



HAL
open science

Observance des traitements chroniques dans le contexte de la substitution par génériques : rôle du pharmacien d'officine

Laëtitia Delbosq

► To cite this version:

Laëtitia Delbosq. Observance des traitements chroniques dans le contexte de la substitution par génériques : rôle du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01169854

HAL Id: dumas-01169854

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01169854>

Submitted on 30 Jun 2015

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.

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 16 avril 2015

Par **Laetitia DELBOSQ**

Née le 07 Avril 1991 à Villeneuve sur Lot (47)

**Observance des traitements chroniques
dans le contexte de la substitution par
génériques : rôle du pharmacien d'officine.**

Directeur de thèse
Karin MARTIN-LATRY

Membres du jury :

Mr M.GUYOT	MCU-Université de Bordeaux Segalen	Président
Mme K MARTIN LATRY	MCU-PH	Juge
Mme F.AMOUROUX	Pharmacien d'officine	Juge

Remerciements

Au Directeur de thèse,

Mme Karin Martin Latry Pharmacien Hospitalier, CHU de Bordeaux.

Merci pour votre aide, vos connaissances et votre disponibilité, ce qui a permis l'aboutissement de ma thèse.

Vous trouvez ici l'expression de mes remerciements et de mon respect le plus sincère.

Au Président du jury,

Mr Guyot

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

A Mme Amouroux,

Merci à vous d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

A mes parents, ma sœur et toute ma famille,

Pour le soutien que vous m'avez apporté quelques soient les situations. Merci pour tous les sages conseils qui m'ont permis de mener à bien mes études et ma vie. Je vous embrasse fort.

A mes amis,

Julie, Lucie, Valentin, Chloé, Laura, Céline, Fanny et tous les autres

Merci pour tous ces beaux moments, vacances, soirées, délires partagés ensemble et à ceux à venir...

Sommaire

Sommaire	4
Introduction	7
Partie 1 : Le médicament générique	9
I- Généralités.....	9
II- Du princeps au générique	20
III- Les pharmaciens et le générique	29
Partie 2 : L'observance.....	37
I- Généralités.....	37
II- Techniques d'évaluation de l'observance	44
III- Données sur l'observance dans les traitements chroniques et les génériques.....	50
Partie 3 : Problèmes posés par les génériques dans le cadre des traitements chroniques	61
I- La galénique des médicaments.....	61
II- Les gammes de générique	68
III- Le pourcentage de matières premières	71
IV- La représentation des génériques	72
V- L'approvisionnement des pharmacies	78
VI- Les effets indésirables spécifiques dans les génériques	79
Partie 4 : Rôles du pharmacien.....	82
I- Maintenir l'adhésion au traitement médicamenteux	82
II- La communication.....	86
III- Le dossier pharmaceutique.....	88
IV- La mise en place de la substitution.....	89
V- Autres solutions.....	90
Conclusion.....	95
Table des matières	102

Liste des abréviations

AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (anciennement AFSSAPS)
AUC :	Aire sous la Courbe
CCP :	Certification Complémentaire de Protection
CEPS :	Comité Economique des Produits de Santé
C_{max} :	Concentration plasmatique Maximale
CNAM :	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CPAM :	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CSP :	Code de la Santé Publique
CSS :	Code de la Sécurité Sociale
DCI :	Dénomination Commune Internationale
DP :	Dossier Pharmaceutique
EEN :	Excipients à Effet Notoire
EMA :	European Medicines Agency
ETP :	Education Thérapeutique du Patient
GEMME :	Générique Même Médicament
HAS :	Haute Autorité de Santé
IFOP :	Institut Français d'Opinion Publique
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PLFSS :	Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale
SMR :	Service Médicale Rendu
TFR :	Tarif Forfaitaire de Responsabilité
UNCAM :	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

Liste des Figures

Figure 1 : Courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (source : thèse de Quillon Benoit).....	16
Figure 2 : Schéma de l'intervalle de bioéquivalence	17
Figure 3 : Cycle de vie administratif du médicament (source : www.bonusage.be).....	22
Figure 4 : Les parts de marché des génériqueurs sur le marché officinal Français (source Gers Janvier 2013).	23

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Comparaison du contenu des dossiers d'AMM, princeps vs génériques	25
Tableau 2 : Les différents types de médicaments génériques existants	27
Tableau 3 : Exemples de taux d'observance médicamenteuse selon le type de pathologie d'après la thèse de M.Baudrant Boga ²³	40
Tableau 4 : Avantages et limites des méthodes directes et indirectes.....	50

Liste des Illustrations

Illustration 1 : Différence de taille entre le princeps et le médicament générique du candésartan.	64
Illustration 2 : Différence de forme et taille des comprimés d'atorvastatine en fonction du laboratoire (source : cliché pris par K.M.Latry).....	65
Illustration 3 : Différence de couleur mais non de forme entre le Dafalgan® et son générique.	65
Illustration 4 : Différence de couleur des gélules du Modopar® par rapport à son générique. 66	
Illustration 5 : Différence de packaging entre un princeps et ses génériques	69
Illustration 6 : Différence entre plusieurs génériques plus ou moins similaires du même laboratoire.....	70
Illustration 7 : Flyers « Oui aux médicaments génériques » (source www .ameli.fr).....	94

Introduction

Face au déficit grandissant de la Sécurité Sociale, l'Etat n'a eu de cesse de mettre en place des mesures économiques. L'une des révolutions principales dans le domaine de la santé est la création, en 1996, du statut de médicament générique. Celui-ci n'a pris son envol qu'en 1999 grâce au droit de substitution accordé aux pharmaciens. L'importance du générique n'a cessé d'augmenter jusqu'à la mise en place, en juin 2012, du dispositif « Tiers payant contre génériques ».

Pourtant, malgré toutes ces dispositions, le générique souffre encore d'une réputation de médicament à bas coût et de moindre qualité relayée par les médias, en quête d'un scandale sanitaire de grande ampleur. Le cas du Furosémide Teva de juin 2013 en est un parfait exemple.

Afin de promouvoir ce produit de santé formulé pour être la copie d'un médicament princeps et doté d'un potentiel économique pour l'Assurance Maladie, les pouvoirs publics n'ont cessé de mettre en place au fil des années des mesures mettant à contribution les trois grands protagonistes de la relation de soin, c'est-à-dire médecin, patient et pharmacien.

Parmi toutes ces mesures, le droit de substitution accordé aux pharmaciens en 1999, a été un levier important du développement de ces médicaments. Cependant, l'intégration de cette composante dans l'exercice quotidien officinal a suscité de nombreuses interrogations et soulevé quelques difficultés au départ.

Actuellement les patients restent méfiants et doutent de l'efficacité et de la qualité de ce médicament « discount ».

Qu'en est-il actuellement de l'adhésion des patients à leur traitement vis-à-vis de ces médicaments de plus en plus prescrits et délivrés ?

Même si aujourd'hui le médicament générique fait partie intégrante du paysage médical, ne pose-t-il pas des problèmes au patient, principal intéressé et consommateur ?

Quel peut être le rôle du pharmacien, face à des patients demandeurs de solutions afin de contrôler au mieux leur maladie chronique ?

Dans un premier temps nous présenterons l'ensemble des notions qui entourent le médicament générique. Il permettra de poser les bases et de connaître l'environnement législatif qui encadre les génériques.

Dans un second temps nous aborderons le sujet de l'adhésion du patient à son traitement et nous discuterons du niveau de l'observance médicamenteuse dans la population.

Pour finir dans les deux dernières parties nous reprendrons point par point les différents problèmes que peuvent entraîner les génériques vis-à-vis des patients atteints d'une maladie chronique. Et nous essaierons de voir quelles solutions peut apporter le pharmacien au quotidien ou à plus long terme.

Partie 1 : Le médicament générique

La consommation des médicaments génériques a progressé en France depuis le milieu de l'année 2002. Ils sont maintenant entrés dans les habitudes des Français. Cette progression est la conséquence des mesures législatives en direction des médecins, des pharmaciens, et des patients.

I- Généralités

1- Définition

Pendant longtemps en France le médicament générique n'avait pas de définition légale. Elle s'est construite sous l'influence du droit communautaire.

La commission de la concurrence et des prix en mai 1981 définissait « *un générique comme une copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation étaient rendues possibles notamment par la chute des brevets dans le domaine public, une fois écoulée la période légale de protection [...]* ». ¹ A cette époque il s'agissait d'une définition essentiellement économique du générique, basée sur la protection du médicament par son brevet.

La notion de médicament générique s'élargit ensuite par la succession d'évolutions législatives. Le terme de générique apparaît pour la première fois dans l'ordonnance n°96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins qui a ajouté au Code de la Santé Publique (CSP), un article L 601-6 qui définit une spécialité générique comme « *une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec l'autre spécialité a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité : les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique.* » Cette définition a été par la suite modifiée par le Projet de Loi de Financement de la Sécurité Social (PLFSS) du 23 décembre 1998 afin d'intégrer la notion de spécialité de référence et prévoit que celle-ci constitue avec ses génériques un groupe générique. En effet, on appelle princeps

ou spécialité de référence, le médicament d'origine qui sert de modèle aux médicaments génériques.

Après de nombreuses modifications des textes de loi en 2002, 2004 et 2007, l'actuelle définition des médicaments génériques reprend celle de 1998 en y intégrant les précisions contenues dans les différentes lois ultérieures.²

Désormais, selon le Code de la Santé Publique rédigé au 17 décembre 2008 (art.L.5121.1-5a) on entend par

« *Spécialité générique d'une spécialité de référence dite princeps, celle qui a*

- *la même composition qualitative et quantitative en principes actifs,*
- *la même forme pharmaceutique et*
- *dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.*

*Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation. Pour l'application du présent alinéa, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. De même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ».*³

A la suite de ces définitions, on peut se pencher sur différents termes.

Le principe actif est défini comme la substance responsable de l'action pharmacologique. Il peut avoir, soit une origine naturelle (végétale ou animale), soit être issu de la synthèse chimique, de la biotechnologie ou du génie génétique. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) définit le principe actif comme le « *composant d'une spécialité pharmaceutique reconnu comme possédant des propriétés thérapeutiques* ». Un même principe actif peut être présent dans de multiples spécialités et

présentations. Il est plus juste de parler de « substances actives », comme l'a fait la directive du 31 mars 2004, car un médicament peut contenir plusieurs substances actives. ⁴

La forme pharmaceutique appelée aussi forme galénique du nom de Claude Galien (médecin grec de l'Antiquité) désigne la forme individuelle sous laquelle sont mis en forme les principes actifs et les excipients pour constituer un médicament. Elle correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient : comprimé, gélule, sachet, solution buvable, suspension injectable, etc.

Selon le CSP, comprimé, gélule, suspension buvable, granulés font partis de la même forme pharmaceutique. De même suite à la modification apportée par le PLFSS 2009, il sera désormais possible d'inscrire sur le répertoire des génériques des médicaments oraux à libération modifiée, sans que la différence de forme galénique représente un obstacle. Ainsi les couleurs, formes, tailles des médicaments génériques peuvent être différentes du médicament princeps. On rappelle que ces exigences d'identité ne concernent que le principe actif et non les excipients.

2- Les excipients

Un excipient ou plutôt des excipients désignent toutes substances autres que le principe actif dans un médicament, un cosmétique ou un aliment. Ils permettent de présenter le principe actif sous une forme déterminée et de moduler sa vitesse de libération dans l'organisme.

Son addition est destinée à conférer une consistance donnée, ou d'autres caractéristiques physiques ou gustatives particulières, au produit final, tout en évitant toute interaction, particulièrement chimique, avec le principe actif. Ce sont, par exemple, des diluants qui permettent d'augmenter le volume et faciliter la prise par le patient, des lubrifiants, des liants ou des édulcorants. L'eau et le saccharose sont les excipients qui rentrent, par exemple, dans la composition d'un sirop. Parmi les excipients les plus connus on peut citer l'amidon de blé, l'acide citrique, le talc, etc.

Un excipient n'est donc pas défini par une composition chimique particulière mais par son utilisation qui découle de ses propriétés physico-chimiques qui le rendent aptes à remplir son

rôle d'excipient. Il donnera au médicament sa forme, son goût, sa couleur, ses qualités de stabilité et de dissolution.

Les génériques peuvent avoir des excipients différents de la spécialité de référence ou des excipients identiques mais à une concentration différente. De plus, il existe des excipients qui peuvent avoir des effets secondaires comme allergies ou réactions d'intolérance et pour lesquels des précautions d'emploi peuvent être nécessaires. On appelle ces excipients des « excipients à effet notoire (EEN) » dont la liste est définie par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé avec la nature des événements pouvant survenir.⁵ (annexe 1)

La liste des EEN a été remise à jour par la Commission Européenne avec des propositions de libellés pour les annexes des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM).

Ces recommandations européennes annulent et remplacent celles élaborées par l'AFSSAPS en 1999. Par ailleurs, il a été décidé que les excipients actuellement indiqués dans les AMM nationales selon les recommandations françaises de 1999, ne seraient pas repris dans les futures AMM nationales.

Un document, basé sur le Guideline Européen de 2003 a été élaboré par l'AFSSAPS, afin de traduire en français les libellés européens et d'intégrer les propositions de libellés dans les annexes. Ce document se présente sous forme de fiches pour chacun des EEN. Il est indiqué dans le Guideline de la CE (annexe 2). Une fiche a été élaborée pour chacun des EEN en fonction :

- de la voie d'administration
- des doses seuils de l'EEN

Et ceci, avec les libellés concernant l'effet notoire à inclure dans les rubriques des annexes correspondantes. Ce document doit servir de recommandations pour les titulaires afin de faciliter la mise à jour des annexes des AMM, quand le produit contient un ou plusieurs de ses EEN.

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

Dans une décision du 28 juillet 1999 des recommandations sont mentionnées et concernent les EEN. Afin de garantir le meilleur niveau de sécurité, la présence des excipients doit être prise en compte lors de la substitution par le pharmacien : ⁶

- pour la substitution d'une spécialité ne contenant pas d'excipient à effet notoire, il est recommandé de choisir une spécialité générique également dépourvue de tout excipient à effet notoire ;

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

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

En conclusion, les EEN ne doivent pas être pris à la légère. Avant de substituer, il est donc important de lire l'étiquette de la spécialité générique et de regarder sa composition avec un aspect critique. Il est évident que le pharmacien a intérêt à donner systématiquement la préférence au générique dépourvu de tout excipient ou adjuvant à effet notoire. La prise en compte des EEN va permettre au pharmacien de mettre en avant sa mission de conseil auprès du public. Vu sous cet angle, le générique est une opportunité à saisir pour le pharmacien afin de valoriser son image de professionnel de santé et de faire reconnaître ses compétences.

3- La Bioéquivalence

On rappelle que « *le médicament générique a la même composition qualitative et quantitative en principe actif que le médicament d'origine [...] la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.* » d'après l'article L5121-1 du Code de la Santé Publique.

Cependant, les excipients, les procédés de fabrication, les formes pharmaceutiques peuvent différer, modifiant ainsi la pharmacocinétique du médicament. Les études de biodisponibilité sont donc indispensables afin de garantir sécurité et efficacité.

L'article R.5121-1 de CSP définit la bioéquivalence par l'« *équivalence des biodisponibilités* » et la biodisponibilité comme « *la vitesse et l'intensité d'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action* ».

La réglementation européenne considère que « deux médicaments sont bioéquivalents s'il s'agit de produits pharmaceutiques équivalents ou alternatifs et si leur biodisponibilité (degré et vitesse) après administration, dans la même dose molaire, est à tel point similaire que leurs effets, tant du point de vue de leur efficacité que de leur sécurité sont essentiellement les mêmes ». ⁷

Lorsqu'un médicament générique remplit cette condition d'équivalence de biodisponibilité, il est considéré comme équivalent sur le plan thérapeutique à son princeps de référence, quelles que soient les différences entre les deux médicaments.

Les études de bioéquivalence sont menées selon les Directives Européennes et, comme pour toute étude clinique, les règles générales de Bonnes Pratiques Cliniques doivent être respectées.

Cette bioéquivalence est démontrée à partir d'une étude qui consiste à comparer, sur des individus volontaires sains, la concentration plasmatique du produit actif après administration du médicament générique et du médicament de référence. Dans chacune de ces deux situations, une courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps est établie, ces courbes

obtenues avec le princeps et avec le générique sont ensuite comparées dans le temps pour chacun des sujets.

Le choix des sujets, la randomisation, les critères de jugements avec les bornes, les différents temps et les conditions de prélèvement ou de conservation des échantillons, la durée de l'étude doivent être strictement précisés avant le début de l'étude. La méthode de dosage des échantillons doit être sensible, reproductible et préalablement validée.

Un essai de bioéquivalence est en général mené selon un plan croisé à deux séquences de deux périodes, c'est-à-dire que chaque sujet reçoit dans un ordre aléatoire chacun des deux médicaments à comparer. Une seule dose de chaque médicament est administrée lors de chaque séquence à chacun des sujets. Une période de wash-out (intervalle libre sans traitement) d'au moins cinq fois la demi-vie d'élimination doit être observée entre les deux administrations. Toutes les sources de variabilité sont minimisées pour essayer d'isoler au maximum le paramètre étudié. Par conséquent, le groupe de sujets doit être homogène (âge, sexe, ratio, poids). D'autre part, les conditions d'administration du médicament et de prélèvement des échantillons sanguins, la prise d'aliments et de lipides, les heures de levée et de coucher sont strictement standardisés. ⁸

Les études de bioéquivalence permettent de s'assurer que le devenir du principe actif dans l'organisme (absorption, distribution, métabolisme et élimination) est superposable au médicament princeps.

A partir des courbes obtenues, plusieurs paramètres pharmacocinétiques sont calculés :

- La concentration plasmatique maximale en principe actif et le temps auquel cette concentration maximale est mesurée (temps du pic : T_{max}) ; ces deux éléments permettent de calculer la vitesse à laquelle le principe actif arrive dans la circulation générale.
- La quantité de principe actif atteignant la circulation générale représentée par la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en principe actif au cours du temps.

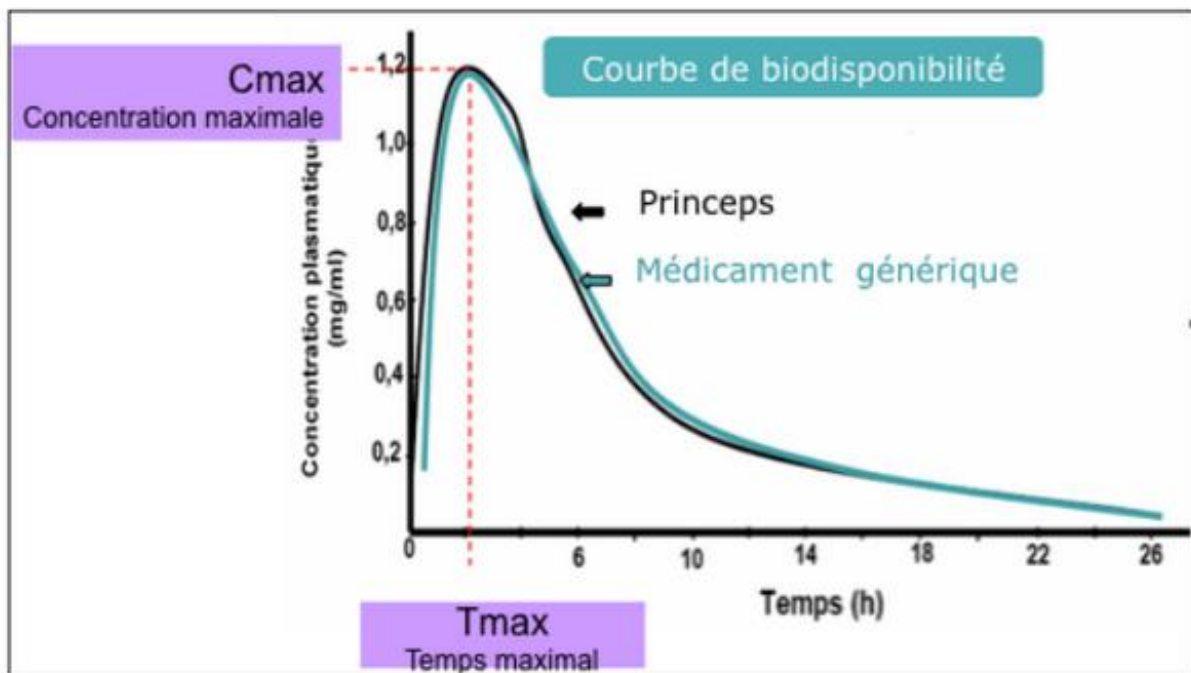


Figure 1 : Courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (source : thèse de Quillon Benoit)

Pour que la bioéquivalence soit démontrée, il faut que les intervalles de confiance à 90 % des paramètres pharmacocinétiques (AUC et C_{max}) moyens obtenus avec les deux produits soient inclus dans l'intervalle [80,00 %- 125,00 %]. Cet intervalle est défini par une règle européenne, il n'a pas été choisi au hasard. Il a été calculé pour que les variations entre les concentrations dans le sang d'un médicament générique et de son princeps varient dans des proportions semblables à celles qui sont tolérées pour les différents lots d'un même médicament.

Cette variabilité de -20% / +25% est reconnue en raison du caractère aléatoire des tests sur l'homme. Par exemple, un corps humain n'assimile pas le médicament de la même manière selon l'heure de la journée.

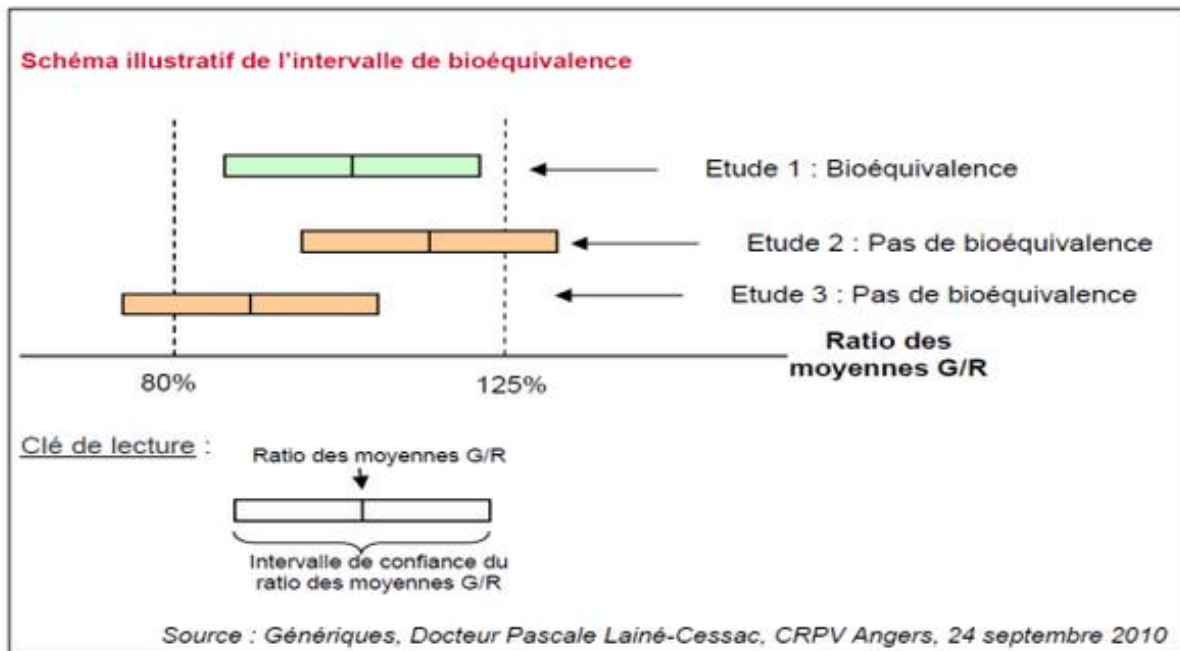


Figure 2 : Schéma de l'intervalle de bioéquivalence

Cet intervalle peut être réduit pour raison de sécurité lorsque le principe actif présente une « marge thérapeutique étroite » ou qu'il est de maniement thérapeutique complexe. Les médicaments à marge thérapeutique étroite posent des problèmes particuliers : une concentration plasmatique faiblement inférieure du principe actif à la concentration souhaitée n'offre pas au patient l'effet thérapeutique escompté et une concentration faiblement supérieure induit des effets secondaires gênants. Il faut donc obtenir des garanties strictes quant à leur bioéquivalence, c'est notamment le cas pour un médicament générique comparé à un médicament original. La fourchette de 80-125% utilisée habituellement pourra ainsi se trouver à 90-110%.

Le décret d'application n°97-221 du 13 mars 1997 ainsi que l'article R.5143-9 du CSP permettent au fabricant génériqueur, sous certaines conditions et après avis de la commission d'AMM, d'être exonéré par le directeur général de l'agence du médicament de réaliser des études de biodisponibilité chez l'homme dans les deux cas suivants :

« - a) son dossier est une simple duplication du dossier d'autorisation de mise sur le marché de la spécialité de référence, et l'établissement pharmaceutique de fabrication, les procédés de fabrication et l'origine du principe actif sont les mêmes que ceux de la spécialité de référence. »

Si un de ces paramètres devait être différent, par exemple le lieu de fabrication, l'étude de bioéquivalence redeviendrait indispensable.

« - b) soit sa biodisponibilité, compte tenu de sa forme pharmaceutique et de son mode d'administration, n'est pas susceptible de différer de celle de la spécialité de référence, soit son principe actif, au regard notamment de sa toxicité ou d'exigences spécifiques de concentrations plasmatiques, n'est pas susceptible d'entraîner des différences significatives d'efficacité thérapeutique ou d'effets indésirables ; dans ce cas, la composition qualitative ou quantitative des composants, les contrôles des matières premières, le mode de préparation de la forme pharmaceutique, les contrôles du produit fini et, en particulier pour les formes orales solides, les essais comparatifs de dissolution in vitro figurant dans la documentation pharmaceutique du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, doivent mettre en évidence que le principe actif de la spécialité considérée sera délivré dans l'organisme, à partir de la forme pharmaceutique considérée, de la même manière qu'il l'est à partir de la forme pharmaceutique de la spécialité de référence ».

4- Dénomination et répertoire officiel des médicaments génériques

Le Code de la Sécurité Sociale (CSS) prévoit dans son article L162-17-1 que les médicaments génériques ne peuvent être inscrits sur la liste des médicaments remboursables que sous deux types de dénomination :

- Une dénomination commune assortie d'une marque ou du nom de fabricant. La Dénomination Commune Internationale (DCI) permet d'identifier la substance active des médicaments. Il s'agit d'un nom scientifique qui permet de désigner une molécule. L'OMS fut chargée en 1950 de la mise en place d'une DCI des médicaments afin de trouver un langage commun universel et invariable entre tous les professionnels de santé et les patients à travers le monde.

- Nom de fantaisie suivi de la mention « Gé ». Un arrêté du 12 septembre 1997 précise que le suffixe « Gé » doit se situer à la même hauteur que le nom de fantaisie et utiliser la même police, taille et couleur que celles utilisées pour le nom de fantaisie. L'absence de ce suffixe peut être sanctionnée du déremboursement de la spécialité.

Les fabricants de génériques optent en général pour la première solution pour des raisons économiques. C'est également dans ce sens que vont les préconisations de l'OMS qui dans une résolution du 12 mai 1993, incitent les laboratoires de génériques à recourir aux DCI suivies du nom de leur société plutôt qu'à des marques déposées.

On peut prendre par exemple le générique de Cardensiel 10mg qui peut être retrouvé avec les deux dénominations : Bisoco Gé 10mg ou Bisoprolol 10mg Biogaran.

Dès lors que la spécialité est identifiée comme un médicament générique, elle fait l'objet d'une inscription au répertoire des groupes génériques qui a été créé par décret le 13 mars 1997 ⁹, conformément aux dispositions de l'article L5121-10 du CSP.

On inscrit au répertoire des groupes génériques « *les spécialités qui se présentent sous une forme orale à libération modifiée différente de celle de la spécialité de référence, à condition que ces spécialités et la spécialité de référence appartiennent à la même catégorie de forme pharmaceutique à libération modifiée et qu'elles ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité ; [...]* » d'après l'article L. 5121-1-5b du Code de la santé publique.

Ce répertoire a pour intérêt de lister pour un même médicament de référence, l'ensemble des spécialités génériques qui ont été évaluées comme présentant les critères d'efficacité et de sécurité. Le répertoire des groupes génériques présente les spécialités incluses dans chaque groupe générique, en précisant leur dosage et leur forme pharmaceutique. Les groupes génériques sont regroupés par principe actif désigné par sa dénomination et par voie d'administration.

Le répertoire des groupes génériques indique, pour chaque spécialité, sa dénomination au sens de l'article R.5121-1 du CSP, le nom du titulaire de l'AMM et s'il diffère de ce dernier, le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant la spécialité, ainsi que, le cas échéant, les excipients à effets notoires qu'elle contient. Le répertoire des groupes génériques est régulièrement mis à

jour (en général tous les 3 mois) par l'ANSM au fur et à mesure de l'enregistrement de nouvelles spécialités. Chaque groupe comprend la spécialité de référence (identifiée par la lettre « R ») et ses génériques (identifiée par la lettre « G »). (annexe 3)

Conformément aux dispositions prévues par l'article L 5121-10 du Code de la Santé publique ; dès qu'un médicament générique obtient son AMM, le directeur général de l'ANSM informe le détenteur du princeps de cet octroi dans le mois qui suit. Depuis le décret n°2004-394 du 5 mai 2004, l'inscription au répertoire est automatique au terme d'un délai de soixante jours à partir de l'information envoyée au titulaire du brevet. Le directeur général de l'ANSM n'a plus à opérer de vérification préalable.

Aujourd'hui, le répertoire compte près de 970 groupes génériques. Un médicament générique peut obtenir une AMM et être inscrit sur le répertoire des groupes génériques avant l'expiration du brevet de sa spécialité de référence. Il ne pourra néanmoins être commercialisé qu'après expiration de ce brevet.

II- Du princeps au générique

1- Droit des brevets appliqué au médicament

Au vue de la définition légale complète du médicament générique se soulève la problématique de la protection des médicaments princeps par le brevet. Même si la propriété intellectuelle ne va pas de soi. Pendant plus d'un siècle, entre 1844 et 1959, les médicaments ont été exclus de la brevetabilité en France cela s'expliquant par la tension particulière dans le domaine de la pharmacie entre les propriétés des inventions d'une part et le droit de santé des personnes, l'accessibilité des produits de santé pour les malades et la politique de santé publique de l'état d'autre part. Les inventions pharmaceutiques sont aujourd'hui brevetables. On observe une tendance longue au renforcement de la propriété intellectuelle sur les médicaments et les produits de santé. Depuis 1968, on peut citer l'instauration de la brevetabilité de la seconde application thérapeutique du médicament par l'Office Européen des Brevets en 1984, l'introduction du Certificat Complémentaire de Protection (CCP) en 1990 pour prolonger la durée de vie des brevets de médicaments.¹⁰

Dès qu'un laboratoire identifie un principe actif prometteur, il dépose un brevet afin de protéger l'exploitation commerciale de sa découverte durant 20 ans. Le brevet peut être déposé par l'industriel non seulement sur le produit (principe actif) mais il peut déposer plusieurs types de brevets tout au long du cycle de vie du médicament comme le brevet de procédé de synthèse, le brevet d'indication thérapeutique, le brevet de formulation et de forme galénique. Ainsi un seul médicament peut être protégé par plusieurs dizaines de brevets dont les échéances s'étalent dans le temps. La multitude de ces brevets des laboratoires princeps représente un frein au développement des génériques. Les laboratoires princeps essayent ainsi d'augmenter la durée de protection de leur produit et d'accroître l'incertitude juridique des génériqueurs et donc retarder la commercialisation du médicament générique.

Dans les faits, la période de protection commerciale du médicament est souvent beaucoup plus courte, en effet les 20 ans du brevet couvrent la période des études réalisées chez l'animal et chez l'homme ainsi que la durée nécessaire pour obtenir l'AMM, soit environ une dizaine d'années. D'où la compensation de cette période par le CCP qui permet d'assurer une protection complémentaire de 5 ans, sans que la durée totale ne puisse toutefois excéder 15 ans à compter de la première AMM délivrée dans l'Union Européenne. La demande de CCP doit être obligatoirement déposée dans un délai de six mois à compter de la date d'octroi de la première autorisation de mise sur le marché.

Cycle de vie d'un médicament

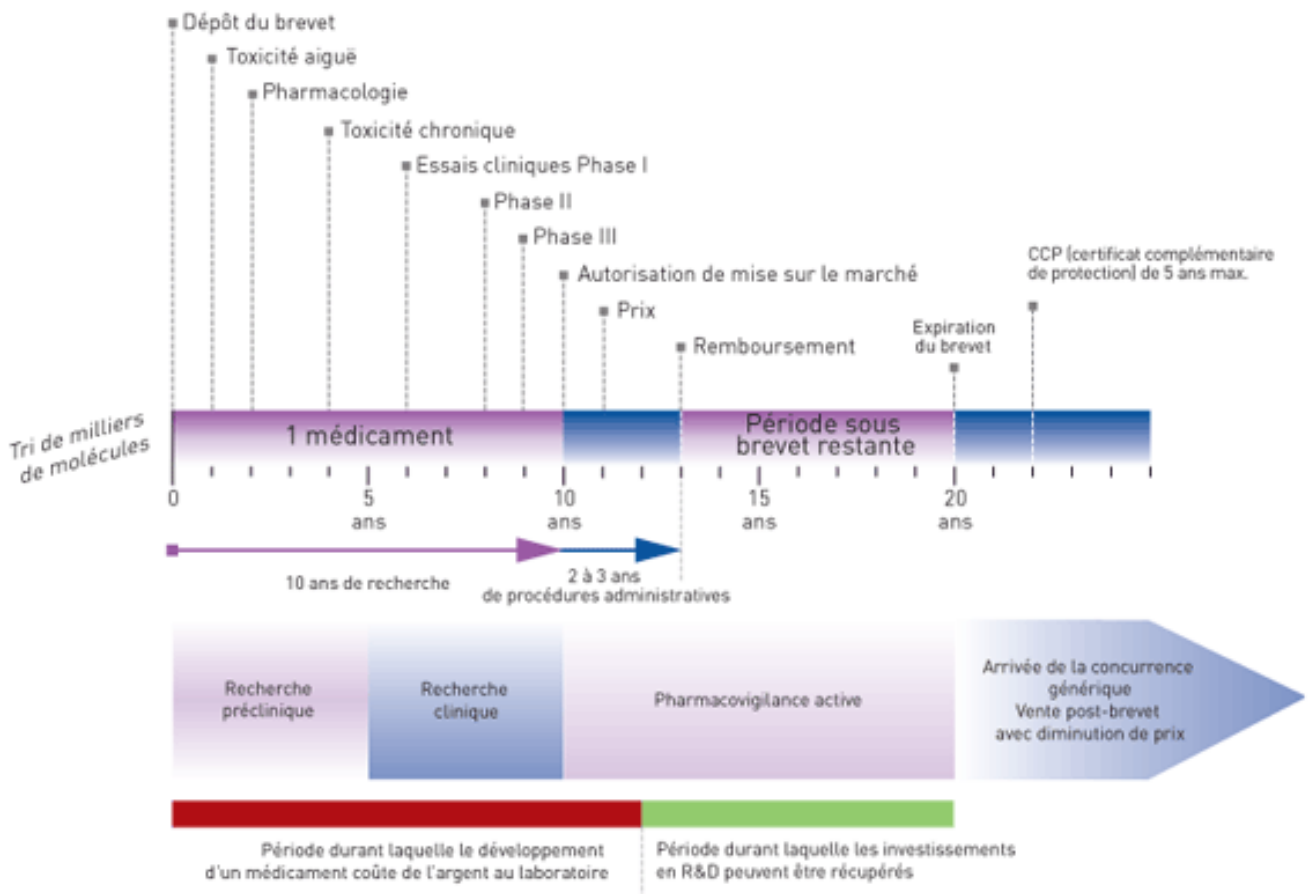


Figure 3 : Cycle de vie administratif du médicament (source : www.bonusage.be)

2- Obligations des fabricants

En France, les principaux laboratoires de génériques présents sur le marché ont créé l'association GEMME (GENérique MÊme Médicament) qui regroupe aujourd'hui quinze fabricants : Arrow, Biogaran, Cisters, Delpharm, EG labo, H2Pharma, Hospira, Medis, Ranbaxy, Sandoz, Substipharm, Teva Laboratoires, Venipharm, Zentiva et Zydus.

La figure 4 ci-dessous nous montre que le marché des génériques en France se partage entre plusieurs laboratoires cependant trois principaux se partagent presque 65% du marché. Il s'agit de : Mylan, Biogaran et Teva/Ratiopharm. Il est important de comprendre que certains de ces laboratoires appartiennent au laboratoire princeps. Ainsi Sandoz appartient au groupe Novartis, Winthrop maintenant devenu Zentiva appartient à Sanofi.

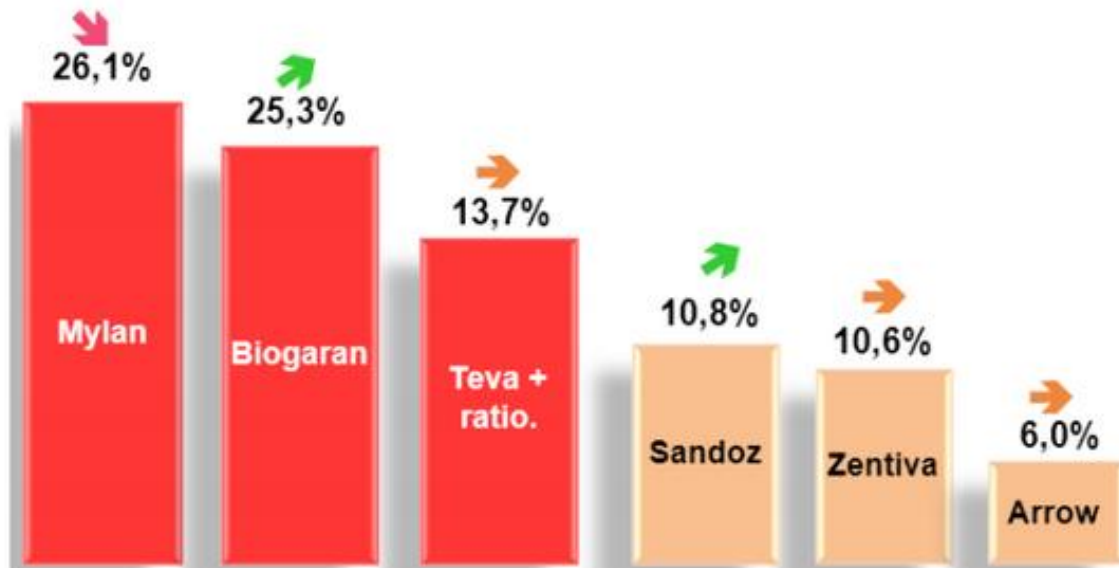


Figure 4 : Les parts de marché des génériqueurs sur le marché officinal Français (source Gers Janvier 2013).

a) Dossier d'AMM

Pour être commercialisé, tout médicament (générique ou princeps) fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché. L'AMM est délivrée soit par :

- la commission européenne via un avis de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)
- l'ANSM, autorité nationale

Les laboratoires pharmaceutiques doivent déposer auprès de ces autorités un dossier de demande d'AMM qui sera évalué suivant des critères scientifiques. En ce qui concerne le médicament générique, la demande d'AMM sera un dossier allégé puisque les données de

développement préclinique et clinique du médicament original sont connus et disponibles dans le domaine public. ¹¹

Différentes procédures d'AMM cohabitent, selon le type de médicament concerné et en fonction du territoire sur lequel le médicament va être commercialisé.

La procédure nationale s'applique uniquement aux demandes d'AMM pour des médicaments dont la commercialisation sera limitée au territoire national. La demande d'AMM est déposée dans l'Etat membre européen dans lequel le produit sera commercialisé et l'autorité compétente, en France l'ANSM, évalue la demande.

Les procédures communautaires (européennes) s'appliquent lorsque le médicament est destiné à être commercialisé dans plusieurs pays européens. Il existe trois procédures différentes : la procédure centralisée, de reconnaissance mutuelle et décentralisée.

Le contenu du dossier d'AMM aussi appelée Common Technical Document est défini au niveau européen par la directive 2001/83/C, il a été harmonisé au niveau international par l'ICH (International Conference of Harmonisation). Le contenu du dossier d'AMM est organisé en 5 parties appelées des modules (tableau 1). ¹²

Par ailleurs, le fabricant de générique bénéficie d'une procédure « abrégée ». Il n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques ni les résultats des essais cliniques, la molécule concernée ayant fait ses preuves d'efficacité, de sécurité et de fiabilité. Le demandeur d'une AMM pour un médicament générique doit se référer aux données contenues dans le dossier d'enregistrement du produit de référence, sous réserve de prouver que son médicament lui est essentiellement similaire notamment par des études de biodisponibilité.

Dossier de demande d'AMM	Médicaments de référence	Médicaments génériques
Module 1 : Renseignements administratifs	Oui	Oui
Module 2 : Résumé des modules 3,4 et 5	Résumé du dossier	Résumé du dossier
Module 3 : Qualité (procédé de fabrication)	Oui	Oui
Module 4 : Sécurité (études non cliniques)	Oui	Non requis
Module 5 : Efficacité (études cliniques chez l'homme)	Oui	Etude de bioéquivalence

Tableau 1 : Comparaison du contenu des dossiers d'AMM, princeps vs génériques

b) La fabrication et le suivi des médicaments génériques

Quel que soit le type de médicaments, les fabricants et les exploitants localisés sur le territoire national doivent être autorisés par l'ANSM en tant qu'établissement pharmaceutique. La réglementation leur impose de pratiquer les mêmes conditions de fabrication et de contrôles.¹³

De plus, les établissements pharmaceutiques ont l'obligation de suivre les Bonnes Pratiques de Fabrication concernant les médicaments à usage humain. Les médicaments seront adaptés à l'usage auquel ils sont destinés et seront conformes aux exigences de l'AMM excluant d'exposer le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisante.

Pour atteindre plus sûrement cet objectif de qualité, l'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique bien conçu et correctement mis en œuvre. Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et son efficacité doit faire l'objet d'une surveillance. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent aux étapes du cycle de vie, depuis la fabrication des médicaments expérimentaux, le transfert de technologie, la fabrication commerciale jusqu'à l'arrêt du produit.

Les médicaments génériques sont soumis aux mêmes règles de fabrication et de contrôle qualité que les médicaments de référence. Les fabricants doivent réglementairement pratiquer les mêmes types de contrôles définis par des référentiels opposables et dont l'application est régulièrement vérifiée. L'ANSM contrôle avec la même rigueur les médicaments génériques et les princeps. Elle s'assure que chacun des opérateurs assume ses responsabilités :

- avant la mise sur le marché des médicaments
- lors de leur fabrication
- en aval pour prendre en compte des éventuels effets indésirables

L'ANSM inspecte régulièrement, avec une périodicité maximale de 3 ans, tous les sites de production situés en France. Afin d'obtenir des données qualitatives des rapports d'inspection, l'ANSM a conduit une campagne (notamment sur les conditions de fabrication) des produits génériques en 2009. Cette campagne a porté sur 44 établissements (fabricants ou exploitants) dont une partie de la gamme était composée de médicaments génériques. Les résultats de cette campagne ne font pas apparaître de différence entre la qualité de fabrication des princeps et celle des génériques.¹⁴

Aucune obligation juridique ou technique n'exige une identité de la composition en composants dépourvus d'activité (les excipients) entre la spécialité générique et la spécialité de référence. La composition en excipients peut donc être différente, à condition que celle-ci n'affecte pas la bioéquivalence. Néanmoins, le choix qualitatif et quantitatif des excipients entrant dans la formule générique doit toujours être justifié au regard de ceux de la spécialité de référence.

Un médicament générique n'est donc pas toujours une copie conforme du médicament princeps, il peut présenter un aspect différent, tant par la taille, la couleur, le goût ou la forme.

Nous pouvons donc dire que les médicaments génériques sont soumis au même cahier des charges en matière de Bonnes Pratiques de Fabrication que les médicaments princeps. Il ne faut pas oublier que développer et mener à bien la mise sur le marché d'un médicament générique est un processus long, où l'on doit maîtriser les technologies de production, connaître les contraintes complexes liées aux brevets, respecter une procédure et un calendrier précis, notamment dans le cas d'échéances brevetaires et tenir compte de la spécificité du marché et de son cadre réglementaire et juridique. Le temps est un facteur essentiel. Il faut compter 3 à 5 ans en moyenne pour commercialiser un nouveau générique ; ce délai comprend le temps nécessaire au développement et au respect du processus réglementaire.

Une fois sur le marché, tous les médicaments bénéficient d'un suivi de pharmacovigilance. Rappelons que la pharmacovigilance c'est l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments ou produits mis sur le marché à titre onéreux ou gratuit, que ce risque soit potentiel ou avéré. Elle s'attache notamment à évaluer les facteurs évitables du risque médicamenteux.

Les obligations de pharmacovigilance s'imposent aux industriels ainsi qu'aux professionnels de santé aussi bien pour les médicaments génériques que pour les médicaments princeps.

3- Différents types de génériques

Face à la définition du médicament générique, on constate que l'industriel aura le choix dans la formulation du générique. Il peut être strictement identique au princeps ou s'en éloigner en modifiant, soit la forme galénique, soit la composition en excipients.¹⁵

	Strictement identique au princeps (auto-génériques)	Copie-Copie	Essentiellement similaire	Assimilable
Principe actif	Identique	Identique	Identique	Sous une autre forme chimique
Dosage	Identique	Identique	Identique	Identique
Forme galénique	Identique	Identique		Différente
Excipients	Identiques	Identiques	Différents	Différents
Autres	Fabrication sur la même chaîne de fabrication			

Tableau 2 : Les différents types de médicaments génériques existants

- L'auto-générique : c'est la copie conforme du médicament original, il est obtenu avec l'accord du détenteur de l'AMM de la spécialité de référence. Ce mécanisme est traditionnellement utilisé par un laboratoire titulaire d'une spécialité de référence en vue d'obtenir un « auto-générique » copie conforme de la spécialité de référence en vue d'exploiter lui-même ou de confier son exploitation à un autre laboratoire. Le CSP ne donne pas de définition à cette appellation mais définit les conditions dans lesquelles un médicament princeps peut être copié avec l'accord de son titulaire. On les appelle aussi « copie-copie ».
- Les médicaments essentiellement similaires : l'excipient change, ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original. Il ne faut pas oublier que si la substance active est rigoureusement la même, les excipients contenus pourraient toutefois modifier les effets, par exemple en modifiant la vitesse de passage du principe actif dans l'organisme. Pour cette raison, les laboratoires doivent produire une étude de bioéquivalence, prouvant que les nouveaux excipients ne modifient ni la quantité de substance active qui passe dans le sang, ni la vitesse à laquelle elle atteint l'organe cible.
- Les médicaments assimilables ; des modifications minimales peuvent affecter la forme galénique (comprimé au lieu de gélule par exemple), la forme chimique de la substance active (sel au lieu de base, par exemple) ; ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

III- Les pharmaciens et le générique

1- Obligations de substituer

Avant la publication de la LFSS de 1999, le pharmacien n'était autorisé à modifier une prescription que si l'accord exprès et préalable du médecin avait été requis, ou si le pharmacien était confronté à un « cas d'urgence » et lorsque « l'intérêt du patient » l'exigeait, d'après l'article R.5015-61 du CSP.

Le décret d'application du 11 juin 1999 définit le droit de substitution accordé aux pharmaciens et précise les modalités d'application. Ainsi, le pharmacien « [...] peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription [...] Lorsque le pharmacien délivre par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique, il doit inscrire le nom de la spécialité qu'il a délivrée. » d'après l'article L.5125-23 du CSP.

Le pharmacien est donc responsable de la délivrance du médicament prescrit. Il se doit de vérifier plusieurs paramètres avant de délivrer le médicament. Les fautes pouvant lui être imputées vont de celles relatives à la qualité du produit vendu, à la faute dans l'information du patient, en passant par le contrôle de la prescription. Sa responsabilité civile peut être engagée si le pharmacien n'a pas rempli son rôle de conseil ; il a un devoir d'information et se doit d'interroger le patient sur d'éventuelles allergies ou antécédents. La prise en compte des EEN est primordiale dans le choix du médicament générique en particulier pour certaines catégories de patients.

Le pharmacien a donc la possibilité de substituer sauf dans le cas où le prescripteur l'exclut, comme décrit dans l'article R 5143-11 du Code de la Santé Publique : « La mention expresse par laquelle le prescripteur exclut la possibilité de la substitution prévue au deuxième alinéa de l'article L. 512-3 est la suivante : "Non substituable". Cette mention est portée de manière manuscrite sur l'ordonnance avant la dénomination de la spécialité prescrite. »

Cependant, en avril 2012, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) publie les chiffres du taux de substitution du mois de mars 2012. Celui-ci est de 72% contre 82% en 2008.¹⁶ Suite à cette diminution, le GEMME a effectué une étude auprès d'un panel

représentatif de médecins généralistes. Celle-ci indiquait que les médecins généralistes utilisaient la mention « non substituable » dans 22% de leurs prescriptions.

En réponse à ces chiffres, l'Assurance Maladie publie le 6 juin 2012 de nouveaux éléments sur la mention « non substituable ». En effet, selon cette étude le taux de mention « non substituable » serait de 4,2% des ordonnances analysées.

Cette différence s'explique tout d'abord par une différence de méthodologies. En effet, le GEMME a calculé ce taux de « non substituable » en contactant 200 médecins généralistes quand l'Assurance Maladie a étudié 12000 ordonnances venant de plus d'une centaine de Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM).

Ces deux études prouvent qu'il existe des variations importantes du taux de non substituable selon la région étudiée, le médecin prescripteur et les molécules prescrites.

Le pharmacien ne peut substituer un médicament par un autre uniquement lorsque celui-ci appartient au même groupe générique inscrit dans le répertoire des génériques.

La substitution d'un princeps par son générique a pour but de faire des économies de santé publique. De ce fait, la substitution ne doit pas entraîner de dépenses supplémentaires pour l'Assurance maladie : « Lorsque le pharmacien d'officine délivre une spécialité sur présentation d'une prescription libellée en dénomination commune la délivrance de cette spécialité ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie supérieure à la dépense qu'aurait entraînée la délivrance de la spécialité générique la plus chère du même groupe. » comme mentionné à l'article L.162-16 du Code de la Sécurité Sociale. Par ailleurs, le droit de substitution est strictement encadré par un certain nombre d'obligations à la charge du pharmacien. Il doit indiquer sur l'ordonnance, le nom du médicament ou du produit délivré, la forme pharmaceutique du médicament si celle-ci diffère de celle du médicament prescrit. Il doit également indiquer le nombre d'unités de prise correspondant à la posologie du traitement prescrit, si celui-ci diffère.¹⁷

Par conséquent, face aux pressions économiques engendrées par l'essor des génériques, de nombreux princeps ont vu leurs prix diminuer et atteindre celui du générique. De ce fait, lorsque le prix du princeps et du générique est le même et que le médecin a prescrit en nom de spécialité, le patient peut se voir délivrer la spécialité.

Ainsi, le pharmacien peut substituer une spécialité princeps par une spécialité générique du même groupe générique inscrit dans le répertoire des génériques. Il peut également substituer

une spécialité générique par une autre spécialité générique inscrite dans le répertoire des génériques.

Le pharmacien devra être particulièrement vigilant en ce qui concerne les EEN. Pour l'aider, l'ANSM a publié des « Recommandations pour l'utilisation du répertoire des groupes génériques » consultables dans le préambule du répertoire des groupes génériques. Celles-ci précisent la conduite à tenir lors de la substitution.

Lorsque le princeps n'est composé d'aucun EEN, il est préférable de le substituer par un générique sans EEN. Si le princeps possède un ou plusieurs EEN, alors le générique devra avoir soit aucun EEN soit le ou les mêmes EEN que le princeps. Il est possible de substituer un princeps par un générique avec des EEN différents si, après interrogatoire du patient il s'avère qu'il ne présente pas d'allergie, d'intolérance ou de contre-indication à cet EEN.

En accordant aux pharmaciens le droit de substituer, les pouvoirs publics ont fait de ces acteurs les principaux promoteurs et les principaux bénéficiaires du développement des médicaments génériques. En effet, en échange de cette mission, les pharmaciens ont bénéficié d'un fort intéressement financier. Comme l'analysait le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) sur les pharmacies d'officine, la réforme du mode de rémunération officinal de 1999 a introduit la règle d'une marge pour les médicaments génériques alignée sur celle des princeps « afin de favoriser la substitution ». ¹⁸

2- Tiers payant et générique

Récemment, le dispositif « Tiers payant contre génériques » a été créé dans l'article 56 de la loi de financement de la Sécurité Sociale de 2007. Au départ il ne s'appliquait que dans les départements où le taux de substitution à 70% n'était pas atteint. Il est généralisé le 6 juin 2012 par la commission paritaire nationale.

Il s'agit de la loi L 162-16-7 du Code de la Sécurité Sociale : « *La dispense d'avance de frais totale ou partielle [...] consentie aux assurés ainsi qu'aux bénéficiaires de la couverture maladie universelle complémentaire [...] est subordonnée à l'acceptation par ces derniers de la délivrance d'un médicament générique* ».

Ce dispositif a pour but de favoriser le développement du générique et la substitution par le pharmacien. Ainsi, le tiers payant s'applique :

- aux personnes acceptant la substitution,
- lorsque la mention « non substituable » est écrite manuellement, en toutes lettres et placée en face de chacune des lignes de prescription auxquelles elle s'applique.

En revanche le dispositif ne s'applique pas :

- pour les groupes génériques soumis au Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR),
- lorsque le prix du générique est supérieur ou égal au prix du princeps.

Ainsi avec le dispositif « Tiers payant contre génériques », le pharmacien est dans l'obligation d'exercer le droit de substitution pour les médicaments inscrits au répertoire des génériques.

En cas de refus de la substitution par l'assuré, le patient devra dans ce cas régler au pharmacien le montant du(des) médicament(s) de marque concerné(s). Et nous devons établir une feuille de soin papier pour les médicaments ayant fait l'objet d'un refus de substitution. Le patient l'enverra, accompagnée du double de l'ordonnance, à sa caisse d'Assurance maladie pour se faire rembourser. Nous parlons donc d'avance de frais par le patient.

Cependant, la loi prévoit une exception à ce dispositif : « Cette disposition ne s'applique pas non plus dans les cas pour lesquels la substitution peut poser des problèmes particuliers au patient ».

Le pharmacien est incité à délivrer des médicaments génériques. Depuis la signature de la convention pharmaceutique, les pharmaciens sont rémunérés en fonction du taux de substitution dans leur officine. L'Assurance Maladie a établi une liste des principales molécules à substituer. Pour chacune d'entre elles, il a été fixé un seuil bas et un seuil intermédiaire des taux de substitution à atteindre.

En fonction de leurs taux de substitution et de leur progression, les pharmaciens seront rémunérés proportionnellement. En revanche, si le pharmacien n'atteint pas un taux de substitution de plus de 60% il pourra subir des sanctions comme des rejets de lots de facturation ou un déconventionnement.

3- Le Tarif Forfaitaire de Responsabilité

Malgré les progrès enregistrés dans la diffusion des médicaments génériques, certains d'entre eux disposent d'un taux de pénétration jugé trop faible. La loi de financement de la Sécurité sociale pour 2003 a posé le principe du tarif forfaitaire de responsabilité. Il permet au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) de fixer un tarif unique qui sert de base de remboursement à l'ensemble des médicaments appartenant à un même groupe générique (princeps et génériques).

Cette disposition permet d'associer un remboursement unique à des médicaments qui sont strictement identiques, quels que soient leurs prix. Cette mesure a été présentée comme une mesure de responsabilisation des patients qui, s'ils choisissaient d'utiliser un médicament princeps alors que des génériques moins chers étaient disponibles, devaient en assumer les conséquences financières.

Concrètement, lorsqu'un médecin prescrit un médicament qui coûte 10 euros à un assuré, si celui-ci refuse que le pharmacien lui délivre le générique au prix "TFR" de 8 euros, il devra payer 2 euros de plus. A l'inverse, si l'assuré accepte le générique, il sera remboursé sur le prix qu'il a effectivement payé.

Au moment de sa création, le principe du TFR a été appliqué aux groupes génériques pour lesquels la pénétration du générique était comprise entre 10 % et 45 %. Devaient être systématiquement exclus de cette mesure les médicaments à SMR insuffisant et les médicaments trop récemment inscrits et pour lesquels les répartitions de part de marché n'avaient pas encore eu le temps de se stabiliser. Les premiers TFR ont été appliqués en septembre 2003.

Cette nouvelle mise en place pénalise les laboratoires, les grossistes et les pharmaciens d'officine car leur marge de rémunération est désormais calculée sur ce TFR. En effet, avant cela la marge du pharmacien (qu'il délivre le princeps ou le générique à son patient) était calculée sur le prix du princeps. Il s'agit donc d'une sorte de sanction car le CEPS applique ce TFR quand il estime qu'il n'y a pas eu assez de substitution pour un groupe de génériques. On rappelle que le pharmacien a des objectifs de substitution fixés chaque année avec l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) depuis 2006 ; cet objectif étant revu à

la hausse de manière annuelle et soumis à prime de rémunération pour le pharmacien si il est atteint. On peut citer le Clamoxyl comme exemple de groupe soumis à TFR.

4- Obligations d'approvisionnement en génériques

a) L'approvisionnement

On ne peut pas parler d'obligation formelle mais de forte recommandation. En 2012, les pharmaciens ont reçu des courriers de l'assurance maladie récapitulant l'intérêt de garantir un approvisionnement identique en génériques dans le traitement des maladies chroniques. En effet, la nouvelle convention nationale des pharmaciens signée le 4 avril 2012 entre l'UNCAM et les trois syndicats représentatifs des pharmaciens présente une véritable évolution du métier de pharmacien qui se traduit par la création de modes de rémunération diversifiés avec en première ligne l'accompagnement des malades chroniques et l'engagement de stabiliser la délivrance de génériques pour les patients de plus de 75 ans.

[...] le pharmacien s'engage à garantir au patient de plus de 75 ans, pour un médicament générique donné, la délivrance dans son officine de la même marque selon les modalités définies par l'article 31.2.1. Les parties signataires s'accordent pour orienter l'action du pharmacien, dans un premier temps, sur les médicaments prescrits dans le cadre des traitements chroniques en cardiologie et en diabétologie. [...] d'après l'article 28.3 de la Convention Nationale.

On parle ainsi de délivrer aux patients chroniques de plus de 75 ans le même générique, c'est-à-dire provenant du même laboratoire afin d'éviter tout risque de confusion. L'assurance maladie vérifie tout cela à l'aide d'un logiciel très sophistiqué et rémunère par la suite le pharmacien si l'objectif est rempli. Ceci n'étant applicable que pour les traitements médicamenteux chroniques. A l'heure actuelle, aucun résultat de ce dispositif n'a été dévoilé. On pourrait espérer que cette recommandation s'étende à toutes les pathologies chroniques ainsi qu'à tous les patients peu importe leur âge.

Le pharmacien est donc tenu de garder le même laboratoire génériqueur pour les molécules utilisées dans les maladies chroniques. Une liste des molécules incluses dans la stabilité de la délivrance des médicaments génériques pour les plus de 75 ans est publiée dans la convention

nationale. En novembre 2013, cette liste a été actualisée et est consultable dans l'avenant numéro 2 (Annexe 4). Cependant on ne demande pas aux pharmaciens de gérer cela si le patient vient d'une autre pharmacie.

Par exemple, si un patient a pour habitude qu'on lui délivre de l'atorvastatine du laboratoire Teva dans sa pharmacie X habituelle, et que pour maintes raisons il se retrouve dans une pharmacie Y pour le renouvellement de son traitement médicamenteux. Le pharmacien Y n'est pas dans l'obligation de lui délivrer l'atorvastatine Teva, que l'on peut voir grâce au dossier pharmaceutique du patient, sauf si c'est aussi son fournisseur de générique habituel. En revanche s'il retourne à sa pharmacie X il est recommandé au pharmacien de lui délivrer la même chose que d'habitude pour éviter toute confusion de la part du patient. Il faut donc que le patient soit conscient que chaque pharmacie à son propre fournisseur.

b) Le stock

Le stock est un outil indispensable, c'est l'ensemble des marchandises disponibles à un instant donné pour satisfaire la demande des clients. L'idéal serait que tout ce que la clientèle recherche lui soit fourni assurant ainsi une qualité optimale de service. Mais pour le pharmacien cela est impossible en raison du nombre de références existantes.

Avec l'obligation de substitution, le stock en génériques devient primordial mais on ne peut pas avoir tous les produits dans l'officine. Il faut entretenir le stock afin de ne pas être en rupture, pour cela il faut se baser sur la rotation des stocks de la pharmacie. Le stock doit rester à un niveau suffisant pour maintenir le rythme de l'activité de l'officine et la qualité des services.

De plus, ce stock dépend des différents fournisseurs qui approvisionnent l'officine en médicament générique. Si le pharmacien passe ses commandes de génériques auprès des grossistes répartiteurs il peut se permettre de ne pas avoir beaucoup de stock car les grossistes livrent tous les jours à la pharmacie. En revanche si la pharmacie est approvisionnée en direct par les laboratoires, il faudra avoir au moins une semaine voir quinze jours de stock afin d'attendre la nouvelle livraison du laboratoire.

c) Le développement des génériques

D'après l'article 29, la Convention Nationale valorise l'engagement de la profession pharmaceutique dans la délivrance des médicaments génériques en l'intégrant à la rémunération sur objectifs.

[...] valoriser l'engagement des pharmaciens d'officine dans la délivrance de médicaments génériques. A cette fin, elles décident de mettre en place le dispositif décrit à l'article 31.3, ayant pour objectif, d'une part, d'inciter le pharmacien à progresser dans la délivrance de médicaments génériques et, d'autre part, pour ceux ayant déjà atteint un niveau élevé de reconnaître leur engagement dans la substitution. De son côté, l'assurance maladie s'engage, conformément aux termes de l'accord national visé à l'article L. 162-16-7 du code de la sécurité sociale, à promouvoir la prescription et la délivrance de médicaments génériques. [...].

Concernant le médicament générique, le pharmacien sera rémunéré en fonction de son taux de substitution atteint durant une année, et selon les molécules, comparé à des taux de substitution fixés à 85%.

La nouvelle convention marque une véritable évolution du métier de pharmacien avec l'ambition de revaloriser son rôle en santé publique et de faire progresser la santé. Cette reconnaissance du rôle du pharmacien se traduit par la création de modes de rémunération diversifiés portant notamment sur des engagements individualisés de qualité, d'efficience et de modernisation.

Partie 2 : L'observance

Un quart de la population française (soit 15 millions de personnes) souffre de maladie chronique. L'irruption de la maladie dans la vie d'une personne est souvent vécue comme une rupture à l'origine de difficultés d'ordre médical, psychique et social. A partir de ce moment, la prise en charge d'une maladie chronique nécessite pour le patient de « faire avec » des professionnels de santé, des organisations compliquées, des techniques médicales, des soins, des suivis spécifiques et des traitements souvent complexes. Dans ce contexte, être observant aux recommandations thérapeutiques semble tenir du défi.

I- Généralités

1- Définition de l'observance

L'observance est définie par l'action de pratiquer facilement une règle. Ce terme correspond à l'acte d'obéir à une habitude, de se conformer à un modèle, une coutume. Si l'on regarde la définition dans le Petit Larousse Illustré de 2001, on trouve quatre sens du mot « observance » : deux sont reliés au domaine de la religion. Par exemple la « stricte observance » est *une branche d'un ordre religieux qui, après des réformes, suit de nouveau la règle primitive* ; les deux autres se rapportent plus au domaine de la santé.¹⁹

2- Définition de l'observance médicamenteuse

L'observance thérapeutique est définie selon l'OMS comme « *le degré de concordance entre le comportement de la personne malade et les recommandations de son médecin* ». C'est le fait de prendre son médicament en respectant les modalités d'administration, en respectant la prescription médicamenteuse au long terme. C'est le suivi exact des modalités de prise médicamenteuse en terme de dosage, de forme, de voie d'administration, de la quantité par prise et par jour, du respect de l'intervalle entre les prises et des conditions spécifiques avec les

aliments, jeûne, boissons ou substances pouvant modifier la cinétique du traitement. Si on veut être puriste un patient doit suivre tout ça pour « être observant », c'est une définition très scientifique.

Au quotidien on peut rajouter d'autres mots pour comprendre toute la complexité de l'utilisation du mot « observance » :

- L'adhérence ou adhésion thérapeutique se définit comme le degré d'acceptation du traitement par le patient. Pour qu'un patient se soigne, il faut qu'il adhère au traitement, qu'il se l'approprie et l'accepte. En se plaçant sous cet angle, le caractère dynamique de l'observance prend tout son sens.
- La compliance personnelle définit par A.Deccache comme le rapport entre « ce que le patient fait » et « ce que le patient a décidé, en se basant sur ce que le médecin a dit de faire ... ». On parle d'état du patient à se plier à la contrainte.

L'adhésion peut être séparée en plusieurs composantes telles que l'acceptation, la persistance et l'observance. Lorsque la personne qui a reçu une ordonnance se rend à la pharmacie pour la faire exécuter une première fois, elle accepte son traitement, mais il faut encore qu'elle le prenne en rentrant chez elle. Si elle poursuit son traitement pendant toute la durée prévue, elle persiste à prendre son traitement. Enfin, si elle suit exactement les modalités de prise, elle est observante.

Il est aujourd'hui bien reconnu que prendre les médicaments comme ils sont prescrits et suivre les conseils thérapeutiques à la lettre sont indispensables au patient pour combattre sa maladie chronique.²⁰

Une observance satisfaisante se définit généralement autour du fait qu'un patient est considéré comme « observant » s'il prend au moins 80% de son traitement par an, mais cela dépend de la pathologie car pour les patients atteints du VIH on considère plutôt une observance de 95%. Les estimations ne prennent en compte ni les horaires de prise ni les restrictions alimentaires incluses dans de nombreux traitements. Dans le domaine des maladies chroniques, le problème de la faible observance est bien étudié depuis plus de 20 ans. Comme le remarque J.Dunbar, même si les taux de non-observance ont peu changé depuis cette période, on estime que plus de

80% des patients en maladie chronique ne suivent pas leur traitement suffisamment pour atteindre un bénéfice thérapeutique.

Alors que jusque dans les années 80, on pensait que la bonne observance était imputable uniquement au patient, on sait aujourd'hui qu'elle est aussi liée au comportement du praticien pendant la consultation et en général au comportement de tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge d'un patient.

Il ne suffit pas qu'il annonce un danger et le fasse suivre d'une forte injonction médicale pour conduire un sujet à adhérer aux mesures thérapeutiques recommandées. Il est nécessaire notamment d'enclencher un dialogue particulier avec lui pendant la consultation.

3- La mauvaise observance

Les problèmes d'observance s'échelonnent entre la non-observance totale et la « bonne » observance, en passant par différents niveaux d'observance partielle. La mauvaise observance pose un problème majeur de santé publique.²¹ Selon un rapport de l'IGAS, elle concernerait 30 à 50% des patients de manière régulière, voire 90% des personnes atteintes d'affections chroniques à un moment donné de leur maladie (tableau 1). En effet, la non-adhésion thérapeutique est largement répandue et touche de nombreux patients chroniques quelque soit leur identité socio-culturelle, leur pathologie qu'elle soit symptomatique ou asymptomatique tels que par exemple, l'hypertension, les dyslipidémies, le diabète, l'insuffisance cardiaque, la dépression, l'infection VIH ou leur traitement.

Par exemple, moins de 50% des patients hypertendus adhèrent correctement à leur traitement deux ans après le diagnostic d'hypertension. Chez les patients hypertendus dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée, une adhésion thérapeutique insuffisante est en cause près de deux fois sur trois.²²

Ainsi la non-adhésion est un problème de santé publique majeur où les enjeux sont également financiers. Par exemple, 40% des dépenses hospitalières en psychiatrie pourraient être imputées aux rechutes par défaut d'observance.

Type de pathologie	Taux d'observance médicamenteuse (%)
Transplantation cardiaque	78-80% à 1 an
Transplantation rénale	48% à 1 an concernant les Immunosuppresseurs (diminution à 9 mois)
Maladies cardiovasculaires	54% à 1 an (concernant 4 médicaments : aspirine, bêta-bloquant, IEC et statine)
Diabète	31-81% (études rétrospectives) / 53-98% (étude prospectives) 28% des patients utilisent moins d'insuline que les doses prescrites
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Maladie de Crohn, Rectocolite Hémorragique)	60-70%
Troubles Psychiatriques	50% à 1 an, 25% à 2 ans à 18 mois, 74% des patients inclus ont cessé leur médicament antipsychotique
Asthme	Adulte : 30-40%, 11% utilisent de façon adéquat les inhalateurs Peut atteindre 2% chez les enfants et 5% chez les adultes à 1 an
Maladies rhumatologiques	55-71% 1/3 des patients « adaptent » leurs prises de médicaments (dont 61% de modification intentionnelles) 48-88% (traitement hormonal substitutif, prévention de l'ostéoporose) 50% des patients continuent à prendre leur traitement hormonal substitutif sur plus de 1 an
Epilepsie	72%, 15% des patients disent avoir manqué 1 prise moins d'1x/mois, 9% pas plus d'1x/mois et 4% disent n'avoir pas pris comme prescrit leurs médicaments au moins 1x/semaine
Hypertension	40-72% 50% des patients prenant un antihypertenseur auront arrêté de le prendre dans un délai de 1 an
VIH	54,8-87,5%
Cancers	Taux variables selon le type de cancer (Chimiothérapie orales) : Hémopathies malignes : 17% Cancer du sein : 53-98%
Insuffisance rénale chronique	80% (Hémodialyse) 65% (Dialyse péritonéale) 30-60% (chez les enfants et adolescents en insuffisance rénale terminale)

Tableau 3 : Exemples de taux d'observance médicamenteuse selon le type de pathologie d'après la thèse de M.Baudrant Boga ²³

La mauvaise observance entraîne des effets néfastes pour le patient :

- Diminution de l'efficacité du traitement
- Apparition de risques de complications

Dans de nombreuses maladies infectieuses, elle augmente le risque de contagion de l'entourage. Elle expose également la collectivité à l'augmentation de la résistance aux antibiotiques.

Une non-observance peut signifier un déni ou un refus de la maladie, la crainte d'effets indésirables du traitement, la conviction d'être incurable. La mauvaise observance peut révéler la présence d'un état dépressif, le désir de ne pas guérir, un problème relationnel avec un professionnel de santé, l'entourage, ou des contraintes thérapeutiques mal vécues.

La non-observance peut aller de l'oubli occasionnel à l'arrêt momentané voire définitif d'un ou plusieurs produits prescrits. Elle peut se manifester par une réduction de fréquence des prises ou du nombre de médicaments, une mauvaise répartition des doses dans le temps mais aussi par une non-observation des directives d'administration (à distance ou pendant les repas, avec des aliments riches en graisses, etc...).

De nombreux patients « adaptent » ainsi leur traitement en fonction de leur mode de vie et de leur activité professionnelle, mais aussi des effets indésirables des médicaments. Les patients éprouvent généralement une certaine difficulté à maintenir le même comportement d'observance à long terme.

En effet, au cours de leur traitement, la plupart d'entre eux ne s'installe de manière définitive ni dans l'observance ni dans la non-observance. Des événements et des moments critiques marquent leur histoire. Certains de ces événements sont plus inducteurs de fidélité aux prescriptions, d'autres au contraire poussent à la transgression : une personne peut à la fois être observante de façon globale et un événement, une émotion, une difficulté transitoire peut entraîner une non-observance épisodique.

4- Facteurs de bonne observance

Cependant il a été démontré que plus le patient a conscience de ses troubles, meilleure est son observance. Cela ne suffit pas, mais c'est indispensable pour l'enclencher. Une corrélation positive a été également trouvée entre les capacités du patient à interroger le professionnel de santé et son degré d'observance. Aujourd'hui certains patients ne posent toujours aucune question à leur soignant pendant la consultation, y compris lorsqu'ils ne comprennent pas un terme technique.

Le niveau d'observance médicamenteuse est généralement exprimé en pourcentage de doses prises par rapport au nombre de doses prescrites sur une période donnée :

$$\text{Observance (\%)} = \frac{\text{nombre de doses prises}}{\text{nombre de doses prescrites}} \times 100$$

Toutefois, cette définition n'englobe pas la manière de prendre correctement le médicament par exemple la prise à jeun peut ne pas être respectée.

Une bonne observance dépend donc de plusieurs facteurs : cognitifs, émotionnels, comportementaux, sociaux et relationnels. Cela signifie que le patient va plus ou moins bien suivre son traitement, en fonction notamment des informations qu'il possède sur sa maladie, de la manière dont il se sent, de la manière dont il a intégré les prises de traitement dans sa vie quotidienne, du degré de soutien social dont il bénéficie et de la qualité de la relation qu'il entretient avec les soignants.

Une meilleure observance s'installe en général progressivement. Le changement de comportement débute à différents stades qui dépendent de la position initiale du sujet à propos de sa maladie ; par exemple : se sent-il concerné par sa maladie, est-il prêt à un changement de mode de vie ? Le rôle du soignant sera différent à chacun de ces stades. Il cherchera d'abord à motiver un sujet indifférent à son problème, puis l'aidera à préparer le changement par l'évaluation de ses connaissances, de ses émotions, en anticipant les obstacles prévisibles au changement de comportement.

Si l'on se place du côté des patients, ils parlent difficilement spontanément des problèmes qu'ils rencontrent quotidiennement face à leur prise médicamenteuse. Ils se souviennent rarement des

oublis occasionnels et des prises partielles qui sont très difficilement détectables. En discutant avec les patients on remarque que l'adhésion thérapeutique n'est pas une caractéristique stable mais c'est une variable dynamique qui dépend de nombreux facteurs et n'est par conséquent jamais acquise définitivement. Elle peut être définie comme un perpétuel compromis entre le patient, son traitement et l'équipe soignante.

5- Communication avec le patient

Depuis quelques années, des programmes d'observance alliés à des programmes d'éducation thérapeutique mettent en œuvre des prestations visant à accroître les capacités des patients à se prendre en charge. Elles sont nécessaires tant les mauvaises observances sont nombreuses.

Ces programmes interviennent en complément, en lien ou en parallèle avec l'action du médecin traitant. Effectivement depuis 2007 selon la Haute Autorité de Santé (HAS), l'éducation thérapeutique du patient (ETP) concerne l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients ayant une maladie chronique, dont les pharmaciens.

Les pharmaciens disposent de nombreux atouts pour intervenir dans l'éducation pour la santé et l'éducation thérapeutique du patient :

- Leur proximité géographique (23 000 pharmacies sur l'ensemble du territoire)
- Leur accessibilité et leur disponibilité sur de longues plages horaires
- Leurs contacts fréquents avec le public : 4 millions de personnes franchissent chaque jour les portes des officines
- Leur connaissance globale du patient (contexte familial, historique médicamenteux...)
- Une relation de confiance instaurée avec le patient
- Leur crédibilité auprès du public en tant que professionnel de santé
- Leur formation à la fois scientifique et professionnelle.

Pour mettre en œuvre l'éducation thérapeutique du patient, il est important de se former en vue d'acquérir notamment les compétences relationnelles, pédagogiques et méthodologiques nécessaires. L'acquisition des compétences nécessaires pour dispenser l'éducation

thérapeutique du patient requiert une formation d'une durée minimale de quarante heures d'enseignements théoriques et pratiques d'après l'Arrêté du 2 août 2010 modifié par l'arrêté du 31 mai 2013 relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient.

Cependant les pharmaciens essayent de consacrer un maximum de temps au patient mais il existe un manque de confidentialité inhérent à la situation. Si un programme d'ETP ne peut être mis en place « au comptoir », cela ne doit pas empêcher le pharmacien d'adopter ce qu'on peut appeler une « posture éducative ».

Une information du patient sur sa maladie peut permettre de mettre en place une bonne observance. L'information doit se faire en termes simples et compréhensibles. Elle porte sur la pathologie et ses risques évolutifs, sur les objectifs thérapeutiques, notamment les bénéfices attendus, mais aussi les risques et effets secondaires du traitement. Elle doit se faire si possible auprès de la famille et de l'entourage afin de favoriser leur implication dans le projet thérapeutique.²⁴

Toutefois, le professionnel ne peut pas se contenter de délivrer une information médicale, une prescription et des recommandations. Il doit explorer la perception du patient sur celles-ci et évaluer ce qu'il a retenu de l'information qu'il a reçu. En effet, un patient ne peut pas retenir toutes les informations délivrées par le pharmacien. De plus le patient lui-même ou son entourage ont pu se procurer par ailleurs des informations, notamment sur Internet.

II- Techniques d'évaluation de l'observance

L'évaluation de l'observance suscite des interrogations puisqu'il n'existe pas d'instruments de mesure actuellement considérés comme un « gold standard ». Plusieurs méthodes sont rapportées dans la littérature,²⁵ elles peuvent être utilisées seules ou combinées, et présentent chacune des avantages et des inconvénients bien distincts.

On distingue les méthodes de mesure directe, visant à identifier la présence du médicament dans l'organisme et les méthodes indirectes cherchant à s'assurer des prises médicamenteuses.²⁶

1- Méthodes de mesure directe

a) Mesure des taux sériques et urinaires

Cette méthode permet de confirmer la présence du produit dans l'organisme en mesurant directement les traces. Elle ne détecte pas les modalités et les fluctuations de prise.

C'est un recours très ponctuel et parfois infidèle : le résultat n'est pas interprétable si l'heure de la dernière prise est imprécise, et nombre de non-observant suivent la prescription les jours qui précèdent la consultation. On peut retrouver un effet « inducteur de prise » comme la prise du traitement la veille si le patient connaît le but du dosage. La présence du médicament ne signifie donc pas forcément observance et inversement.

De plus, c'est une méthode coûteuse et invasive. Elle nécessite du temps pour la réalisation du prélèvement et l'attente du résultat.

Son utilisation n'est concevable que si l'on dispose de techniques de dosages sensibles et que si les variations individuelles des taux plasmatiques pour une dose donnée ne sont pas trop importantes. Or, il existe une grande variabilité inter-sujet en rapport avec la pharmacocinétique mais aussi des variations intra individuelles.

b) Utilisation de marqueurs biologiques

Aux dosages plasmatiques et urinaires, on peut substituer la mise en évidence dans le sang et les urines d'un marqueur biologique ou artificiel, intégré au médicament et encore appelée traceur. Ce marqueur doit être indiscernable pour le sujet, non toxique, dépourvu d'activité pharmacologique, stable dans les liquides biologiques, ne doit pas interagir avec le principe actif, ni modifier la biodisponibilité du médicament. Sa méthode de dosage doit être simple, sensible et spécifique.

Il peut s'agir de l'adjonction de Riboflavine qui colore l'urine en jaune. Cette méthode sophistiquée est plus souvent utilisée lors d'essais cliniques.

c) Observation de l'effet thérapeutique

Cette méthode consiste à mesurer l'effet biologique du médicament dans le sang ou les urines (mesures de la glycémie, de l'uricémie...) ou l'effet clinique (la pression artérielle, le poids...). Elle porte directement sur les effets recherchés par le traitement. Elle est utile pour la détermination de la non-observance mais les variations interindividuelles de la réponse biologique ou clinique sont à prendre en compte.

La prise de médicaments peut être justifiée par l'apparition d'effets secondaires tels que l'œdème des membres inférieurs sous inhibiteurs calciques, bradycardie sous bêtabloquants ..

d) Observation directe de la prise de médicaments par un tiers

L'observation directe consiste à surveiller la prise effective des médicaments selon la posologie et les modalités de prise. C'est une méthode sensible et spécifique. Elle peut être considérée comme un outil efficace pour améliorer l'observance.

2- Méthodes de mesure indirecte

Les méthodes « indirectes » tirées du résultat thérapeutique, du renouvellement de l'ordonnance, du décompte des unités restantes, d'entretiens en face-à-face ainsi que l'utilisation d'un dispositif de contrôle d'ouverture : pilulier électronique MEMS, ou aérosol-doseur, qui permet d'enregistrer sur des semaines, la date, l'heure et le nombre d'ouvertures, sans garantir toutefois l'ingestion du comprimé.

a) Décompte des comprimés

Cette méthode peu coûteuse consiste à compter les unités médicamenteuses restantes ou les boîtes vides. C'est le reflet d'une consommation globale.²⁷

D'après le N.H.L.B.I (National Heart, Lung and Blood Institute), cette méthode ne serait pas fiable chez les malades à qui l'on demande d'amener leurs boîtes de médicaments à la consultation suivante. Les malades éliminent souvent les médicaments restants dans l'emballage avant la consultation ou oublient de rapporter leurs boîtes.

Elle ne serait que relativement fiable si réalisée au domicile, les comprimés manquants n'ont pas forcément été consommés ou utilisés correctement.

D'autre part, cette méthode d'évaluation présente le risque d'altérer la relation thérapeutique car elle peut être vécue comme un contrôle. Il est donc préférable de la mettre en place seulement si la relation de soins entre le patient et le soignant est bonne. Ce qui n'exclut pas que cette méthode, peu sensible, surestime l'observance surtout quand le médicament prescrit peut être utilisé par plusieurs membres de la famille.

b) Le contrôle des renouvellements d'ordonnance

A partir des registres de renouvellements d'ordonnance et des bases de données de remboursements, un ratio simple et précis peut être calculé : le MPR (Médication Possession Ratio) ou CMA (Continuous Multiple-interval Availability). Il est égal au nombre de jours délivrés et éventuellement remboursés par le pharmacien pendant une période donnée divisé par le nombre total de jours dans cette période (le plus souvent 365 jours). La non-observance est souvent décrite dès que le pourcentage de jours où le patient a manqué de médicaments est supérieur à 20%.

Cette méthode ne garantit pas que les comprimés achetés ou remboursés aient été consommés et ne reflète pas les variations de prises journalières. De plus, rien ne nous prouve que le patient achète ses médicaments quand il a une prescription.

c) Comptage électronique des ouvertures d'un pilulier

On utilise des systèmes électroniques qui se présentent sous la forme de blister (Unit Dose Monitor), de flacon type MEMS, (Medication Event Monitoring System), intégrant une puce électronique dans le couvercle du flacon) ou de pilulier (Pill Box Monitor). Ce système permet

d'apprécier le rythme quotidien de prise mais ne peut permettre d'affirmer la prise effective par le patient. Il reste difficile à intégrer dans le mode de vie du patient et est très coûteux. Il est relativement intrusif et pourrait entraîner des modifications des prises pendant la période où il est utilisé, donnant ainsi une vision irréaliste de ce qui se passera ultérieurement.²⁸

d) Le questionnaire, le carnet et l'entretien avec le patient

- Des auto-questionnaires du type Morisky et Girerd sont des séries de questions méthodiquement posées, adressées directement à l'individu ou à un intermédiaire. C'est la méthode la plus fréquemment utilisée.²⁹ Cependant il peut y avoir un impact sur les réponses dû aux facteurs liés à la mémoire du patient (oublis), à un sentiment de donner la bonne réponse, d'où le risque de mensonges si une relation de confiance n'est pas installée entre le patient et le soignant. (Annexe 5)
- Le carnet est un journal à remplir par l'enquêté sur une période définie. Les informations y sont plus détaillées qu'avec les questionnaires épisodiques, il permet de remédier au problème de mémorisation et reste un moyen peu coûteux. En revanche, il demande un fort engagement des individus car les patients sont ici aussi les seuls à maîtriser les données et pourraient remplir leur carnet seulement avant la visite.
- L'entretien avec le patient repose lui aussi sur des informations données par les patients. S'il est facile à utiliser, il nécessite du personnel disponible pour rencontrer les patients. De plus, les résultats obtenus dépendent de la façon dont les questions sont posées et de l'habileté et l'entraînement de la personne qui conduit l'entretien. Le patient peut avoir une tendance à répondre suivant le modèle du « bon patient » observant.

L'observance médicamenteuse peut être mesurée de multiples façons, mais elles peuvent toutes présenter des limites.

L'observance médicamenteuse pose des difficultés d'objectivation : c'est un paramètre subjectif qui ne peut être retranscrit sous forme de résultats fiables et reproductibles. Il n'existe pas de méthodes de référence universelle. Les solutions pour apprécier au plus juste l'observance sont des combinaisons de différentes méthodes.

Le tableau 4 résume ces méthodes en présentant leurs avantages et leurs inconvénients. La technique la plus sensible et spécifique serait l'observation directe par un tiers. Cependant, cette méthode reste difficilement réalisable en pratique, du fait de l'impossibilité d'associer un « observateur » à chaque patient, 24 heures sur 24.

METHODES	AVANTAGES	LIMITES
Directes		
Dosage plasmatiques et urinaires des médicaments	- méthode objective	-Pas possible pour tous les médicaments -Nécessité de standardisation des méthodes -Possibilité de variation intra et inter individuelles du métabolisme des médicaments : difficultés d'interprétation des résultats -Délai nécessaire (réalisation du prélèvement et délai de résultat) -Coût important -Reflète en général d'une observance à court terme -Effet « inducteur de prise » comme prise la veille par exemple si la patient connaît le but du dosage -Nécessité de disponibilité d'informations concernant la pharmacocinétique (absorption, excrétion)
Observation des effets cliniques et/ou biologiques	-Mesure précise si efficacité corrélée avec l'observance -Mesure objective et techniques de mesures utilisées validées	-A croiser avec d'autres mesures d'observance comme par exemple les données des registres des pharmacies
Observation directe de la prise des médicaments par un tiers	-Méthode sensible, spécifique	-Disponibilité demandée -Non réalisable 24 heures sur 24
Indirectes		
Décompte des médicaments	-Méthode objective, peu coûteuse	-Reflète uniquement d'une consommation globale -Le patient ne doit pas oublier de ramener ses boîtes de comprimés -Sous réserve de non falsification par le patient -Ne garantit pas que les comprimés manquants aient été pris -Ne reflète pas les variations de prises journalières
Registres manuel ou électronique des renouvellements d'ordonnances à la pharmacie	-Méthode objective -Vérifie que le patient s'est bien procuré les médicaments -Vérifie si les renouvellements ont bien lieu et aux bonnes dates	-Ne garantit pas que les comprimés achetés aient été consommés -Ne reflète pas les variations de prises journalières -Difficile si le patient change de pharmacie

Comptage électronique des ouvertures d'un pilulier	<ul style="list-style-type: none"> -Méthode objective -Evaluation du nombre et des horaires de prises -Reflet des variations de prises journalières 	<ul style="list-style-type: none"> -Mesure l'ouverture du dispositif mais ne garantit pas que les comprimés manquants ont été réellement consommés -Risque d'augmenter le sentiment de contrôle, de surveillance chez les patients (possibilité d'augmentation de l'anxiété, des plaintes somatiques) -Coût élevé
Auto-questionnaire, carnet, entretien	<ul style="list-style-type: none"> -Aussi fiables que le décompte des comprimés -Faible coût -Facilité de mise en place 	<ul style="list-style-type: none"> -Impact des facteurs lié à la mémoire du patient (oublis), à un sentiment de désirabilité sociale (désir de donner la bonne réponse), d'où le risque de surestimation (omissions, mensonges) si pas de relation de confiance entre le patient et le soignant -Importance de la formulation des questions

Tableau 4 : Avantages et limites des méthodes directes et indirectes

III- Données sur l'observance dans les traitements chroniques et les génériques

L'adhésion au traitement est une composante essentielle de la prise en charge du patient ambulatoire chronique. Cependant, la prise quotidienne de médicaments est soumise aux aléas de la vie et à l'évolution des contextes psychologiques, familiaux, professionnels et culturels des patients. L'observance est un processus d'apprentissage dont le rythme peut différer selon le groupe d'appartenance et les caractéristiques individuelles des patients.^{25, 30}

A l'heure actuelle, les comportements de santé résultent de différents facteurs que l'on peut structurer selon 5 dimensions : la maladie, le traitement médicamenteux et la prescription, le patient, l'entourage et le système de soins.^{20, 23}

1- Facteurs liés à la maladie

La survenue d'une maladie est ni un évènement choisi, ni un évènement désiré. Cet évènement annonce des interventions, des souffrances et des menaces parfois vitales. Le diagnostic de la pathologie signifie l'entrée dans une phase de deuil « le deuil de la perte de ce qui était familier ». L'acceptation de ce changement est important mais le processus de maturation psychologique prend du temps. Chaque individu passe par certaines phases intermédiaires avant d'accéder à l'acceptation :

- Choc, stupeur « quoi ? comment ça ? »
- Dénî « non non c'est pour les autres, ce n'est pas moi, ce n'est pas possible »
- Révolte « pourquoi ça m'arrive à moi, ce n'est pas juste »
- Marchandage « si je prends mes médicaments un jour sur deux au départ ça peut marcher ? »
- Dépression « je suis triste, j'ai perdu quelque chose »
- Acceptation « j'accepte, et je peux alors rebondir et continuer ma vie »

Le patient soupèse sans cesse la nécessité perçue du traitement et les craintes que ce traitement génère en lui. La nécessité perçue du traitement est directement influencée par la représentation du patient de sa maladie, ses conséquences et son décours temporel.

La présence de troubles cognitifs, visuels, de la personnalité sont autant de déterminants qui auront un impact négatif sur l'adhésion au traitement médicamenteux.

La présence d'addictions (drogues, alcool, tabac...) a également un impact négatif sur l'adhésion médicamenteuse.

De même, l'absence de symptômes peut interférer dans la prise de médicaments de façon prolongée car le patient observe une difficulté d'appréciation de la progression de son état de santé. Il ne perçoit pas son état de santé comme grave tant que les complications de sa maladie ne sont pas apparues. En effet, on peut utiliser des médicaments à titre préventif sans répercussions visibles à court terme pour le patient, comme par exemple les médicaments hypertenseurs, les hypolypémiants, les hypocholestérolémiants ou anti-agrégants.

Un patient qui a du cholestérol n'a pas l'impression d'être malade c'est pourquoi l'annonce du diagnostic représente un vrai choc. Pour lui cela n'a aucune incidence sur l'éventualité qu'il pourrait faire par la suite un accident cardio-vasculaire si en plus il a de l'hypertension artérielle.

La bonne connaissance de la maladie et de ses conséquences, une expérience antérieure de la maladie et un faible niveau d'anxiété sont les éléments les plus favorables au maintien d'une thérapie à long terme. Dans la majorité des cas, la gravité de la maladie influence positivement l'observance du régime médicamenteux. Par ailleurs, la polypathologie n'est pas directement associée à l'inobservance mais elle entraîne fréquemment plusieurs prescriptions et forcément des difficultés dans le suivi du traitement.

2- Facteurs liés au traitement médicamenteux

Le traitement médicamenteux diffère en fonction de chaque pathologie et de chaque patient, mais en général dans un contexte de chronicité la liste des médicaments est souvent longue. Le patient se retrouve donc polymédiqué.

a) L'ordonnance

L'observance médicamenteuse débute par la décision d'aller à la pharmacie pour présenter son ordonnance. Il est souvent décrit qu'un patient bien informé par son médecin sur sa maladie et sur les motifs justifiant la prescription de médicaments favorise un taux élevé d'exécution des ordonnances. Une bonne connaissance des médicaments est un facteur de bonne observance. Savoir à quoi sert le médicament, les risques en cas d'arrêt prématuré, s'il existe des interactions avec l'alcool, l'alimentation ou d'autres traitements, est un facteur déterminant. Cette connaissance dépend du niveau cognitif du patient, mais aussi, on le verra, des relations avec les professionnels de santé.

b) La complexité du schéma thérapeutique

La qualité de l'observance peut être liée au nombre de médicaments et au nombre de prises quotidiennes : la rigueur face à la prise de médicament semblerait être inversement proportionnelle à la quantité. Cependant, la différence en termes d'observance entre une et deux prises par jour n'est pas significative.

On peut observer une complexité du plan de prise avec un nombre total de médicaments à prendre quotidiennement qui ne permet pas toujours une adhérence positive. Une répartition des prises de médicaments dans la journée qui ne convient pas toujours au patient. Plus que le nombre de comprimés par prise, la fréquence des prises a une influence plus importante sur la durée de l'adhésion du patient à son traitement médicamenteux. La plupart du temps les médecins pensent que le fait d'étaler les prises médicamenteuses sur la journée permettra d'aider le patient. Or dans 80% des cas ils ne demandent pas l'avis au patient qui eux préfèrent tout prendre en une seule prise dans la mesure du possible pour en être « débarrassés » ensuite car leur mode de vie ne favorise pas toujours des prises matin, midi et soir.

De plus, les contraintes de prises des médicaments comme des horaires précis, l'association à une prise alimentaire ou à distance des repas, des spécificités de stockage (au réfrigérateur par exemple) ont un impact négatif sur l'adhésion au traitement. La prise du midi et celle du soir si les repas sont pris en dehors du domicile sont des moments de prise régulièrement oubliés. Par exemple, le Kardégic est prescrit par habitude le midi pourtant il n'y a pas de modalités de prise inscrite sur le Vidal. Et si on questionne les patients sur ce médicament-là, plus de la moitié vous dirons que ce n'est pas toujours en accord avec leur mode de vie et que parfois ils ne le prennent même pas.

Autres facteurs négatifs, le temps quotidien dédié au traitement (préparation, prises, injections, surveillance associée..) peut interférer avec la qualité de vie du patient, en créant trop de contraintes. La voie d'administration des médicaments et la nécessité d'une utilisation continue et prolongée d'un traitement peuvent aussi avoir un impact sur l'adhérence médicamenteuse.

c) Les médicaments

Les multiples formes pharmaceutiques existantes sont très diversement appréciées en fonction des modalités de prise mais aussi de l'âge et du vécu du patient qui a sa propre représentation du bon médicament. Peut-être que la prescription d'un sirop conviendra mieux à un vieillard alors qu'à l'opposé, le côté pratique et non encombrant des gélules et comprimés conviendra mieux à l'homme d'affaire pressé.

On observe aussi les médicaments mal observés du fait de leur galénique. Ceci concerne les gros comprimés (amoxicilline, doliprane 1G..), les médicaments qui ne s'ouvrent pas facilement, ceux qui ne sont pas pratiques (les gouttes) et ceux qui sont difficiles à transporter. Tout ceci peut être une difficulté de plus pour le patient à prendre son traitement.

De plus, ce n'est pas qu'une raison de marketing si les médicaments sont aromatisés, ils peuvent améliorer les chances d'observance. Lorsqu'un médicament a un goût désagréable, il y a un risque d'engendrer une non prise.

La maladie et la prise de médicaments doivent se « fondre » à notre vie et pas l'inverse, car plus les activités quotidiennes sont modifiées par la prise des médicaments plus c'est difficile à maintenir dans le temps.

3- Facteurs liés au patient

Le patient chronique type consulte son médecin à intervalles plus ou moins réguliers, retire ses médicaments à la pharmacie pour une durée habituelle de 3 mois et se retrouve ensuite seul à domicile responsable de la bonne gestion de son traitement. A part l'information recueillie au sein du système médical, le patient est soumis à de nombreuses sources d'information souvent contradictoires (exemples : proches, voisins, médias, internet..) qui l'influencent fortement. De plus, sa propre expérience des symptômes de la maladie et des traitements (effets attendus, effets secondaires à court et long terme) influencent son adhésion.

Dans le modèle de Leventhal ainsi que d'autres modèles dérivés, le patient interprète de façons cognitives et émotionnelles l'information reçue et son expérience personnelle des symptômes afin de décider selon son bon sens de la prise ou non du traitement prescrit.

Le lien entre les connaissances de la maladie et des médicaments du patient et l'adhésion au traitement médicamenteux n'est pas systématique. La connaissance ne suffit pas à expliquer un comportement comme celui de l'adhésion au traitement médicamenteux, d'autres facteurs rentrent en jeu :

- les expériences antérieures négatives vont diminuer l'adhésion au traitement. Par exemple, apparition d'effets indésirables avec la prise antérieure du même médicament.
- Les représentations liées à la maladie et aux médicaments par rapport à différentes croyances.
- Les émotions jouent un rôle central dans la formation des croyances et désirs avec des sentiments de peur, d'anxiété, de craintes, de honte, de culpabilité, de sentiment d'échec personnel. Le patient a le sentiment d'être différent des autres et que cette différence induit des réactions de la part d'autres personnes, en société et au travail.
- Les ressources du patient, l'intention et la motivation du patient à prendre ses médicaments sont influencées par l'environnement. Le support social perçu par le patient est corrélé à l'adhésion au traitement médicamenteux.

a) Représentations et croyances

On est tous porteurs de représentations et croyances véhiculées par la société et l'éducation, qui peuvent entraver le traitement d'une maladie et la prise de ces traitements. Dans certaines cultures, être bien portant est signe de richesse. La mise en place de mesures diététiques en est ainsi compliquée.

Les patients ont leur propre représentation des médicaments-traitements, ils peuvent douter de leur efficacité, avoir « peur des effets » car ils ont « entendu que.. ». Depuis quelques années les scandales sanitaires concernant les médicaments se multiplient et alimentent une ambiance morose pour se soigner. Ce dernier point concerne beaucoup les génériques où les patients entendent tout et n'importe quoi avec les médias, internet et l'avis de chacun.

Les génériques sont perçus pour certains comme de moindre qualité et efficacité, ils sont vécus comme un instrument d'une injustice sociale. De nombreuses personnes ne connaissent pas la composition et rejettent donc la prise de générique car ils se méfient, se protègent.

Connaître, comprendre sa maladie et son traitement, acquérir des compétences d'auto-soins sont des variables nécessaires mais non suffisantes pour induire l'adoption d'un comportement au long cours comme l'adhésion au traitement médicamenteux. La mise en pratique, le « passage à l'action » des patients va dépendre de leur motivation à se traiter, leur « désir de changement ». La motivation humaine se crée à partir de besoins fondamentaux catégorisés par Maslow en besoins physiologiques, de sécurité, d'estime de soi et de réalisation de soi.

b) Facteurs démographiques et socio-économiques

Concernant les caractéristiques démographiques, aucun effet systématique n'a été décrit par rapport à l'âge ou au sexe. Cependant, les défauts d'adhésion au traitement médicamenteux semblent plus importants chez les enfants d'âge scolaire, durant la période de l'adolescence et chez les personnes âgées (polymédication, complexité du traitement, difficultés de compréhension des instructions).

La stabilité familiale, le mariage, le partenariat et le soutien par les pairs auront un impact positif sur l'adhésion au traitement. De façon général, un niveau socio-économique bas sera un facteur prédictif d'un défaut d'adhésion au traitement.

Différents facteurs socio-économiques ont été identifiés comme ayant un impact sur l'adhérence médicamenteuse :

- Les ressources matérielles : niveau de revenu, travail, pauvreté
- La précarité sociale, sans domicile, statut d'immigré.
- Les coûts liés à la prise en charge et l'accessibilité aux soins, présence ou non de couverture sociale, accès aux assurances. Par exemple, le coût représente un obstacle majeur aux comportements d'auto-soins dont la prise de médicaments chez les patients diabétiques de type 2. De même, la non utilisation d'insuline est aussi corrélée au coût du traitement.
- L'appartenance ethnique et la culture d'origine

c) Facteurs psychologiques

Les facteurs psychologiques sont fréquemment mis en avant. Il est décrit que la perception que l'individu a de lui-même et de sa maladie sont en lien direct avec l'observance. Le sujet âgé qui associe vieillissement et état de santé diminué aura plus de difficultés à suivre correctement son traitement. Si le patient sous-estime sa maladie et les séquelles potentielles, cela conduira à l'inobservance du traitement. A l'inverse, si l'individu considère son traitement important pour le maintien de sa qualité de vie, il sera alors plus observant.

A la suite de la consultation médicale, les chances d'observer le traitement sont supérieures si l'intention au départ était de suivre les recommandations incluant la prise des médicaments. On peut même observer chez certains patients que le fait d'aller voir son médecin, le soigne déjà un petit peu. Il se sentira beaucoup mieux, « guéri », une fois sorti de la consultation. Ce facteur est favorable si la confiance accordée au médecin est bonne.

4- Facteurs liés à l'entourage

Une modification du réseau de soutien naturel (famille, amis) et des conflits familiaux prédispose à l'inobservance parce qu'ils engendrent la solitude et démotivent l'individu. L'entourage proche et socioprofessionnel a un rôle majeur dans la motivation du patient, particulièrement dans les pathologies chroniques. Par exemple, il est difficile pour une personne de devoir quitter la table pour aller faire son injection d'insuline dans les toilettes. Du coup le patient laisse passer cette prise pour éviter le regard des autres et le jugement qu'on pourrait porter sur leur maladie. Inversement, il peut avoir un rôle néfaste lorsque ses croyances, ses expériences passées, vont à l'encontre du traitement souhaitable.

5- Facteurs liés au système de soins

La qualité de la relation thérapeutique patient soignant représente un facteur d'influence primordial de l'adhésion au traitement médicamenteux. Une bonne relation de confiance avec les professionnels de santé a un impact significatif sur la perception du patient de l'utilité de son traitement, son sentiment d'auto-efficacité concernant sa capacité à adhérer à son traitement, le taux d'adhérence thérapeutique et la satisfaction du patient.

L'organisation et la qualité du réseau de soins autour du patient ont une influence positive sur la satisfaction, la confiance des patients et leur adhésion au traitement médicamenteux. Un délai d'attente important pour obtenir un rendez-vous, une fréquence de rendez-vous faible, des contacts brefs et un suivi par des soignants différents seront des facteurs corrélés à un défaut d'adhésion aux soins et plus particulièrement au traitement médicamenteux.

a) Le médecin

Le médecin tient une place privilégiée dans la prescription médicamenteuse tant par le nombre et la durée des traitements que par la complexité des régimes médicamenteux. La possibilité de difficulté d'observance est souvent méconnue ou sous-estimée des médecins, de même que les conditions pratiques d'obtention et de préparations des prescriptions. Une attitude positive et attentive du médecin améliore la confiance du sujet dans le traitement, sa motivation et son comportement.

Les patients suivis conjointement par plusieurs médecins généralistes ou plusieurs spécialistes présentent une moins bonne observance thérapeutique ainsi que ceux n'ayant pas de médecin de famille.

La rédaction de l'ordonnance est un moment important de la consultation pour amener le patient à une bonne observance. La prescription doit être lisible, claire, explicite et adaptée au patient. Le nombre de médicaments et de prises, la forme galénique ont un rôle à jouer.

Le commentaire de l'ordonnance est indispensable. La communication avec le patient sur la médication l'aide non seulement à comprendre comment prendre son traitement mais fournit également la motivation nécessaire pour une correcte auto-administration. Le commentaire

permet de vérifier son niveau de compréhension, de lui expliquer les éventuels changements. Ceci est d'autant plus important désormais avec les génériques, car le fait de substituer un médicament introduit une rupture dans les habitudes du patient. Le médecin se doit donc d'être à l'écoute des patients face à leurs doutes sur l'équivalence entre les deux produits, et de prendre le temps de leur expliquer. Cependant les médecins prennent peu de temps à cette tâche.

b) Le pharmacien

Il est la personne qui délivre les médicaments au malade. C'est le professionnel de santé le plus souvent en contact avec les patients et qui assure le suivi entre les consultations chez le médecin. La relation entre le pharmacien et le patient lors de l'exécution ou du renouvellement des ordonnances ainsi qu'à l'achat de médicaments en vente libre fait de ce professionnel un intervenant privilégié.

Le rôle que le pharmacien a à jouer pour favoriser l'observance dans le contexte de la substitution par génériques sera abordé dans un chapitre spécifique.

c) Les autres professionnels de santé

Tous les professionnels de santé ont un rôle à jouer dans la stimulation et le suivi du patient. Les encouragements des autres professionnels de santé et le succès du traitement ont, à long terme, une influence importante sur le comportement du malade.

Les infirmiers sont des interlocuteurs privilégiés pour des patients suivis à domicile. Ils peuvent facilement discuter du traitement prescrit, des effets indésirables ressentis, aider le patient à suivre sa médication et adopter une attitude compréhensive lui permettant de mieux accepter sa pathologie et par-là même son traitement.

En conclusion, la décision du patient d'adhérer ou non à la prise de médicaments pourra être consciente et/ou inconsciente, involontaire ou parfois intentionnelle.

Le défaut d'adhésion non intentionnelle se réfère à des limitations en termes de capacités et de ressources de la part du patient du type oubli, problème de dextérité et/ou de connaissances.

Le défaut d'adhésion intentionnelle se réfère à la manière dont le patient peut modifier les conseils donnés voir rejeter totalement les conseils donnés. Il est important de noter que de telles actions sont considérées comme rationnelles par le patient, et ne sont pas des tentatives délibérées de contrer les soignants. Certains patients ne perçoivent pas le besoin du traitement médicamenteux sans pour autant en parler à leur médecin.

Partie 3 : Problèmes posés par les génériques dans le cadre des traitements chroniques

La maladie chronique nécessite un maintien sous traitement durant des années et un approvisionnement par le malade de son traitement. Pour le malade chronique, le médicament est un repère et un point d'appui, il a donc plus de mal à changer.

On peut relever de nombreux problèmes liés aux génériques qui peuvent influencer sur la bonne observance du traitement par le patient. En effet, les réticences des patients chroniques se fondent sur le bouleversement des habitudes, portant sur un nom de spécialité, une forme de comprimé, le packaging ou encore une couleur de comprimé.

I- La galénique des médicaments

Malgré les économies que le secteur des génériques représente, les prendre peut poser problème. Quand la couleur et la forme de ces médicaments diffèrent trop des originaux, cela peut conduire à des arrêts de traitement.

En effet, les médicaments génériques peuvent être différents des médicaments princeps en terme de forme, de taille, de goût et de couleur, puisque « *les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique* », ce qui se répercute directement sur les habitudes du patient et entraîne un premier impact psychologique pour le patient.

1- La forme, la couleur

L'aspect d'un générique, quand il diffère de celui du médicament d'origine, peut décourager les patients de prendre leur traitement.

En effet, il existe dans les traitements chroniques, plus que dans les traitements de pathologies aiguës, une personnification du traitement qui devient un objet du quotidien.

Le médicament générique vient alors casser cette routine mise en place depuis parfois de nombreuses années avec le princeps. Les patients voient dans le médicament générique le bouleversement d'un processus de fidélisation, avec un nom différent, un aspect différent et un conditionnement nouveau.

En théorie lorsque la bioéquivalence a été démontrée, il n'y a pas d'influence sur une meilleure efficacité de capsule ou de comprimé. Les différences de forme pharmaceutique, d'excipients et de présentation ne sont acceptées que parce qu'elles n'entraînent pas de différence au regard de la sécurité et de l'efficacité des spécialités pharmaceutiques concernées. Cependant, en pratique la notion de confort de prise est à prendre en compte.

D'après une étude publiée dans *Annals of Internal Medicine*, 34% d'arrêts de traitement seraient à cause de la couleur du médicament qui diffère du princeps.³¹

Cette étude porte sur 11 513 patients, sortis de l'hôpital entre 2006 et 2011 après un infarctus du myocarde. Les patients sont sortis de leur hospitalisation avec la même ordonnance, mais 29% d'entre eux se sont vus prescrire des médicaments génériques pendant l'étude. Et le résultat est révélateur, lorsque le nouveau médicament était d'une couleur différente de l'original, les chercheurs ont estimé que près de 34% des patients ont arrêté de le prendre.

Quant au contraire c'est la forme qui changeait, c'est 66% d'arrêts de traitement qui ont été constatés.

La conclusion est simple, un changement d'aspect du médicament peut induire une perte de confiance dans son efficacité. Cela explique donc que certains patients décident de s'en passer. Ce changement de galénique chez le médicament générique peut causer des confusions ou des erreurs dans la prise du médicament.

On peut même voir des malades allant jusqu'à surdoser leur traitement. En effet, certains malades par confusion prennent deux fois le comprimé : un du générique et un du princeps, car ils ne savent pas que cela est la même molécule. Ce qui peut ainsi entraîner l'apparition d'effets indésirables, surtout s'il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite. Ces derniers sont des médicaments pour lesquels de faibles différences de doses ou de concentrations entraînent un risque de différence d'efficacité.

Les médecins expriment fréquemment leurs craintes relatives aux changements de galénique entre princeps et générique ou entre deux génériques.

Les changements de couleur, de taille, de goût du médicament peuvent être source d'erreur de prise, de confusion, de mauvaise observance chez les patients.

L'acte de substituer un médicament introduit une rupture dans les habitudes du patient. La plus petite différence entre le princeps et le générique peut susciter des doutes sur l'équivalence entre les deux produits.

Il est difficile de leur faire accepter que les produits soient équivalents lorsqu'ils sont de goût, de couleur ou de prix différents ; certains interprètent ces différences comme autant de signes d'une moindre qualité. Dans l'imaginaire des gens, ces médicaments « vendus au rabais » sont de mauvaise qualité.

Prenons un exemple concret, comment convaincre un patient que ces deux médicaments sont réellement les mêmes, si même nous, professionnels de santé ne serions pas les reconnaître si on nous cachait les noms. Un patient ne peut être que perdu face à cette constatation.



Illustration 1 : Différence de taille entre le princeps et le médicament générique du candésartan.

Dans ce cas précis du candésartan, la couleur du comprimé est identique. Il a aussi la même forme mais de taille différente. La prise peut donc être plus difficile avec le médicament générique qui est plus gros que son princeps. Cependant si le comprimé doit être séparé en deux, il sera peut-être plus facile de le faire avec le générique qui sera plus maniable du fait de sa plus grande taille.

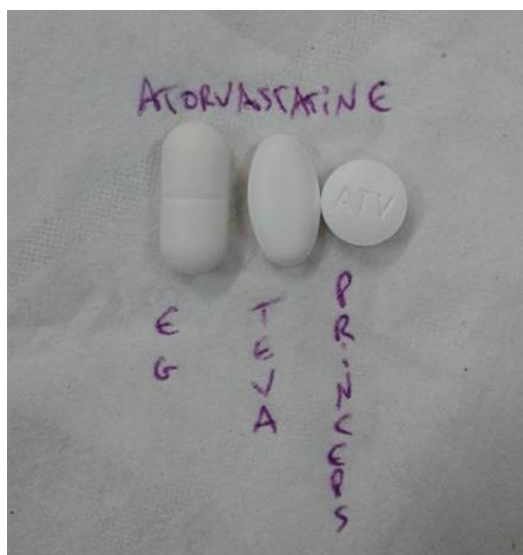


Illustration 2 : Différence de forme et taille des comprimés d'atorvastatine en fonction du laboratoire (source : cliché pris par K.M.Latry)



Illustration 3 : Différence de couleur mais non de forme entre le Dafalgan® et son générique.

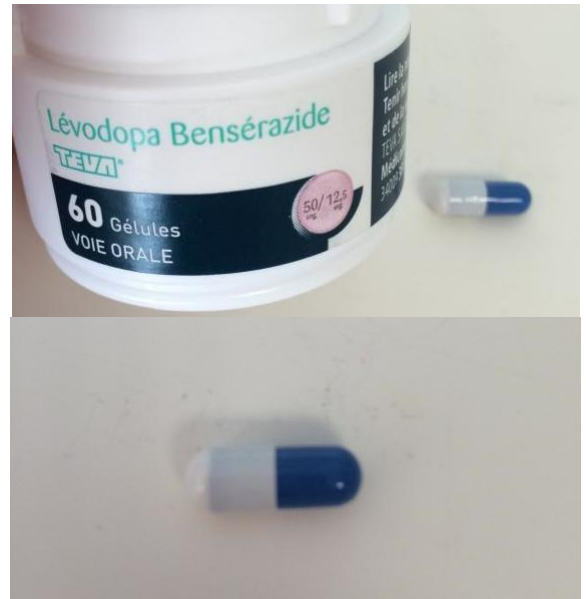


Illustration 4 : Différence de couleur des gélules du Modopar® par rapport à son générique.

Ces différences de couleur entre princeps et générique peuvent être source de confusion chez certains patients. En effet, certaines personnes qui utilisent un pilulier pour la prise de leur traitement peuvent être amenés à dire que ce n'est pas le même médicament que d'habitude car la couleur n'est pas identique.

C'est d'autant plus gênant chez les patients pour qui on prépare le pilulier car ils se repèrent dans leur traitement aux formes et couleurs des différents médicaments. Pour ces patients qui se fient à l'apparence du médicament, cela peut entraîner une non-observance du traitement car ils pensent que l'infirmière ou une autre personne s'est trompée en faisant leur pilulier. La plupart du temps ils ne savent même pas le nom des différents médicaments de leur traitement mais connaissent leur aspect.

Il est donc nécessaire de mieux expliquer aux patients les conséquences de la prise des génériques, ainsi que de les rassurer sur leur efficacité.

Les laboratoires devraient aussi travailler sur l'aspect des génériques, pour les rendre plus proches des médicaments originaux.

Désormais avec la loi du 29 décembre 2011 sur la sécurité du médicament, adoptée après le scandale du Mediator®, les fabricants de génériques peuvent adapter leurs présentations : apparence et texture pour ressembler au princeps.³² Jusque-là, c'était interdit pour des raisons de respect des règles de concurrence.

2- Le goût

Le problème du goût est souvent soulevé par les patients, plutôt même par les mères de famille qui incriminent la différence du goût des médicaments génériques et en particulier des sirops ou suspensions buvables destinés aux enfants. Cela peut être à l'origine d'une non-observance du traitement.

Nous pouvons citer l'exemple des médicaments génériques de la suspension buvable Aerius® (desloratadine). Dans le princeps, l'arôme utilisé est celui de bubble gum. Dans tous les génériques commercialisés en France, il s'agit d'un arôme tutti frutti. Celui-ci n'apparaît pas

suffisant pour cacher l'amertume de la molécule et est à l'origine d'un rejet de la part des enfants.

II- Les gammes de générique

Nous parlons dans ce cas du conditionnement (packaging). Ce dernier est défini comme la protection du produit en vue de sa présentation à la vente (boîtes, flacons..). Le conditionnement permet au consommateur de reconnaître le produit (forme, matière, couleur, présentation...).

Cependant les patients ne reçoivent pas toujours la même marque de générique d'un mois sur l'autre. Même si les pharmaciens essaient au mieux de délivrer systématiquement la même marque de générique.

Le conditionnement extérieur pose un problème car chaque laboratoire génériqueur a son modèle de conditionnement. Même s'il peut arriver que les couleurs choisies soient proches de celles du princeps, cela représente un premier obstacle à la familiarisation avec le générique.



Illustration 5 : Différence de packaging entre un princeps et ses génériques

Ensuite, le nom est modifié. Alors que le patient connaissait son traitement par le nom de fantaisie du princeps, on lui propose un générique avec le nom de la molécule, beaucoup plus difficile à mémoriser. Les patients continuent alors d'appeler le générique par le nom du princeps.

Les conditionnements des génériques d'un fabricant donné présentent souvent un aspect voisin alors que les médicaments sont de classes thérapeutiques différentes. Il existe alors un risque de confusion pour le patient mais également pour le pharmacien lors de la délivrance du médicament.



Illustration 6 : Différence entre plusieurs génériques plus ou moins similaires du même laboratoire.

Le conditionnement (emballages, notices, blisters, bouchon-sécurité, etc.) est un élément fondamental de la balance bénéfice-risque des médicaments, un déterminant important pour leur bon usage et pour prévenir les erreurs au moment de leur utilisation. Les soignants peuvent agir utilement en privilégiant les médicaments aux conditionnements les mieux conçus.

III- Le pourcentage de matières premières

Comme nous l'avons vu dans les généralités, les rapports des moyennes des C_{max} et des AUC pour le princeps et son générique doivent être situés dans un intervalle de 80 à 125 %. Les bornes de cet intervalle de confiance sont discutées notamment pour les principes actifs à marge thérapeutique étroite.

En effet, on appelle à la vigilance lors de la substitution dans certaines classes médicamenteuses (antiépileptiques, hormones thyroïdiennes, dispositifs transdermiques composés de fentanyl...) ou dans certaines catégories de population particulièrement fragile pour des questions d'intervalle de confiance des bioéquivalences et biodisponibilités des produits.

Par ailleurs, cette approche a l'inconvénient de s'intéresser essentiellement à une comparaison de moyennes dans une population, en laissant partiellement de côté la variabilité des mesures et l'interaction médicament-sujet. Ce modèle a cependant été amélioré grâce à des calculs prenant en compte la bioéquivalence de population et la bioéquivalence individuelle.

Un autre problème qui se pose est la comparaison se faisant toujours avec le princeps ; elle n'a jamais lieu entre génériques. Le fait que deux génériques soient chacun isolément, bio-équivalents à un même princeps ne signifie pas que ces deux génériques soient bio-équivalents entre eux. On peut penser que des écarts significatifs entre deux génériques pourraient être observés. C'est pour cela qu'il est préférable de garder le même générique une fois que l'on a réalisé la première substitution, surtout pour les molécules à marge thérapeutique étroite.

IV- La représentation des génériques

1- Par les pharmaciens

Les pharmaciens pour la plupart d'entre eux pensent que les médicaments génériques sont strictement équivalents aux princeps (même qualité, même efficacité et même sécurité).

En effet d'après une étude réalisée entre mars et avril 2012, auprès de pharmaciens, médecins et patients, 89% des pharmaciens estiment que les médicaments génériques respectent les mêmes exigences de qualité que le princeps.³³

De plus, les pharmaciens reconnaissent que l'utilisation des médicaments génériques permet d'accéder à des traitements de même qualité à moindre coût. Même si certains s'interrogent sur leur réelle contribution sur la maîtrise des dépenses de santé.

Les pharmaciens soulèvent tout de même que l'utilisation de ces médicaments génériques n'est pas dénuée de risques et craignent des dommages collatéraux :

- risques pour l'observance des patients à cause de la galénique des médicaments génériques
- risques de mésusage avec doubles prises de médicament

L'absence de linéarité des traitements par les potentiels changements de génériqueurs renforce ces risques.

Pour pallier à cela les pharmaciens doivent donner des explications aux patients lorsqu'ils substituent, 74% déclarent le faire mais sont parfois en difficulté face aux communications négatives sur le générique et ne se sentent pas toujours soutenus par les prescripteurs.

Depuis le droit de substitution en 1999, le rôle des pharmaciens a été revalorisé et renforcé. Ils constituent le point d'ancrage du développement du marché des génériques et ont largement contribué à son essor.

Les efforts demandés sont constants et sanctionnés si les objectifs ne sont pas atteints cependant ils ne peuvent demeurer les seuls acteurs impliqués et responsabilisés dans la politique du générique. La croissance du marché des génériques repose sur l'implication et la

responsabilisation de tous les professionnels de santé. En particulier des médecins qui ont un engagement à réaliser 20% de prescription en DCI.³⁴

2- Par les médecins

Certains médecins ne sont pas fondamentalement opposés aux médicaments génériques dans leur ensemble, mais certains constituent un frein à leur développement. Le plus souvent ce sont les médecins d'âge respectable, et ceux installés en grandes villes qui subissent la pression des patients et recourent facilement à la mention « non substituable ».³⁴

Lorsqu'un patient refuse la prescription d'un générique, 34% des médecins déclarent inscrire la mention non-substituable sur l'ordonnance et 35% seulement tentent d'abord de le convaincre. Désormais les médecins doivent de plus en plus justifier la mention « non-substituable ».

L'incitation à prescrire en DCI est perçue comme une contrainte et les médecins vivent parfois la substitution comme une perte de responsabilité et d'autonomie sur l'ordonnance qu'ils ont rédigée.³³

D'après une étude d'opinion de 2010 en Gironde réalisée auprès des médecins généralistes et des pharmaciens.³⁵

On peut dire que les médecins ont, pour la majorité d'entre eux (60,8%), confiance en l'efficacité des génériques. Par contre, des doutes persistent sur l'équivalence de qualité et l'équivalence de sécurité avec le princeps.

Les craintes à propos des procédés de fabrication des médicaments génériques sont récurrentes. 55% estiment que les médicaments génériques n'ont pas la même qualité et 64% qu'ils n'ont pas la même sécurité ; ces résultats rejoignent, en partie, ceux de deux enquêtes d'opinion réalisées auprès des médecins généralistes dans la Maine et Loire en 2002 et en Dordogne en 2009.

Ces résultats diffèrent, cependant, de ceux d'une étude réalisée en 2009 par l'association GEMME auprès de 203 médecins généralistes exerçant en France. Lors de cette étude, 63% des

médecins généralistes estimaient que les médicaments génériques étaient approuvés sur le plan de l'efficacité et de la sécurité ; et 78% pensaient qu'ils n'étaient pas des sous médicaments.³⁶

Il est intéressant de constater que les médecins de moins de 40 ans semblent plus nombreux à faire confiance aux génériques que les médecins de plus de 40 ans. Ceci peut s'expliquer par l'évolution de la formation universitaire.

Face aux patients, environ un tiers des médecins généralistes (37,9%) sont influencés par l'âge du patient lors de la prescription de génériques, il en est de même lors de la substitution pour les pharmaciens. Le questionnaire de cette étude ne le précisait pas, mais il est probable que les professionnels de santé aient des craintes lors de la substitution de médicaments génériques chez les personnes âgées, habituées à leur traitement et la plupart du temps polymédiquées.

Dans les résultats de cette étude, on peut relever que de nombreux médecins ont eu des retours de la part de leurs patients après la prise de médicaments génériques ; la plupart du temps, il s'agissait d'effets indésirables (62,7%), d'une moindre efficacité (49,1%) ou d'un surdosage par confusion. La mauvaise observance semblait moins fréquente.

Récemment en 2012, un rapport de l'Académie Nationale de Médecine a jeté des doutes non fondés sur la qualité et l'efficacité thérapeutique des médicaments génériques.

La GEMME a répondu point par point aux propos péjoratifs et dénigrants du rapport. Ils rassurent sur la qualité et l'efficacité des médicaments génériques, sur la sécurité pour les patients et sur leurs responsabilités pharmaceutiques en tant que laboratoires.³⁷

On peut citer des exemples d'opposition à l'encontre des génériques relevés dans ce rapport :

- « *L'autorisation de mise sur le marché est accordée sur une simple étude de bioéquivalence [...] la bioéquivalence ne signifie pas qu'il y a automatiquement une équivalence thérapeutique* »
- « *Le médicament générique n'est pas la copie conforme du médicament de référence [...] les différentes formes pharmaceutiques sont loin d'être équivalentes* »
- « *le changement d'excipient peut occasionner des réactions allergiques* »
- « *les règles de bonnes pratiques dans la fabrication des médicaments génériques sont très coûteuses et certains fabricants n'hésitent pas à les contourner* »

- *Le coût croissant de la recherche [...] et la pression sur les coûts de fabrication ont eu pour conséquence des délocalisations d'autant plus nombreuses qu'il s'agissait de génériques »*

La conviction, chez le patient, que le médicament générique est égal au médicament de base se fonde sur les connaissances du pharmacien et/ou du médecin. Cependant, ces connaissances ne semblent pas optimales et le scepticisme des médecins restent important.

Au final, les médecins ne sont pas contre les médicaments génériques mais ne sont pas aussi confiants que les pharmaciens face à l'efficacité, la sécurité et la qualité des génériques versus les princeps.

3- Par les patients

L'idée que se fait le patient sur les génériques se construit sur la base de ses connaissances, croyances propres ou véhiculées par la société.

Les patients peuvent avoir du mal à se représenter les génériques car les médias ont tendance à répercuter facilement les études dénigrant les médicaments génériques et sèment le doute quant à leur efficacité et sécurité. Cette communication « grand public » renforce la méfiance des patients vis-à-vis des médicaments génériques.³⁸

Les pharmaciens constatent que cette méfiance est accentuée chez certains patients qui y voient un « sous-médicament » voire une « contrefaçon ».

La méconnaissance par le patient de sa composition confère au générique un doute : *« parce qu'il n'est pas, dans les représentations collectives, le fruit de la recherche médicale mais celui de la maîtrise des dépenses de santé, le générique est appréhendé principalement sur le versant négatif de la double nature du médicament, c'est-à-dire comme un produit chimique et, par conséquent, porteur d'une toxicité. Cette interprétation explique la crainte de leur consommation ».*³⁹

Par ailleurs, la croyance selon laquelle les produits les plus chers sont les meilleurs est fortement ancrée dans la société et se manifeste d'autant plus dans le domaine de la santé où les patients veulent le meilleur pour eux même et donc le plus cher. En tenant compte que cela soit remboursé par la sécurité sociale.

Les patients se perçoivent souvent comme les victimes des tentatives de diminution des coûts en matière de santé de l'Assurance Maladie. Ils ont une attitude critique face aux génériques dès lors que ceux-ci sont la conséquence de la restriction économique et des inégalités sociales face à la maladie.

En me basant sur des échanges réalisés auprès de pharmaciens, les médicaments génériques bénéficient d'une forte acceptation de la part du public, en particulier lorsque c'est le médecin qui les prescrit. En revanche lorsqu'il s'agit d'une substitution par le pharmacien, l'acceptation reste forte mais moins ferme, et les demandes d'explications sont plus nombreuses.

En effet, la substitution proposée par le pharmacien constitue pour les patients une remise en question de l'ordonnance du médecin qui reste leur référent ainsi qu'une intrusion dans la relation interpersonnelle avec le médecin.

Le rôle de substitution du pharmacien n'est pas encore inscrit dans les mœurs car le pharmacien est perçu comme une interférence dans la relation médecin-patient ce qui suspend la confiance du patient envers le médicament, laissant la place au doute sur l'efficacité et l'innocuité du médicament.

En effet, les patients sont très attachés à la relation médecin-patient qui existe. De plus, les patients atteints de maladie chronique ont un traitement complexe qui a suscité de nombreux essais de molécules, de tâtonnements, pour trouver le meilleur traitement. Dans ce cas, ils préfèrent ne pas avoir de générique sauf si le médecin lui-même le préconise.

Selon un sondage de l'Institut français d'opinion publique (Ifop) réalisé en 2013 pour le groupe de pharmaciens PHR, seulement 57% des Français acceptaient la substitution d'une spécialité princeps en 2012 (contre 62% en 2011), le crédit accordé aux médicaments génériques est en chute.⁴⁰ Ceci peut être expliqué par la crise de confiance envers les génériques.

Dans ce contexte a été mis en œuvre le dispositif tiers payant contre génériques, les premiers résultats montrent son efficacité économique. Mais ce succès n'est pas dû à un regain de confiance des patients mais plutôt à un effet dissuasif de ce dispositif. On utilise la contrainte

au lieu de faire adhérer les gens. De nombreux patients n'ont pas les moyens de faire l'avance des médicaments à la pharmacie en attendant le remboursement par la caisse d'assurance maladie. Ils se trouvent donc dans l'obligation de prendre le médicament générique.

D'après une étude réalisée en 2013 auprès de 171 patients de Haute-Normandie : 95,3% des patients interrogés ont déclaré savoir ce qu'était un médicament générique et 91,8% en ont fait une définition.⁴¹

Les notions que l'on a pu relever dans les définitions proposées par les patients étaient les suivantes : Identité d'activité thérapeutique avec le princeps, différence de composition en excipients par rapport au princeps, différence de fabricant ou de marque par rapport au princeps, différence de coût par rapport au princeps, fin de brevet de la molécule utilisée dans le princeps.

Cette identité de l'activité thérapeutique du médicament générique avec son princeps apparaît dans 98,1% des définitions contre 1,9% qui semblent le définir comme un médicament différent.

De plus, seulement 54,4% de la population considère le médicament générique comme « un médicament comme les autres ». Les médicaments génériques suscitent encore des interrogations au sein de la population. Cette dernière, influencée par les rumeurs véhiculées par les médias se montre critique s'agissant de leur qualité et de leur efficacité.

D'après une autre étude de l'Ifop publiée en décembre 2013, 40% des Français estiment que les génériques ne sont « pas aussi sûrs ».⁴² En 2012, ils étaient 39% à avoir cet avis et 29% en 2011. Les inquiétudes des Français portent également sur l'efficacité de ces médicaments, 31% disent qu'ils ne sont pas « aussi efficaces » que les princeps.

On peut répondre à ces patients qu'il est vrai que les substances actives peuvent venir de pays en dehors de l'Union européenne mais aucun principe actif ne rentre dans les sites de fabrication en France sans avoir subi tous les tests de la législation française. De même les excipients peuvent changer cependant si le médicament est commercialisé c'est qu'il a prouvé sa bioéquivalence. De plus, lorsqu'une spécialité est commercialisée, les exigences de pharmacovigilance sont les mêmes quelque soit le médicament ou le princeps. Le médicament générique subit les mêmes tests de sécurité que le princeps.

Les patients continuent en revanche dans leur très grande majorité à reconnaître que les génériques sont plus économiques que les médicaments d'origine et à se féliciter de la qualité du système de santé français.

Pour finir, un sondage de l'Ifop⁴³ réalisé en 2013 confirme la nécessité d'une grande campagne de communication sur le médicament générique car la confiance semble reculer.

Il convient donc d'agir rapidement pour inverser cette tendance et confirmer aux patients qu'ils ont toutes les raisons d'avoir confiance dans les médicaments génériques qui leur sont dispensés en pharmacies.

Cette confiance ne peut se reconstruire que grâce à l'implication de l'ensemble des acteurs et par une large campagne de communication pour rendre plus rationnelle l'acceptation des médicaments génériques.

V- L'approvisionnement des pharmacies

Lors de la délivrance de médicaments génériques, il peut arriver que la marque délivrée change de temps en temps pour diverses raisons (rupture de stock, changement de génériqueur...).

Cela impacte malheureusement le patient car le conditionnement extérieur ainsi que la forme et l'aspect du médicament sont différents d'un laboratoire à l'autre. Le patient va donc devoir se réhabituer, cela peut être particulièrement problématique chez les personnes âgées. On observera très souvent que les personnes ne se rappellent pas le nom du médicament générique alors qu'elles connaissent très bien le nom du princeps.

Ce changement peut être à l'origine d'erreurs de prises, de confusion ou bien d'inobservance. Lorsque cela devient trop récurrent, on peut comprendre que certains patients souhaitent revenir au princeps.

De plus, la dénomination commune est compliquée à retenir, ce qui accentue la différence et enlève toute familiarité avec son traitement. Les patients sembleraient être d'accord pour s'adapter à ces nouveaux noms mais il faudrait, pour minimiser ces perturbations qui peuvent

être source d'erreur, marquer plus systématiquement le nom du princeps sur la boîte et que chaque pharmacie se cantonne à un générique pour un princeps.

En effet, selon le marché, et pour minimiser le coût et la place occupée, les pharmacies changent parfois de « marque » de générique, ce qui change les habitudes des patients ayant un traitement chronique, ce sont souvent pour les personnes âgées que le changement est le plus déstabilisant.

VI- Les effets indésirables spécifiques dans les génériques

La survenue d'effets indésirables est à discuter. Le problème posé est d'interpréter ces plaintes rapportées par les patients. Les effets indésirables le plus fréquemment retrouvés sont : réactions allergiques et échec de traitement.

On peut illustrer ceci avec une étude réalisée en février 2013 auprès de 144 patients sur l'acceptation du générique ⁴⁴, il a pu conclure que plus de 26% des personnes interrogées en février 2013 ont déjà refusé un générique car il est à l'origine de plus d'effets secondaires.

On peut distinguer les effets secondaires des médicaments génériques en deux catégories :

-les effets secondaires liés à la présence d'excipients à effets notoires

D'après la définition du générique, les excipients peuvent être différents d'un princeps à un générique. Ainsi, la présence d'excipients à effets notoires peut être à l'origine d'effets secondaires chez certaines catégories de patients. Lors de la substitution, le pharmacien devra donc en tenir compte et suivre les recommandations de l'agence du médicament. Cette notion d'excipients est souvent à l'origine de méfiance et d'interrogations au comptoir de la part des patients. Le rapport de l'IGAS rappelle donc qu'il peut y avoir des EEN dans les princeps comme dans les génériques, et « qu'il n'existe pas d'excipients spécifiques aux génériques ».

Concernant les réactions allergiques cela est possible. Effectivement les EEN ne sont pas toujours les mêmes entre princeps et génériques même si la plupart du temps les laboratoires génériques s'efforcent de supprimer les EEN qui pouvaient être présents dans le princeps. En cas de réaction allergique à un générique cela peut être une raison valable pour le médecin d'apposer la mention « non substituable » sur l'ordonnance du patient si toute fois la réaction allergique décrite met bien en cause le médicament générique et pas un autre.

-les effets secondaires liés à l'effet nocebo

Certains effets secondaires sont liés à l'effet nocebo. Le simple fait de savoir que l'on prend un médicament générique peut entraîner la survenue d'effets secondaires.

Pour certains professionnels de santé, la survenue d'effets indésirables peut être une illusion vécue par le patient ou bien un effet réel. On peut avoir à faire à un effet nocebo, c'est-à-dire d'un effet placebo négatif. Les patients doutent de la qualité du médicament ou ne sont pas informés sur ce médicament, ce qui entraîne de ce fait, une moindre efficacité.

Faasse et al a démontré cet effet.⁴⁵ Des étudiants se sont vus administrer des bêta-bloquants avant un examen universitaire.

Lors de la première session, tous ont reçu un comprimé jaune de « Bétaprol ». Puis lors de la deuxième session, un premier groupe (A) a repris un comprimé de « Bétaprol », un deuxième groupe (B) un comprimé blanc de « Novaprol » et enfin, un troisième groupe (C) a pris un comprimé du générique.

Les pressions systoliques et diastoliques ont été mesurées avant et après chaque session. Les effets secondaires ont été reportés. Il s'est avéré que le groupe A était celui qui avait enregistré la baisse la plus importante de pression systolique et diastolique. Le groupe C a enregistré un nombre d'effets secondaires significativement supérieur. Pourtant, tous les comprimés administrés étaient des placebos.

Cela peut s'expliquer de nouveau par le facteur psychologique : un exemple observé lors du stage hospitalo-universitaire de 5ème année dans le service du CEPTA (Centre d'Exploration de Prévention et de Traitement de l'Athérosclérose) de Haut Levêque, un patient sous traitement

antihypertenseur avait une tension normale jusqu'au jour où le pharmacien lui a délivré le générique.

Avant d'incriminer le générique, chose qui est souvent fait à tort, il aurait été important d'étudier s'il n'y avait pas eu une évolution dans la pathologie ; ou une résistance au traitement qui peut parfois coïncider avec le passage au médicament générique.

Il y a une relation psychosociale avec les médicaments : les changements de présentation, le fait de devoir avaler un comprimé plutôt qu'une gélule par exemple peuvent perturber le patient. Le facteur humain est important, certains individus supportent mieux certaines présentations que d'autres. Cela n'a pas de rapport avec le fait que ce soit ou pas un générique.

La psychologie du patient ne doit, de toute évidence, jamais être négligée, car il faut garder à l'esprit qu'on lui change ses repères. L'adhésion du malade est souvent difficile à obtenir et on ne peut pas le perturber plus que de raison par des produits qui lui paraissent différents.

Par ailleurs des incidents réels peuvent survenir, de façon superposable à ceux notifiés pour le produit princeps.

Partie 4 : Rôles du pharmacien

Un des objectifs de ce travail est de proposer des stratégies, des solutions, afin d'améliorer l'observance via les génériques en répondant à la question suivante :

A quoi dois-je faire attention, moi pharmacien, pour palier à ces problèmes d'observances via les génériques ?⁴⁶

I- Maintenir l'adhésion au traitement médicamenteux

Selon l'OMS, une mesure adéquate du comportement d'adhésion est nécessaire pour planifier un traitement efficace et efficient. Le pharmacien a un rôle primordial pour mesurer les comportements d'adhésion, identifier les patients ayant des problèmes d'adhésion et pour trouver, avec le patient, des stratégies afin d'atteindre les cibles thérapeutiques.

Le pharmacien est un des professionnels de santé le mieux positionné afin de mesurer l'adhésion aux traitements médicamenteux. De plus, il incarne symboliquement le médicament. Il en connaît les indications, les effets secondaires et ses modalités d'utilisation. Il représente la proximité, la permanence et la disponibilité. En effet, il rencontre le patient régulièrement, a souvent une bonne relation avec lui et a accès au dossier pharmaceutique qui lui fournit de nombreux renseignements utiles à la mesure de l'adhésion. Il est le premier référent médical que les patients vont rencontrer après leur consultation avec le médecin. Souvent considéré comme plus abordable, la plupart des patients le considèrent comme un confident neutre, et s'adressent parfois à lui avant de se tourner vers leur médecin.

L'importance de son rôle dans la prise en charge du patient est donc majeure.

1- Réussir la substitution

Comment convaincre, sans braquer le client ? Comment gagner sa confiance et lui faire accepter les génériques ? Dans certains cas, la substitution passera comme « une lettre à la poste ». Dans d'autres cas, il faudra procéder avec tact, mesure et persuasion.

Le droit de substitution accordé au pharmacien n'est pas une simple histoire de droit ou d'obligation, c'est avant tout un changement d'habitudes dans la relation avec son client.

Dans notre pays, l'implication vis-à-vis des médicaments est forte, et la plupart des Français ignore ce qu'est un générique ou ont des idées préconçues sur ce type de médicament. Il n'est donc pas étonnant, au moment où le droit de substitution a été accordé au pharmacien, qu'ils aient réagi à cette modification de leur environnement de santé. La brutalité du changement intervenu a créé chez eux des comportements de défense et de rejet du générique. Les équipes officinales n'ont pas été préparées à cette réalité et, face aux réticences de leurs clients, la substitution peut leur apparaître comme une contrainte, une obligation. A cela, s'ajoute le mythe de la « moindre qualité » associée à un prix moins élevé d'où la nécessité au comptoir d'avoir un discours positif en parlant de médicament plus économique.

Des techniques simples de communication facilitent la substitution, aident à dépasser ses propres freins et à acquérir plus d'aisance dans la délivrance des génériques.

Un des premiers objectifs est d'apprendre aux équipes officinales à s'intéresser au client et à créer un vrai climat de confiance. Un accueil convivial est le premier point clé à respecter. De la qualité de l'accueil s'ensuit la réussite de la substitution.

Il faut considérer son client dès son entrée dans l'officine, en lui adressant un regard, un sourire, un salut bienveillant... aller à sa rencontre dans l'espace de vente et personnaliser son bonjour. Au comptoir, il faut avoir une attitude globale d'empathie. Cela signifie être authentique, attentif et humain et, plus dur à faire, accepter son client sans l'évaluer ni le juger.

Autre point clé important : il faut une réelle disponibilité, une attitude corporelle propice à l'échange et une écoute inconditionnelle pour son patient. Par contre, il faut éviter les gestes parasites tels que les bras croisés, les mains dans les poches, jouer avec son stylo... autant de signes, en fait, de désintéressement de son client.

Vient alors la remise de l'ordonnance par le client. Il faut la placer de façon à faciliter sa lecture par le patient. Cette notion de partage est importante pour faire participer le client au dialogue. Par conséquent, ne jamais tenir l'ordonnance droite face à son client ; le mieux est de se situer près de lui pour privilégier l'échange.

Ensuite vient le moment de la délivrance, avec ou non la substitution par les génériques. L'équipe officinale doit s'attacher à optimiser le générique. Il est bon de préciser que les génériques sont en tous points semblables aux produits de référence. Si le générique délivré est de même présentation, même forme, même couleur...il ne faudra pas se priver de cet avantage évident pour rassurer le patient et ainsi permettre par la suite une meilleure observance.

Dans ce cas, il ne faut pas avoir peur d'être démonstratif. Il faut montrer le générique, le manipuler, faire toucher à son patient la boîte, le blister...pour confirmer dans certains cas l'identité parfaite entre les deux produits. Enfin, le fait de noter sur le conditionnement la posologie va personnaliser le conseil.

2- Continuité dans la délivrance du générique du même laboratoire

La majorité des professionnels de santé craignent les perturbations engendrées par la substitution lors des traitements chroniques, en particulier chez les personnes âgées, les personnes déficientes ou lorsqu'il s'agit de médicaments à marge thérapeutique étroite. Il semblerait judicieux dans ces cas précis que le médicament délivré, qu'il s'agisse du princeps ou d'un générique, soit toujours le même pour une même molécule.

Sur l'ordonnance les noms de génériques et les noms de marques peuvent être source de confusion, la relation entre les deux doit être clairement établie. Le nom de la spécialité devrait être précisé sur la boîte délivrée. Le pharmacien écrit également le nom du générique sur l'ordonnance à côté du nom de la spécialité prescrite par le médecin.

Enfin concernant les erreurs sur la confusion entre médicaments, de récrire sur les boites permet aussi de résoudre ce problème car effectivement parfois les boites peuvent se ressembler. Le fait d'écrire le nom du princeps sur la boîte générique engage la responsabilité pénale du pharmacien.

Dans le cas de substitution chez les patients chroniques, il faut éviter que le générique délivré soit lui-même substitué, plus tard, par d'autres génériques, et, surtout ne jamais revenir en arrière.

Le pharmacien comme évoqué dans la partie 1, se doit de toujours délivrer le même générique à un patient chronique. La délivrance d'un autre générique peut, en effet, être préjudiciable à la compréhension et la bonne observance du traitement. Elle peut aussi faire perdre de la crédibilité au pharmacien et ternir son image de professionnel de santé.

Ainsi, l'une des premières solutions pour faciliter la substitution est de permettre au patient de s'habituer au médicament générique. Pour cela, lui délivrer la même marque de générique apparaît indispensable.

Cela est désormais une recommandation comme précisée en première partie. Les pharmaciens doivent délivrer la même marque de générique dans les traitements chroniques aux patients de plus de 75 ans. En contrepartie, il est rémunéré quand 90% de ses patients se sont vus délivrer la même marque pendant une période définie. Ceci est contrôlé par l'assurance maladie.

Bien sûr, dans certains cas le pharmacien n'a pas la possibilité de garantir cette continuité de délivrance. C'est le cas des ruptures de stock. Ceci est pris en compte dans la convention pharmaceutique.

Il est évident que pour se conformer à une prescription, le patient doit toujours recevoir des consignes compréhensibles, correctes, appropriées et complètes. L'information dispensée ne doit être ni trop exhaustive ni trop détaillée pour que le patient puisse l'absorber et la comprendre en fonction de son niveau d'éducation, de ses handicaps ou de son état émotionnel, car cela risque de compromettre plutôt que d'améliorer l'observance. On peut proposer au patient de revenir discuter de tout problème ou préoccupation qui pourrait apparaître à l'avenir.

3- Les similaires

Les pharmaciens pourraient également privilégier les substitutions par les similaires aussi appelés auto-génériques, ce qui serait une bonne alternative en cas de scepticisme du patient.

En effet, de nombreuses industries pharmaceutiques, voyant l'émergence des médicaments génériques ont développé leurs propres laboratoires spécialisés. Ainsi, lorsque ces industries voient leurs molécules princeps tomber dans le domaine public elles commercialisent leurs propres génériques.

Ces similaires permettent de rassurer ceux qui doutent du médicament générique, en particulier sur la présence d'excipients différents. Ainsi que de rassurer sur la galénique identique. Les personnes qui ont un traitement depuis longtemps se sont habituées à cette forme, couleur de leur médicament, ce sera une aide à la substitution.

En délivrant un auto-générique, le pharmacien augmente son taux de substitution, cependant, il n'a pas forcément autant de remise que s'il délivrait le générique de son génériqueur principal. C'est donc une solution peu rentable pour le pharmacien mais sûrement à privilégier pour certains patients inquiets. On ne donne pas d'emblée les similaires, c'est une réponse à un besoin des personnes qui voudraient repartir vers le princeps.

II- La communication

Les patients à qui des médicaments génériques vont être de plus en plus fréquemment prescrits doivent être pleinement informés sur ces produits. Aucun doute ne doit subsister dans l'opinion publique sur leur identité de qualité par rapport au médicament original.

Pour prévenir la non-observance, il doit exister une meilleure information du patient. Il est primordial d'apporter une information claire et appropriée au patient. Ce rôle incombe aux médecins mais également aux pharmaciens grâce à une posture éducative, ensembles de techniques relationnelles et pédagogique de l'éducation thérapeutique. éducation thérapeutique appropriée. Le partenariat entre les deux professionnels de santé est donc précieux.

Parler des médicaments génériques, les définir, expliquer leur intérêt, ce que nous pouvons en attendre, font partie de l'éducation thérapeutique du patient. Ceci est d'autant plus le cas lors des maladies chroniques qui entraînent des dépenses importantes pour la collectivité. Ainsi le but est d'impliquer le patient dans sa maladie, et qu'il en devienne acteur. Pour cela, il faut que le pharmacien motive le patient.

La motivation implique d'obtenir la coopération du patient en qualité de partenaire pour parvenir à une thérapie optimale. Quand le pharmacien manifeste de l'empathie pour le patient, ce dernier peut constater que le pharmacien s'intéresse et s'implique. Cela renforce son propre sentiment de valeur et de dignité, sentiment qui peut avoir été temporairement diminué en raison de sa maladie. Le patient se sent encouragé à verbaliser les préoccupations et les problèmes concernant sa maladie ou l'usage du médicament.

Le pharmacien doit s'informer du vécu du patient au regard de l'utilisation des médicaments génériques, afin de dépister les types de malentendus qui peuvent être en jeu, et déterminer les types d'information et les stratégies comportementales qui pourraient être les plus profitables à ce patient. Il faut questionner directement le patient sur ces difficultés éventuelles dans la prise du traitement, et faire face aux malentendus et aux croyances envers les médicaments génériques en privilégiant le dialogue et en informant le patient.

La force de persuasion du pharmacien et l'ampleur de son effort à substituer va avoir un impact sur l'efficacité de la dispense d'information en lien direct avec les génériques.

Le rôle du pharmacien apparaît donc comme central dans l'information sur le médicament générique qu'il transmet aux patients. Il doit ainsi ne pas se restreindre à dire le médicament générique « c'est pareil » ou « moins cher ». Il doit avoir une argumentation persuasive tout en ayant un discours précis.

Il peut ainsi expliquer pourquoi il est moins cher, que les contrôles sont identiques, que la qualité du principe actif est identique et que parfois même le laboratoire générique fabrique le principe actif pour le laboratoire princeps et que princeps et générique peuvent sortir de la même chaîne de fabrication.

Le pharmacien a aussi un rôle important dans certaines situations complexes comme celui du Coversyl®. En effet les différents dosages actuels du Coversyl® sont de 2.5, 5 et 10 mg là où les génériques sont de 2, 4 et 8 mg. Cette différence s'explique par le fait que le laboratoire du médicament princeps, pour éviter que son médicament ne soit substitué, a modifié le sel du

Coversyl® en passant du perindopril tert-butylamine au perindopril arginine cela lui permettant de modifier le dosage sur le Coversyl® sans modifier l'activité du médicament. Cette modification avait pour prétexte d'améliorer la stabilité du perindopril. Sur un cas comme celui-ci si le pharmacien ne remplit pas son rôle, le patient peut alors se retrouver perdu et ne pas comprendre pourquoi il y a substitution.

III- Le dossier pharmaceutique

L'Académie nationale de Pharmacie souligne le rôle essentiel du dossier pharmaceutique (DP) dans le suivi de la délivrance des génériques.⁴⁷

Le dossier pharmaceutique a été instauré dans le CSP par la loi n°2007-127 du 30 janvier 2007. Il permet à tout pharmacien d'officine raccordé, de créer un DP via la carte vitale du patient et avec l'accord explicite de celui-ci.

Ainsi, l'historique des médicaments pris dans les quatre derniers mois peut être vu par les officines raccordées. Le but de ce dispositif est de sécuriser la dispensation des médicaments, d'éviter la iatrogénèse principalement entre médicaments prescrits et médicaments pris en automédication.

En effet, le DP offre la possibilité de suivre en temps réel l'ensemble des médicaments qui ont pu être délivrés à un patient donné lors de ses passages successifs dans des pharmacies différentes. Il est un outil de première importance pour assurer un lien entre les prescriptions hospitalières et le médecin généraliste prescripteur, permettant de détecter redondances et/ou incohérences. L'élargissement de son utilisation permettra d'identifier les médicaments effectivement délivrés, dans le but d'éviter la duplication des prises.

De plus, les médecins anesthésistes-réanimateurs, gériatres et urgentistes y ont accès.

Désormais avec le décret d'application du 7 octobre 2014, les pharmaciens hospitaliers pourront « créer, consulter et alimenter un dossier pharmaceutique » dans les mêmes conditions que les pharmaciens d'officine.⁴⁸ Ce dispositif prévu par la loi de renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé du 29 décembre 2011, attendait la parution d'un décret d'application.

Tout ceci rentre en ligne de compte pour la prise en charge des enjeux sanitaires actuels comme le bon usage du médicament, la coordination entre professionnels de santé que ce soit par rapport au médicament générique ou à tout autre problématique de santé publique.

En effet, plus de 34 millions de DP ont été créés. Le DP permet ainsi au pharmacien d'avoir accès pour chaque médicament pris par le patient à la quantité ainsi qu'au laboratoire s'il s'agit d'un médicament générique.

Chaque pharmacien travaille avec un ou plusieurs laboratoires génériqueurs. Il est donc possible dans la plupart des cas qu'en changeant d'officine le patient n'ait plus le médicament du même laboratoire. Afin de garantir la continuité dans la délivrance des médicaments, le pharmacien aura la possibilité de consulter le DP du patient si celui-ci a préalablement accepté son activation et ainsi lui délivrer le médicament du même laboratoire qu'il a l'habitude de prendre.

Il se peut alors que le pharmacien n'ait pas le même taux de remise sur ce laboratoire, il n'a donc pas d'intérêt financier dans ce choix. Cependant, le pharmacien est avant tout un professionnel de santé qui se soucie du bon usage des médicaments et de l'observance du traitement. Cela valorise ainsi son acte de délivrance.

IV- La mise en place de la substitution

La substitution ne peut marcher que si la pharmacie a du générique en stock. La pression du direct influence positivement la pratique de la substitution. Les laboratoires proposent une large palette d'outils et de services, offrant à chaque officine un véritable plan de développement du générique adapté à sa situation et ses besoins.

Plusieurs critères de référencements sont à prendre en compte pour choisir son laboratoire génériqueur : les conditions commerciales, le potentiel du catalogue, la cohérence des gammes, le délai de livraison pour éviter la rupture de stock...

Il serait préférable de retenir certains critères déterminants afin de favoriser une bonne observance:

- l'identité visuelle de la marque et la facilité d'identification : appellation sous DCI, signalétique claire, bonne lisibilité des mentions clés (dosage, forme pharmaceutique, nombre d'unités par boîte..).

- la bonne acceptation par le client de la substitution, garante d'une bonne observance du traitement : certains laboratoires mettent à disposition des présentations à l'identique du princeps, qu'il s'agisse de la forme, du goût, de la couleur ou de l'excipient ; ce qui n'est un détail accessoire si, par exemple, une personne attache de l'importance à la couleur de la gélule.

Nous essaierons le plus souvent possible de privilégier des conditionnements bien conçus qui permettent d'identifier précisément le médicament et ses dosages, et d'éviter les confusions entre médicaments au moment de leur délivrance à la pharmacie ou au moment de leur utilisation.

Un dispositif doseur précis et clair permet de préparer et d'administrer avec précision la dose prescrite, sans mettre en danger le patient. Un flacon avec bouchon-sécurité sûr permet d'éviter l'ouverture par un enfant ; une aiguille pour injection masquée ou rétractable après utilisation évite les piqûres accidentelles ; etc.

Une notice clairement rédigée est plus susceptible de protéger les patients de risques graves : mesures à prendre en cas de grossesse, d'effets indésirables, etc. Se poser la question si la lisibilité est correcte y compris pour les patients malvoyants.

V- Autres solutions

1- Des laboratoires génériqueurs

La modification du packaging des médicaments génériques fait partie des solutions possibles. En effet, les boîtes d'emballage se ressemblent énormément au sein d'un même laboratoire. Le nom du laboratoire est parfois plus visible que le nom du médicament.

En effet, les firmes pharmaceutiques qui conçoivent les conditionnements et les agences du médicament qui les autorisent devraient cesser de négliger cet élément fondamental du bon usage des médicaments et de la sécurité des patients.

Il serait intéressant d'avoir un seul générique par princeps. Même si cela reste utopique, de nombreux médecins souhaiteraient que la molécule princeps, dès l'expiration du brevet, soit génériquée uniquement par son laboratoire (composition, forme, couleur de boîte strictement identiques au princeps).

Cependant concernant l'aspect des médicaments génériques, les laboratoires ont désormais la possibilité de produire des spécialités génériques dont l'apparence et la texture sont similaires aux produits princeps.³²

Il s'agit d'une solution simple et facile à mettre en œuvre par les industriels. Cela éviterait les confusions et permettrait de respecter les habitudes des patients par rapport à l'aspect de leurs médicaments.

Les laboratoires génériqueurs vont rarement visiter les prescripteurs comme peuvent le faire les visiteurs médicaux des laboratoires princeps. La raison est assez simple, il y a peu d'intérêt financier pour eux car même si le médecin prescrit en DCI, c'est le pharmacien qui choisit le laboratoire génériqueur avec lequel il souhaite travailler.

Pourtant, cela pourrait permettre de revenir sur certains points comme la bioéquivalence ou la présence des EEN car les prescripteurs ont peu d'information à ce sujet.

2- Des médecins

Si la prescription est faite en DCI, la délivrance de médicaments génériques est d'autant plus facile. Il s'agit donc de la privilégier.

Selon l'article 50 de la loi 2008-1330 du 17 décembre 2008, les médecins sont obligés de prescrire en DCI lorsque la molécule est inscrite au répertoire des génériques.

De plus, ils sont incités à prescrire en DCI via la convention médicale. En échange, ils touchent une rémunération financière.

Il peut arriver que des médecins ne soient pas informés de la substitution réalisée en officine par le pharmacien. Même si la plupart du temps cette information émane du patient. En discutant avec des médecins de mon sujet de thèse, certains souhaiteraient être informés de la substitution car ils considèrent qu'il existe un risque lié à la méconnaissance de la substitution.

Les pharmaciens pourraient donc avoir un rôle à jouer dans cette manœuvre. Mais en réalité cela serait techniquement impossible et serait une perte de temps pour les deux professionnels de santé. D'autres part, le nom du médicament délivré est forcément inscrit sur l'ordonnance du patient comme dit plus haut; il suffirait que les patients apportent leurs anciennes ordonnances à chaque consultation.

3- Des campagnes d'information

Les laboratoires génériqueurs ont compris l'intérêt de mettre en place des campagnes de communication destinées au grand public.

Comme dit plus haut, la dernière enquête Ifop montre qu'une partie de la population française n'a pas confiance dans les génériques, le laboratoire Mylan lance une campagne de communication auprès du grand public pour accompagner l'effort de substitution des pharmaciens. Cette campagne a débuté le 29 octobre 2014 via un spot publicitaire diffusé à la télévision et porte sur le gage de qualité sur les choix d'excipients limitant le risque d'intolérance.⁴⁹

Ce sujet peut effectivement aider les pharmaciens dans leur substitution mais aussi être en leur défaveur car les patients après avoir vu cette publicité ne voudront plus que des médicaments génériques du laboratoire Mylan car ils auront confiance en la qualité de leurs excipients.

Le débat sur les génériques et plus précisément sur les excipients à effets notoires va être à nouveau d'actualité.

Le laboratoire Mylan n'est pas le seul à vouloir faire des campagnes d'information sur le médicament générique, Biogaran a toujours informé les patients sur ce sujet avec par exemple en 1998 avec des conditionnements particuliers et en 2007 le DVD de Fred et Jamy distribué

gratuitement par les pharmaciens et intitulé « *Fred & Jamy vous expliquent les Génériques* ». En ce moment les actions de Biogaran mises en place pour les patients sont la web-série « *Avec les génériques y'a pas de hic* » qui répond aux questions essentielles sur les médicaments génériques.⁵⁰

Les laboratoires ne sont pas les seuls à faire des campagnes de communication. En effet, pour redonner confiance aux assurés, trois Caisses de l'Assurance Maladie de Haute-Normandie ont lancé en septembre 2014 une grande campagne de promotion du médicament générique avec le slogan : dites « *OUI aux médicaments génériques !* » Ce projet avait déjà vu le jour en juin 2014 en Bourgogne où les commissions paritaires régionales lançaient ce message aux bourguignons.



**Oui
aux
génériques**

**OUI!
AUX MÉDICAMENTS
GÉNÉRIQUES**

Mon médecin et mon pharmacien s'engagent pour les médicaments génériques. En acceptant les génériques, je bénéficie du tiers payant chez mon pharmacien.

Si je refuse le médicament générique, mon pharmacien est obligé de me réclamer le paiement de mes médicaments (article L. 102-10-7 du code de la sécurité sociale). Dans ce cas, je devrai avancer les frais et je me ferai rembourser ultérieurement par ma caisse d'Assurance Maladie.





En partenariat avec les commissions paritaires de Bourgogne des médecins et des pharmaciens.



Non aux idées reçues

Oui aux génériques !

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

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

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

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

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

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

OUI!
AUX MÉDICAMENTS
GÉNÉRIQUES

OUI!
AUX MÉDICAMENTS
GÉNÉRIQUES



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

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

Parlez-en à votre pharmacien ou à votre médecin.

Médicaments génériques Tiers Payant

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



CPAM de l'Eure - service communication - Conception: Elvire Damizian - Crédits photo: Thinkstock - Août 2012

Illustration 7 : Flyers « Oui aux médicaments génériques » (source [www .ameli.fr](http://www.ameli.fr))

Conclusion

Le médicament générique occupe une place de plus en plus importante dans le système de santé français, mais également dans le système européen et mondial.

Les patients se retrouvent donc de plus en plus face à ces médicaments génériques qu'ils voient parfois comme un « sous-médicament » voire une « contrefaçon ». Certains s'en accommodent d'autres les refusent ouvertement.

Les génériques ont vu le jour pour répondre au déficit financier du système de santé. Au fil des années l'Assurance Maladie ne cesse d'ajouter d'autres dispositifs pour que tous les professionnels de santé finissent par prescrire puis délivrer des médicaments génériques. Cela à commencer avec le droit de substitution accordé aux pharmaciens, le dispositif « Tiers payant contre génériques » et désormais l'obligation aux médecins de prescrire en DCI.

Face à tous ces dispositifs les professionnels de santé se retrouvent « bloqués », face à une Assurance Maladie qui a besoin d'économiser et un patient qui ne veut pas de médicaments génériques et qui ne peut pas forcément faire l'avance du montant de son traitement.

Cependant le pharmacien ne doit pas perdre de vue que l'observance est le but premier, certains refus de génériques sont à respecter pour conserver l'alliance thérapeutique pharmacien-patient. La valorisation de la DCI aussi bien auprès des patients, que des médecins pourrait faciliter ces relations, et diminuer l'effet « perturbant » des génériques.

Les patients qui ne sont pas contre les médicaments génériques peuvent toutefois rencontrer quelques problèmes avec ces derniers, ce qui peut interférer dans la bonne prise de leur traitement. On nous rapporte le plus souvent que le comprimé n'est pas de la même forme, même couleur, qu'il est difficile à prendre et qu'au final ils ne le prennent pas.

Ces problèmes avec les génériques entraînent une mauvaise observance des patients atteints de maladie chronique. Le patient devra consulter une nouvelle fois son médecin, qui lui prescrira peut être de nouveaux examens etc.. Les économies que l'on essaie de réaliser avec les médicaments génériques seront donc annulés par les dépenses de santé engendrées par la non observance du patient.

Les pharmaciens essayent donc de trouver des solutions à leur échelle pour que les patients suivent au mieux leur traitement.

Le bon rapport avec les patients est primordial afin que l'information soit bien comprise et que le patient fasse confiance aux pharmaciens autant qu'aux médecins. Le choix du laboratoire génériqueur est important, il faudrait choisir celui qui propose des médicaments génériques qui se rapprochent au plus des princeps, voir même de privilégier les « auto-génériques ».

Nous ne sommes pas les seuls, pharmaciens, à essayer de valoriser l'image des médicaments génériques. Les laboratoires ainsi que l'Assurance Maladie ne cessent de réaliser des campagnes de communication.

Pour que la santé de nos patients soit la meilleure il ne faut pas être seul, c'est à plusieurs que l'on peut réussir.

Bibliographie

- [1] *Substitution par les génériques : aide à la pratique officinale*. Elsevier, 2001. p 14 à 15
- [2] DUSSOL, Alexis. *Le médicament générique*. Que sais-je ?. 2009. p 9 à 12
- [3] Site internet www.legifrance.gouv.fr
- [4] DUSSOL, Alexis. *Le médicament générique*. Que sais-je ?. 2009. Pages 15-16
- [5] Liste des excipients à effets notoires. Mise à jour de la liste et des libellés selon le guideline européen 2003. Mai 2008
- [6] *Substitution par les génériques : aide à la pratique officinale*. Elsevier, 2001. Pages 18-19
- [7] *Guide de la commission sur la réglementation des médicaments dans l'union européenne*. définition de deux médicaments bioéquivalents. Page 4
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
- [8] OSTANT Isabelle. Thèse Pharmacie. Université de Bordeaux. 2009. *Perception du médicament générique dix ans après le droit de substitution*. Partie I.4 Bioéquivalence p16-19
- [9] Site internet www.legifrance.gouv.fr
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000381285&categorieLien=cid>
- [10] Site GEMME. Toutes les FAQ
<http://www.medicamentsgeneriques.info/toutes-les-faq/#ancr8> site consulté en juillet 2014
- [11] Site LEEM. Consulté en août 2014.
<http://www.leem.org/article/les-medicaments-generiques-des-copies-conformes-0>
- [12] Cours de 3A. UE IDPS. Céline PULON. *AMM des spécialités pharmaceutiques*
- [13] Site internet consulté en septembre 2014
<http://www.sante.gouv.fr/qualite-securite-et-efficacite.html>

[14] *Rapport IGAS*. Page 47. Consultable en ligne. <http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article290>

[15] Article en ligne.

<http://sante.lefigaro.fr/social/sante-publique/medicaments-generiques/existe-t-il-differents-types-generiques>

[16] *Rapport IGAS*. Evaluation de la politique française des médicaments génériques. Consultable en ligne. Page 4

[17] *La délivrance des génériques par le pharmacien et le droit de substitution*. Site VIDAL. <http://www.vidal.fr/infos-pratiques/id10087.htm>

[18] *Rapport IGAS 2012*. Page 22 article 104. Consultable en ligne.

[19] Elsevier Masson. *Education thérapeutique*. Abrégés 3^{ème} édition. Pages 105 à 113

[20] Cours 5^{ème} année pharmacie. Université de Bordeaux. *L'adhésion au traitement et le pharmacien*. Karin Latry

[21] Site de l'OMS. Communiqué de presse de Juillet 2003: *l'observance des traitements prescrits pour les maladies chroniques pose problème dans le monde entier*.

<http://who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr54/fr/>

[22] Article en ligne.

<https://destinationsante.com/la-mauvaise-observance-tueur-silencieux.html>

[23] BAUDRANT BOGA Marion. Université Joseph Fourier-Grenoble 1. 2009. *Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux*. Thèse consultable en ligne.

[24] Texte de la conférence donnée par André Grimaldi lors de la XXI^e Journée de l'Ordre qui s'est tenue à Paris le 6 novembre 2008

<http://www.cespharm.fr/fr/content/download/23036/502011/version/1/file/La-place-de-l-education-therapeutique-dans-le-traitement-des-maladies-chroniques-Grimaldi-2008.pdf>

[25] HAL archives-ouvertes.fr, *Le médecin généraliste face à l'observance d'un traitement chronique : le modèle des antiagrégants plaquettaires*. Aurélie Lun, Damien Rouvière. Pages 7 à 13. <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00746661>

[26] Revue cochrane pour le praticien, Suisse, 2012. *Utilité des outils d'aide à la prise médicamenteuse pour améliorer l'adhésion au traitement.*

http://swiss.cochrane.org/sites/swiss.cochrane.org/files/uploads/pdf/Outil_aide_prise_m%C3%A9dic.RMS_336_0816.pdf

[27] Site John Libbey Eurotext. *Evaluation de l'observance des thérapeutiques orales en oncologie: résultats d'une étude pilote.* 2011. http://www.jle.com/fr/revues/jpc/e-docs/evaluation_de_lobservance_des_therapeutiques_orales_en_oncologie_resultats_dune_etude_pilote_289156/article.phtml?tab=texte

[28] Article en ligne

<http://lemondedelaesante.wordpress.com/2012/09/06/les-nouvelles-technologies-au-chevet-de-lobservance-medicamenteuse/>

[29] *PUBMED* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24268603>

[30] Site LEEM. *Comment améliorer l'observance ?*

http://www.leem.org/sites/default/files/100questions_Leem_Fiche-14.pdf

[31] Article de juillet 2014. <http://annals.org/article.aspx?articleid=1887026>

[32] www.legifrance.gouv.fr Article 42 de la loi n°2011-2012 du décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

[33] *Observatoire de la qualité de la prise en charge en ville initié par Sanofi/Zentiva avec Ipsos Healthcare.* Mars 2013. Consultable en ligne

[34] *Rapport IGAS. Annexe 9 : Contribution UNPF.* La politique du médicament générique en France. Pages 137 à 139. Consultable en ligne

[35] MARTIN Marion. Thèse d'obtention du diplôme d'état de docteur. Université de Bordeaux. 2010. *Comparatifs de la prescription et de la délivrance des médicaments génériques, onze ans après la mise en place du droit de substitution : enquête d'opinion auprès des médecins généralistes et des pharmaciens d'officine de Gironde .* Pages 97 à 107.

[36] Site du GEMME. *Enquête sur la perception du générique par les médecins généralistes.* http://www.medicamentsgeneriques.info/http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2010/03/ENQUETE_MEDECINS_GEMME.pdf

[37] Site du GEMME. *Dossier de presse intégral en réponses au rapport de l'Académie de Médecine*. <http://www.medicamentsgeneriques.info/dossier-de-presse-reponses-du-gemme-au-rapport-de-lacademie-de-medecine/>

[38] Benoît Allenet, Alain Golay. *Quelles sont les attitudes des patients vis-à-vis des médicaments génériques ?* Revue Médicale Suisse 2013 ; 9 :1005-1009

[39] Sarradon-Eck A, Blanc MA, Faure M. *Des usagers sceptiques face aux médicaments génériques. Une approche anthropologique*. Rev Epidemiol Sant Pub 2007. Consultable en ligne.

[40] Article en ligne <http://www.pourquoidoctor.fr/m/article-4634.html>

[41] DESNANOT Aurélie. Thèse de pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Bordeaux. 2013. *Place de la relance du dispositif tiers payant contre générique de juin 2012 dans le politique de développement du marché des médicaments génériques et accueil patients*.

[42] Article du magazine l'Express publié en décembre 2013

http://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/medicaments-generiques-les-francais-restent-mefiants_1306370.html

[43] Sondage IFOP réalisé pour le groupe PHR du 26 septembre au 1^{er} octobre 2013. http://www.ifop.com/?option=com_publication&type=poll&id=2472

[44] JUSTEAU Steffie. Thèse pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, 2013. Université d'Angers. *Rôle du pharmacien dans l'information et le conseil au patient lors de la délivrance de médicaments génériques*. Consultable en ligne.

[45] Articles en ligne : *PUBMED* et *Psychosomatic medicine*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23115341>

http://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Abstract/2013/01000/The_Effect_of_an_Aparent_Change_to_a_Branded_or.14.aspx

[46] POUZAUD François. *Gérez votre officine : les génériques*. Groupe Liaisons p 89 à 155

[47] Dossier en ligne : *Avis et recommandations sur les génériques par l'Académie Nationale de Pharmacie*

http://www.acadpharm.org/dos_public/Avis_et_recommandations___mEdicaments_gEnEriques_2012.05.07_VF_SG_clair.pdf

[48] Site de l'Ordre national des pharmaciens <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/>

[49] Article en ligne.

http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art_1544.html

[50] Site du laboratoire Biogaran <http://www.biogaran.fr/biogaran/mission/notre-mission/>

Table des matières

Remerciements	3
Sommaire	4
Liste des abréviations	5
Liste des Figures.....	6
Liste des Tableaux.....	6
Liste des Illustrations	6
Introduction	7
Partie 1 : Le médicament générique	9
I- Généralités.....	9
1- Définition	9
2- Les excipients.....	11
3- La Bioéquivalence	14
4- Dénomination et répertoire officiel des médicaments génériques	18
II- Du princeps au générique	20
1- Droit des brevets appliqué au médicament	20
2- Obligations des fabricants.....	22
a) Dossier d'AMM	23
b) La fabrication et le suivi des médicaments génériques	25
3- Différents types de génériques	27
III- Les pharmaciens et le générique	29
1- Obligations de substituer.....	29
2- Tiers payant et générique	31
3- Le Tarif Forfaitaire de Responsabilité	33
4- Obligations d'approvisionnement en génériques	34
a) L'approvisionnement	34
b) Le stock	35
c) Le développement des génériques.....	36
Partie 2 : L'observance.....	37
I- Généralités.....	37

1-	Définition de l'observance	37
2-	Définition de l'observance médicamenteuse	37
3-	La mauvaise observance	39
4-	Facteurs de bonne observance	42
5-	Communication avec le patient.....	43
II-	Techniques d'évaluation de l'observance	44
1-	Méthodes de mesure directe.....	45
a)	Mesure des taux sériques et urinaires.....	45
b)	Utilisation de marqueurs biologiques.....	45
c)	Observation de l'effet thérapeutique	46
d)	Observation directe de la prise de médicaments par un tiers	46
2-	Méthodes de mesure indirecte	46
a)	Décompte des comprimés	46
b)	Le contrôle des renouvellements d'ordonnance.....	47
c)	Comptage électronique des ouvertures d'un pilulier.....	47
d)	Le questionnaire, le carnet et l'entretien avec le patient	48
III-	Données sur l'observance dans les traitements chroniques et les génériques.....	50
1-	Facteurs liés à la maladie	51
2-	Facteurs liés au traitement médicamenteux	52
a)	L'ordonnance	52
b)	La complexité du schéma thérapeutique	53
c)	Les médicaments	54
3-	Facteurs liés au patient.....	54
a)	Représentations et croyances	55
b)	Facteurs démographiques et socio-économiques	56
c)	Facteurs psychologiques	57
4-	Facteurs liés à l'entourage	57
5-	Facteurs liés au système de soins.....	58
a)	Le médecin	58

b)	Le pharmacien	59
c)	Les autres professionnels de santé	59
Partie 3 :	Problèmes posés par les génériques dans le cadre des traitements chroniques	61
I-	La galénique des médicaments	61
1-	La forme, la couleur	62
2-	Le goût	67
II-	Les gammes de générique	68
III-	Le pourcentage de matières premières	71
IV-	La représentation des génériques	72
1-	Par les pharmaciens.....	72
2-	Par les médecins.....	73
3-	Par les patients	75
V-	L’approvisionnement des pharmacies	78
VI-	Les effets indésirables spécifiques dans les génériques	79
Partie 4 :	Rôles du pharmacien.....	82
I-	Maintenir l’adhésion au traitement médicamenteux	82
1-	Réussir la substitution	83
2-	Continuité dans la délivrance du générique du même laboratoire	84
3-	Les similaires	86
II-	La communication.....	86
III-	Le dossier pharmaceutique.....	88
IV-	La mise en place de la substitution.....	89
V-	Autres solutions.....	90
1-	Des laboratoires génériqueurs	90
2-	Des médecins	91
3-	Des campagnes d’information	92
Conclusion.....		95
Bibliographie.....		97
Table des matières		102
Annexes.....		105

Annexes

Annexe numéro 1 : Liste des Excipients à Effet Notoire

EXCIPIENT 1 : APROTININE
EXCIPIENT 2 : HUILE D'ARACHIDE EXCIPIENT
EXCIPIENT 3 : ASPARTAM (E951)
EXCIPIENT 4 : COLORANTS AZOÏQUES
EXCIPIENT 5 : BAUME DU PEROU
EXCIPIENT 6 : CHLORURE DE BENZALKONIUM
EXCIPIENT 7 : ACIDE BENZOÏQUE ET BENZOATES
EXCIPIENT 8 : ALCOOL BENZYLIQUE
EXCIPIENT 9 : HUILE DE BERGAMOTE BERGAPTENE
EXCIPIENT 10 : BRONOPOL
EXCIPIENT 11 : HYDROXYANISOLE BUTYLE (E320)
EXCIPIENT 12 : HYDROXYTOLUENE BUTYLE (E321)
EXCIPIENT 13 : HUILE DE RICIN POLYOXYL ET HUILE DE RICIN POLYOXYL HYDROGENEE
EXCIPIENT 14 : ALCOOL CETOSTEARYLIQUE Y COMPRIS ALCOOL CETYLIQUE
EXCIPIENT 15 : CHLOROCRESOL
EXCIPIENT 16 : DIMETHYL SULFOXYDE.
EXCIPIENT 17 : ETHANOL
EXCIPIENT 18 : FORMALDEHYDE
EXCIPIENT 19 : FRUCTOSE
EXCIPIENT 20 : GALACTOSE
EXCIPIENT 21 : GLUCOSE
EXCIPIENT 22 : GLYCEROL
EXCIPIENT 23 : HEPARINE (EN TANT QU'EXCIPIENT)
EXCIPIENT 24 : SIROP DE GLUCOSE HYDROGENE (OU MALTITOL LIQUIDE)
EXCIPIENT 25 : SUCRE INVERTI
EXCIPIENT 26 : LACTITOL, E966
EXCIPIENT 27 : LACTOSE

EXCIPIENT 39 : ACIDE SORBIQUE ET SELS
EXCIPIENT 40 : SORBITOL E420
EXCIPIENT 41 : HUILE DE SOJA (ET HUILE DE SOJA HYDROGENEE)
EXCIPIENT 42 : ALCOOL STEARYLIQUE
EXCIPIENT 43 : SACCHAROSE
EXCIPIENT 44 : SULFITES, Y COMPRIS METABISULFITES
EXCIPIENT 45 : AMIDON DE BLE
EXCIPIENT 46 : GRAISSE DE LAINE : VOIR LANOLINE
EXCIPIENT 47 : XYLITOL

Annexe numéro 2 : Exemple de fiche d'Excipient à Effet Notoire

EXCIPIENT 3 : ASPARTAM (E951)

Informations 2003

Voie

Orale

Seuil

Zéro

Information Notice

Contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les sujets atteints de phénylcétonurie.

Commentaires :

Non renseignés

Informations 1999

RCP

Contre-indications :

en cas de phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.

NOTICE

Dans quel cas ne pas utiliser ce médicament :

en cas de phénylcétonurie (maladie héréditaire dépistée à la naissance), en raison de la présence d'aspartam.

Liste des excipients ayant un effet notoire :

Aspartam (source de phénylalanine) (E 951)

Recommandations 2008

RCP

4.3. Contre-indications

En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

NOTICE

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT <DE PRENDRE> <D'UTILISER> xxx ?

« *Contre-indications* »

<Ne prenez> <N'utilisez> jamais XXX :

En cas de phénylcétonurie (maladie héréditaire dépistée à la naissance), en raison de la présence d'aspartam.

Annexe numéro 3 : Exemple d'un groupe générique

Dénomination commune : BROMAZEPAM

Voie orale

Groupe générique : BROMAZEPAM 6 mg - LEXOMIL ROCHE COMPRIME BAGUETTE, comprimé quadrisécable

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notable
R	LEXOMIL ROCHE COMPRIME BAGUETTE, comprimé quadrisécable, ROCHE, ROCHE - BOULOGNE BILLANCOURT (exploitant).	Lactose.
G	BROMAZEPAM ARROW 6 mg, comprimé quadrisécable, ARROW GENERIQUES, ARROW GENERIQUES - LYON (exploitant).	Lactose.
G	BROMAZEPAM BIOGARAN 6 mg, comprimé quadrisécable, BIOGARAN, BIOGARAN - COLOMBES (exploitant).	Lactose.
G	BROMAZEPAM CRISTERS 6 mg, comprimé quadrisécable, CRISTERS, CRISTERS - SURESNES (exploitant).	Lactose.
G	BROMAZEPAM EG 6 mg, comprimé quadrisécable, EG LABO - Laboratoires EuroGenerics, EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS - BOULOGNE BILLANCOURT (exploitant).	Lactose.
G	BROMAZEPAM ISOMED 6 mg, comprimé quadrisécable, PLUS PHARMACIE SA, TEVA SANTE - COURBEVOIE (exploitant).	
G	BROMAZEPAM MYLAN 6 mg, comprimé quadrisécable, MYLAN SAS, MYLAN SAS - SAINT PRIEST (exploitant).	Lactose.
G	BROMAZEPAM RATIOPHARM 6 mg, comprimé quadrisécable, RATIOPHARM GmbH, TEVA SANTE - COURBEVOIE (exploitant).	
G	BROMAZEPAM SANDOZ 6 mg, comprimé quadrisécable, SANDOZ.	Lactose.
G	BROMAZEPAM TEVA 6 mg, comprimé quadrisécable, TEVA SANTE, TEVA SANTE - COURBEVOIE (exploitant).	Lactose.
G	BROMAZEPAM ZENTIVA 6 mg, comprimé quadrisécable, SANOFI AVENTIS FRANCE, SANOFI AVENTIS FRANCE - PARIS (exploitant).	Lactose.
G	BROMAZEPAM ZYDUS 6 mg, comprimé quadrisécable, ZYDUS FRANCE, ZYDUS FRANCE - NANTERRE (exploitant).	Lactose.
G	QUETILINE, comprimé quadrisécable, Laboratoire SCIENCECX, LABORATOIRE SCIENCECX - PARIS (exploitant).	Lactose.

Annexe numéro 4 : Liste des molécules concernées dans la stabilité de la délivrance

L'annexe II-2 est remplacée comme suit :
Stabilité de la délivrance des médicaments génériques

Liste des molécules :

NUMÉRO INDICATEUR D'EFFICIENCE (ANNEXE II-1)	INDICATEUR
1	ATORVASTATINE
3	CLOPIDOGREL
4	RAMIPRIL
6	AMLODIPINE

15 novembre 2013

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 13 sur 121

NUMÉRO INDICATEUR D'EFFICIENCE (ANNEXE II-1)	INDICATEUR
7	VALSARTAN + HCTZ
11	LERCANIDIPINE
12	VALSARTAN
15	CANDESARTAN
16	NEBIVOLOL
18	LOSARTAN + HCTZ
20	LOSARTAN
21	REPAGLINIDE
25	CANDESARTAN + HCTZ

Annexe numéro 5 : Exemple d'auto-questionnaire : Morisky

Morisky 8-Item Medication Adherence Questionnaire

Question	Patient Answer (Yes/No)	Score Y=1; N=0
Do you sometimes forget to take your medicine?		
People sometimes miss taking their medicines for reasons other than forgetting. Thinking over the past 2 weeks, were there any days when you did not take your medicine?		
Have you ever cut back or stopped taking your medicine without telling your doctor because you felt worse when you took it?		
When you travel or leave home, do you sometimes forget to bring along your medicine?		
Did you take all your medicines yesterday?		
When you feel like your symptoms are under control, do you sometimes stop taking your medicine?		
Taking medicine every day is a real inconvenience for some people. Do you ever feel hassled about sticking to your treatment plan?		
How often do you have difficulty remembering to take all your medicine?		A = 0; B-E = 1
<input type="checkbox"/> A. Never/rarely <input type="checkbox"/> B. Once in a while <input type="checkbox"/> C. Sometimes <input type="checkbox"/> D. Usually <input type="checkbox"/> E. All the time		
Total score		
Scores: >2 = low adherence 1 or 2 = medium adherence 0 = high adherence Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. <i>Med Care.</i> 1986;24:67-74.		

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.