquivalence**

Pour démontrer ce que l'on vient de citer ci-dessus il va falloir administrer alternativement le médicament princeps et le générique au même sujet de façon croisée dans un ordre déterminé par tirage au sort. Une période de wash out est nécessaire entre les 2 administrations. Durant

cette période le médicament va être éliminé de l'organisme pour pouvoir ensuite, administrer soit le princeps soit le médicament générique (en fonction du groupe dans lequel on se trouve). C'est ce qu'on appelle les essais croisés.

Le groupe de sujet sain doit être le plus homogène possible (âge, corpulence, sexe...). Une fois la bioéquivalence démontrée sur ce groupe de sujets donnés, elle est étendue à toute la population.

L'administration du médicament est aussi réglementée. On évite donc l'administration au cours du repas pour qu'il n'y ait pas de confusion de l'influence de la prise de nourriture sur l'absorption du médicament et éviter qu'il y ait une interaction entre la formulation du générique et le bol alimentaire.

Si le médicament de référence a plusieurs dosages, les études doivent se faire sur le dosage le plus fort mais pour cela :

- Les différents dosages doivent provenir du même fabricant
- La pharmacocinétique doit être linéaire en fonction des dosages. Cela veut dire qu'il y a une proportionnalité entre le dosage et les différents paramètres pharmacocinétiques ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ )
- La composition qualitative doit rester la même en fonction des dosages
- La quantité d'excipient doit être proportionnelle aux dosages
- Il existe des études de dissolutions qui corroborent toutes les hypothèses ci-dessus.

Bien évidemment toutes ces hypothèses doivent être validées pour pouvoir prétendre à une dispense des études de bioéquivalence pour les autres dosages.

Une fois l'administration du médicament faite il va falloir suivre les concentrations plasmatiques en fonction du temps.

Pour cela des prélèvements sanguins devront être suffisamment nombreux pour avoir une vitesse d'absorption précise. En général il faut 6 prélèvements au minimum autour du  $T_{max}$  théorique. Il faudra en faire aussi longtemps pour mesurer avec précision la fraction absorbée (AUC). Ainsi des prélèvements seront effectués pendant 4 à 5 demi-vies.

Les échantillons prélevés sont analysés selon des méthodes validées. Aussi il faut une validation avant la conduction de l'essai et une autre pendant l'essai.

Pour démontrer la bioéquivalence, on réalise une analyse de la variance (ANOVA), sur les paramètres pharmacocinétiques que l'on a cités auparavant.

Pour que deux médicaments soient considérés comme bioéquivalents il faut que les intervalles de confiance à 90% de paramètres pharmacocinétiques moyens: AUC et Cmax (en échelle logarithmique) soient inclus dans l'intervalle [80%-125%]. Celui-ci se voit resserré quand il s'agit de médicaments à marge thérapeutique étroite. En effet ces médicaments ont un faible écart entre la concentration efficace et la concentration toxique, l'intervalle d'acceptation est donc resserré autour de [90%-111,11%].

Lorsque le dossier d'AMM est demandé pour un générique il faut fournir le dossier de bioéquivalence qui devra comporter le descriptif du protocole expérimental suivi, pour l'essai de bioéquivalence, présenter les validations analytiques réalisées, fournir les résultats des paramètres pharmacocinétiques calculés et ceux de l'analyse statistique effectuée afin de pouvoir conclure à la démonstration (ou la non démonstration) de la bioéquivalence.

#### 2.3.4 Les cas particuliers

Les cas particuliers sont les suivants :

- Les comprimés orodispersibles : ces médicaments sont un peu plus complexes car ils peuvent être absorbés par la muqueuse buccale mais aussi par la muqueuse digestive si de l'eau est administrée en même temps. Ainsi pour les études de bioéquivalence différents tests doivent être faits : médicament princeps avec prise d'eau, générique avec prise d'eau et générique sans prise d'eau. Le princeps sans prise d'eau a été étudié lors de la demande d'AMM de ce dernier.
- Les solutions orales : Il y aura dispense d'études de bioéquivalence s'il n'y a aucun excipient susceptible de changer les paramètres pharmacocinétiques du PA et que le dosage est bien évidemment le même. Par contre des études de bioéquivalence sont nécessaires si le princeps est un comprimé et que le générique sera une solution orale.

- Les solutions parentérales : ces formes ont une biodisponibilité totale car elles sont directement administrées dans la circulation sanguine, ainsi aucune étude de bioéquivalence n'est nécessaire. Par contre des données de pH, osmolarité etc. doivent être comparées, ainsi que la qualité du médicament injectable (stérilité...).
- Les formes à application locale : dans le cas d'un usage topique le passage systémique est quasiment insignifiant. Par conséquent, tout comme les solutions parentérales les études de bioéquivalences ne sont pas forcément nécessaires. Seule une étude clinique aussi développée que celle du princeps est obligatoire.

## **2.4 La fabrication et le contrôle du médicament générique**

### 2.4.1 La fabrication

Les patients qui ont été rencontrés au cours des entretiens à l'hôpital ont montré qu'ils avaient une certaine peur, appréhension sur la fabrication des médicaments génériques : « s'ils sont moins chers c'est bien que leur fabrication doit être plus mauvaise » « ils sont tous fabriqués à l'étranger c'est pour cela qu'ils sont moins chers ». Considérant ces points de vue, il apparaît indispensable de revenir sur la question de la fabrication des génériques à ce stade de l'étude.

La fabrication des médicaments génériques comme pour les médicaments princeps doit respecter un code, celui des Bonnes Pratiques de Fabrication [13]. Il s'agit de la marche à suivre pour le fabricant de principe actif ou médicament pour assurer la qualité de la fabrication.

Les principes actifs et les médicaments ne sont aujourd'hui produits que par des entreprises titulaires d'une autorisation de fabrication et dont les activités font l'objet d'inspections régulières de la part des autorités compétentes (ANSM pour toutes les substances commercialisées en France).

Le respect de la qualité de la fabrication, définie comme « l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments expérimentaux et les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés » engage la responsabilité du pharmacien responsable de l'entreprise de fabrication. [13]

Il faut rajouter qu'une même entreprise peut produire alternativement des médicaments princeps et des génériques. Ainsi des génériques peuvent être produits sur la même chaîne de production que leur médicament de référence.

Du fait de la mondialisation d'une part et de soucis économiques d'autre part, de nombreux médicaments (génériques ou non) sont produits à l'étranger et plus particulièrement en dehors de l'Union européenne. Cependant la fabrication doit respecter les mêmes BPF qu'en UE. Il a donc été mis en place une coordination entre les autres autorités et l'UE grâce à la FDA, la TGA d'Australie, l'EDQM (Conseil de l'Europe), l'EMA et certains états membres. Cela permet de communiquer sur les établissements inspectés amenant la mise en commun des résultats et des conclusions ainsi que des actions menées y compris les actions de correction éventuellement exigées.

Ces programmes de coopérations ne sont pas spécifiques aux génériques, il s'agit d'un programme global de partage d'informations et d'inspections conjointes (EDQM, OMS, entre Etats membre de l'UE, avec la FDA ou la TGA) concernant les matières premières ou pour les produits finis. [2] [14]

Les directives européennes prévoient que tous les lots de produits finis en dehors de l'UE doivent être libérés et contrôlés par l'Europe par les laboratoires eux-mêmes.

C'est le lieu où le lot a été libéré (contrôlé et pas nécessairement fabriqué) qui est apposé sur la notice du fabricant, ainsi les autres lieux ne sont pas rendus publics (ils sont juste indiqués dans le dossier d'AMM).

Les laboratoires « génériqueurs » n'ont pas forcément leur propre chaîne de production ou s'ils ont une usine, ils n'ont pas essentiellement les fonds pour subvenir à tous les brevets qui tombent dans le domaine public. Ainsi soit, ils achètent le « package » AMM, c'est-à-dire l'AMM mais aussi tout le processus de fabrication de la matière première et du produit fini à une entreprise tierce, soit ils font appel à un autre fabricant de génériques ou au laboratoire princeps pour produire leur propre médicament générique.

## 2.4.2 Le suivi et le contrôle du médicament générique

### i. L'inspection des essais de bioéquivalence :

Etant donné que chaque dossier d'AMM ne comporte généralement qu'un seul essai de bioéquivalence, les données qui en ressortent sont très importantes. La plupart des essais ne sont pas faits en France. L'Amérique du Nord, l'Afrique du sud et de plus en plus l'Inde sont les acteurs principaux. [2] [10]

L'ANSM contrôle environ 10 à 15 essais de bioéquivalence par an sur les sites les plus à risques (sites où les BPF ont été le plus enfreintes). En effet certains pays ne respectent pas les référentiels mais ces dernières années la conduite de ces essais de bioéquivalence s'est grandement améliorée [10].

La mondialisation étant le cœur de notre modèle économique, la production de médicament sera de plus en plus délocalisée, c'est pourquoi il faut à tout prix que les autorités sanitaires coopèrent. L'ANSM a investi dans l'harmonisation des pratiques d'inspection et la coordination des actions avec les partenaires européens.

Les essais de bioéquivalence sont une des parties du dossier d'AMM les plus importantes, il est donc crucial de faire des contrôles réguliers, même sur des laboratoires qui auraient déjà été contrôlés. Ceci afin de garantir un maintien voir une amélioration de ces données.

### ii. Le contrôle des matières premières

Les matières premières vont bénéficier d'un triple contrôle [10]. Tout d'abord en amont par le fabricant de médicaments lors de leurs réceptions. Il vérifiera que les lots sont conformes aux spécifications du dossier AMM, si c'est le cas ils pourront être utilisés pour la fabrication des médicaments.

Ensuite l'ANSM vérifie régulièrement les matières premières. Entre 2007 et 2011, elle a analysé 626 lots (ce qui correspond à l'analyse de 58 familles de principes actifs) et n'a conclu qu'à un faible taux de non-conformité (présence d'impuretés). [2] [10]

Les autorités européennes prennent la suite. En effet en 2008 un programme coordonné d'inspection des fabricants de matières premières a été mis en place par l'EMA, la TGA et la

FDA. En fonction de la procédure d'obtention d'AMM (décentralisée, centralisée, reconnaissance mutuelle ou AMM nationale) les procédures de contrôle diffèrent.

Les sites de productions des matières premières vont aussi être inspectés. Entre 2008 et 2011 des cas de non conformités pouvant être assez graves ont été découverts surtout dans les pays du tiers monde. Il s'agit pour la plupart de cas de contamination par des impuretés mais aussi des falsifications (dissimulation d'équipements non conformes aux BPF ou manipulation des données pour avoir des résultats conformes) [10]

### iii. Inspection des activités de fabrication [2]

Elle permet de contrôler la qualité de l'ensemble des médicaments, de vérifier le respect des BPF, la conformité des dossiers de lots et des opérations réalisées au dossier d'AMM correspondant.

Il faut noter que l'ANSM ne fait pas de distinction entre les médicaments princeps et les médicaments génériques et inspecte les établissements au moins tous les 3 ans. Chaque année environ 300 inspections sont réalisées et elles peuvent être inopinées.

La mondialisation est un fait et rend la tâche d'inspection pour les autorités compétentes, plus difficile, surtout dans les pays tiers. Néanmoins l'ANSM et ses collaborateurs européens ont mis en place une coordination des contrôles permettant ainsi d'optimiser le rôle de surveillance.

### iv. Contrôle des produits finis par l'ANSM.

Chaque année environ 200 principes actifs (sur 421) sortant du répertoire des médicaments génériques sont contrôlés.

Ainsi ces 5 dernières années, 866 médicaments inscrits au répertoire et 199 princeps ont été analysés. On retrouve un taux de non-conformité d'environ 3% pour les médicaments génériques et de 2% pour les princeps. La plupart des non-conformités correspondaient à la détection de substances apparentées, à des essais de sécabilité et à des problèmes de notice ou d'étiquetage. [2] [10]

Parallèlement au programme annuel défini par l'ANSM, un contrôle coordonné a été mis en place au niveau européen portant sur les spécialités ayant une AMM européenne par

reconnaissance mutuelle ou décentralisée. Ce programme repose sur l'échange d'échantillons et de résultats entre laboratoires nationaux de l'Union européenne (OMCLs) dans un souci d'optimisation des ressources. Aucune alerte sérieuse n'a été détectée sur le sol français, suite à ce contrôle.

v. Pharmacovigilance :

La pharmacovigilance est la surveillance de la tolérance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leurs utilisations, que ce risque soit potentiel ou avéré.

Un professionnel de santé est dans l'obligation de déclarer les effets indésirables observés au cours d'un traitement au centre régional de pharmacovigilance. A noter qu'un patient lui-même peut faire sa déclaration depuis Juin 2011, au centre régional. [2] [10] [16] [17]

Il existe des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) [2] [10] [18], dans lesquels le titulaire de l'AMM se voit obliger de mettre à jour les données des médicaments dont il est titulaire de l'AMM, en tenant compte des études réalisées pour une molécule. On retrouve donc dans les PSUR : le rapport bénéfice risque, une évaluation scientifique de données et une évaluation de population concernée via le nombre de prescription et les volumes de ventes.

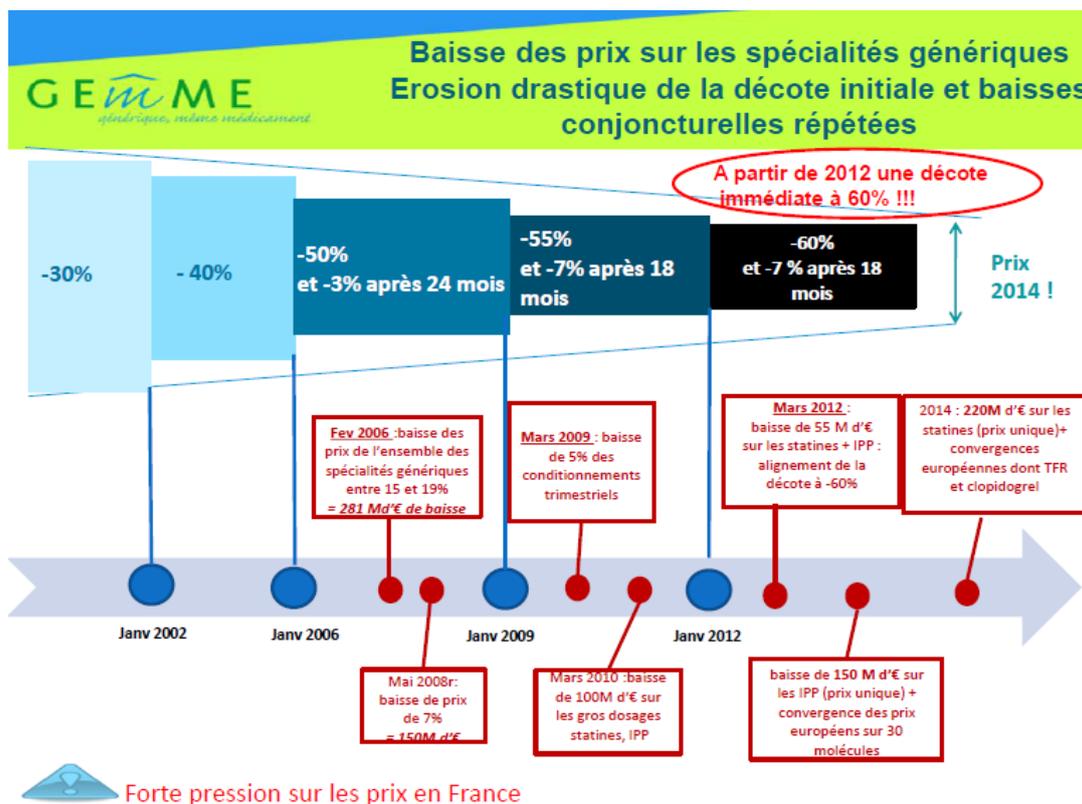
Le médicament générique est exempté de PSUR car si celui-ci est fait pour le princeps il est valable pour le générique.

## **2.5 Fixation du prix des médicaments génériques [19] [21]**

L'Etat fixe les prix des médicaments ainsi que leur admission au remboursement.

Pour les médicaments génériques, si le médicament princeps est remboursable le générique l'est automatiquement. Ce dernier a automatiquement le SMR suffisant (le même que princeps), il ne reste donc que le prix à fixer et c'est le CEPS via des orientations ministérielles qui détermine le prix, en négociation avec les laboratoires.

Le CEPS appelle à une décote entre le prix fabricant hors taxe (PFHT) du princeps et le PFHT du générique qui a doublé en 10 ans.



**Figure 2-5 : Evolution des prix du médicament [19]**

Après 18 mois de commercialisation du premier générique deux cas peuvent se présenter :

- Le taux de substitution du groupe est supérieur à 65%, il y a une baisse du prix du générique de 7% et de 12% pour le princeps.
- Le taux de substitution du groupe est inférieur à 65%, le groupe passe sous TFR (Tarif Forfaitaire de Responsabilité) : le médicament princeps ne sera remboursé qu'à hauteur du remboursement du médicament générique. Exemple : le médecin prescrit un médicament qui coûte 10€ et a un TFR de 8€, si le patient refuse le médicament générique il ne sera remboursé que de 8€ sur les 10 avancés).

Au cours du cycle de vie du générique, l'écart de prix entre le prix public du générique et le prix public du princeps va diminuer fortement et ce pour les raisons suivantes :

- L'écart entre le prix du générique et celui du princeps est moins important lorsque l'on raisonne en prix public (prix de vente) puisque la marge du pharmacien sur le générique n'est pas proportionnelle au PFHT. Elle est égale à celle du princeps.

- Au lancement du premier générique, le PFHT du princeps est réduit de 20%, réduisant l'écart initial de 60%.
- A 18 mois, si le taux de substitution est supérieur à 65%, le PFHT du générique est diminué de 7% alors que celui du princeps l'est de 12,5%. L'écart entre les prix se réduit donc. [6]

En pratique, les écarts de prix entre les génériques et les princeps ne sont pas homogènes autour de ces valeurs. Une comparaison des prix des génériques et des princeps observés en juin 2012 sur l'ensemble des groupes génériques commercialisés à cette période montre des écarts pouvant aller de -6% à -57% entre le PFHT du générique et celui du princeps et de -3% à -48% entre le PPTTC du générique et celui du princeps.

## 2.6 Le répertoire des groupes génériques

Le répertoire des groupes génériques liste, sous forme de tableau, pour chaque médicament de référence, les génériques qu'ils lui sont associés. Chaque tableau correspond à un groupe générique. Ce dernier correspond au regroupement d'une spécialité de référence et de spécialités génériques.

### Dénomination commune : ÉSOMÉPRAZOLE MAGNÉSIUM TRIHYDRATÉ

#### Voie orale

Groupe générique : ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE équivalant à ESOMEPRAZOLE 20 mg - INEXIUM 20 mg, comprimé gastro-résistant

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	INEXIUM 20 mg, comprimé gastro-résistant, ASTRAZENECA, ASTRAZENECA - RUEIL MALMAISON (exploitant).	Saccharose.
G	ESOCIFAR 20 mg, comprimé gastro-résistant, MEDIPHA SANTE, MEDIPHA SANTE SN - COURTABOEUF (exploitant).	
S	ESOMEPRAZOLE ACTAVIS 20 mg, gélule gastro-résistante, Actavis Group PTC ehf, ACTAVIS FRANCE - LE PLESSIS ROBINSON (exploitant).	Parahydroxybenzoate de méthyle, Parahydroxybenzoate de propyle, Saccharose.
G	ESOMEPRAZOLE ALTISO 20 mg, comprimé gastro-résistant, MEDIPHA SANTE, MEDIPHA SANTE SN - COURTABOEUF (exploitant).	
G	ESOMEPRAZOLE ARROW 20 mg, comprimé gastro-résistant, ARROW GENERIQUES, ARROW GENERIQUES - LYON (exploitant).	

**Table 2-1 : Le cas particulier de l'Inexium® [21]**

**Dénomination commune : AMOXICILLINE**

**Voie orale**

Groupe générique : AMOXICILLINE 1 g - CLAMOXYL 1 g, comprimé dispersible

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notable
R	CLAMOXYL 1 g, comprimé dispersible, Laboratoire GLAXOSMITHKLINE, LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE - MARLY LE ROI (exploitant).	Aspartam.
G	AMODEX 1 g, comprimé dispersible, BOUCHARA-RECORDATI, LABORATOIRES BOUCHARA RECORDATI - PUTEAUX (exploitant).	Aspartam.
G	AMOXICILLINE ALMUS 1 g, comprimé pelliculé dispersible, BIOGARAN, ALMUS FRANCE - GENNEVILLIERS (exploitant).	Aspartam, Sorbitol.
G	AMOXICILLINE ALTER 1 g, comprimé dispersible, LABORATOIRES ALTER.	Lactose, Sodium.
G	AMOXICILLINE ARROW 1 g, comprimé pelliculé dispersible, ARROW GENERIQUES, ARROW GENERIQUES - LYON (exploitant).	Aspartam, Sorbitol.
G	AMOXICILLINE BIOGARAN 1 g, comprimé dispersible, Laboratoire GLAXOSMITHKLINE, BIOGARAN - COLOMBES (exploitant).	Aspartam.
G	AMOXICILLINE BIOSTABILEX 1 g, comprimé dispersible, (L'AMM de cette spécialité est supprimée), SANDOZ.	Aspartam.
G	AMOXICILLINE EG LABO 1 g, comprimé dispersible, EG LABO - Laboratoires EuroGenerics, EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS - BOULOGNE BILLANCOURT (exploitant).	Aspartam.
G	AMOXICILLINE MYLAN 1 g, comprimé dispersible, MYLAN SAS, MYLAN SAS - SAINT PRIEST (exploitant).	

**Table 2-2 : Exemple de spécialité inscrite au répertoire [21]**

Dans les premières colonnes de ces 2 tableaux on retrouve différentes lettres :

- R : correspond à la spécialité de référence
- G : correspond aux différents génériques disponibles
- S : correspond à la spécialité substituable : quand le générique est sous une forme différente de celle du princeps

Le répertoire est établi et mis à jour par l'ANSM.

Dans sa dernière version il comporte :

- 421 principes actifs (ou association),
- 970 groupes génériques
- 1096 spécialités de référence et 7769 spécialités génériques.

Les spécialités génériques seront identifiées par le Directeur Général de l'ANSM et ensuite inscrites au répertoire. C'est le Directeur lui-même qui informe le titulaire de l'AMM de la spécialité de référence de l'octroi de l'AMM générique de sa spécialité. Ce n'est seulement qu'au terme des 60 jours pendant lesquels le détenteur du brevet du princeps peut faire valoir ses droits auprès du génériqueur que la spécialité générique est inscrite au répertoire.

Certains génériques sont inscrits au répertoire mais ne sont pas encore commercialisés. Cela est possible car l'inscription peut se faire avant l'expiration du brevet qui protège sa référence. Par contre il ne pourra être commercialisé avant son échéance.

### **3. LE MEDICAMENT GENERIQUE : DATES ET CHIFFRES CLES**

#### **3.1 Les grandes dates [22]**

##### 3.1.1 Du milieu à la fin des années 90 : le droit de substitution est ouvert aux pharmaciens

- Novembre 1995 : Alain Juppé, alors 1<sup>er</sup> ministre, annonce son souhait de développer les médicaments génériques dans le but de faire des économies de santé.
- Avril 1996 : 1<sup>ère</sup> définition du médicament générique posée.
- Mars 1997 : Le décret n°97-221 précise les notions de biodisponibilité et de bioéquivalence.
- Juillet 1998 : Création du répertoire générique par l'AFSSAPS mis à jour depuis par l'ANSM.
- La loi du 23 décembre 1998 de financement de la Sécurité sociale pour 1999 : la définition du médicament générique est complétée en introduisant la notion de spécialité de référence et de groupe générique : « La spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériquées, constituent un groupe générique. »
- Décret du 11 Juin 1999 : Droit de substitution accordé aux pharmaciens d'officine

##### 3.1.2 Début des années 2000 : Mise en place de la prescription en DCI et du TFR

- Juin 2002 : Accord entre les médecins et la CNAMTS revalorisant la consultation (de 18,5€ à 20€) en contrepartie d'un engagement des médecins à rédiger au moins 25% de leur ordonnance en DCI.

- 8 septembre 2003 : Mise en place du TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité, certains princeps seront remboursés à hauteur du prix du générique, laissant une partie à régler au patient s'il ne souhaite pas le générique.
- Décembre 2003 : Le dossier de demande d'AMM d'un médicament générique peut être déposé avant l'expiration du brevet du médicament princeps dès lors que le demandeur en informe le détenteur du brevet au moment du dépôt de sa demande, de même l'AMM peut être accordée avant expiration du brevet. Toutefois, la mise sur le marché ne peut avoir lieu avant expiration du brevet.
- Mai 2004 : Inscription accélérée au répertoire des groupes génériques: l'inscription d'une spécialité générique dans le répertoire des groupes génériques se fait au terme d'un délai de soixante jours, après que le titulaire de la spécialité de référence soit informé de cette autorisation de mise sur le marché. [23]

### 3.1.3 Du milieu des années 2000 à nos jours: développement du dispositif tiers payant contre générique

- Janvier 2006 : Accord UNCAM/Pharmacien visant un taux de substitution supérieur à 70% avec un objectif à la mi-année de 66 % pour une économie de 100 millions d'euros.
- Octobre 2006 : Accord tiers payant contre générique : si le patient refuse les génériques il devra faire l'avance des frais pour ensuite être remboursé par l'assurance maladie
- Décembre 2007 : Accord UNCAM/pharmaciens fixant le taux de substitution à 80% pour 2008 pour encore plus d'économies.
- Janvier 2008 : Loi Chatel : plafond des remises légales accordées aux officinaux sur les génériques à 17 % du PFHT, contre 10,74 % auparavant. Cette mesure concerne non seulement l'ensemble du catalogue générique (sous TFR ou non), mais également les princeps sous TFR.
- Janvier 2009 : Nouvelles règles de fixation des prix : décote du prix des nouveaux génériques fixée à 55% (par rapport au PFHT) et nouvelle baisse de 7% après 18 mois de commercialisation.

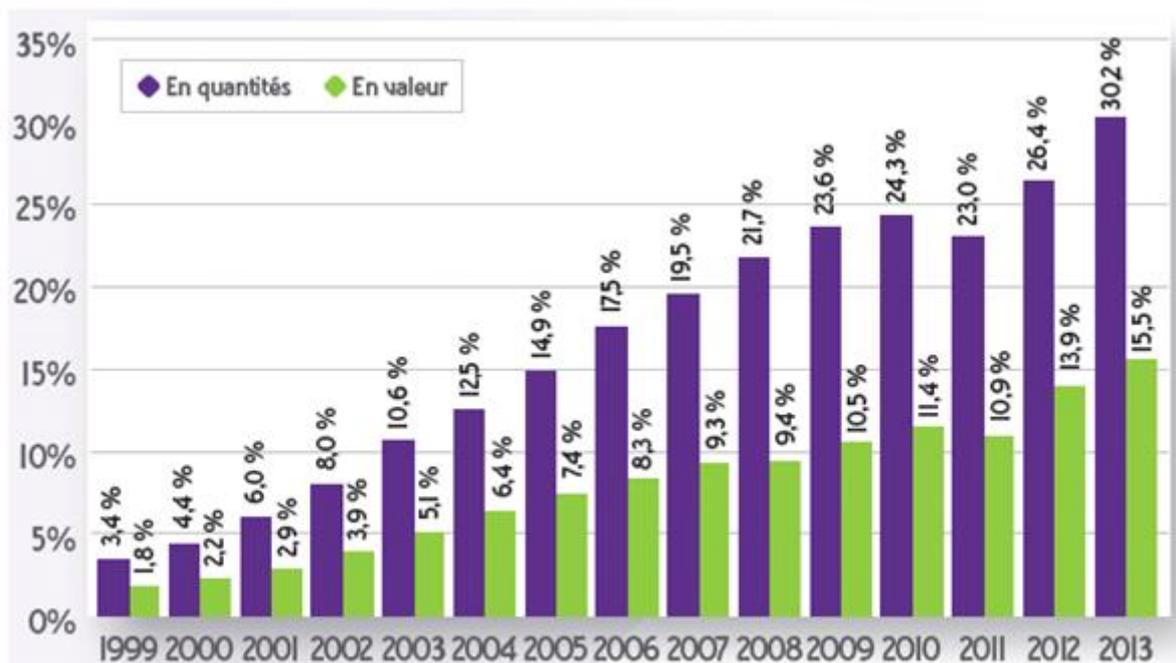
- Avril 2009 : Signature des 1<sup>er</sup> CAPI (Contrats d'Amélioration des Pratiques Individuelles) : contrat entre l'assurance maladie et le médecin libéral conventionné. Le contrat établi en dehors du cadre de la convention médicale incite le médecin signataire à soutenir des efforts dans le suivi de ses patients, d'une part en matière de dépistage et de suivi des pathologies chroniques (en particulier le suivi des patients diabétiques), d'autre part dans le champ de l'optimisation des prescriptions en particulier la prescription de médicament générique.
- Juin 2011 : Introduction du P4P (paiement à la performance par la CNAM) dans la convention médecin : augmentation de la prescription de générique
- Janvier 2012 : Décote de tous les prix des génériques fixée à 60% ;
- Avril 2012 : Accord UNCAM/pharmaciens : objectif 85% de substitution et introduction d'une rémunération à la performance pour les pharmaciens.
- Juillet 2012 : Renforcement du dispositif tiers payant contre générique avec pour objectif une substitution de 85 % des suites des accords d'Avril.

### **3.2 Les génériques en chiffres :**

#### 3.2.1 Le marché en France

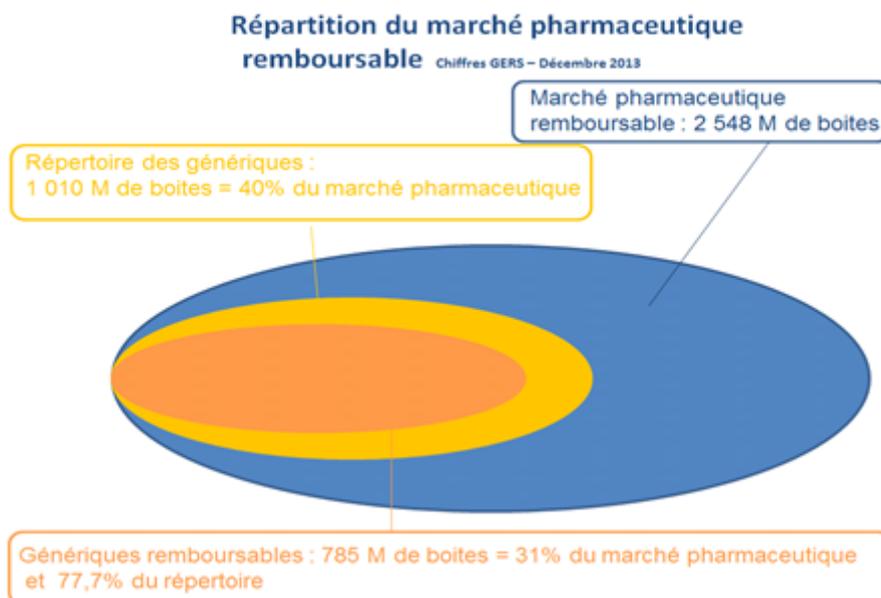
En 2002, en France, une boîte dispensée au patient sur 20 était un médicament générique, actuellement il s'agit d'une boîte sur 4 des médicaments sur prescription [24]. La part des médicaments génériques ne cesse d'augmenter depuis 1999. En effet à la fin du 20<sup>ème</sup> siècle la vente de médicaments génériques ne représentait que 3,4% du marché en volume contre 1,8% de part de marché en valeur.

Ce pourcentage a augmenté progressivement jusqu'en 2010 comme le montre la Figure 3-1.



**Figure 3-1 : Illustration de l'augmentation du marché des génériques depuis 1999 [24]**

Il est tout de même important de noter que le médicament générique ne représente actuellement que 15% du marché en valeur alors qu'il représente 30% du marché pharmaceutique remboursable en volume. Ainsi les médicaments génériques remboursés par l'assurance maladie atteignent un montant de 2,6 milliards d'euros sur un total de 21 milliards d'euros dépensés pour les médicaments.



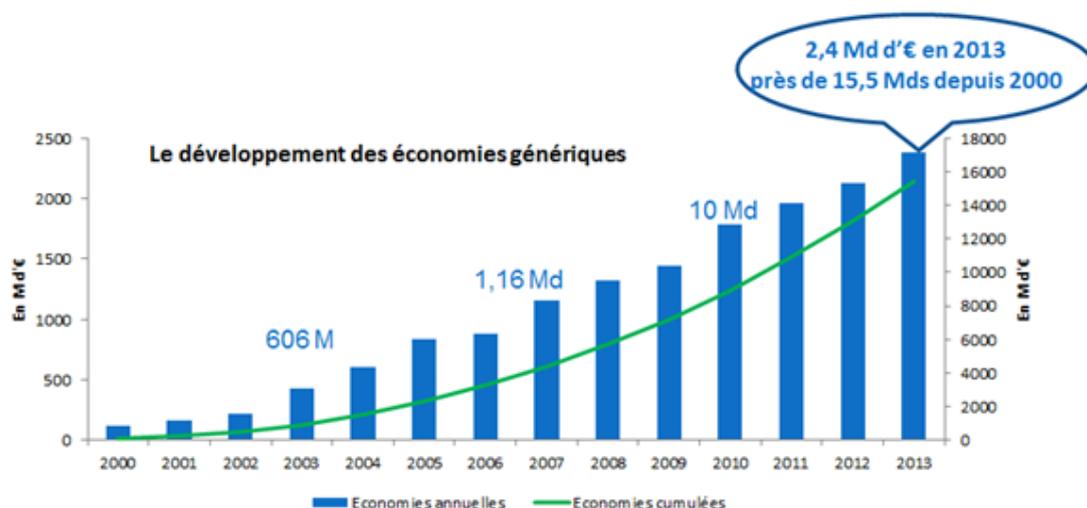
**Figure 3-2 : Valeur du marché des médicaments génériques en France [24]**

### 3.2.2 L'économie engendrée par le médicament générique

Les économies potentielles sont évaluées par l'ensemble des financeurs (les régimes obligatoires et complémentaires), sur les marchés des médicaments remboursables, en faisant les hypothèses suivantes [10]

- 1% de baisse de prix = 29 millions d'euros
- 1% supplémentaire de prescription dans le répertoire : 89 millions d'euros
- 1% de substitution supplémentaire par le pharmacien = 29 millions d'euros supplémentaire
- 1 centime d'euro de baisse sur le prix de l'unité de prise du médicament générique = 130 millions d'euros

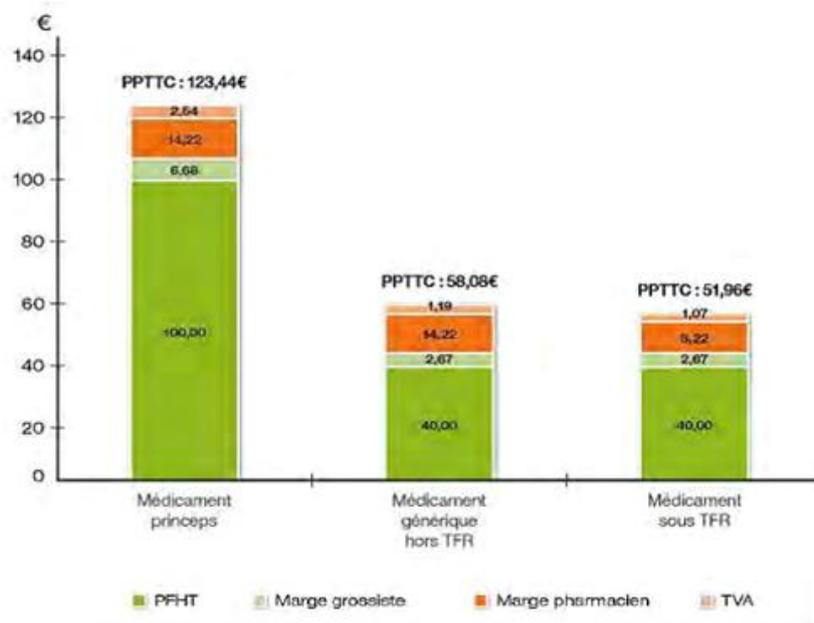
Ainsi pour l'année 2013 les économies réalisées grâce aux génériques représentent plus de 2,4 Milliards €. Depuis 2000, les économies cumulées sont de plus de 15.5 Mds €.



**Figure 3-3 : Evolution des économies réalisées grâce aux médicaments génériques [24]**

3.2.3 Les différences de prix entre un médicament générique, un princeps et un médicament soumis au TFR.

Le pharmacien a le droit à une marge préférentielle avec les médicaments génériques. En effet la marge de ces derniers est calculée en pourcentage du prix fabricant hors taxe du princeps. Ainsi il bénéficie d'une même marge qu'il vende un médicament générique ou un princeps. Ceci n'est pas valable avec les médicaments soumis à un TFR. [6]



Source : Observatoire du médicament, FNMF 2012

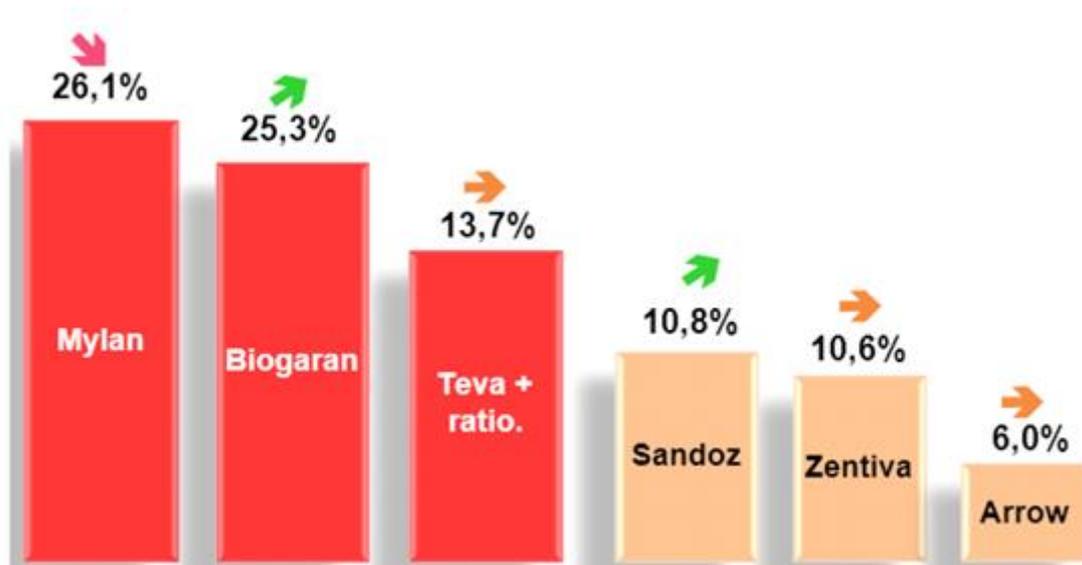
**Figure 3-4 : Décomposition du prix public TTC d'un médicament remboursable dont le PHT est de 100 €**

[6]

### 3.2.4 Les principaux génériqueurs

Un mot sur les principaux laboratoires fabricant des médicaments génériques car toutes les officines ne choisissent pas le même génériqueur (peuvent même en avoir plusieurs). Ainsi les patients peuvent parfois recevoir une boîte d'Amoxicilline des laboratoires Mylan dans une pharmacie et une boîte d'Amoxicilline Teva dans une autre, et ceci peut être une source d'erreur, de perturbation, de stress.

En France, on peut dire que 3 grands laboratoires se partagent 65 % du marché des génériques. Il s'agit des laboratoires pharmaceutiques Mylan, Biogaran et Teva/ratiopharm.



**Figure 3-5 : Parts de marché des différents génériqueurs dans les officines françaises [25]**

Il est important de préciser que certains laboratoires appartiennent au laboratoire princeps. Par exemple Biogaran appartient à Servier, Sandoz au groupe Novartis et Winthrop devenu Zentiva appartient à Sanofi.

#### **4. PERSPECTIVES POUR LE MEDICAMENT GENERIQUE**

##### **4.1 Au niveau économique**

Le marché du générique était en perpétuelle augmentation jusqu'en 2010. Néanmoins on a pu remarquer en 2011 un premier recul des ventes de médicaments génériques. Les causes sont de plusieurs ordres [10] [26]:

- Tout d'abord le taux de substitution a diminué (de 82% on est passé à 72%). On peut expliquer cela via la perte de confiance du patient envers les génériques. En effet ces derniers sont perçus comme des médicaments « pas chers » et non « moins chers ». Or, pour les patients ce qui est moins cher est forcément moins efficace et/ou moins sécuritaire. Ainsi soit le pourcentage de mention « non substituable » augmente soit le patient préfère faire l'avance des frais.
- Cette diminution de marché est peut être aussi due aux médias. En effet ces derniers ont beaucoup parlé des médicaments génériques via la télévision, les journaux, la radio ou encore internet. Les patients sont alors déstabilisés car les médias remettent

en question la qualité de la fabrication, l'efficacité et la tolérance des médicaments génériques.

- La primo prescription hospitalière comporte souvent de nouvelles molécules chères et qui ne sont pas encore inscrites au répertoire des groupes génériques. Le médecin de ville va ensuite renouveler cette prescription et cela aura un impact sur la vente de générique étant donné que la prescription ne comportera pas de médicament substituable. De plus on peut rajouter que l'hôpital se doit de faire des appels d'offres pour le prix du matériel médical mais aussi pour les médicaments. Ainsi par exemple si GlaxoSmithKline remporte le marché, le Clamoxyl® sera délivré à l'hôpital et non l'Amoxicilline de chez Mylan®. Le patient rentrant chez lui pourra par la suite avoir du mal à accepter le médicament générique (étant habitué au princeps).
- L'apparition des médicaments « me too » permet au laboratoire de garder des parts de marché en créant une fausse innovation. La vente de médicament générique n'augmentera donc pas.

Il ne faut malgré tout pas oublier que la CNAM a endurci la campagne « tiers payant contre générique » en augmentant l'objectif de substitution et que de nouveaux brevets vont tomber dans le domaine du public. Ainsi le pourcentage de vente de médicaments génériques ne fera qu'augmenter.

#### **4.2 Liées aux patients**

On ne peut concevoir l'arrêt, par les pouvoirs publics, de l'encouragement à l'utilisation des médicaments génériques étant donné qu'ils ont permis une économie de 7 milliards d'euros depuis 2002 [10]. Mais on ne peut se permettre, au vu de la réputation souvent de moindre qualité de ces médicaments, de ne pas continuer un contrôle régulier des laboratoires pharmaceutiques pour éviter tout dysfonctionnement et conserver ainsi une sécurité optimale de l'utilisation de ces médicaments par le patient.

De plus, les campagnes d'information sur le médicament générique doivent être à revoir. En effet elles sont trop simplistes, expliquant qu'un médicament générique est la copie conforme d'un médicament princeps [27]. De ce fait la confiance des patients envers le système de santé

et en particulier des pharmaciens a été ébranlée (n'y croyant pas étant donné ce qu'ont pu diffuser les médias)

On devrait pouvoir remettre aux patients un document expliquant avec des termes relativement simples ce qu'est un générique, en impliquant la définition de la bioéquivalence et des excipients. L'ignorance est une source de réticence.

#### **4.3 Liées aux médecins**

Les médecins sont les premiers maillons de la chaîne. S'ils n'ont pas confiance en ces médicaments génériques, les patients sentiront leurs réticences et seront eux aussi généralement peu confiants.

Selon une étude réalisée par Ipsos pour le LEEM (Les entreprises du médicament), sur 504 prescripteurs généralistes, seulement 50% d'entre eux pensent qu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre un princeps et son médicament générique [28]. Et seulement 54% d'entre eux pensent que les médicaments génériques ont permis de faire des économies.

Les médecins ont donc certains doutes envers les médicaments génériques. De plus certains ont remis en cause les médicaments génériques dans des livres destinés au grand public, tout ceci sans preuve scientifique à l'appui. Les patients sont donc méfiants et voient les médicaments génériques comme des médicaments discounts, inutiles ou encore dangereux.

Les médecins ont le droit d'apposer la mention « non substituable » sur l'ordonnance. L'assurance maladie a réalisé en 2012 une étude sur 19000 ordonnances délivrées dans 8200 pharmacies. Sur ces 19000 ordonnances 12000 comportaient des prescriptions dans le répertoire générique. Il a été montré que le taux de mention « non substituable » à la ligne de produit s'élève à 4,2%. [29]

Une autre étude a été faite par BVA (société de sondage) et publiée par le Gemme (Générique même médicament), celle-ci a été réalisée auprès de 200 médecins généralistes, courant mars 2012 [30]. Il en résulte que les médecins marqueraient « non substituables » pour 22% de leurs prescriptions (globales).

Les deux études ne sont donc pas comparables car l'une parle de ligne de médicaments et l'autre de prescription globale.

L'étude publiée par le Gemme montre aussi que 81% des médecins interrogés trouvent que c'est plus simple de prescrire en nom de spécialité et 55% pensent qu'il faut connaître toutes les DCI pour prescrire des médicaments génériques. Avec l'arrivée des nouvelles générations de médecins, qui lors de leur études apprennent les DCI et non les noms de marques nous auront peut-être un changement au niveau des prescriptions en DCI et donc une acceptation de la part du patient plus importante.

#### **4.4 Liée au pharmacien /PLFSS**

Le projet de loi pour le financement de la sécurité sociale a prévu, pour 2014 une économie de trois cent millions d'euros grâce aux médicaments génériques (en diminuant leur prix). [31]

Un déplafonnement des remises possibles sur le prix des génériques (et le médicament princeps dont le prix public de remboursement est identique à son groupe générique), pouvant aller jusqu'à cinquante pourcent du prix fabricant hors taxe, est désormais possible. En contrepartie les fournisseurs des pharmacies d'officine devront déclarer chaque année au Comité Economiques des Produits de Santé leur chiffre d'affaire pour chaque spécialité ainsi que les remises qu'ils ont pu avoir à la suite d'achat de médicaments génériques.

## Partie 2 : La greffe de moelle osseuse

---

### 1. GENERALITES [32] [32] [34] [35]

#### 1.1 Définition

La moelle osseuse est un organe diffus qui assure la production des cellules souches hématopoïétiques, c'est-à-dire des cellules qui sont à l'origine des cellules sanguines. C'est dans la moelle osseuse que les cellules sanguines naissent et se multiplient.

Les éléments sanguins sont composés :

- Des globules rouges qui sont chargés du transport de l'oxygène dans les tissus
- Des globules blancs : polynucléaires, lymphocytes et monocytes. Ils constituent le système de défense envers tout organisme étranger dont les agents infectieux.
- Des plaquettes dont le rôle primordial se joue dans le processus de la coagulation.

Les cellules souches hématopoïétiques se trouvent dans la moelle osseuse mais aussi dans le sang périphérique et dans le sang de cordon.

La moelle osseuse est présente dans l'ensemble du squelette mais plus particulièrement dans les os plats de type os du bassin.

#### 1.2 But de la greffe de moelle osseuse

Il s'agit de remplacer une moelle déficiente par une autre grâce à un donneur.

Il est nécessaire de passer par ce type de traitement dans certaines pathologies. On peut prendre pour exemple :

##### 1.2.1 Les leucémies :

- Les Leucémies aiguës lymphoblastiques, représentent 75% des cas de leucémies chez l'enfant et 18,1% des indications d'allogreffes.
- Les leucémies aiguës myéloblastiques représentent quant à elles 34% des indications d'allogreffe et survient la plupart du temps chez l'adulte. La chimiothérapie reste le

traitement principal mais l'indication de greffe varie en fonction de la réponse apportée et du pronostic du patient (type LA, comorbidités...).

- Dans les leucémies chroniques, seule la LMC peut parfois être concernée par la greffe de moelle. Celle-ci représente 2,6% des indications d'allogreffe. La LMC est un syndrome myéloprolifératif qui à lui seul comptabilise 15 à 20% des leucémies. La greffe de moelle osseuse n'est utilisée qu'en dernier recours car pour la plupart des patients les nouveaux traitement médicamenteux ciblés (imatinib ,dasatinib ) donnent de bons résultats.

### 1.2.2 L'aplasie médullaire

Maladie rare, elle est caractérisée par un arrêt du fonctionnement de la moelle osseuse. Dans ce cas-là la greffe-est utilisée. [36]

### 1.2.3 Anémie de Fanconi

Maladie génétique rare, elle touche environ 1 naissance sur 350000 et entraîne une défaillance progressive de la moelle. On diagnostique généralement cette maladie de manière fortuite.

### 1.2.4 La drépanocytose [37]

Aussi connue sous le nom d'anémie falciforme elle touche plus particulièrement les populations africaines et l'indication de greffe est plus rare. En effet les traitements symptomatiques sont plus fréquents (Acide folique, hydroxyurée, saignée-transfusion).

### 1.2.5 La bêta-thalassémie [34] [37]

Anémie héréditaire associée à une déficience de synthèse de l'hémoglobine qui toucherait environ 100000 naissances par an. Les indications de greffe sont aussi plus rares (traitement des thalassémies majeures : soutien transfusionnel, traitement chélateur du fer).

L'utilisation de la greffe de moelle comme traitement de maladies rares se développe de plus en plus.



### **1.3 Le déroulement de la greffe**

#### 1.3.1 Choix du donneur [34] [38]

- i. Le donneur est en premier lieu recherché dans la fratrie. En effet on a 25% de chance d'avoir une compatibilité avec le système HLA avec un frère ou une sœur. Ce pourcentage est bien moindre dans la population générale (une chance sur un million).
- ii. Il peut s'agir aussi d'un donneur non apparenté, recherché dans les registres de donneur de moelle nationaux et internationaux (dans le cas ou pas de donneur HLA compatible dans fratrie).
- iii. Enfin, dans le cas où aucun donneur HLA compatible n'a été trouvé, il peut s'agir aussi d'une (ou deux) unité(s) de sang de cordon placentaire. Elles sont prélevées et congelées à la naissance et conservée dans une banque de sang placentaire. Il faut que l'hôpital ait l'habilitation pour le faire. Un formulaire de consentement doit être rempli par la mère ; celui-ci explique ce qu'est le prélèvement de sang de cordon.

Lorsque l'on a trouvé, identifié, un donneur HLA compatible, ce dernier va subir un bilan complet pour vérifier que le prélèvement de moelle n'est pas contre indiqué chez ce patient. Une fois la contre-indication écartée, une date de greffe peut être fixée en fonction du donneur et du plan de traitement du patient.

#### 1.3.2 Le conditionnement qui précède l'allogreffe

Son but est de détruire les cellules de la moelle osseuse du receveur pour en éliminer les cellules anormales mais en même temps toutes les cellules hématopoïétiques normales sont détruites. Ensuite la greffe permettra de reconstruire une nouvelle moelle osseuse à partir des cellules du donneur. Les lymphocytes du donneur peuvent également avoir une action thérapeutique envers les éventuelles dernières cellules circulantes du receveur.

Ce conditionnement est composé d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie. De nombreux effets indésirables pourront survenir mais des traitements médicamenteux existent pour les prendre en charge au mieux. Toutefois ce n'est pas à cette étape de la greffe que le patient utilisera des médicaments génériques car le conditionnement se fait bien évidemment à l'hôpital.

Des mini-allogreffes peuvent avoir lieu [39]. Il s'agit d'allogreffes avec un conditionnement réduit. Des cellules souches circulantes d'un donneur compatible (ou du sang de cordon ombilical) vont être administrées après un conditionnement réduit, non myélo-ablatif, essentiellement immunosuppresseur. Cette technique revient à une exploitation de l'effet GVL (Graft versus Leukemia) en diminuant la durée de l'immunosuppression post greffe et en réinjectant à distance de la greffe des lymphocytes CD 3+. Après la greffe il va alors se former un chimérisme qui, via l'action des LT du donneur, permettra de guérir le patient. Ces greffes sont généralement mieux tolérées, avec une mortalité moindre, ce qui permet à des patients plus âgés et/ou en moins bonnes condition physique de bénéficier d'une greffe allogénique [40].

### 1.3.3 L'aplasie

Elle survient quelques jours après le conditionnement, la moelle du receveur a arrêté de fonctionner et la moelle du donneur prend doucement sa place. Il faut en moyenne 2 à 4 semaines pour voir apparaître les premiers globules du greffon. Entre temps le patient est en aplasie et ses défenses immunitaires sont au plus bas, les risques d'infections seront donc très élevés. C'est pourquoi les patients seront isolés en chambre à flux laminaire(ou chambre à pression positive) et auront des prescriptions préventives d'antibiotiques.

Types de globules blancs	Temps nécessaire à la récupération	Fonction
Polynucléaire neutrophile	2 à 4 semaines	Lutte contre les bactéries
Monocyte-Macrophage	2 à 4 semaines	Lutte contre les bactéries les virus les parasites et les champignons microscopiques
LT	3 à 5 ans	Lutte contre les virus et les cellules cancéreuses. Mémoire immunitaire
LB	6 mois à 1 an	Lutte contre les virus, les champignons, les parasites et les bactéries. Production d'anticorps

**Table 1-1 : Les différents types de globules blancs et leurs fonctions**

Une fois l'aplasie terminée, c'est-à-dire dès l'apparition des PNN à un taux correct (PNN>0,5G/l deux jours de suite) le patient va pouvoir sortir de l'hôpital.

#### **1.4 Les complications dues à l'immaturation du greffon [33] [38]**

On a vu que la phase d'aplasie pouvait être un risque d'infection, mais il existe 2 autres périodes de complications en fonction des risques après la greffe.

##### **1.4.1 Phase II : jusqu' à 100 jours après la greffe**

Les trois mois après la greffe sont cruciaux et les risques d'infections sont les plus importants. En effet il y a tout d'abord l'immaturation des PNN. Ensuite juste après la greffe un traitement immunosuppresseur est mis en place, ce qui affaiblit encore plus l'organisme. De plus le patient sera peut-être affaibli par la maladie de l'hôte contre le greffon : GVH (qui n'est pas systématique). Celle-ci s'attaque en particulier au tube digestif et à la peau créant ainsi des portes d'entrées faciles pour les microbes.

On retrouve surtout des infections causées par le CMV, Pneumocystis ou encore des candidoses. Nous développerons plus tard les traitements qui vont être mis en place pour lutter contre ces infections.

##### **1.4.2 Phase III: Après les 100 jours un déficit immunitaire persiste.**

En effet les lymphocytes n'ont pas encore atteint leur maturité. Le patient a 2 immunosuppresseurs jusqu'à minimum 3 mois après la greffe. Si tout se passe bien, il y en a un qui peut être arrêté et on gardera l'autre jusqu'à 6 mois minimum après la greffe. La GVH peut être devenue chronique et de ce fait une prolongation des immunosuppresseurs est nécessaire, impliquant un déficit immunitaire

Ainsi il se crée une situation propice au développement de certains agents infectieux, comme les streptocoques

#### **1.5 La GVH**

##### **1.5.1 Définition**

Il s'agit de la maladie du greffon contre l'hôte. GVH= Graft versus Host.

Les cellules du greffon vont réagir contre l'hôte qui est un organisme étranger pour le greffon. Ce sont les lymphocytes T les plus impliqués dans cette réaction. Ces lymphocytes peuvent détruire les cellules hématopoïétiques du receveur qu'il reconnaît comme des éléments étrangers.

### 1.5.2 Les conséquences de la GVH:

Il faut d'abord préciser que ce n'est pas parce qu'on a une GVH que la greffe n'a pas fonctionné. Au contraire cela peut avoir une efficacité thérapeutique propre, le greffon fonctionne et combat la maladie.

La GVH peut apparaître dès les premières semaines suivant la greffe et peut malheureusement se compliquer vers des formes graves. Dans ces cas-là des corticoïdes à forte dose pourront être prescrits.

On parle de GVH aiguë lorsqu'elle survient entre 2 et 4 semaines après la greffe et sa période peut aller jusqu'à 3 mois [39]. Il s'agit d'une agression du receveur (le greffé) par le système immunitaire du donneur avec, comme organes cibles :

- La peau : éruption cutanée (rash)
- Le tube digestif : nausées, perte d'appétit, diarrhée, douleurs abdominales
- Le foie : jaunisse

On distingue 4 stades de gravité.

La GVH chronique apparaît au-delà des 100 jours de greffe et touche généralement les mêmes organes que la GVH aiguë.

## **2. LES TRAITEMENTS APRES LA GREFFE**

Les traitements vont s'articuler autour de 2 grands axes:

1. La prévention et/ou le traitement du rejet de la greffe (exceptionnel en greffe de moelle) et de la maladie du greffon contre l'hôte : les immunosuppresseurs en sont les principaux acteurs. Nous citerons les médicaments impliqués mais nous ne

développerons pas leur mode d'action car en greffe de moelle osseuse, les immunosuppresseurs utilisés n'ont pas encore de génériques (à part le Cellcept®).

2. La prévention et/ou le traitement des infections opportunistes: dans ce cas là on impliquera les anti-infectieux: 4 anti infectieux sont systématiquement prescrits : antiviral, antibiotique, antifongique et médicament en prévention des infections à pneumocystis et toxoplasmose cérébrale.

A ces deux catégories (le patient aura 2 immunosuppresseurs et 4 anti infectieux, en plusieurs prises chacun) vont pouvoir être associés les traitements habituels du patient ainsi que des médicaments pour diminuer les effets indésirables possibles des immunosuppresseurs (hypertension, manque de magnésium...).

## **2.1 Les immunosuppresseurs**

Ils agissent sur le système immunitaire en diminuant l'activité des lymphocytes. Ils sont utilisés pour diminuer le risque de rejet de greffe et l'intensité de la GVH.

### 2.1.1 Les plus courants

- Néoral®
- Prograf®
- Myfortic® et Cellcept®
- Certican®
- Solupred®

Seuls le Solupred® et le Cellcept® ont à l'heure actuelle un générique. En greffe de moelle osseuse au CHU de Grenoble, le Cellcept® n'est pas l'immunosuppresseur le plus prescrit, on retrouve plus souvent le Néoral® et le Prograf®.

### 2.1.2 Durée de prescription

Comme on a pu le voir auparavant, le greffon va lentement prendre sa place au sein de l'organisme, mais plusieurs mois sont nécessaires. Donc pour éviter tout risque de rejet de greffe et/ou de GVH les immunosuppresseurs vont être poursuivis pendant 6 mois après la

greffe au minimum. C'est le médecin qui évaluera la possibilité de diminuer puis d'arrêter ce traitement en fonction de la situation clinique du patient (GVH ou non).

### 2.1.3 Le suivi

Les immunosuppresseurs sont des médicaments à marge thérapeutique étroite ce qui nécessite un suivi particulier et rigoureux ce qui peut être une source de stress pour les patients (exigence des prises, horaire des dosages plasmatiques, taille importante pour Néoral®).

La FDA (2003) définit les médicaments à marge thérapeutique étroite comme étant des médicaments faisant l'objet d'un suivi des concentrations plasmatiques ou d'un paramètre pharmacodynamique. [25]

Les immunosuppresseurs nécessitent une adaptation posologique étant donné leur grande variabilité interindividuelle (métabolisme, interaction médicament/médicament, interaction médicament/alimentation). Ces adaptations posologiques seront faites à la suite d'un dosage résiduel du médicament. Il est nécessaire que le patient ait une observance irréprochable.

On peut donc voir que ces médicaments peuvent être complexes à manipuler pour les patients et source d'anxiété car il faut leur rappeler qu'un sous dosage en immunosuppresseurs peut entraîner un risque de rejet de greffe ou une poussée de GVH et un surdosage peut entraîner une apparition ou une majoration des effets indésirables toxiques des médicaments.

## 2.2 Les anti-infectieux

### 2.2.1 But

Du fait de la greffe de moelle, des défenses immunitaires non matures et des immunosuppresseurs, l'organisme va être affaibli par rapport au risque infectieux. De ce fait il est plus fréquent d'avoir des infections comme on a pu le voir précédemment et surtout ces infections peuvent très rapidement s'aggraver avec un risque vital pour le patient.

### 2.2.2 Durée du traitement

Tant que le patient sera sous immunosuppresseurs, il est nécessaire de continuer les anti-infectieux pendant toute la durée du traitement par immunosuppresseurs.

### 2.2.3 Les plus utilisés

Types d'anti-infectieux	Activité	Noms de médicaments
Antibactériens	Aident l'organisme à lutter contre les bactéries : <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Escherichia</i> ...	CLAMOXYL® (amoxicilline) KETEK® (télithromycine) si allergie aux pénicillines AUGMENTIN® (Amoxcilline+ acide clavulanique) OFLOCET® (ofloxacine)
Antiviraux	Aident l'organisme à lutter contre les virus : Herpès Simplex Virus, Cytomégalovirus, Varizella Zona Virus...	ZELITREX® (valaciclovir) ROVALCYTE® (valganciclovir)
Antifongiques	Aident l'organisme à lutter contre les champignons microscopiques	TRIFLUCAN®(fluconazole), VEND®(voriconazole) NOXAFIL® (posaconazole)
Antiparasitaires	Aident l'organisme à lutte contre les parasites : Pneumocystii, Toxoplasma...	BACTRIM FORTE® (cotrimoxazole) PENTACARINAT® (pentamidine)

**Table 2-1 : Les principaux anti-infectieux utilisés et leurs fonctions**

### 2.3 Les autres médicaments

Malheureusement certains traitements administrés ne sont pas dénués d'effets indésirables et pour les contrer d'autres médicaments vont être prescrits.

On retrouvera donc parfois des antihypertenseurs, des inhibiteurs de la pompe à protons, de l'acide folique en prévention de l'anémie due au Bactrim® et des médicaments en prévention de l'ostéoporose si des corticoïdes sont prescrits.

Ces médicaments sont pour la plupart dans le répertoire des groupes génériques et donc ont un (ou plusieurs) générique(s).

## 2.4 Une ordonnance de sortie

### Traitement de sortie : ordonnance pour une semaine

**NEORAL**: 75mg matin et soir

**MYFORTIC 360mg cp** : 1cp matin, pendant 4 jours puis STOP

**SOLUPRED Orodispersible** : 50mg le matin

**AMOXICILLINE 500mg** : 1 gélule matin, midi et soir

**BACTRIM FORTE** : 1cp le matin les LUNDI, MERCREDI et VENDREDI

**LEDERFOLINE 25mg** : 1cp les MARDI, JEUDI et SAMEDI

**NOXAFIL** : 200mg matin, midi soir a prendre avec coca ou citron *A prendre à la pharmacie de l'hôpital*

**ZELITREX 500mg** : 1cp matin et soir

**INEXIUM 40mg** : 1 cp le soir

**ZOLPIDEM 10mg** : 1cp le soir

**PAROXETINE 20MG** : 1cp le matin

**PRAZEPAM 10mg** : 1cp si anxiété ou insomnie, maxi 3/jour

**MAGNESIUM CP 150mg** : 1 cp matin et soir

**FOSAMAX 70** : 1 le Lundi matin

**CACIT D3** : 1 sachet le soir

**Fungizone 10% suspension buvable** : 6 à 8 bains de bouche par jour, après les bicarbonates

**Bicarbonates de sodium solution** : 6 à 8 bains de bouche par jour

**AUGMENTIN 1g** : un au trois repas

A prendre pendant 8 jours en cas de fièvre  $>38^{\circ}\text{C}$

**CIFLOX 500**: 1 gélule matin et soir

après avis du médecin traitant

### **3. LE RETOUR A DOMICILE**

#### **3.1 Les règles d'hygiène**

Les règles d'hygiène à prendre en compte au retour à domicile sont les suivantes :

- i. Les soins de la bouche sont très importants car un risque de mycose est fréquent. Il est important de l'expliquer au patient ainsi que les mesures de prévention adaptées : brossage des dents avec une brosse souple après chaque prise alimentaire suivi de bain de bouche (au bicarbonate et/ou à la Fungizone® peuvent être prescrit)
- ii. Du fait du risque d'infections, le contact avec les animaux ainsi qu'avec les plantes (même les plantes séchées telles que tisanes en vrac...) est à éviter.
- iii. Le port du masque est obligatoire pendant environ 45 jours après la greffe. Il faut le porter dès que l'on n'est pas seul dans une pièce (sauf la nuit).
- iv. Il faut aussi éviter les lieux publics très fréquentés, comme les salles de concert, les cinémas... Il faut aussi éviter d'être dans la même pièce qu'une personne malade.
- v. Pour l'activité physique il faut reprendre doucement, par du vélo d'appartement ou de la marche, en évitant les sports à risques (VTT, boxe, ski...).

#### **3.2 L'alimentation**

Source anxigène pour le patient il faudra bien lui expliquer les règles à appliquer :

De nombreux aliments renferment des micro-organismes infectieux qui sont habituellement sans danger mais avec des défenses immunitaires basses cela peut se révéler dangereux. De plus en cas de GVH, le tube digestif est fragilisé ce qui favorise l'entrée de bactéries .

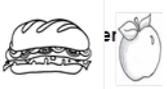
- i. Tout d'abord il faut préparer son repas juste avant de le manger. On ne mange pas les restes du repas précédent. De même qu'on ne décongèle pas un plat à température ambiante mais on utilise une décongélation rapide. De ce fait il est interdit de manger au restaurant durant la période d'immunosuppression.

- ii. Proscrire les viandes peu cuites, la charcuterie à la coupe, les saucisses, les œufs sur le plat, à la coque etc, les coquillages et crustacés sous n'importe quelles formes.
- iii. Les légumes devront être impérativement ingérés cuits tout comme les fruits sauf s'ils peuvent être épluchés.
- iv. Le pain devra être emballé directement en sortant du four, les graines germées seront interdites.
- v. Les laitages : il faudra consommer du lait UHT et des yaourts en portions individuelles (proscrire les fromages blancs en pot familial par exemple) ; pour les fromages il faudra prendre des portions individuelles et éviter tous les fromages fermentés...
- vi. Concernant les boissons, le patient pourra boire l'eau du robinet en laissant couler quelques instants avant de remplir son verre. L'alcool est interdit tout au long du traitement car il est toxique pour le foie.

### **3.3 La gestion des médicaments**

#### 3.3.1 Le plan de prise

Comme on a pu le voir auparavant, le patient va sortir de l'hôpital avec en moyenne une dizaine de médicaments différents. Au CHU de Grenoble avant sa sortie l'externe ou interne en pharmacie voit le patient avec un plan de prise afin de lui expliquer objectifs, prises médicaments et prévention de certains effets indésirables, ceci dans les cas où patient peut être effectivement à l'écoute.

PLAN de PRISE (attention, ceci n'est pas une ordonnance)											
Médicaments Mme J										commentaires	objectif
Horaires	Avant	Pdt	Après	Avant	Pdt	Après	Avant	Pdt	Après		
NEORAL 75 mg			75mg						75mg	Espacer les prises de 12 h . A prendre toujours de la même façon	Immunosuppresseur <b>Ne pas les prendre le matin avant la venue en HDJ mais les apporter;</b>
PREDNISOLONE			50mg							Pendant ou après le repas	Immunosuppresseur
BACTRIM FORTE	1 cp les lundis, mercredi et vendredi matin										Prévention des parasitoses
LEDERFOLINE 25 mg	1 cp les mardi, jeudi et samedi matin										Prévention de la toxicité du Bactrim
ZELITREX 500 MG		1 cp						1 cp			Prévention contre les virus
AMOXICILLINE 500 MG		1 gel			1 gel			1 gel		Prise pendant ou en dehors des repas	Prévention contre les bactéries
NOXAFIL			200mg			200mg			200mg	A prendre avec du coca ou du citron	Prévention champignons
BICARBONATE 1,4%	Bains de bouche 3 fois/jour au minimum									A prendre après le repas, avant la fungizone	Prévention des mycoses buccales
FUNGIZONE										A prendre après le repas, après les bicarbonates	
PAROXETINE 20 mg		1 cp									Antidépresseur
AMLOR	1 cp									En fonction TA	Contre l'hypertension
INEXIUM 20 mg								1 cp			Protecteur de l'estomac
ZOLPIDEM 10 mg									1 cp	Prise au coucher	Somnifère
PRAZEPAM 10 mg		1 cp			1 cp			1 cp		Prise si besoin, maxi 3/jour	Contre l'anxiété
MAGNESIUM		1 cp						1 cp		Prise pendant les repas	Supplémentation Magnésium
Acide alendronique (Fosamax <sup>®</sup> )										1cp seulement le LUNDI matin éloigné des repas (10h) avec un verre d'eau , ne pas s'allonger pendant 30 mn	Contre l'ostéoporose
CACIT D3									1 sachet	A décaler du repas	Contre l'ostéoporose
AUGMENTIN 1g		1g			1g			1g		A prendre si 1 mesure de température > 38,5°C ou 2 mesures > 38°C. <b>Arrêter le Clamoxyl tant que sous Augmentin.</b>	
CIFLOX 500mg		1cp						1cp			

fait le 13/05/2014 Laura delcher, D Charléty

**Figure 3-1 : Visualisation d'un plan de prise**

Avec ce document il peut se repérer plus facilement, surtout que certains médicaments doivent être pris de manière bien précise. Par exemple le Noxafil® doit être pris en buvant du coca, le Vfend®, le Cortancyl® sont à prendre de préférence pendant le repas.

On peut voir que la propriété du médicament est retranscrite ainsi que les précautions d'emploi du médicament. Dans la mesure du possible, on voit avec le patient à quel moment il préfère prendre ses médicaments (avant, pendant ou après le repas) pour adapter les prises à son quotidien.

Il faut savoir que ce plan de prise est donné au patient en sortant du service de greffe la plupart du temps. Il va pendant 2 semaines minimum pour faire le relais avec l'hôpital. A la clinique il n'aura pas nécessairement à s'occuper de ses médicaments, une infirmière sera là pour le faire. Ainsi il peut perdre tout contact avec la gestion de ses médicaments.

Une fois qu'il quittera la clinique, il devra alors être autonome. Il devra aller en officine chercher la plupart de ses médicaments. Certains sont à usage hospitalier, mais rétrocédables le patient devra donc aller le chercher à la PUI lors de ces rendez-vous hebdomadaires en hôpital de jour.

Chaque semaine le patient aura rendez-vous avec un médecin « greffeur ». Lors de ces consultations, le patient sera examiné, les traitements seront revus, des prises de sang effectuées pour doser les immunosuppresseurs et les fonctions vitales seront faites. Le traitement pourra donc être modifié en fonction de l'état clinique du patient, de la tolérance au traitement, du bilan biologique ainsi que des dosages des médicaments.

### 3.3.2 Les effets indésirables

Etant donné la complexité de l'ordonnance, le risque d'effets indésirables est augmenté. Il s'agit encore d'une difficulté supplémentaire pour le patient.

Comme on a pu le voir on constate parfois, des symptômes cliniques dû à la GVH, auxquels vont s'ajouter les éventuels effets indésirables des immunosuppresseurs ainsi que ceux des anti- infectieux.

A domicile le patient devra :

- i. Surveiller sa température pour détecter précocement une infection, car comme on l'a répété la sensibilité aux infections est augmentée
- ii. Se protéger du soleil : de nombreux médicaments sont photosensibilisants, une protection vestimentaire et solaire SPF 50+ est obligatoire (réaction cutanée exacerbée, mais également augmentation de l'incidence du mélanome cutané avec les immunosuppresseurs).
- iii. Contrôler sa fonction rénale : certains médicaments ont une forte toxicité. Il faudra alors la contrôler à chaque rendez-vous ainsi que boire quotidiennement 2L d'eau.
- iv. Faire attention aux corticoïdes : ils perturbent l'humeur et le sommeil (bien penser à les prendre le matin)

### 3.3.3 Oubli de médicament

En cas d'oubli, le livret d'accueil qu'il recevra à sa sortie d'hôpital lui expliquera quoi faire grâce à un organigramme.

## 4. EN RESUME

En France, en 2011, 1768 greffes de moelle osseuse ont été réalisées, au CHU de Grenoble c'est environ une cinquantaine d'allogreffe qui est effectuée.

On a pu voir les différentes étapes de la greffe de moelle osseuse. Celle-ci commence par la destruction des cellules malades puis grâce à un donneur, des nouvelles cellules qui permettront une nouvelle moelle seront injectées dans le corps du malade qui devra apprendre à vivre avec. Cela va prendre un peu de temps, le corps va s'habituer à cela doucement, le risque de rejet de greffe est presque nul maintenant, par contre la GVH est fréquente (ce qui n'est pas un mauvais point en fonction de son intensité).

Le patient accepte très souvent la greffe car elle peut lui permettre une guérison mais elle peut être également parfois un traitement de dernier recours. La gestion du « après » la greffe de moelle reste malgré tout compliquée, comme on a pu le voir.

Le risque de symptômes liés à la GVH, les effets indésirables, des médicaments dont le nombre est conséquent, les prises de sang hebdomadaires, le contrôle du taux

d'immunosuppresseurs, une hygiène irréprochable, le risque d'infection permanent. Ainsi que la crainte d'apparition de GVH et de rechute sont des sources de stress.

Au vu de toutes ces angoisses que peut avoir un patient après une greffe de moelle, qu'en est-il de la place des médicaments génériques ?

Effets indésirables en plus ? Source de stress ? Erreur dans les prises de médicaments ?

## **Partie 3 : Enquête sur les médicaments génériques utilisés en post greffe de moelle osseuse réalisées auprès des patients lors de rendez-vous en hôpital de jour.**

---

### **1. OBJECTIFS DE L'ETUDE**

Cette enquête a été mise en place suite à un état des lieux montrant que certains patients avaient des difficultés supplémentaires avec la dispensation de médicaments génériques. Certains avaient des soucis avec les goûts des génériques, les formes lyocs et orodispersibles, d'autres se perdaient dans les noms et ainsi l'observance paraissait pouvoir être diminuée ce qui peut impliquer une diminution de l'efficacité de la prise en charge thérapeutique.

Suite à ces observations on a établi un questionnaire pour réellement faire le point sur cette situation, et voir ce qui pourrait être éventuellement amélioré, aussi bien en ce qui concerne la prescription que la dispensation

Cette étude nous permettra aussi d'apprécier la connaissance des patients envers les médicaments génériques.

### **2. MATERIELS ET METHODES**

#### **2.1 Mode de recrutement**

Le questionnaire a été mis en place lors des rendez-vous hebdomadaires/mensuels des patients greffés. Seul le Docteur Dominique Charlety et moi-même avons soumis le questionnaire aux patients. Les questions leurs étaient directement posées et le questionnaire rempli par nos soins.

La seule exigence était qu'il fallait que les patients soient rentrés chez eux, qu'ils ne soient plus en soins de suite (clinique du Grésivaudan).

Il y a environ 50 allogreffes par an au CHU de Grenoble. Entre les patients encore hospitalisés en soins de suite ou à l'hôpital et ceux que je n'ai pas pu voir étant donné les plages horaires restreintes de rendez-vous, 36 entretiens ont été réalisés dans le cadre de cette étude.

## **2.2 Le questionnaire**

Il a été rédigé en 3 parties :

1. Une première partie sur la situation du patient
2. Une deuxième sur les médicaments en général
3. Une troisième sur les médicaments de la post- greffe

Cette dernière partie a été ciblée sur la relation avec les professionnels de santé.

Le questionnaire est disponible en Annexe.

Selon un article paru dans la Revue Médicale Suisse, le ressenti et les attitudes liées au patient envers les médicaments génériques sont issus de trois thèmes [41]:

- Les connaissances et les croyances sur les médicaments génériques du patient de son entourage.
- La relation avec les professionnels de santé
- Les expériences liées aux médicaments génériques.

Ces trois thèmes ont été traités dans le questionnaire.

Le questionnaire a été relu et approuvé par la directrice de thèse ainsi que par les deux médecins du service.

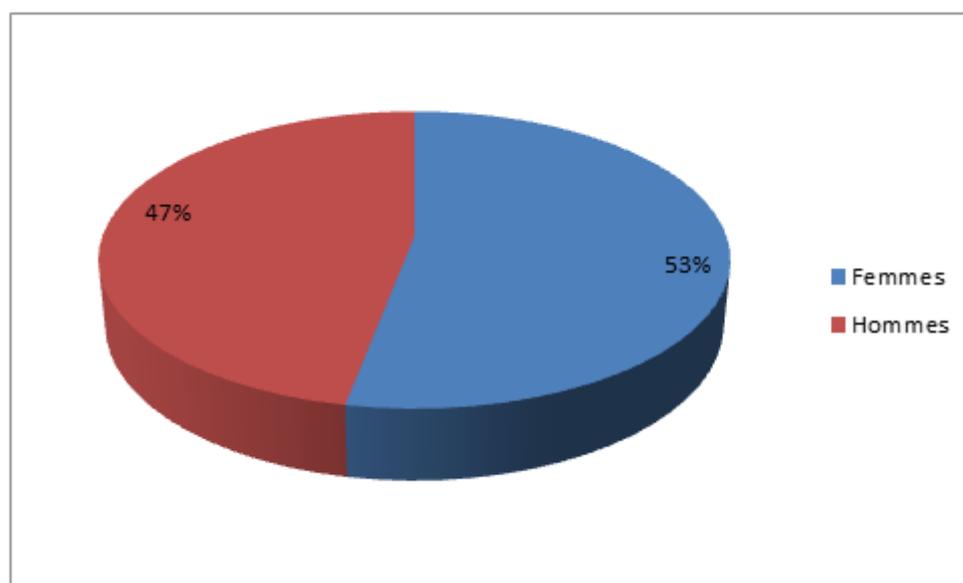
Puis il a été testé sur quelques patients pour essai.

Ces étapes préliminaires ont permis de déceler les ambiguïtés. Ainsi des modifications ont été réalisées pour rendre le questionnaire plus clair avant diffusion aux 36 patients de l'étude.

### 3. RESULTATS

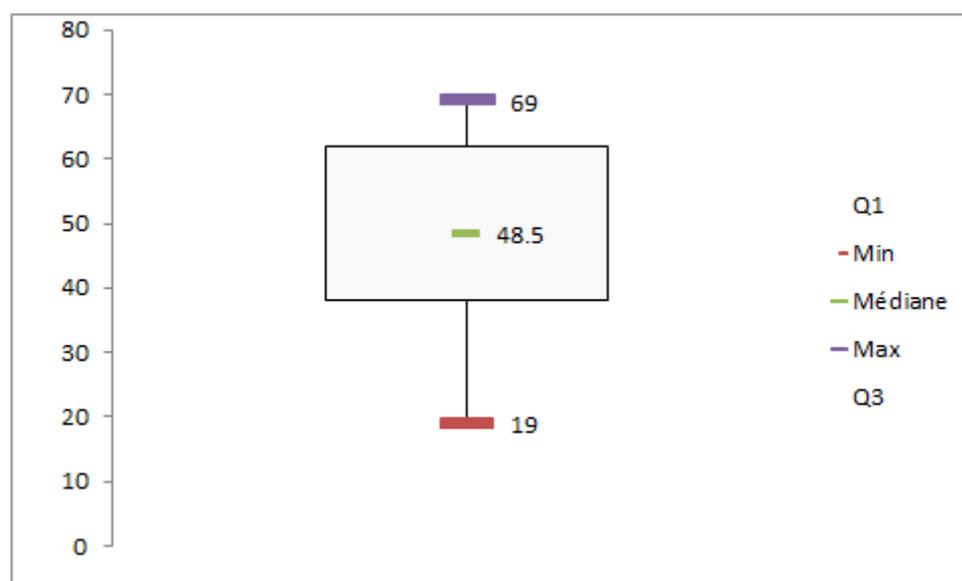
#### 3.1 La population

##### 3.1.1 Sexe des patients et âge moyen



**Figure 3-1 : Répartition du sexe chez les patients étudiés**

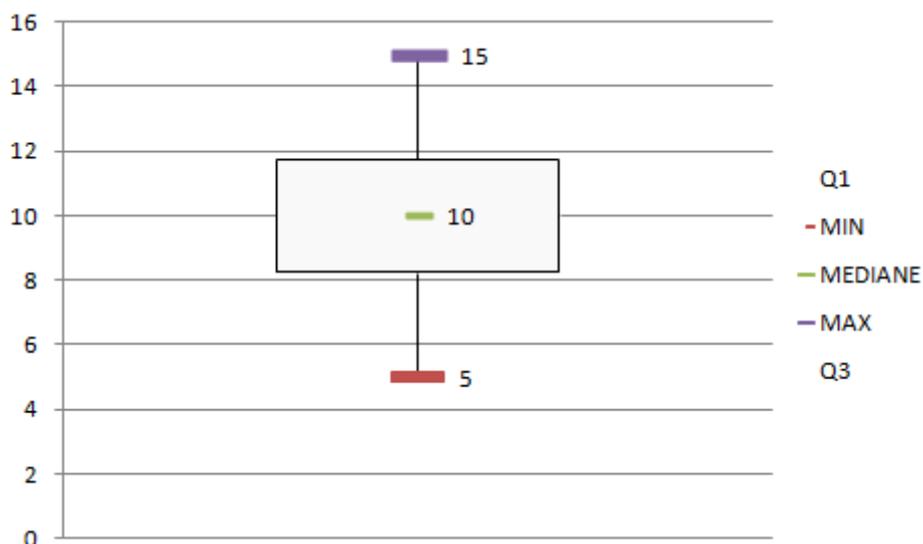
Le nombre de femmes interrogées est légèrement plus important.



**Figure 3-2 : Répartition des âges des patients étudiés**

La population interrogée reste relativement jeune. L'âge médian étant de 48.5 ans. Il faudra donc prendre cela en compte, car il s'agit souvent de personnes n'ayant jamais eu de traitement au long cours au vu de leur jeune âge.

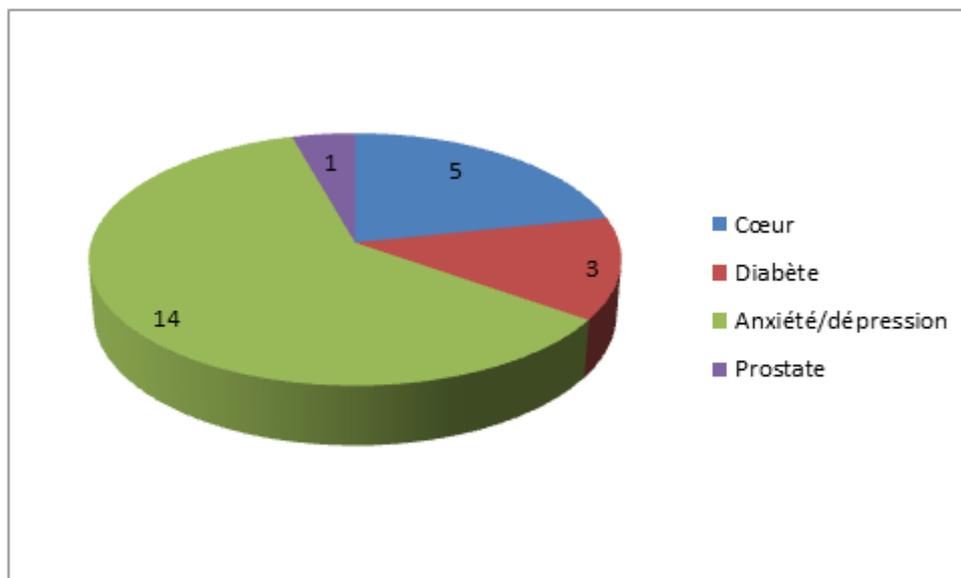
### 3.1.2 Nombre de médicament prescrit par patient



**Figure 3-3 : Répartition du nombre de médicament prescrit sur l'ordonnance**

En moyenne les patients ont une dizaine de médicaments sur leur ordonnance (avec en moyenne 2 prises par jour), avec un maximum à 15 et un minimum à 5. Ils concernent en majorité la greffe avec quelques autres thérapeutiques comme l'indique la Figure 3-4.

### 3.1.3 Autres pathologies dont les patients sont atteints



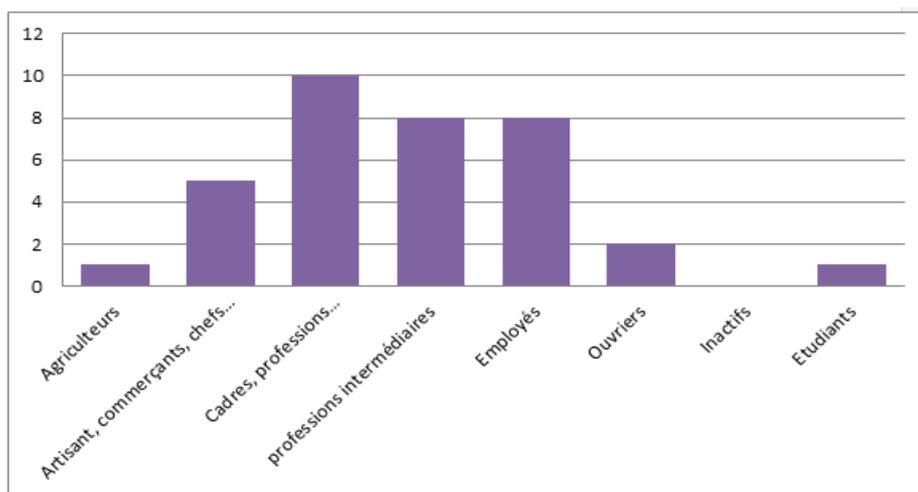
**Figure 3-4 : Autres pathologies dont les patients sont atteints**

Sur les 36 patients interrogés 23 avaient d'autres traitements avant la greffe.

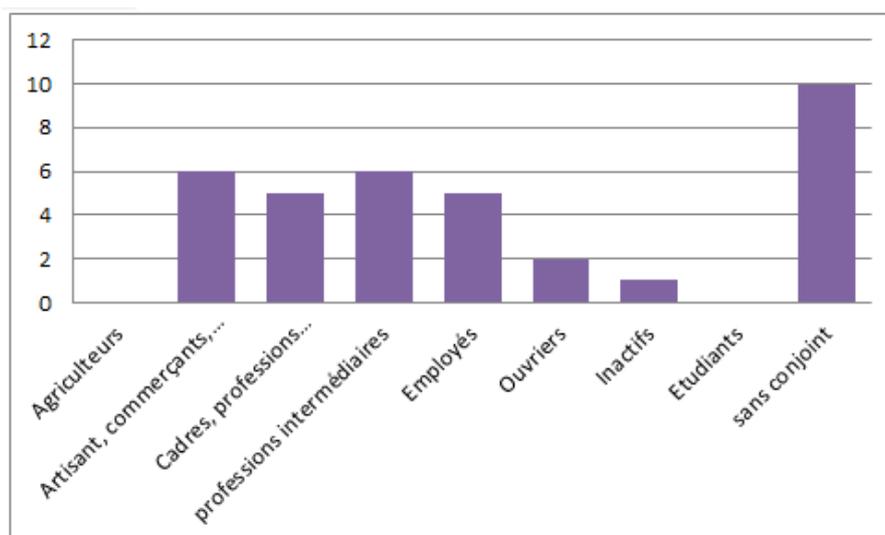
La plupart sont des femmes et ont un traitement pour l'anxiété ou la dépression. Certaines en avaient avant d'être greffées et les doses ont été augmentées, pour d'autres le traitement a été instauré au moment de la greffe.

Pour les autres traitements (antidiabétiques, antiasthmatiques..) ce sont des pathologies que les patients avaient avant de se faire greffer.

### 3.1.4 Catégories socioprofessionnelles des patients et des conjoints



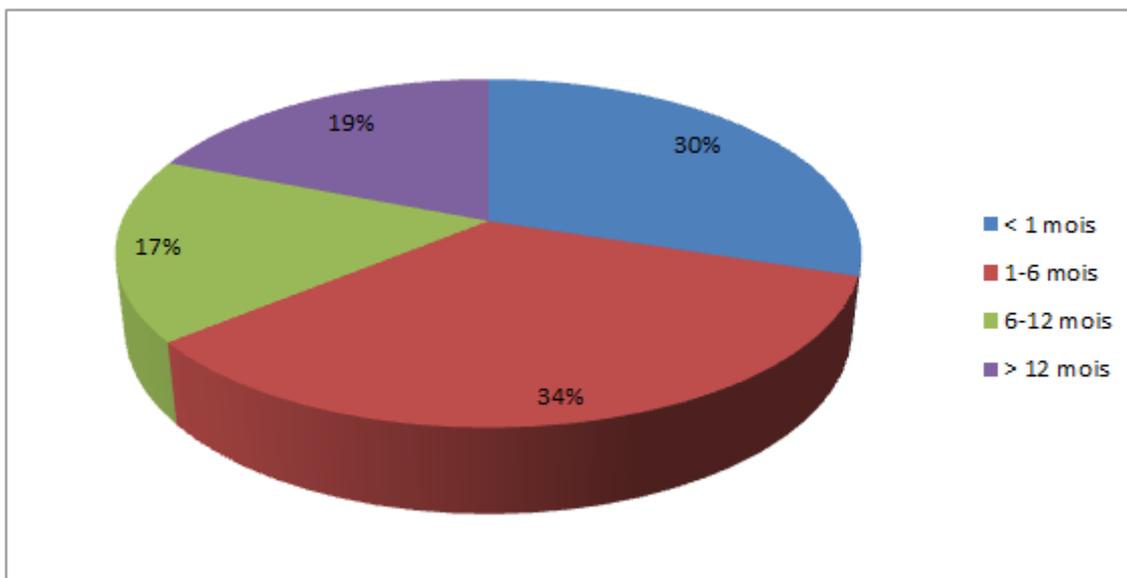
**Figure 3-5 : Catégorie socioprofessionnelle des patients interrogés**



**Figure 3-6 : Catégorie socioprofessionnelle des conjoints des patients interrogés**

On remarque que la majorité des patients interrogés sont cadres ou employés. Ceci nous indique donc un niveau d'instruction élevé de notre échantillon.

### 3.1.5 La date de retour à domicile par rapport à la sortie d'hôpital

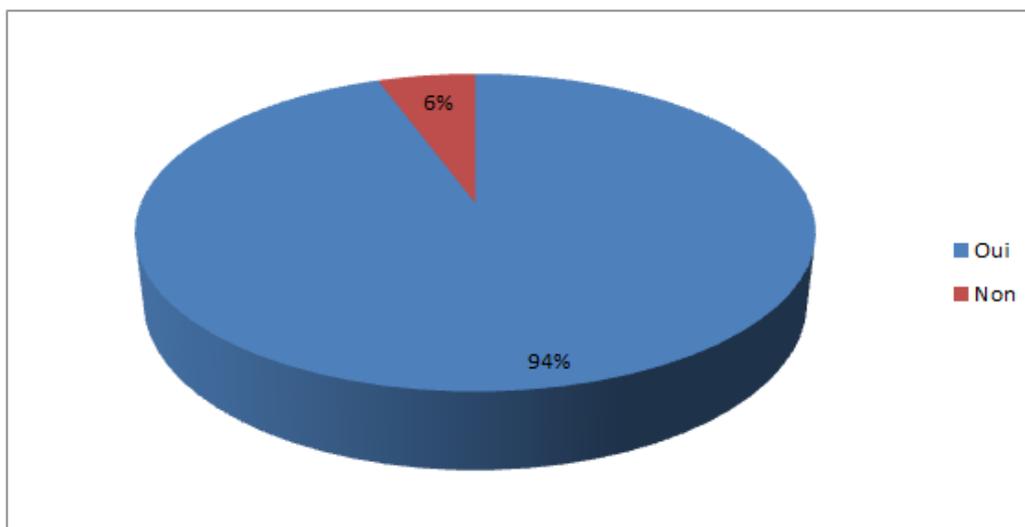


**Figure 3-7 : Dates du retour à domicile des patients**

Cette question avait été posée pour étudier la corrélation entre les difficultés à gérer les médicaments génériques et le temps que cela faisait que le patient manipulait seul ces traitements (en suite de soins, une infirmière peut aider à la prise de médicament).

Au final on a rencontré plus de patients qui étaient retournés chez eux entre 1 et 6 mois.

### 3.1.6 Connaissance de leur traitement par les patients

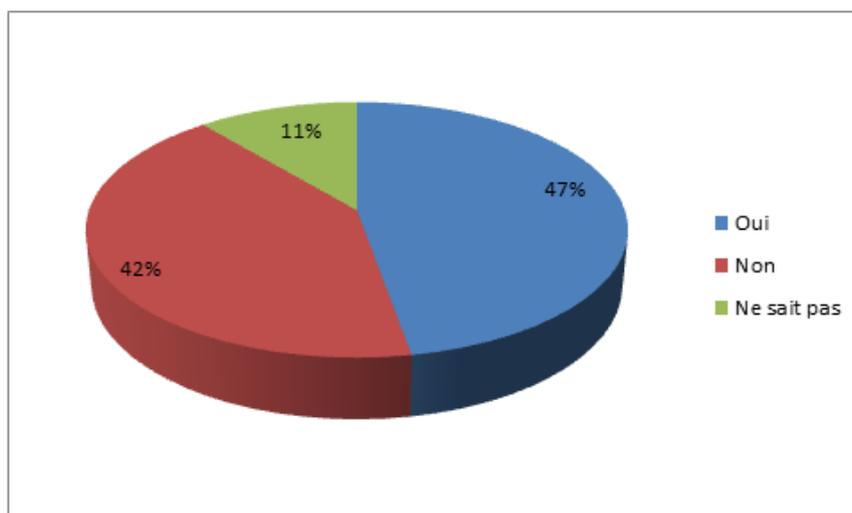


**Figure 3-8 : Evaluation de la connaissance du traitement par les patients**

Presque tous étaient capables de citer des médicaments de leur prise en charge sans regarder l'ordonnance. Cependant ils citaient les noms des princeps (prescription écrite par le médecin en majorité en princeps)

### 3.2 Connaissance des médicaments génériques

#### 3.2.1 Y-a-t-il des différences entre le princeps et le médicament générique ?



**Figure 3-9 : Différence entre le générique et le princeps selon les patients interrogés**

Sur les 36 patients interrogés les avis sur la question sont partagés avec une légère majorité pour une existence de différences.

#### 3.2.2 Quelles sont les différences que vous avez notées ?

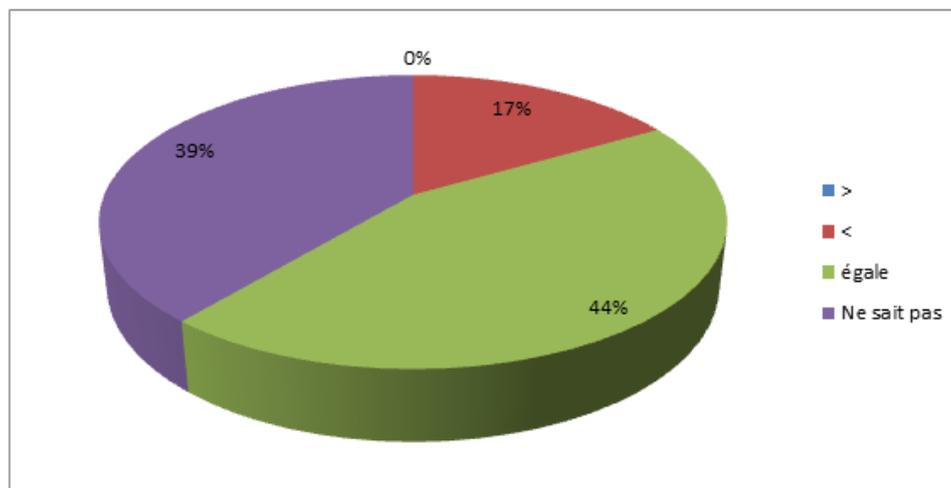
Différences notées	Nombre de citations
Couleurs, formes	5
Effet	5
Coût	3
Molécule	1
Nom	2
« l'enveloppe » du médicament	1
Tout sauf la molécule	4

**Table 3-1 : Résumé des différences qu'ont pu noter les patients au sujet des médicaments génériques**

On remarque que les 17 personnes qui pensent qu'il y a une différence entre le médicament princeps et le générique pensent qu'il s'agit d'une différence d'aspect et d'efficacité.

Pour le coût, les patients pensent que le générique est moins cher que le princeps.

### 3.2.3 Comment trouvez-vous l'efficacité du générique par rapport au princeps ?

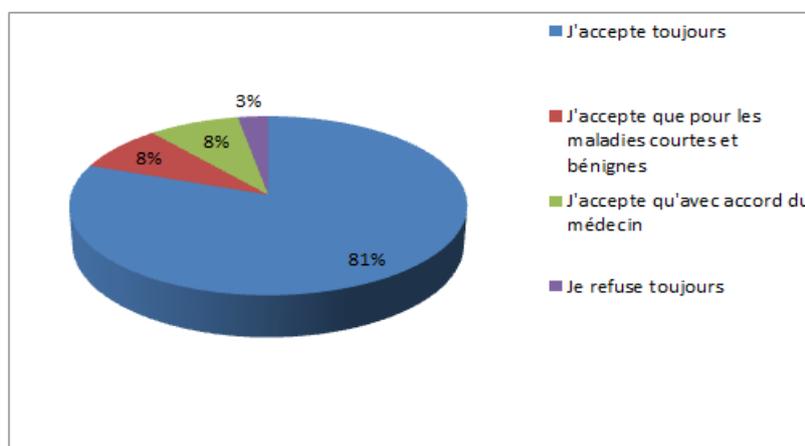


**Figure 3-10 : Perception de l'efficacité du générique par rapport au princeps selon les patients**

Si on regroupe les personnes qui ne peuvent pas se prononcer, et ceux qui pensent que le générique est moins efficace, on obtient plus de 50%.

### 3.3 Expériences avec les génériques

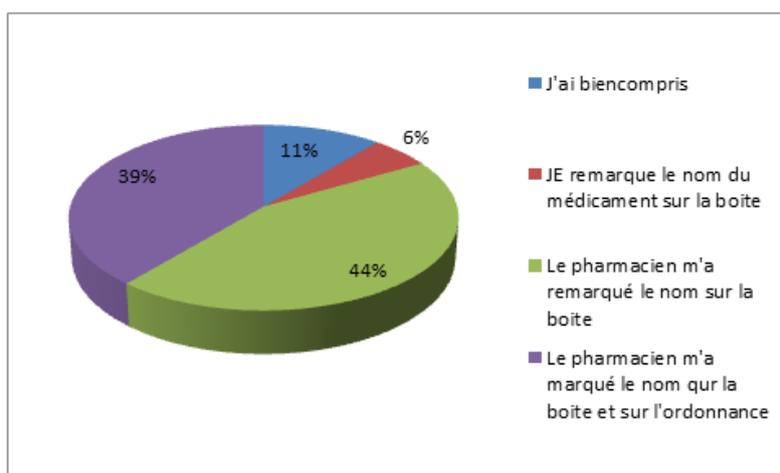
#### 3.3.1 Comment prenez-vous la substitution ?



**Figure 3-11 : Acceptation de la substitution par les médicaments génériques des patients interrogés**

La majorité accepte la substitution proposée par le pharmacien. Malgré cela il y a tout de même quelques personnes qui ne l'acceptent que pour certaines maladies (ou médicaments) ou seulement avec l'accord du médecin. Reste à savoir si dans ces cas-là le médecin accepte de marquer « non substituable » ou si le patient fait l'avance des frais.

### 3.3.2 Comment faites-vous pour vous repérer à la suite de cette substitution ?



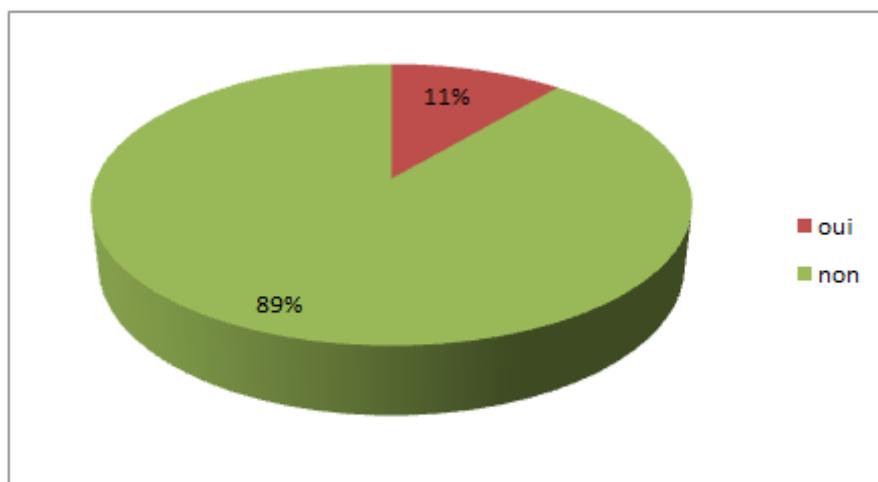
**Figure 3-12 : Repérage des médicaments génériques**

Dans la majorité des cas le pharmacien marque seulement le nom du médicament princeps sur la boîte du médicament générique. Or, réglementairement il devrait aussi le marquer sur l'ordonnance pour que le patient se repère plus facilement et évite les erreurs.

Cette question était posée de manière globale. Cela concernait aussi bien les médicaments génériques utilisés en post greffe que ceux dont les prescriptions avaient débutés avant.

### 3.4 Les médicaments génériques utilisés en post greffe

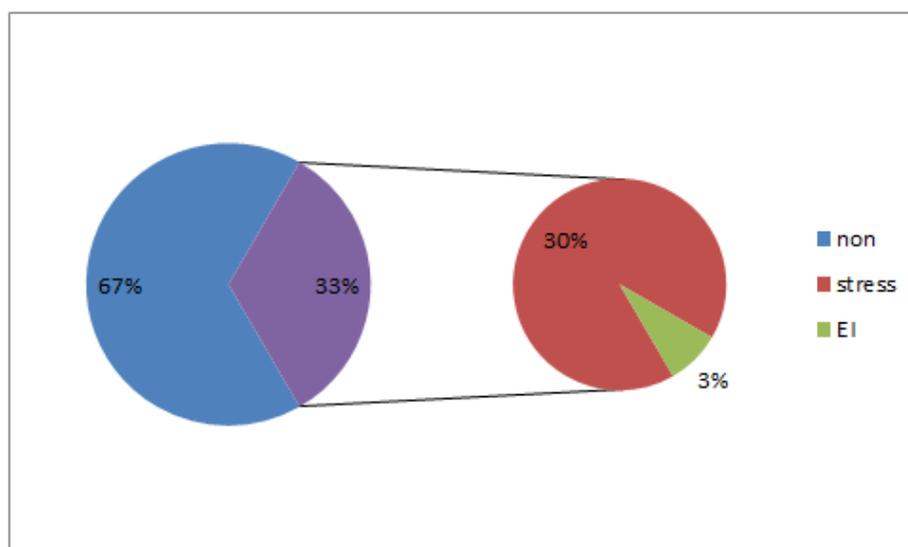
3.4.1 Vous est-il arrivé de vous tromper dans la prise de vos médicaments ?



**Figure 3-13 : Erreur de prise au cours du traitement**

On peut voir qu'il n'y a eu que très peu de personnes qui se sont rendu compte d'une erreur de prise de médicament lors du traitement post greffe. Ce qui en soit est rassurant. Pour aller plus loin on a voulu savoir si tout de même les génériques ne pouvaient pas perturber, engendrer des soucis au patient avec un traitement si lourd.

3.4.2 Avez-vous eu des soucis avec les médicaments génériques ?



**Figure 3-14 : Problèmes rencontrés par les patients étant générés par les médicaments génériques**

On peut voir qu'un tiers de la population interrogée a eu au moins une fois un souci avec les médicaments génériques. Le principal problème est une source de stress engendré par la prise de générique. Les patients ont peur de se tromper, même si on a pu voir qu'au final l'erreur dans la prise était rare.

On a voulu savoir s'il était possible qu'il y ait un lien entre la date de retour à domicile, et donc le temps passé avec la gestion de médicaments génériques utilisés en post greffe, et les soucis que l'on a pu recenser.

Pour cela un test du khi<sup>2</sup> a été réalisé. En effet nous avons deux variables qualitatives et le nombre dans chaque classe était supérieur à 5 (en regroupant 2 classes), ce qui permet d'effectuer ce test non paramétrique. Le test effectué est donc un test du Khi<sup>2</sup> à deux degré de liberté.

Un tableau de contingence a alors été créé :

Variable 2 (j)	Variable 1 (i)	Dates de retour à domicile			TOTALX
		< 1 mois	1-6 mois	> 6 mois	
Problèmes	Oui	5	5	5	15
	Non	4	9	8	21
<b>TOTALX</b>		9	14	13	<b>36</b>

**Table 3-2 : Tableau de contingence des effectifs expérimentaux pour le test du Khi<sup>2</sup>**

On pose l'hypothèse H0 suivante : il y a indépendance entre la date de retour à domicile et les soucis causés par les génériques.

L'hypothèse H1 est donc : il y a corrélation entre les deux.

Une fois le tableau de contingence fait, il faut calculer la constance du Khi<sup>2</sup>. Pour cela les effectifs théoriques sont nécessaires et sont calculé de la manière suivante :

$$Effectif_{théorique}(i,j) = \frac{Effectif_{total}(Var1_i) * Effectif_{total}(Var2_j)}{Effectif_{total}}$$

Exemple de calcul d'effectifs théoriques du nombre de personne ayant rencontrées des problèmes en étant rentré au domicile entre 1 et 6 mois :

$$Effectif_{théorique}(1\grave{a}6mois - Oui) = \frac{15 * 14}{36} = 5,83$$

Un nouveau tableau de contingence est défini avec les effectifs expérimentaux et les effectifs théoriques indiqués en police réduite :

Variable 2 (j)	Variable 1 (i)	Dates de retour à domicile			TOTAUX
		< 1 mois	1-6 mois	> 6 mois	
Problèmes	Oui	5 3,75	5 5,83	5 5,42	15
	Non	4 5,25	9 8,17	8 7,58	21
<b>TOTAUX</b>		9	14	13	<b>36</b>

**Table 3-3 : Tableau de contingence des effectifs expérimentaux et des effectifs théoriques pour le test du**

### Khi<sup>2</sup>

Une fois les effectifs théoriques calculés, on calcul la constante du khi<sup>2</sup>.

Pour cela une formule est appliquée :

$$K\text{hi}^2 = \sum_{i,j} \frac{(\text{effectifs réels}(i,j) - \text{effectifs théoriques}(i,j))^2}{\text{effectifs théoriques}(i,j)}$$

La variable du Khi<sup>2</sup> est ainsi égale à :  $K\text{hi}^2 = 0,97$

Avec un risque d'erreur à 5%, la p value est de : 5,99.

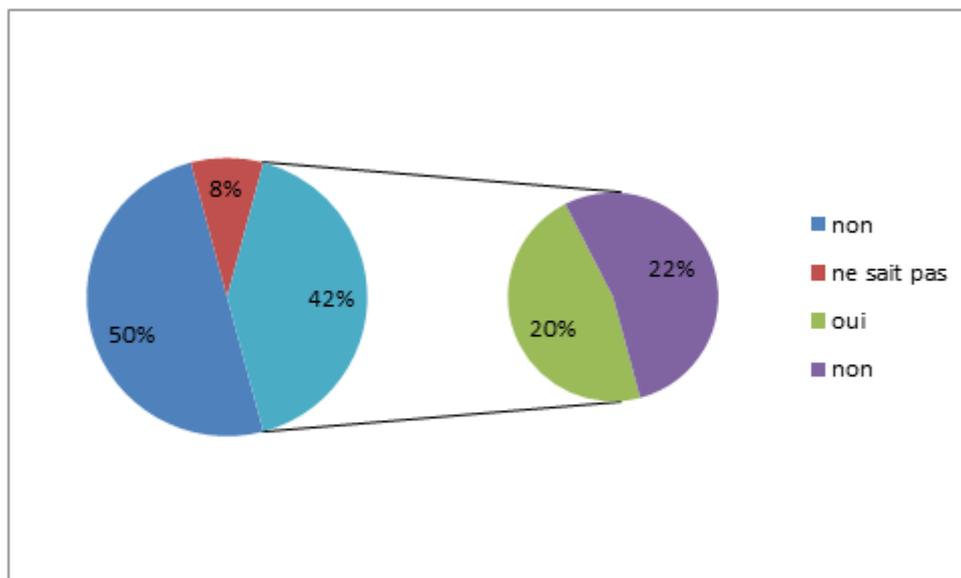
Le khi<sup>2</sup> est donc inférieur à la p value. Dans ce cas l'hypothèse Ho est acceptée avec un risque de se tromper de 5 % et ainsi dire qu'il n'y a pas de corrélation entre la date de retour à domicile et les soucis que peuvent avoir eu les patients.

Les catégories socioprofessionnelles auraient pu elles aussi être comparées aux pourcentages d'erreur de prises constatées et/ou de soucis engendrés par la prise de médicaments génériques. Dans ce cas-là un test du khi<sup>2</sup> est aussi nécessaire, malheureusement pour qu'un khi<sup>2</sup> soit faisable, selon le critère de Cochran largement répandu, il faut que toutes les classes (i,j) aient un effectif théorique  $\geq 1$  et que 80% des classes aient un effectif  $\geq 5$ . Dans mes données les conditions ne sont pas remplies pour réaliser ce test.

Il ne peut donc pas être réalisé et ce même avec un regroupement de classes.

Néanmoins, on peut voir qu'il n'y a pas beaucoup de différences entre les effectifs théoriques et les effectifs réels, ainsi l'hypothèse d'une indépendance entre les deux variables est à prévoir. Bien évidemment on ne peut valider cette hypothèse qu'à la lecture des résultats d'un test statistique.

### 3.4.3 Changement durant le traitement de laboratoire génériqueur



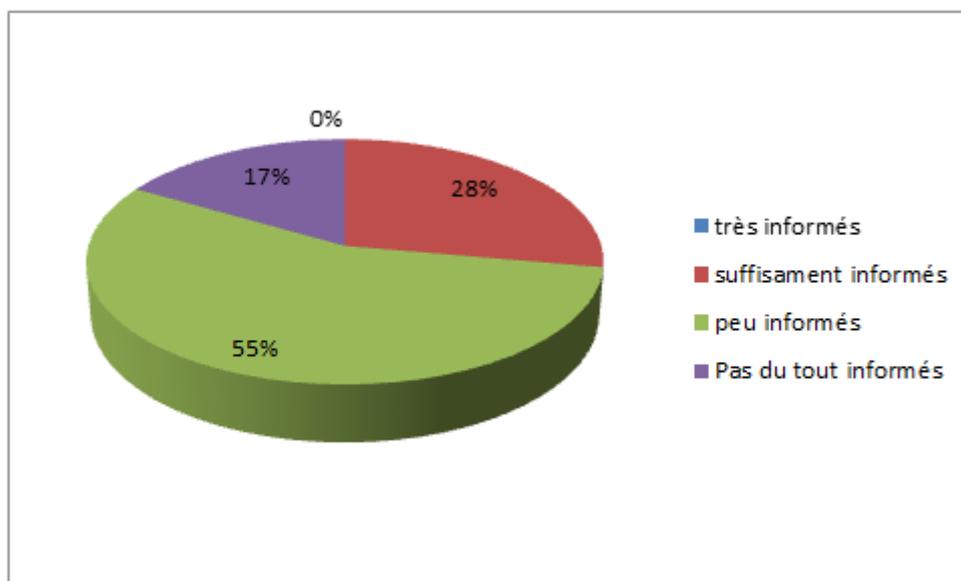
**Figure 3-15 : Impact sur les patients du changement de laboratoire génériqueur. A gauche la distribution des patients ayant connu plusieurs laboratoires génériques et à droite distribution (parmi ceux qui ont connu plusieurs laboratoires) de ceux qui ont rencontrés des problèmes**

En regroupant les personnes qui ne savent pas si elles ont eu un changement de génériques avec celles qui en ont eu, un total de 50% est obtenu. Il y a donc la moitié des officines qui ont 2 laboratoires génériques.

Les patients qui ont eu affaire à différents laboratoires, presque la moitié se sont trouvés embêtés, les nouvelles boîtes créant un stress en plus.

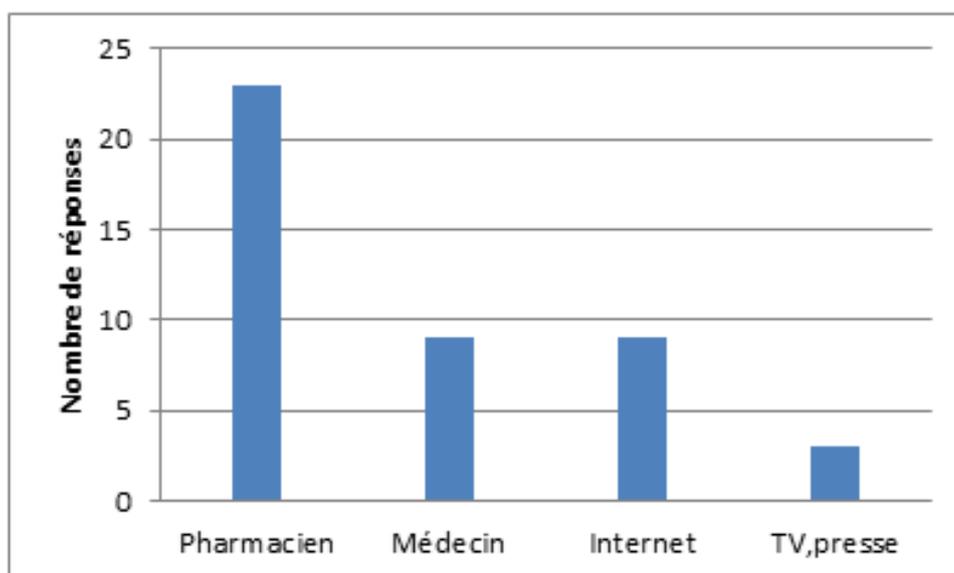
### 3.5 L'information sur les génériques

#### 3.5.1 Le niveau d'information



**Figure 3-16 : Niveau d'information des patients sur les médicaments génériques**

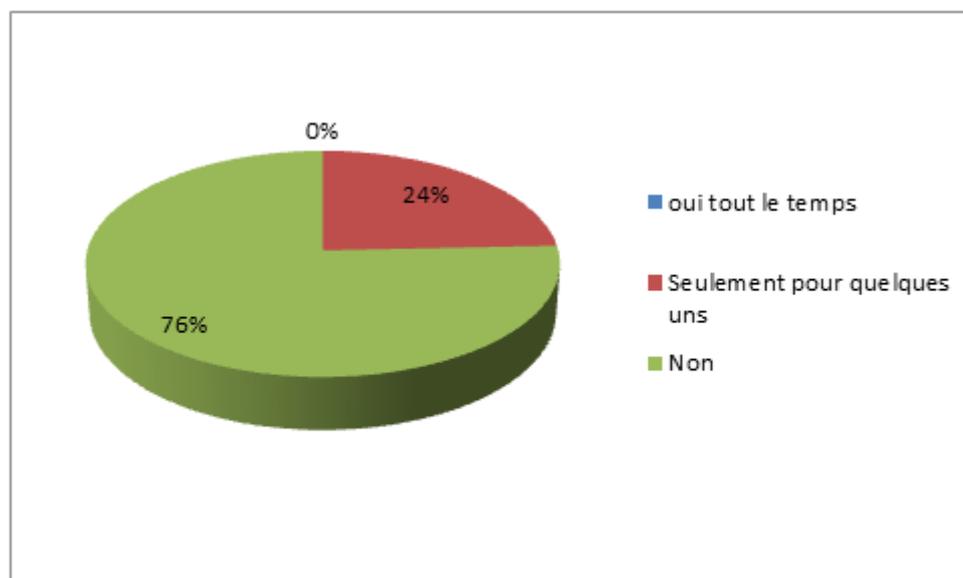
#### 3.5.2 Source



**Figure 3-17 : Les différentes sources d'information**

Les pharmaciens restent largement les personnes à qui les patients posent leurs questions à propos des médicaments génériques avant les médecins, et curieusement internet.

### 3.6 La mention non substituable



**Figure 3-18 : Distribution des réponses à la question « Demandez-vous la mention non substituable ? »**

Presque un quart de la population interrogée demande à avoir la mention substituable pour quelques pathologies/traitements. Dans les plus citée(s) on retrouve les pathologies de la greffe (toute l'ordonnance), certains médicaments anxiolytiques, somnifères et antidouleur.

### 3.7 Verbatim de patients par rapport à la question « A votre avis pourquoi existe il des médicaments génériques ? »

- « il s'agit d'un médicament moins cher »
- « pour faire gagner des sous à la sécu »
- « c'est un médicament moins cher mais je n'ai pas compris pourquoi, peut-être à cause de la concurrence »
- « médicament tombé dans le domaine du public et donc il coûte moins cher »
- « Le laboratoire exploite le médicament pendant plusieurs années et une fois qu'il est rentable il le commercialise sous une autre forme »
- « l'homologation est terminée, il s'agit d'un marché public maintenant »

Ces phrases sont celles qui ont été le plus souvent rapportées lors des entretiens.

### **3.8 Verbatim de patients : Définissez un médicament générique avec vos mots**

- « C'est la même molécule, avec un enrobage différent »
- « Médicament qui a le même principe actif, la même biodisponibilité et la même action que le médicament princeps » → paroles d'une préparatrice en pharmacie
- « Médicament tombé dans le domaine public avec une enveloppe différente du médicament d'origine »
- « Médicament avec une efficacité inférieure à celle du médicament d'origine et avec des adjuvants différents »
- « Le médicament générique est un médicament de substitution, moins onéreux »
- « Médicament normal, médicament miroir »
- « Médicament tombé dans le domaine du public, il s'agit d'une copie du médicament d'origine avec des excipients différents mais la partie active reste la même »
- « Médicament identique qui est moins cher »
- « Médicament qui ressemble au médicament de référence mais dont l'efficacité n'est pas de 100% »
- « Médicament dont le brevet est libre de droit, ainsi il est fabriqué à moindre coût. Il n'y a pas de différence sur le principe actif mais il peut y avoir des différences de formes »
- « Normalement même molécule que le médicament de référence mais prescrit pour générer moins de frais »
- « Même médicament, même composition, mais plutôt fabriqué de manière industrielle, en grande quantité et sans marque »
- « Copie du médicament d'origine par un autre laboratoire »

Les réponses à ces questions sont aléatoires, avec tout de même la question du coût qui revient le plus souvent.



## **4. DISCUSSION**

### **4.1 Les limites de l'étude**

Cette étude comporte plusieurs biais.

Tout d'abord on peut citer un biais de sélection. En effet seul 36 patients ont été interrogés. De plus seul le service d'hôpital de jour de greffe de moelle du CHU de Grenoble a été sollicité. Diffuser le questionnaire dans d'autres hôpitaux aurait pu accroître le nombre de patients, le but étant de voir l'utilisation des génériques dans un cadre bien particulier qu'est la greffe de moelle.

Le questionnaire comporte majoritairement des questions fermées. Il est évident que ce n'est pas le type d'interrogations le plus appropriées pour tirer le plus d'informations sur la question mais cela reste le plus facile à mettre en place. Des questions ouvertes ont tout de même été posées pour essayer de recueillir le point de vue des patients de manière plus large, et surtout noter quelques phrases particulièrement intéressantes qu'ils ont pu citer.

La question III/5) n'a pas été traitée car au final peu de patients la comprenaient. L'interprétation n'a donc pas été faite pour éviter des résultats erronés.

### **4.2 La population**

L'âge moyen des patients interrogés est d'environ 49 ans. Il s'agit donc d'un échantillon de population assez jeune mais qui représente assez bien la patientèle concernée par la greffe de moelle osseuse.

Ces patients n'ont pas eu forcément de nombreuses expériences avec les médicaments en général.

Quasiment tous ont une réelle connaissance de leur traitement, avec une grande capacité à citer leurs médicaments. Malheureusement aucun n'a été capable de citer le nom des médicaments génériques à part celui de l'Amoxicilline. Pourquoi ? Premièrement les médecins prescrivent le plus souvent en noms de princeps, ainsi les patients retiennent ce qui est marqué sur l'ordonnance. Ceci pourrait être évité si le pharmacien inscrivait systématiquement le nom du générique en face du princeps, mais cette question sera revue en

détail plus tard. Deuxièmement, comme certains patients ont pu le faire remarquer au cours des entretiens, il est difficile de retenir le nom des médicaments génériques, ils sont souvent beaucoup plus compliqués, et comme ils sont plus récents, ils sont moins connus et donc moins retenus.

Le fait de connaître son traitement est un bon point pour la suite, car une personne qui est capable de citer ses médicaments est une personne qui s'intéresse à son traitement, ainsi la prise en main avec les génériques sera sûrement plus facile.

### **4.3 Connaissances et expériences avec les médicaments génériques**

En étudiant la Figure 3-10 soit les patients pensent que le médicament générique est moins efficace que le médicament princeps soit ils ne peuvent pas se prononcer sur la question. Dans les deux cas, il y a un problème d'information au sujet des médicaments génériques, question qui sera traitée plus tard.

Pour continuer sur ce thème, les différences entre princeps et génériques ont voulu être étudié. Les avis étaient très partagés à ce sujet, ceci peut être relié à la question suivante où les avis divergeaient aussi au niveau de l'efficacité.

Les mêmes réponses au sujet de l'efficacité ont été rapportées lors d'une étude de 2009 réalisées dans 6 cabinets médicaux différents (I.Ostan, Perception du médicament générique dix ans après le droit de substitution : enquête auprès de pharmaciens d'officine et de patients en haute-garonne) [3] et dans une étude de 2014 réalisée dans une officine de Savoie (J.Gréard : Marché des médicaments génériques : rôle des patients à partir d'une enquête réalisée dans une pharmacie d'officine de Savoie) [42]. Cela veut dire qu'en 5 ans les idées que se font les gens des médicaments génériques n'ont quasiment pas évoluées. L'information doit donc impérativement être élargie et améliorée. Cela fait maintenant près de 15 ans que les génériques sont largement en vente sur le marché du médicament et on se rend compte que la majorité des patients sont incapables de donner une définition claire et correcte du médicament générique.

Penser que le médicament générique n'est pas aussi efficace que le médicament princeps, ou encore ne pas savoir, engendre un manque de confiance en son traitement, une personne qui n'a pas confiance en son traitement n'est-elle pas plus susceptible de ne pas le prendre

correctement ? Dans le cadre de la greffe de moelle osseuse, ne pas avoir une observance très rigoureuse peut avoir des conséquences dramatiques. Mieux informer sur le médicament générique est donc primordial.

Les différences entre le médicament princeps et le générique que les patients ont notés, rejoignent les autres questions. En effet une différence d'efficacité est, largement, montrée ainsi qu'un aspect différent. Pour l'aspect et/ou le goût différent, il est vrai que certains médicaments génériques ne sont malheureusement pas mis en avant. Si on prend l'exemple du Spasfon® lyoc et de son générique la différence est frappante, en effet le générique se dissout très mal sous la langue, laissant un goût pâteux au malade. Les laboratoires « génériqueurs » ont donc encore des progrès à apporter.

La crainte majeure pour les patients est un manque d'efficacité. Il faut donc les rassurer à ce sujet, et pour cela tous les professionnels de santé ont un rôle à jouer. Un discours cohérent permettrait d'augmenter la confiance des patients. Ils reprochent souvent, le manque de transparence, une solution serait de réaliser des campagnes d'informations sur les études réalisées sur la qualité du médicament générique.

Les questions III/1) et III/10) portaient sur les expériences que la personne avait pu avoir avec les génériques avant la greffe. Tout d'abord si la substitution lui était gênante. La majorité des patients acceptent la substitution, malgré le fait que beaucoup d'entre eux soient méfiants envers les génériques. Ceci peut être expliqué par la mesure « Tiers-payant contre génériques » : si le patient refuse le médicament générique il se doit de faire l'avance des frais, il ne sera remboursé que par la suite. Certain l'accepte seulement si le médecin « a donné son accord », le rôle du médecin dans la campagne d'information sur les génériques est donc primordial. Il doit lui aussi avoir toutes les informations nécessaires pour pouvoir répondre au patient et le rassurer. D'autres acceptent la substitution seulement pour les maladies courtes et bénignes. Ils ont donc pour la plupart refusé la substitution pour les médicaments de la greffe. Reste à savoir si le médecin apposait la mention non substituable ou si le patient faisait l'avance des frais. Une question sur le fait d'avancer le prix des médicaments aurait été utile.

La greffe étant une pathologie difficile et contraignante, il apparaît nécessaire de faire un point sur la gestion du médicament. En effet, si le patient n'arrive pas à se repérer dans ses médicaments la prise de traitement sera compliquée.

Le travail du pharmacien d'officine est ainsi mis à l'épreuve. Celui-ci est dans l'obligation de marquer sur la boîte le nom du médicament princeps mais aussi sur l'ordonnance, pour que le patient puisse se repérer correctement. Malheureusement, au vu des réponses, beaucoup ne le marque que sur la boîte (et sur une seule quand il y a plusieurs boîtes du même médicament). Il est vrai que cela prend du temps (environ 35- 40 minutes pour tout réécrire et expliquer le traitement, expérience réalisée en stage officinal) mais cela aiderait grandement le patient, et même si lors de cette étude les erreurs de prise repérées par les patients ont été peu nombreuses, une confusion entre deux médicaments parce qu'on ne sait plus à quoi il correspond peut être rapide.

Concernant la mention « non substituable » peu de patients la demandent au médecin, seulement un quart des personnes interrogées. Les raisons peuvent être les suivantes :

- Le patient ne le demande pas car il n'y pense pas ou parce qu'il accepte la substitution.
- Le médecin refuse d'apposer la mention (refuse de la noter ligne à ligne, taux de « non substituable » contrôlé par la sécurité sociale, médecin pro-générique...)
- Le médecin prescrit en DCI. Dans le service de greffe de moelle, cela n'est pas encore d'actualité.

#### **4.4 Les médicaments de la greffe**

Cette étude a été mise en place suite à quelques soucis avec les médicaments génériques. Certains patients avaient du mal à se repérer et donc les erreurs de prise paraissaient possibles. Dans cette pathologie, si un patient ne prend pas correctement son traitement les infections peuvent survenir et le risque peut être fatal.

Finalement lors des entretiens les erreurs de prises étaient très rares, par contre les patients n'étaient pas forcément à l'aise avec les génériques. La plupart du temps la prise de génériques engendrait un stress supplémentaire pour les patients.



Plusieurs fois la phrase « j'ai mis deux heures à m'y retrouver » est ressortie. Un patient avec une dizaine de médicaments ne devrait pas mettre 2 heures à préparer ses médicaments. Le fait que les noms ne soient pas identiques sur l'ordonnance et sur la boîte est sûrement une des causes. Faire un plan de prise systématiquement pour le patient devrait pouvoir l'aider. Le plan de prise comporterait comme on a pu le voir précédemment, le nom du princeps et le nom du générique, son mode d'action et sa posologie. Le fait de savoir à quoi le médicament sert (et comment il agit) permet d'augmenter l'observance auprès des patients.

La greffe de moelle osseuse engendre un suivi thérapeutique complexe. Les patients ont un rendez-vous hebdomadaire avec le médecin en hôpital de jour puis mensuellement après 6 mois au minimum. Lors de ces rendez-vous le médecin refait le point sur la clinique et les traitements, une prise de sang est nécessaire pour contrôler le taux d'immunosuppresseur et parfois un myélogramme est réalisé. Le risque qu'une infection survienne est encore présent pendant plusieurs mois. Du fait de tous ces éléments, la concentration du patient est énormément sollicitée, générant stress et angoisse. La substitution par des génériques, dans ce cas-là peut complexifier la situation déjà sensible. De plus si une erreur survient, un oubli apparaît, cela peut engendrer une diminution d'efficacité des anti-infectieux (ce sont les plus substitués) et donc, peut conduire à une nouvelle hospitalisation. Ainsi les économies engendrées par les médicaments génériques ne seraient plus utiles au vu du coût d'une nuit à l'hôpital.

Pour être plus précis une question sur les effets indésirables que les patients auraient pu avoir aurait dû être posée aux patients.

Les soucis ne sont pas liés à la date de retour à domicile. Ainsi les patients qui ont le plus de soucis avec les médicaments génériques ne sont pas ceux qui sont rentrés depuis peu à la maison. Les personnes qui sont de nature anxieuse ont sûrement plus de mal à gérer les médicaments génériques, mais ceci n'est qu'une supposition, un test statistique aurait pu être fait pour le prouver.

Comme on a pu le voir auparavant il existe différents laboratoires génériqueurs. Une pharmacie d'officine peut avoir plusieurs laboratoires partenaires. Ainsi il est possible qu'un patient ait un mois une boîte d'un laboratoire et le mois suivant d'un autre laboratoire. Un changement de laboratoire (donc de présentation de la boîte, de l'aspect du médicament) peut



perturber le patient comme les résultats ont pu le montrer. Le pharmacien doit faire attention à remettre toujours la boîte du même laboratoire. De plus ce dernier peut lui aussi changer son packaging.

#### **4.5 La prise d'information sur les médicaments génériques par les patients**

Tout d'abord il faut noter qu'une grande majorité des patients trouvent qu'ils ne sont pas suffisamment informés au sujet des médicaments génériques. Depuis 15 ans que le droit de substitution est accordé aux pharmaciens, les patients n'ont toujours pas toutes les réponses qu'ils aimeraient avoir sur les médicaments génériques.

Une question sur le fait que les patients lisent ou non la notice des médicaments aurait pu être utile pour déceler la méfiance envers les génériques. En effet quelqu'un qui lit une notice dans sa totalité n'a généralement pas totalement confiance en ce produit.

Ce qui est rassurant c'est que la majorité des patients se renseignent auprès de leur pharmacien ou de leur médecin. Le pourcentage de patients qui s'informent sur internet reste faible. Néanmoins il faut rester critique sur l'objectivité de ces deux sources qui peuvent avoir un intérêt financier à donner de bonnes informations au sujet des génériques aux patients. En effet le pharmacien n'a-t-il pas un intérêt économique à substituer ? De plus la sécurité sociale exerce une pression de plus en plus forte sur la substitution, le pharmacien ne peut plus se permettre de ne pas délivrer le médicament générique si la mention « non substituable » n'est pas apposée de manière manuscrite par le médecin. Ce dernier peut lui aussi être influencé par le P4P et avoir un intérêt financier à prescrire en DCI. Par contre certains refuseront de prescrire des médicaments génériques, leur droit à la libre prescription étant, selon eux, atteint.

Quand on reprend la question de l'acceptation de la substitution, certains patients attendaient l'accord de leur médecin pour accepter la substitution. Cela signifie qu'il y a quelques patients qui ont plus confiance en leur médecin qu'en leur pharmacien pour ce qui est du médicament. Une méfiance envers celui qui « modifie » la prescription du médecin ? Envers le système de santé ? Ou plutôt une confiance absolue envers son médecin traitant ou spécialiste ? Dans tous les cas le médecin joue un rôle fondamental et son opinion sera prise en compte par le patient.

Cette étude et celle réalisée dans une officine de Savoie [42], montrent que peu de patients se renseignent sur internet, contrairement à celle de 2009 [3] qui prouvait que 35% de la population interrogée s'informait grâce aux médias. Ce résultat déroutant l'est d'autant plus qu'en officine beaucoup de patient nous parlent d'émission de télévision, de publicité, ou d'articles lus dans la presse au sujet des médicaments en général. Il faut tout de même alerter le peu de personne qui se renseigne sur internet de la fiabilité de la source. Une solution serait de leur faire une liste de sites qu'ils peuvent consulter.

#### **4.6 Les médicaments génériques selon les patients**

Si on reprend les questions ouvertes, les réponses sont assez larges mais le coût du médicament générique revient le plus souvent. Pour la plupart, le médicament générique est surtout un médicament moins cher que le princeps.

En étudiant toutes ces réponses on se rend compte que la majorité des patients ne sont pas capables de définir le médicament générique. Ce qui peut être corrélé au fait qu'ils sont selon eux mal informés sur les médicaments.

Une personne mal informée sera plus méfiante et aura moins confiance, ainsi une acceptation de la substitution pourra être plus difficile. Quelqu'un d'ignorant pourra par conséquence mal prendre son traitement.

#### **4.7 Perceptives pour une meilleure utilisation des génériques en post greffe de moelle**

##### 4.7.1 Liées au pharmacien

##### 4.7.1.1 Le pharmacien hospitalier (ou l'externe ou l'interne en pharmacie)

Un plan de prise devrait toujours être donné au patient, même être établi avec lui. Bien évidemment cela demande du temps, un externe en pharmacie pourrait être affecté de manière permanente à cette activité.

En fin d'entretien, les patients pouvaient poser toutes les questions qu'ils voulaient, sur les génériques et sur les médicaments en général. Ils appréciaient cela, et ils étaient rassurés sur l'utilisation des génériques une fois qu'ils avaient une définition précise de ces médicaments.

De plus le fait de s'entretenir avec le patient avant qu'il ne rentre chez lui permet de percevoir certains soucis dont le patient ne fait pas part au médecin et ainsi le prévenir.

Lors de leur sortie de l'unité de greffe de moelle, le patient reçoit un livret d'informations (annexe). Pourquoi ne pas compléter ce livret avec une page expliquant qu'en allant à la pharmacie d'officine, le patient pourra avoir des médicaments génériques, et y donner une définition claire et précise, avec des photos des différents génériques.

#### 4.7.1.2 Le pharmacien d'officine

Il faut absolument que le nom du générique soit marqué sur l'ordonnance et le nom du princeps sur la boîte. Ensuite, il faut pouvoir discuter avec le patient et ne pas juste dire que le générique est le même principe actif que le princeps. Il faut pouvoir argumenter, expliquer que les génériques ont nécessité des études qui sont menées suivant une réglementation précise qui donne lieu à une AMM.

Certain patients ont mis en avant que certains génériques n'étaient pas moins chers que les médicaments princeps (le spafon lyoc® dans notre cas), il faut pouvoir leur expliquer que ce n'est pas le générique qui n'a pas su être moins cher mais que c'est le laboratoire du princeps qui s'est aligné sur le prix du générique pour ne pas perdre le marché.

L'utilisation de brochure explicative peut là encore servir. Il faudrait demander aux différents laboratoires leurs études de bioéquivalence et en faire un résumé à insérer dans la brochure explicative pour rassurer le patient. Il serait intéressant aussi de préciser, lorsque c'est le cas, que le générique sort de la même chaîne de production que le princeps.

Les pharmaciens ont à l'heure actuelle une réputation à défendre, au vu des événements politiques et des actions de M. Leclerc. La plus-value du pharmacien est le conseil et l'information adaptée au patient, si celui-ci ne peut pas expliquer la substitution alors il perd toute crédibilité. Il faut aussi interroger le patient, pour évaluer si celui-ci a des difficultés à gérer son ordonnance et ses médicaments. Il faut prendre le temps de lui expliquer tranquillement. Un pilulier pourrait être proposé, avec une taille suffisante pour accueillir tous les médicaments. Les médicaments utilisés en post greffe de moelle ont souvent une taille importante et peuvent être sensibles à la lumière. Un pilulier adéquat devra être recherché. Le remplissage pourrait lui être fait par l'équipe officinale pour limiter le risque d'erreur.

De plus de nouvelles missions s'offrent aux pharmaciens d'officine grâce à loi HPST. On sait que délivrer une ordonnance pour un patient en post greffe de moelle prend du temps, et comme on a pu le voir le patient peut être perdu et stressé avec la prise de ses médicaments. Délivrer ses médicaments lors d'un entretien pharmaceutique et refaire le point avec lui sur ce qu'il n'a pas compris de son traitement pourrait être envisagé. Le pharmacien d'officine prendrait alors le relais du pharmacien hospitalier.

Le pharmacien devrait aussi choisir ses laboratoires « génériqueurs » en fonction du nombre de génériques ne présentant pas ou moins d'excipients à effets notoires (EEN). De plus le pharmacien peut expliquer au patient que les génériques étant plus récent, la plupart du temps ils comportent moins d'EEN que les princeps.

#### 4.7.2 Liées aux médecins

Les jeunes médecins apprennent maintenant les DCI dans leur cursus universitaire. Ainsi on peut espérer une prescription plus fréquente en DCI. Il est beaucoup plus facile pour le patient d'accepter la substitution si celle-ci est prescrite en génériques. Toutefois il pourrait être intéressant qu'il y est les deux d'inscrits pour que le patient sache quand le médecin lui a prescrit des médicaments génériques. En effet beaucoup ne font pas la différence entre les deux. Ainsi ils pourraient se familiariser avec les noms des génériques.

En France, en 2006, le taux de prescriptions en DCI était de 12,2% alors qu'en Angleterre il était de 80,1% [43].

Il est évident que le médecin doit prendre en compte le patient. Lors de la greffe de moelle, le patient se retrouve avec une dizaine de médicaments (avec plusieurs unités) à avaler, qui comportent pour certains des effets indésirables comme les nausées et/ou les vomissements. Certains génériques n'ont pas une texture, un goût très facile à prendre, dans ces cas-là mentionner « non substituable » serait intéressant pour que le patient le prenne mieux. A contrario certains génériques ont une taille plus petite. La communication et le travail avec le pharmacien sont donc indispensables.

#### 4.7.3 Liées aux patients

L'expérience antérieure à la greffe avec les médicaments génériques est très importante dans l'acceptation de ces derniers. En effet si mauvaise expérience il y a eu, l'observance pourra être moins bonne. Il faut déceler s'il s'agit d'un réel effet indésirable ou si c'est simplement le fait que le patient ne veut pas du médicament générique et pour quelles raisons. En post greffe de moelle les effets indésirables peuvent être nombreux, il est alors difficile de savoir de quel médicament provient l'effet indésirable et si le générique peut être en cause.

Le patient ne doit pas hésiter à faire part au médecin et au pharmacien de ses soucis de gestion des médicaments génériques. La communication, l'échange est primordial [44].

En définitive, le principal souci de l'utilisation des médicaments génériques en post greffe de moelle est un stress engendré par ces derniers qui peut par conséquent ébranler l'observance des patients. La solution est donc une meilleure communication autour de ce sujet auprès des patients et entre les professionnels de santé.

## CONCLUSION

---

Le médicament générique occupe une place importante dans le système de santé français et donc dans la thérapeutique des patients. Les actions ministérielles pour réduire les dépenses de santé s'axent depuis quelques années autour des médicaments génériques. Cela fait maintenant 15 ans qu'ils sont sur le marché avec une croissance progressive et un marché qui a presque doublé en volume et en valeur en 10 ans. Certes ils bénéficient d'une commercialisation plus rapide, mais il ne faut pas négliger l'importance des différentes étapes pour l'y amener car elles sont indispensables pour garantir une équivalence entre le princeps et le médicament générique.

En France, en 2011, 1768 greffes de moelle osseuse ont été réalisées. Il s'agit d'un processus de soins complexes, avec des contraintes pour le patient pouvant être importantes. Le traitement en post greffe de moelle osseuse comporte en moyenne une dizaine de médicaments différents (avec généralement plusieurs unités de prises quotidiennes par médicament). Au regard de cela on pourrait penser que substituer le maximum de médicaments permettrait de diminuer les dépenses publiques. Toutefois le suivi post greffe de moelle osseuse implique une compréhension du traitement et une observance irréprochables. L'utilisation des médicaments génériques ne doit donc pas être un frein à l'obtention d'une observance optimale.

Le marché du générique se développe moins vite ces dernières années et certaines personnes (grand public, autorités..) pensent que cela est dû à un manque de confiance des patients en ces produits. Suite à l'enquête réalisée auprès des patients récemment greffés, on a pu voir que les avis étaient partagés. Tous n'ont donc pas une confiance absolue en ces médicaments et pensent que l'efficacité du générique peut être moins importante que celle du princeps. Malgré tout peu de patients refusent la substitution proposée par le pharmacien. La campagne « tiers-payant contre générique » est certainement en partie responsable de cette absence de refus. En effet peu de patients acceptent de faire l'avance des frais, et la pression de la sécurité sociale sur le pharmacien est telle qu'il ne peut pas se permettre de ne pas substituer sans mention contraire du médecin. Ceci est d'ailleurs parfois un problème, un frein pour le métier de pharmacien car on a pu voir que le raccourci « générique = princeps » n'est pas toujours vrai, que les goûts et les formes peuvent changer, et en délivrant l'AMM à un

générique ayant un goût difficilement acceptable par rapport au princeps, l'intérêt du patient passe après l'intérêt économique.

Le principal problème qui est ressorti de l'enquête est le fait que la greffe de moelle engendre des traitements complexes sur une longue durée, impliquant généralement une anxiété et un stress important pour les patients. Chez certains, cette angoisse est majorée par la prise de médicaments génériques. Ces médicaments ne leur inspirent pas confiance car leur connaissance sur le médicament générique par rapport au princeps est insuffisante, le changement de dénomination et d'aspect complique la reconnaissance par rapport à la prescription initiale. Tous ces éléments peuvent provoquer une baisse de l'observance. Informer le patient sur les médicaments génériques est donc une priorité, ne pas se cantonner à dire qu'il s'agit de la même chose, donner réellement la définition et réexpliquer la prescription avec ce changement.

A l'heure où le nombre de maisons de santé augmente et où les missions du pharmacien se développent, tous les professionnels de santé doivent travailler ensemble. Plus de prescriptions en DCI pour les médecins et plus d'informations adaptées aux besoins de chaque patient et de souplesse dans la substitution pour le pharmacien. L'amélioration des campagnes de communication par les autorités de santé, pourrait également permettre une meilleure compréhension de la dispensation de médicaments génériques.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 17/10/2014

**LE DOYEN**

  
**Pr. Christophe RIBUOT**

**LE PRESIDENT DE LA THESE**

  
**Dr Diane GODIN-RIBUOT**

## ANNEXE

### 1. QUESTIONNAIRE UTILISE LORS DE L'ETUDE

## Questionnaire sur les génériques en post greffe

### I/ A propos de vous

Année de naissance : ..... Sexe :  Féminin  
 Masculin

Dernière profession exercée :

.....

Dernière profession de votre conjoint si vous êtes en couple:.....

Date de votre retour à domicile : .....

### II/ Les médicaments en général

- 1) En général combien de médicament avez-vous sur votre ordonnance ?
- 2) Ils concernent :  
 Le cœur  Le diabète  l'anxiété/la dépression  la greffe  la prostate

- 3) Pouvez vous citer des médicaments que vous prenez ? (max 5)

.....

- 4) Avez-vous déjà eu des médicaments génériques ?  oui  non

Si oui : Combien la dernière fois que vous êtes allés à la pharmacie ? .....

- 5) Pour vous un médicament générique est il différent du médicament d'origine ?

oui  non

Si oui, quelles différences avez-vous noté ?

.....

.....

.....

6) Comment pensez-vous l'efficacité du médicament générique par rapport au médicament d'origine ? :

- Supérieure
- Egale
- Inférieure
- Je ne sais pas

7) A votre avis pourquoi existe il des génériques ?

.....

.....

.....

.....

.....

### **III/ Concernant votre traitement de sortie d'hôpital (traitement post-greffe)**

1) Le pharmacien vous propose le médicament générique à la place du médicament d'origine qui est écrit sur votre ordonnance, comment prenez vous la substitution ? :

- J'accepte toujours le médicament générique
- j'accepte le médicament générique uniquement pour les maladies courtes ou bénignes (bronchite, gastro-entérite, rhume..)
- J'accepte le médicament générique uniquement si mon médecin me l'a marqué
- Je refuse les génériques

2) Vous avez accepté la substitution, comment faites vous pour vous repérer avec ces nouveaux médicaments ?

- Rien, j'ai bien compris à quoi correspondait chaque générique
- Je remarque le nom du médicament d'origine sur la boite
- Le pharmacien m'a marqué le nom du médicament d'origine sur la boite
- Le pharmacien m'a marqué le nom sur la boite et sur l'ordonnance

3) A la suite d'une délivrance de médicament générique vous êtes il arrivé de vous tromper dans la prise de ce dernier ?

- Oui  non

Si oui:

- Le médicament ressemblait à un des autres médicaments (couleurs, forme..)
- je ne me rappelais plus à quoi il correspondait (changement de forme, couleur..)

4) A la suite d'un changement du médicament d'origine par un médicament générique pour le traitement de votre greffe, avez-vous déjà eu des soucis

Oui  non

Si oui il s'agissait :

Source de stress car peur de se tromper dans la prise du médicament

Erreur dans la prise du médicament

D'apparition d'effets indésirables

D'analyses complémentaires à réaliser (prises de sang plus fréquentes par exemple)

5) Il y a-t-il selon vous un avantage à avoir le médicament générique plutôt que le médicament de référence ? (meilleur gout, facilité de dissolution...)?

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

6) Vous a-t-on déjà changé un générique pour un autre générique ? (ex : Amoxicilline® Mylan → Amoxicilline® Sandoz)

Oui  non

7) Ce nouveau changement vous a-t-il posé des problèmes ?

oui  non

Si oui lesquels ?

8) Concernant l'information sur les médicaments génériques, vous pensez être :

très informé(e)

suffisamment informé (e)

Peu informé (e)

pas du tout informé (e)

9) Une fois un médicament générique prescrit, au près de qui vous renseignez vous ?

- Votre pharmacien
- Votre entourage
- Sur internet
- a la télévision
- autres.....

10) Avez-vous déjà demandé à votre médecin de marquer la mention « non substituable » ?

- Oui pour tous les médicaments
- Seulement pour quelques uns. Lesquels :.....
- non jamais

11) Selon vous qu'elle est la définition d'un médicament générique ?

## 2. LIVRET D'ACCUEIL POST GREFFE

Patient : \_\_\_\_\_

Remis par : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_



**CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE**  
BP217-38043 GRENOBLE CEDEX 09 - Tel 04 76 76 75 75 – N° FINESS 380780080

**POLE DE CANCEROLOGIE - SECTEUR HEMATOLOGIE**  
Responsable médical : Pr CAHN

Pôle Pharmacie : Dr L. Foroni  
Responsable UF pharmacie clinique : Pr P. Bedouch

Soins intensifs Greffes et thérapie cellulaire 5<sup>ème</sup> étage Unité C  
Dr CE Bulabois, Dr A Thiebaut, Dr A. Simon  
Cadre de santé : P Canetto  
Office infirmier 04 76 76 56 95  
Secrétariat 04 76 76 56 63  
Fax : 04 76 76 56 61

# Quels traitements après une allogreffe?



Document rédigé par O. Metral (étudiante en 5<sup>ème</sup> année de pharmacie) : mars 2012  
Validé par D. Charlety (Pharmacien)

1

## Un traitement, pourquoi ?

### ❖ Assurer la prise de la greffe :

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est un processus non exempt de risques. Il existe deux sortes de complications :

- D'une part votre système immunitaire peut tenter de détruire le greffon : c'est le **rejet de greffe**. Il est très rare aujourd'hui.
- D'autre part, le greffon va réagir contre vos cellules en les attaquant : c'est la **maladie du greffon contre l'hôte**, appelée GVH. C'est une réaction normale et même souhaitable car elle permet de détruire les dernières cellules cancéreuses.

Pour éviter ces complications vous devrez suivre un traitement dès votre sortie de l'hôpital : il s'agit d'une association de deux immunosuppresseurs (Neoral®, Myfortic®, Cellcept® ou Prograf®).

Il s'agit d'un traitement lourd, contraignant, qui peuvent avoir des effets indésirables et que vous devrez suivre pendant **au moins 6 mois** et seul votre hématologue pourra décider de l'arrêt du traitement ou de sa poursuite.

Il s'agit d'un traitement **extrêmement efficace** qui augmente considérablement les chances de succès thérapeutique.

Il est très important de bien prendre ces traitements correctement pour en assurer une concentration continue dans le sang, afin d'éviter un :

- ❖ **Sous-dosage** : risque de rejet ou de poussées de GvHD.
- ❖ **Surdosage** : risque d'apparition des effets toxiques des médicaments (infections, insuffisance rénale,...).

**Pour que les dosages soient interprétables, il est impératif de ne pas prendre votre immunosuppresseur le matin de la consultation en **Hôpital de Jour**.**

**Vous devez les prendre juste après la prise de sang à l'hôpital, venez donc avec vos comprimés que vous prendrez juste après.**



❖ **Limitier le risque infectieux :**

Votre **système immunitaire (représenté par certaines cellules sanguines du greffon) est encore faible** car celles ci s'installent tout doucement à apprennent à reconnaître les microbes et à les combattre ; de plus il est partiellement affaibli par les médicaments immunosuppresseurs.

Pour éviter ce risque d'infections, votre traitement se compose de médicaments **anti-infectieux** :

Ils agissent en luttant contre les micro-organismes infectieux (=microbes) : **bactéries (antibiotiques), virus (antiviraux), champignons (antifongiques) et parasites (antiparasitaires).**

Votre sensibilité aux infections perdurera aussi longtemps que vous serez sous traitement immunosuppresseur. Les anti-infectieux ne seront donc interrompus qu'à l'arrêt des immunosuppresseurs, soit **au moins 6 mois** après la greffe.

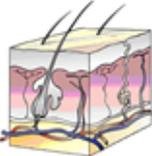
Vous pouvez vous munir d'un **pilulier**, il facilitera votre gestion du traitement en permettant de préparer vos prises pour la semaine. On les trouve en pharmacie (non remboursés).



## ?? Des effets indésirables ? ??

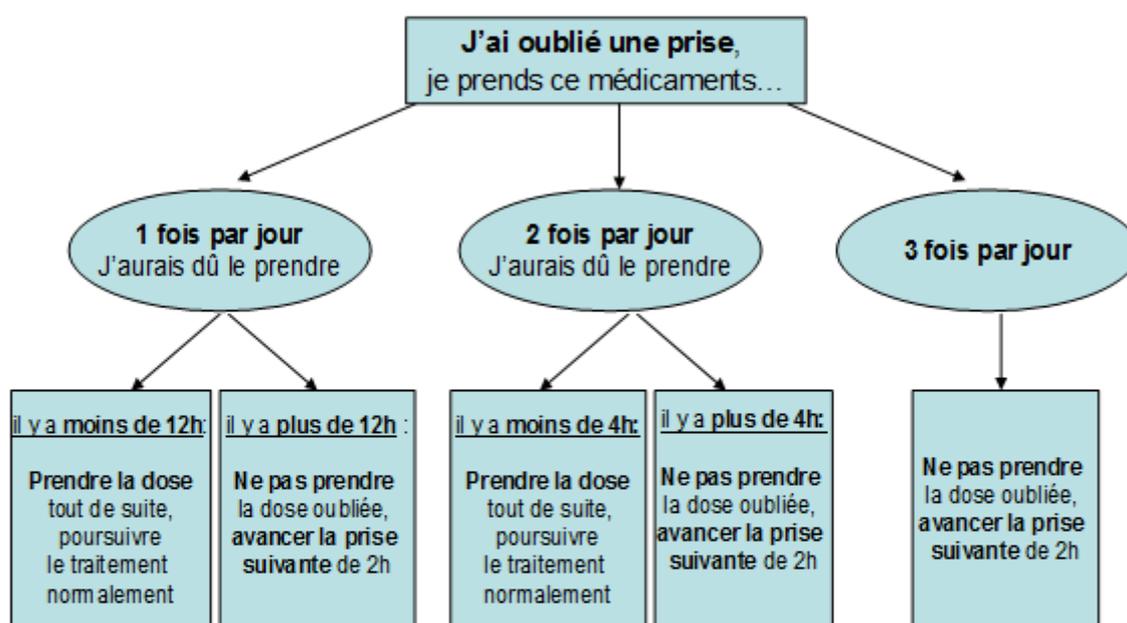
Ce traitement peut engendrer certains effets indésirables, qui diminueront avec le temps :

Effet indésirable possibles	Signes	Démarche à adopter
<p style="text-align: center;"><u>Risque infectieux</u></p> 	<p style="text-align: center;">Fièvre++ Diarrhées Toux, Rougeurs sur la peau Sensation de brûlure quand vous urinez</p>	<p>La fièvre est l'un des premiers signes d'une infection. <b>Vous devez donc mesurer votre température 2 fois par jour.</b> Vous pouvez prendre votre température :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ <b>Sous le bras</b> (température axillaire),</li> <li>❖ <b>Dans l'oreille</b> (température tympanique).</li> </ul> <p>Vous ne devez surtout pas prendre la température au niveau de l'anus (température rectale). Vous devez consulter un médecin dans les plus brefs délais si :</p> <p style="text-align: center;">Vous avez <b>2 mesures successives de température supérieures à 38°C,</b> Ou si vous avez <b>une mesure de température supérieure à 38,5°C.</b></p> <p>De même, vous devez consulter un médecin dans tous les cas suivants : <b>diarrhées, toux, apparition de rougeurs sur la peau, sensation de brûlure quand vous urinez.</b></p>
<p><u>Toxicité rénale</u></p>		<p>Boire au moins <b>2 litres d'eau par jour.</b></p>

<p><b>Toxicité cutanée</b></p> 	<p>Votre traitement peut favoriser l'émergence de <b>coups de soleil, brûlures</b>, et l'apparition de <b>tumeurs cutanées à long terme</b> mais le risque est maîtrisable.</p>	<p>-Évitez de sortir en milieu de journée lorsque le soleil est intense, -Portez des vêtements à manches longues + casquette ou chapeau + lunettes de soleil, même si vous êtes sous un parasol ou que le temps est couvert. Il est parfois nécessaire d'utiliser des vêtements spécifiques anti-UV, -Appliquez un écran solaire de protection maximale (=SPF 50+) sur les zones non couvertes, -L'exposition aux lampes de bronzage à UV est strictement interdite.</p>
<p><b>Hypertension</b></p> 	<p>Tension artérielle pouvant augmenter</p>	<p>Surveiller la consommation en <b>sel</b> : ne pas resaler les plats, limiter la consommation de plats préparés industriellement, charcuteries, biscuits apéritifs, ... Il faut également, dans la mesure du possible, pratiquer une activité physique progressive (marcher 10min par jour puis passer petit à petit à 30 min) et perdre du poids si cela s'avère nécessaire.</p>
<p><b>Hypertrichose</b></p> 	<p><b>Accroissement possible de la pousse des poils.</b> s'observe notamment chez les femmes au niveau du visage et des avant-bras.</p>	<p>Ce phénomène est <b>réversible</b> à l'arrêt du traitement, il est déconseiller d'utiliser un rasoir car il aggrave la pilosité.</p>
<p><b>Gingivopathie</b></p> 	<p>Gonflement des <b>gencives</b> avec rougeurs et douleurs</p>	<p>On peut prévenir ce phénomène en ayant une bonne hygiène dentaire : brossage des dents avec une brosse souple après chaque repas, soit au moins 3 fois par jour. Chaque brossage des dents sera suivi d'un bain de bouche aux bicarbonates.</p>
<p><b>Trouble des extrémités</b></p> 	<p><b>Tremblements des extrémités</b>, des pieds mais surtout des mains</p>	<p>Ces tremblements apparaissent le plus souvent en début de traitement et <b>s'atténuent rapidement</b>. Des exercices comme l'<b>écriture</b> peuvent permettre de maîtriser ces tremblements.</p>

## *J'ai oublié de prendre un médicament, que faire ?*

Pas de panique, suivez les instructions de cet organigramme et surtout ne doublez jamais la prise qui suit un oubli, vous pourriez faire un surdosage.



## Puis-je prendre d'autres médicaments/compléments ?

Certains médicaments sont à proscrire :

- les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** (ce sont des médicaments contre la douleur, certains d'entre eux sont vendus sans prescription médicale !  
Ex : l'aspirine (ASPRO®, ASPEGIC®...), l'ibuprofène (ADVIL®, NUROFEN®..),  
kétoprofène (PROFENID®), VOLTARENE®, NEXEN®...
- Il faut **éviter de prendre du paracétamol** (DOLIPRANE®, DAFALGAN®, DIANTALVIC®, EFFERALGAN®...) sans avis de votre médecin, et sans avoir pris votre température juste avant, car cela peut masquer la fièvre.
- Le **jus de pamplemousse** est contre indiqué avec la ciclosporine et les immunosuppresseurs car il fait augmenter de façon très importante le taux de ciclosporine dans le sang.



- Certains médicaments à base de plantes, comme le **millepertuis**, peuvent interagir avec les immunosuppresseurs. Le millepertuis fait diminuer le taux de ciclosporine dans le sang. Les plantes sous formes de comprimés, infusions, gouttes ne sont donc pas anodines. Il faut donc **éviter la phytothérapie et les huiles essentielles**.
- Certains antibiotiques,
- Certains médicaments contre le cholestérol,
- etc. ...

Eviter donc l'automédication et **interrogez bien votre médecin ou votre pharmacien** avant de prendre tout nouveau médicament.

### 3. TABLE DE LA LOI DU KHI<sup>2</sup>

#### Loi de Khi-deux

Le tableau donne  $x$  tel que  $P(K > x) = p$

p	0,999	0,995	0,99	0,98	0,95	0,9	0,8	0,2	0,1	0,05
ddl										
1	0,0000	0,0000	0,0002	0,0006	0,0039	0,0158	0,0642	1,6424	2,7055	3,8415
2	0,0020	0,0100	0,0201	0,0404	0,1026	0,2107	0,4463	3,2189	4,6052	5,9915
3	0,0243	0,0717	0,1148	0,1848	0,3518	0,5844	1,0052	4,6416	6,2514	7,8147
4	0,0908	0,2070	0,2971	0,4294	0,7107	1,0636	1,6488	5,9886	7,7794	9,4877
5	0,2102	0,4117	0,5543	0,7519	1,1455	1,6103	2,3425	7,2893	9,2364	11,0705
6	0,3811	0,6757	0,8721	1,1344	1,6354	2,2041	3,0701	8,5581	10,6446	12,5916
7	0,5985	0,9893	1,2390	1,5643	2,1673	2,8331	3,8223	9,8032	12,0170	14,0671
8	0,8571	1,3444	1,6465	2,0325	2,7326	3,4895	4,5936	11,0301	13,3616	15,5073
9	1,1519	1,7349	2,0879	2,5324	3,3251	4,1682	5,3801	12,2421	14,6837	16,9190
10	1,4787	2,1559	2,5582	3,0591	3,9403	4,8652	6,1791	13,4420	15,9872	18,3070

## Bibliographie

---

1. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique.
2. ANSM. Les médicaments génériques: des médicaments à part entière. 2012; Disponible sur:  
[http://ansm.sante.fr/content/download/45165/585839/version/2/file/Ansm\\_Rapport-generiques\\_Decembre2012-v2.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/45165/585839/version/2/file/Ansm_Rapport-generiques_Decembre2012-v2.pdf) [consultée le 20 oct 2013]
3. OSTAN Isabelle. Perception du médicament générique dix ans après le droit de substitution: Enquête auprès de pharmaciens d'officine et de patients en Haute-Garonne ; Pharmacie ; Toulouse: Paul Sabatier; 2009.
4. AFSSAPS. Liste des Excipients à Effet Notoire. 2009. Disponible sur:  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf) [consultée le 21 oct 2013]
5. LEEM. Le brevet et la marque, deux précieux sésames. 2006. Disponible sur:  
<http://www.leem.org/article/brevet-marque-deux-precieux-sesames-0> [consultée le 11 nov 2013].
6. FNMF. Rapport 2012 sur les médicaments génériques. 2012. Disponible sur:  
[http://www.mutualite.fr/content/download/10381/137073/file/rapport\\_annuel\\_2012\\_rapport\\_moral\\_dactivite\\_et\\_de\\_gestion\\_2013-05-23\\_09-40-11\\_225.pdf](http://www.mutualite.fr/content/download/10381/137073/file/rapport_annuel_2012_rapport_moral_dactivite_et_de_gestion_2013-05-23_09-40-11_225.pdf) [consulté le 21 oct 2013].
7. LEEM. Recherche et développement. 2014. Disponible sur :  
<http://www.leem.org/article/recherche-developpement> [consulté le 10 nov 2013]
8. Code de la propriété intellectuelle - Article L711-1. Disponible sur:  
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006279682&cidTexte=LEGITEXT000006069414>
9. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Disponible sur:  
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440>
10. IMBAUD D, MORIN Alain, Dr PICARD S, TOUJAS F. Rapport IGAS - Evaluation de la politique française des médicaments génériques 2012. 2012 Disponible sur:  
[http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2012-115P\\_-\\_DEF\\_sans\\_sign.pdf](http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2012-115P_-_DEF_sans_sign.pdf) [consultée le 10 sept 2013].
11. FDA. Considerations for eCTD INDs. 2008. Disponible sur:  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/UCM229717.pdf> [consultée le 10 juil 2014]
12. EMA. Guideline on the investigation of bioequivalence. 2010. Disponible sur:  
[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf) [consultée le 31 oct 2013]
13. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Bonnes pratiques de fabrication. 2011. Disponible sur: [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/sts\\_20110008\\_0001\\_p000.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/sts_20110008_0001_p000.pdf)

14. Académie nationale de Pharmacie. Médicaments génériques. 2012. Disponible sur: [http://www.acadpharm.org/dos\\_public/RAPPORT\\_GEnEriques\\_VF\\_2012.12.21.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/RAPPORT_GEnEriques_VF_2012.12.21.pdf) [cité 17 juin 2014].
15. Parlement européen. Directive 2010/84/UE modifiant celle de 2001 qui instituait un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. 2010. Disponible sur: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2010\\_84/dir\\_2010\\_84\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_fr.pdf)
16. Code de la santé publique - Article L5121-25. Disponible sur: [http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=9FC3AD3EAF9B72A3188A0CC7C98B0FFB.tpdjo06v\\_3?idArticle=LEGIARTI000025086413&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20140204&categorieLien=id&oldActio](http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=9FC3AD3EAF9B72A3188A0CC7C98B0FFB.tpdjo06v_3?idArticle=LEGIARTI000025086413&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20140204&categorieLien=id&oldActio)
17. ANSM. Déclaration par le patient d'événements indésirables liés aux médicaments ou aux produits de santé. Disponible sur: [https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa\\_15031.do](https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_15031.do) [consultée le 21 juillet 2014].
18. Boulos Maria. Nouvelles dispositions relatives aux rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) et Mesures transitoires. Disponible sur: [ansm.sante.fr/content/download/41771/543375/version/.../3+-+PSUR.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/41771/543375/version/.../3+-+PSUR.pdf). [consultée le 11 juillet 2014].
19. GEMME. Prix et admission au remboursement. 2013. Disponible sur: <http://www.medicamentsgeneriques.info/son-cadre-reglementaire-et-sanitaire/prix-et-admission-au-remboursement/>. [consulté le 12 mars 2014].
20. LEEM. Comment le prix du médicament est-il fixé en France ? Disponible sur: <http://www.leem.org/article/comment-prix-du-medicament-est-il-fixe-en-france>. [consultée le 12 mars 2014].
21. ANSM. Répertoire des médicaments génériques. 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/9d46232ac1fe058178e944f1c98de9e4.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9d46232ac1fe058178e944f1c98de9e4.pdf) [consultée le 12 sept 2014]
22. GEMME. Participer à l'évolution du modèle de santé français- Un peu d'histoire. 2013. Disponible sur: <http://www.medicamentsgeneriques.info/le-medicament-generique/un-peu-dhistoire/>. [consultée le 12 juillet 2014].
23. Code de la santé publique - Article L5121-10. Code de la santé publique.
24. GEMME. Le médicament générique chiffres-clés. 2012. Disponible sur: <http://www.medicamentsgeneriques.info/le-medicament-generique/chiffres-cles/> [consultée le 12 juillet 2014].
25. Quillon B. La controverse des médicaments génériques à marge thérapeutique étroite et la perception du médicament générique des patients d'officine en Isère ; Pharmacie ; Grenoble: Joseph Fourier; 2013. Disponible sur: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00830705/>
26. GEMME. Des économies record grâce aux médicaments génériques mais des marges de progression majeures toujours inexploitées. 2012. Disponible sur: [http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2013/01/CP\\_Marche\\_du\\_medicament\\_generique\\_en\\_2012\\_VF.pdf](http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2013/01/CP_Marche_du_medicament_generique_en_2012_VF.pdf) [consultée le 12 juillet 2014]

27. CPAM de l'Isère. Flyer génériques. Disponible sur: [http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Depliant\\_generiques.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Depliant_generiques.pdf)
28. LEEM. Présentation des résultats du 3ème Baromètre IPSOS pour le Leem « Les Français, les médecins et les médicaments ». Invitation Presse présenté à Paris ;2013. Disponible sur: <http://www.leem.org/presentation-des-resultats-du-3eme-barometre-ipsos-pour-leem-les-francais-les-medecins-les-medicaments> [consultée le 12 juillet 2014]
29. Guardolia I. Seulement 4,2% de « non substituable » ! Moniteurs des Pharmacies ;9 juin 2012;(2937).
30. 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. 2012. Disponible sur: [http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2012/06/2012\\_COMMUNIQUE\\_DE\\_PRESSE\\_de\\_Non\\_substituable\\_Version\\_f.pdf](http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2012/06/2012_COMMUNIQUE_DE_PRESSE_de_Non_substituable_Version_f.pdf) [consultée le 12 juillet 2014]
31. Violaine E. ; GEMME. PLFSS 2014: Le modèle générique en danger. 2013. Disponible sur: <http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2013/10/GEMME-CP-Le-mod%C3%A8le-g%C3%A9n%C3%A9rique-en-danger.pdf> [consultée le 12 juillet 2014]
32. Davous D. Greffe de cellules souches hématopoïétiques livret d'information et d'aide à la décision à l'usage des patients. Knoê. Kremelin bicêtre; 2013. 95 p.
33. Chabanon V. ; Lamarre O. Livret d'information à l'intention du futur greffé de moelle osseuse et de sa famille. Hôpital Saint Louis; 2013. Disponible sur: <http://ghparis10.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/25/files/2013/06/entree-livret-final-V3-1.pdf> [consultée le 18 juin 2014]
34. Agence de la biomédecine. Tout savoir sur le don. 2013. Disponible sur: <http://www.dondemoelleosseuse.fr/savoir-don> [consultée le 18 juin 2014]
35. Agence de la biomédecine. Engagez vous pour la vie. Promoprint; 2012.
36. HAS. Aplasies Médullaires. 2009. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/pnds\\_am\\_fev09.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/pnds_am_fev09.pdf). [consultée le 6 oct 2014].
37. L. Bachy, R. Houot. ECN en fiches-Hématologie. Ellipes. 2011.
38. Ligue contre le cancer. Greffe de moelle osseuse : une thérapie de consolidation pour les cancers du sang. 2014. Disponible sur: [http://www.ligue-cancer.net/vivre/article/27278\\_greffe-de-moelle-osseuse-une-therapie-de-consolidation-pour-les-cancers-du-sang](http://www.ligue-cancer.net/vivre/article/27278_greffe-de-moelle-osseuse-une-therapie-de-consolidation-pour-les-cancers-du-sang). [consultée le 10 juillet 2014]
39. InfoCancer. Greffes de moelle /Allogreffes. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/greffes/les-greffes-de-moelle-osseuse/les-allogreffes.html> [consultée le 10 aout 2014]
40. Fondation contre le Cancer. Greffe de cellules souches du sang. Disponible sur: <http://www.cancer.be/greffe-de-cellules-souches-du-sang> [consultée le 10 aout 2014]
41. Allenet B, Golay A. What are patients' attitudes towards generic drugs? The example of metformin. Rev Médicale Suisse. 8 mai 2013;9(385):1005-9.
42. Mutualité Française. Médicaments génériques, 10 propositions pour restaurer la

confiance. 2012. Disponible sur: [http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2009/12/2012\\_12\\_M%C3%A9dicaments-g%C3%A9n%C3%A9riques.pdf](http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2009/12/2012_12_M%C3%A9dicaments-g%C3%A9n%C3%A9riques.pdf) [consultée le 10 août 2014]

43. Gréard J. Marché des médicaments génériques: rôle des patients à partir d'une enquête réalisée dans une pharmacie d'officine de Savoie ; Pharmacie ; Grenoble : Joseph Fourier; 2014.

44. HAS. Parler avec son pharmacien. Pourquoi est-ce important ? 2014 Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/brochure\\_parler\\_avec\\_son\\_pharmacien.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/brochure_parler_avec_son_pharmacien.pdf) [consultée le 21 oct 2014].

*Faculté de Pharmacie,  
Université Joseph Fourier Grenoble I.*



# Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :



D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.



D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.



De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.



Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».



**Laura DELCHER**

## **Impact de l'utilisation des médicaments génériques en post greffe de moelle osseuse.**

### **Résumé :**

Le marché du médicament générique est en croissance continue depuis une quinzaine d'années et occupe une place importante dans le système de santé français. Il a permis de faire plusieurs milliards d'économies mais des doutes planent toujours autour de ces médicaments.

Pourtant on a pu voir dans une première partie que les contrôles autour du médicament générique étaient nombreux et que les études de bioéquivalence ne montraient maintenant quasiment plus de défaillances.

Dans un second temps nous avons développé la greffe de moelle osseuse, sa mise en place, ses traitements, ses complications, ses contraintes. On a pu donc voir qu'il s'agissait d'un processus de soin complexe et que la manipulation des médicaments pouvait vite devenir difficile.

Une étude auprès des patients, pour relier ces deux éléments qui sont tout aussi importants l'un que l'autre, a été mise au point. L'utilisation des médicaments génériques en post greffe de moelle voulait être étudiée pour mettre en évidence un potentiel souci de prise avec ces médicaments dans un contexte de thérapeutique compliquée. Les patients étant soumis au stress via leur greffe de moelle osseuse, la substitution de l'ordonnance par des médicaments générique peut alors être mal vécue. Il s'est avéré, d'après les réponses aux questions posées aux patients, que la plupart ne connaissait pas bien les médicaments génériques. Certains ne savent pas donner une définition précise, pensent que l'efficacité est moindre, les noms de spécialités sont difficiles à retenir. Ainsi beaucoup de patients ressentent un stress supplémentaire à l'utilisation des génériques. La peur de l'erreur de prise, de se tromper dans les noms de ces médicaments est présente chez de nombreuses personnes. Dans une thérapeutique où la compréhension du traitement et l'observance doivent être irréprochables, l'utilisation des génériques ne doit être un frein à cela.

Des progrès à tous les niveaux sont à faire. Le pharmacien, le médecin, le patient, les autorités, doivent travailler ensemble pour mettre en place un système de communication autour des médicaments génériques. Le processus de mise sur le marché des spécialités génériques doit être expliqué au patient mais sans être trop simpliste comme ont pu l'être certaines campagnes de sensibilisation.

**Mots clés :** Médicaments génériques, greffe de moelle osseuse, stress, hôpital-officine.

### **Jury :**

Mme Diane Godin-Ribuot (Président de jury)

Mme Dominique Charley (Directeur de thèse)

Mme Anne Thiebaud

Mme Pascale Repellin