



**HAL**  
open science

# Quel avenir pour la mention “ non substituable ” ? Observation des pratiques de médecins généralistes des Alpes-Maritimes

Alexandre Perrier

► **To cite this version:**

Alexandre Perrier. Quel avenir pour la mention “ non substituable ” ? Observation des pratiques de médecins généralistes des Alpes-Maritimes. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01367161

**HAL Id: dumas-01367161**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01367161>**

Submitted on 15 Sep 2016

**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.

Université NICE SOPHIA-ANTIPOLIS

Faculté de Médecine

# QUEL AVENIR POUR LA MENTION « NON SUBSTITUABLE »?

Observation des pratiques de médecins généralistes  
des Alpes-Maritimes

Thèse pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le **10 mars 2016**

Par

**Alexandre PERRIER**

Membres du jury :

Monsieur le Professeur HOFLIGER

Président du jury

Monsieur le Professeur FUZIBET

Assesseurs

Madame le Docteur BALDIN

Assesseurs

Monsieur le Professeur GARDON

Directeur de thèse

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Liste des professeurs au **1er septembre 2015** à la Faculté de Médecine de Nice

<b>Doyen</b>	M. BAQUÉ Patrick
<b>Vice-Doyen</b>	M. BOILEAU Pascal
<b>Assesseurs</b>	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
<b>Conservateur de la bibliothèque</b>	Mme DE LEMOS Annelise
<b>Directrice administrative des services</b>	Mme CALLEA Isabelle
<b>Doyens Honoraires</b>	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel
<b>Professeurs Honoraires</b>	
M. BALAS Daniel	M. LALANNE Claude-Michel
M. BATT Michel	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BLAIVE Bruno	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOQUET Patrice	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BOURGEON André	M. LE BAS Pierre
M. BOUTTÉ Patrick	M. LE FICHOUX Yves
M. BRUNETON Jean-Noël	Mme LEBRETON Elisabeth
Mme BUSSIERE Françoise	M. LOUBIERE Robert
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
M. DAR COURT Guy	M. MOUIEL Jean
M. DELLAMONICA Pierre	Mme MYQUEL Martine
M. DELMONT Jean	M. OLLIER Amédée
M. DEMARD François	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DOLISI Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. FRANCO Alain	M. SCHNEIDER Maurice
M. FREYCHET Pierre	M. SERRES Jean-Jacques
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. TOUBOL Jacques
M. GILLET Jean-Yves	M. TRAN Dinh Khiem
M. GRELLIER Patrick	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. HARTER Michel	M. ZIEGLER Gérard
M. INGLES AKIS Jean-André	

**M.C.A. Honoraire**

Mlle ALLINE Madeleine

**M.C.U. Honoraires**

M. ARNOLD Jacques  
 M. BASTERIS Bernard  
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
 Mme DONZEAU Michèle  
 M. EMILIOZZI Roméo  
 M. FRANKEN Philippe  
 M. GASTAUD Marcel  
 M. GIRARD-PIPAU Fernand  
 M. GIUDICELLI Jean  
 M. MAGNÉ Jacques  
 Mme MEMRAN Nadine  
 M. MENGUAL Raymond  
 M. POIRÉE Jean-Claude  
 Mme ROURE Marie-Claire

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)

## PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

## PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)

M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)

#### **PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE (suite)**

M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

#### **PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS**

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
----	-------------------	-------------------

#### **PROFESSEURS AGRÉGÉS**

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
Mme	ROSE Patricia	Anglais

#### **MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)

Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

### **PROFESSEURS ASSOCIÉS**

M	COYNE John	Anatomie et Cytologie (42.03)
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	PACZESNY Sophie	Hématologie (47.01)
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale

### **MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale
M.	DARMON David	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

### **PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ**

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

# Remerciements

---

A Monsieur le **Professeur Philippe Hofliger**,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger de mon travail. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre soutien durant l'élaboration de ce travail. Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le **Professeur Jean-Gabriel Fuzibet**,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de juger mon travail. Soyez assuré de tout mon respect et de ma plus haute considération.

A Madame le **Docteur Bernadette Baldin**,

Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse, pour vos nombreux conseils et votre disponibilité tout au long de mes recherches. Recevez toute mon estime et mon respect.

A Monsieur le **Professeur Gilles Gardon**,

Je vous remercie pour votre enseignement durant mes études et le plaisir que vous m'avez fait en acceptant de diriger mon travail. Je garde en mémoire nos nombreux échanges aux cours des GEASPs et du SASPAS qui ont guidé mon choix pour l'exercice libéral. Vous m'avez aussi transmis le goût de partager et de transmettre à mon tour. C'est pourquoi je vous dis à bientôt et non au revoir.

Aux 45 médecins généralistes participants à cette étude, qui ont donné de leurs temps pour me permettre de réaliser ce travail.

A Vincent Guyader, pour ton aide statistique.

## ***Une pensée pour ma Famille***

François qui a su rendre le sourire à ma Mère. Il ne te reste plus qu'à la convaincre de descendre vivre dans le Sud.

Françoise et Jean-François qui m'ont accueilli comme un fils et que je considère comme des parents. Et je vous remercie encore pour toute l'aide et le soutien que vous nous avez apporté suite à mon accident. Ce travail c'est aussi grâce à vous.

Mon Frère Alain, « bonhomme », mon compagnon de chambré qui m'a supporté toutes ces années. Je suis sûr que tu seras un médecin exceptionnel ! Tu as toutes les qualités pour, alors courage c'est bientôt fini !

Ma Sister « Dandine », avec qui j'adorais me chamailler. Mais comme on dit, « qui aime bien, châtie bien ». Tu es devenu une jeune femme splendide, intelligente. Tu vis à cent à l'heure à travers le monde, n'hésites pas à passer sur Nice plus souvent car j'aimerais te voir. Tu me manques !

Ma Mère qui a toujours cru en moi, m'a toujours soutenu, c'est surtout grâce à toi que je suis là aujourd'hui. Je me rappelle des sacrifices que tu as dû faire pour que je puisse avoir une enfance heureuse où je ne manque de rien. Le temps que tu as passé à m'attendre au bord des piscines, à m'encourager et m'écouter jouer du piano sans sourciller, tu étais bien la seule ! Ou encore les plateaux repas que tu m'apportais dans ma chambre les soirs durant ma première année de médecine. J'en oublie forcément et il me faudrait une bibliothèque pour t'écrire combien je t'aime !

## ***Sans oublier les Amis***

### *La famille niçoise*

Marine mon plus grand challenger du prix Pierre Richard et Flo mon partenaire de Golf. Un couple en or, je vous souhaite d'être heureux.

Camille et Jo, votre amitié m'est précieuse. « Amour » toujours enjoué et plein d'humour et notre Camille le cœur sur la main. Un joli couple, vivement le mariage !

Audrey et Solo, les sportifs. Mes premières rencontres sur Nice et toujours là aujourd'hui. Et surtout j'oublie mon partenaire de Squash...

### *Les belles rencontres sur Nice*

Roxanne la première à m'avoir fait confiance avec ses patients et son cabinet. Merci

Mais aussi Julien. Tu es un exemple pour moi à suivre ! C'est pourquoi tu auras mon vote aux prochaines élections, Mr le Président.

Denise et Thierry, des amateurs de golf et donc forcément des personnes remarquables. Votre soutien m'a été précieux dans les moments difficiles. Je vous souhaite une retraite paisible.

Rania et Karim, à quand la prochaine soirée déguisée ?

Laure pour ton aide durant l'étude et Cédric un autre expat de P5 qui m'a gentiment accueilli chez lui à mon arrivée sur Nice.

Laurence et Romain, Olga et Kiril, Marie et Loïc, Dan et Elsa, mais aussi Sandrine et Guillaume mes nouveaux voisins.

*Je remercie tous les gens qui m'ont soutenu suite à mon accident.*

*« C'est dans l'adversité que se révèlent les vrais amis »*

Une pensée particulière pour le Dr Pennes, mon neurochirurgien, encore une fois tu as toujours été disponible lors des moments difficiles et ton aide précieuse pour cette thèse m'a permis de sauver les meubles.

### *Les rencontres à l'internat*

Clément, Léo, Linda, Christine, Constance, Tatiana, Marine, Charline, Marie, Pauline et Claudio, Guillaume et Elodie.

### *Les rencontres à l'hôpital et en stage*

Une pensée pour les anciens de Sainte Marie, Adrien, Franck et Pierre-Denis qui sont aujourd'hui encore des collègues de SOS. Mais aussi Marion, Géraldine et Jérôme.

Mes Maîtres de stage et de SASPAS qui ont eu la patience et la générosité de me former le Dr Guerville Véronique, le Dr Mireux, le Dr Laure et le Dr Folacci.

Les co-internes de gastro, gynéco (Mylène et Alix), pédiatrie et des urgences.

### *Les parisiens*

Olivier, un ami du début, vient dans le sud ! En plus du soleil, de la mer et du pastis on a aussi les ramens maintenant à Nice.

Céline repartit rejoindre la capitale, tu seras toujours la bienvenue si tu changes d'avis.

Mais aussi Guillaume, Alexis, Phanarom, Valérie, Benji, Anais et Alexandre.

*Et tous ceux que j'ai oubliés.*

***Et enfin mes deux rayons de Soleil !***

***Gaëlle,***

*Chaque jour qui passe, je m'aperçois  
Qu'il m'est impossible de vivre sans toi.*

*Animé par ton soutien infailible,  
J'affronte les tempêtes, sûr d'être invincible.*

*Nos êtres à présent liés pour la vie  
S'uniront pour le meilleur de nos envies.*

*A deux, nous étions remplis de joie  
Désormais comblés d'être trois.*

*Nos rires complices m'enivrent le cœur  
D'une douce Mélodie, pleine de bonheur.*

*Ce fruit défendu auquel je succombe  
Sera chéri jusqu'à ma tombe.*

*Fais de ta vie un rêve, et d'un rêve, une réalité.*

**Antoine de Saint-Exupéry.** *Le Petit Prince*

# Table des matières

---

<b>Liste des abréviations</b> .....	15
<b>Généralités</b> .....	16
<b>Introduction</b> .....	18
<b>Matériels et Méthodes</b> .....	21
I. Schéma de l'étude .....	21
II. Elaboration du questionnaire .....	21
A. Structure du questionnaire .....	21
B. Recherche des motifs de prescription « Non Substituable » .....	21
C. Evaluation et mode d'administration du questionnaire .....	24
III. Sélection des praticiens .....	24
IV. Recueil des données .....	25
V. Analyse des données .....	25
A. Réalisation pratique.....	25
B. Méthode d'analyse.....	26
<b>Résultats</b> .....	27
I. Observation de la population médicale .....	27
A. Participation .....	27
B. Caractéristiques des praticiens participants. ....	28
II. Observation des ordonnances présentant la mention NS .....	29
A. Caractéristiques des patients NS .....	29
B. Caractéristiques des traitements NS .....	30
III. Evaluer l'utilisation de la mention « non substituable » .....	31
A. Utilisation de la mention NS (étude qualitative) :.....	31
B. Prévalence d'utilisation de la mention « non substituable » .....	32
C. Proportion des traitements concernés par la mention « non substituable » .....	34
IV. Evaluer les motifs d'utilisation de la mention NS.....	36
A. Auto-évaluation des médecins des 3 principaux motifs de recours au NS. ....	36
B. Les motifs de non substitution des médecins .....	37
C. Les motifs de non substitution des patients .....	38
D. Détermination du taux de motifs rationnels .....	39

E.	Les motifs concernant les principales molécules de l'étude. ....	40
V.	Recherche d'un « profil » utilisateur de la mention NS .....	42
A.	Comparaison en fonction du genre des praticiens .....	42
B.	Comparaison en fonction du milieu d'exercice des praticiens.....	43
C.	Comparaison en fonction du secteur d'exercice des praticiens.....	44
D.	Comparaison des motifs NS avec et sans demande du spécialiste .....	45
E.	Comparaison en fonction du sexe des patients .....	45
<b>Discussion</b>	.....	<b>47</b>
I.	Critiques de l'étude .....	47
A.	Type d'étude.....	47
B.	Echantillonnage .....	47
C.	Recueil des données .....	48
II.	Analyse des principaux résultats .....	49
A.	Une image préservée des génériques.....	49
B.	Une mention omniprésente mais utilisée en faible proportion.....	49
C.	Des motifs divers de non substitution : .....	50
D.	Mais des motifs majoritairement rationnels .....	53
E.	Des inégalités de pratiques entre prescripteurs .....	53
III.	Mise en perspective et confrontation à la littérature .....	54
IV.	Implications et ouverture .....	56
<b>Conclusion</b>	.....	<b>58</b>
<b>Références bibliographiques</b>	.....	<b>60</b>
<b>Annexes</b>	.....	<b>64</b>
I.	Cycle de vie administratif du médicament .....	64
II.	Part des génériques dans le marché pharmaceutique (2011) .....	64
III.	Molécules classées en fonction de leur taux de NS .....	65
IV.	Tableau des codes justificatifs accompagnant le NS au Québec.....	65
V.	QUESTIONNAIRE.....	66
<b>Résumé</b>	.....	<b>68</b>

# Liste des abréviations

---

**AMM** : Autorisation de **M**ise sur le **M**arché

**CCP** : Certificat **C**omplémentaire de **P**rotection

**Cmax** : Concentration **m**aximale du produit qu'on retrouvera dans le sang après administration.

**Tmax** : durée au bout de laquelle Cmax est atteint, paramètre mesurant la vitesse d'absorption de la substance active.

**AUC (Area Under Curve)** : Surface sous la courbe de la concentration plasmatique du principe actif en fonction du temps, paramètre mesurant le taux d'absorption.

**Md** : milliard

**GEMME (G**énérique **M**ême **M**édicament) : Association créée en 2002 regroupant des laboratoires pharmaceutiques de génériques. (Arrow, Biogaran, Cristers, Delpharm, Eg Labo, H2Pharma, Mylan, Hospira, Medis, Ranbaxy, Sandoz, Substipharm, Teva Laboratoire, Venipharm, Zentiva, Zydus).

**DCI** : Dénomination **C**ommune **I**nternationale

**CNAM** : Caisse **N**ationale d'**A**ssurance **M**aladie

**CSMF** : **C**onfédération des **S**yndicats **M**édicaux **F**rançais

**NS** : Non **S**ubstituable

**CHU** : Centre **H**ospitalier **U**niversitaire

**PACA** : Provence-**A**lpes-**C**ôte-**D'**Azur

**ANSM** : Agence **N**ationale de **S**écurité du **M**édicament

**ALD** : Affection de **L**ongue **D**urée avec prise en charge à 100%

**IPP** : Inhibiteur de la **P**ompe à **P**roton

# Généralités

---

## Le parcours du médicament : (Annexe 1)

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique développe un médicament princeps, celui-ci est protégé par des brevets durant 20 ans. L'obtention d'AMM nécessitant de longues années de recherches précliniques, le laboratoire peut disposer d'un CCP correspondant à une protection commerciale complémentaire de 5 ans. Ce n'est seulement que lorsqu'il tombe dans le domaine public qu'un médicament générique peut être commercialisé.

## Le médicament générique :

Ce dernier se définit d'après L'article L5121-1 du Code de Santé Publique comme devant avoir :

- la **même composition qualitative, quantitative** en **principes actifs**,
- la **même forme pharmaceutique** que le médicament de référence,
- démontré sa **bioéquivalence** avec la molécule princeps et
- la **même efficacité** que ce dernier : étude de non infériorité.

Chaque médicament générique commercialisé est inscrit au répertoire des groupes génériques qui liste l'ensemble des spécialités génériques d'un médicament de référence. (1)

## La bioéquivalence :

La bioéquivalence (2) entre le générique et le médicament princeps signifie qu'ils sont équivalents d'un point de vue pharmaceutique et ont des biodisponibilités, après administration de la même dose molaire, suffisamment voisines. Ainsi leurs vitesses et leurs taux de libération de principe actif, déterminés par leurs courbes de concentration dans la circulation, sont superposables.

Une étude de bioéquivalence comparative croisée est réalisée entre le médicament générique et le princeps chez des volontaires sains. Puis l'évolution des concentrations plasmatiques du produit actif est étudiée au cours du temps. Pour que la bioéquivalence soit démontrée, il faut que les intervalles de confiance à 90 % des paramètres pharmacocinétiques (Cmax, Tmax, AUC) obtenus avec les deux produits soient inclus dans l'intervalle [80% - 125%]. Cet intervalle correspond à la variation acceptée pour les différents lots d'un même médicament. Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, pour lesquels la dose minimale efficace est très proche de la dose maximale tolérable, l'intervalle de variation acceptable est réduit à [90% - 111%].

### Un excipient :

Un médicament est composé du principe actif et d'autres substances sans propriété active qu'on appelle les excipients. Leur rôle est de faciliter l'administration, la conservation et le transport des substances actives jusqu'au site d'absorption. Ils confèrent donc les propriétés que sont le goût, la consistance, la forme (gélule, suppositoire, gel, liquide...), la dissolution ou la couleur... S'il peut exister des différences d'excipients entre le médicament générique et son princeps, celles-ci ne doit pas avoir d'incidence sur la bioéquivalence.

L'objectif est d'obtenir une innocuité aux concentrations utilisées. Seulement certains excipients sont connus pour entraîner des réactions allergiques ou intolérances, on parle alors d'excipients à effet notoire « dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories de patients » (3).

### La mention « Non Substituable » :

D'après les Articles L 5125-23 et R 5125-54 du code de santé publique, l'utilisation de la mention « non substituable » par un médecin doit être rédigée en toutes lettres, manuscrite, devant chaque ligne de prescription et **pour des raisons particulières tenant exclusivement au patient.**

# Introduction

---

C'est en 1981 qu'apparaît pour la première fois le terme de « médicaments génériques » (4). La commission de la concurrence établit ainsi la première définition juridique en France. Un générique correspond à la copie d'un médicament princeps suite à la chute de brevet dans le domaine public. Mais c'est seulement à partir de 1996 que débutent leurs promotions par les pouvoirs publics dans leur lutte contre le déficit de la sécurité sociale. Ils seront dès lors constamment en première ligne des mesures d'économie de santé voulues par les gouvernements français successifs.

Les médicaments génériques représentaient en 2013, en France, moins d'une boîte sur trois de médicament achetée (30,2% du marché en quantité mais seulement 15% en valeur) (5). Malgré cela l'économie réalisée est tout de même estimée à près de 10 Md d'euros entre 2002 et 2012 (6). Mais la France reste très en retard par rapport à ses voisins européens (7) (Annexe 2). Pour la GEMME : « Une utilisation du médicament générique dans des proportions équivalentes à celles de nos plus proches voisins générerait 2,5 Md d'€ d'économies supplémentaires chaque année » (8).

Depuis 2012, de nouvelles réformes visant à contrer la sous-consommation des génériques ont été mises en place :

- Le « tiers payant contre générique », le patient devant avancer les frais des médicaments en cas de refus de substitution, exception faite pour les mentions « non substituable » (9).
- La prescription en DCI obligatoire depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2015.

En effet les réticences à leur utilisation par les consommateurs ainsi que par le corps médical ont engendré une stagnation de leur utilisation depuis 2013 (10). De multiples raisons expliquent cette sous-utilisation des médicaments génériques par la population :

- L'évocation des médicaments génériques provoque encore aujourd'hui une suspicion des utilisateurs quant à leur composition, efficacité, tolérance ou origine. (11) (12)
- L'influence de certains leaders d'opinion qui mettent en cause régulièrement l'intégrité des médicaments génériques, installant dans l'opinion un sentiment de méfiance. (13) (14)

- Les stratagèmes mis en place par les laboratoires de princeps pour ralentir, voir empêcher l'apparition des génériques (15) comme les « me-too ». (16)
- Le poids important des primo-prescriptions hospitalières le plus souvent pour des médicaments princeps, récents et onéreux, influence directement les comportements de consommation et de prescription en ville et rend plus difficile la substitution.
- L'utilisation de la mention « non substituable » par les prescripteurs. Celle-ci bien que réglementée, fait l'objet d'un intérêt de la CNAM (17).

En effet, la mention NS en s'opposant au droit de substitution du pharmacien qui doit dans ce cas délivrer le médicament princeps (18), limite le taux de pénétration des génériques et donc les économies attendues (19).

La sécurité sociale a commencé par essayer de dissuader les médecins d'utiliser la mention en la rendant manuscrite pour chaque ligne de médicament. Puis elle a rendu obligatoire la prescription en DCI sans résultat probant sur l'utilisation des génériques. En effet les noms de marque restent présents sur 76% des ordonnances des généralistes et 87% des spécialistes (20). Dès lors la CNAM a décidé en 2015 de sanctionner les médecins qui « abusent » du NS et réfléchit même à supprimer cette mention devenue « indésirable ».

« L'Assurance-maladie ne doit pas s'immiscer dans la prescription du médecin », avertit Jean-Paul Ortiz, président de la CSMF, restant attaché au principe d'indépendance. Ils doivent rester « libre de [leurs] prescriptions qui seront celles qu'il[s] estime[nt] les plus appropriées en la circonstance » (article R.4127- 8 du code de la santé publique).

Plusieurs chiffres ont été avancés concernant la proportion d'utilisation de la mention NS par les médecins sur leurs ordonnances avec des résultats différents. Si pour la GEMME celle-ci est utilisée sur 22% des ordonnances (21), d'après une étude de la CNAM en 2012 sur les 12 000 prescriptions analysées sur toute la France, le taux d'ordonnance ayant au moins une fois la mention NS était de 4.8%. (22)

Dès lors se pose la question concernant l'avenir de la mention non substituable. A-t-elle toujours sa place sur les ordonnances ? A savoir est-elle une mention en désuétude ou source d'abus de la part des médecins ? Ou la garante d'une liberté de prescription dans l'intérêt du patient ?

Seulement avant d'envisager de supprimer le recours au « NS » ou de sanctionner les médecins en « abusant », il nous semble important d'observer son utilisation en pratique courante. En effet les résultats discordants concernant la proportion d'utilisation de cette mention mais aussi l'ancienneté des études passées, sans compter l'absence d'évaluation en situation réelle des motifs de recours ne nous permettent pas de juger.

Il nous faudra d'abord **observer l'utilisation de la mention NS** en situation réelle afin de juger de son intérêt. Dans ces conditions nous chercherons à déterminer son utilité par la proportion de médecins qui déclarent s'en servir dans leurs pratiques courantes mais aussi l'existence « d'abus » avec le taux d'utilisation sur leurs ordonnances. Ensuite nous tâcherons d'**identifier les motifs de recours au NS** et de les hiérarchiser en fonction de leurs usages. Cela dans le but d'identifier à nouveau un « mésusage » ou la finalité de cette mention.

# Matériels et Méthodes

---

## I. Schéma de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle transversale dont le recrutement s'est déroulé de mai à octobre 2015 auprès de médecins généralistes libéraux. Les données étaient recueillies par questionnaire papier auprès de chaque médecin et concernaient l'ensemble des ordonnances de médicaments réalisées sur une période d'une semaine pour chacun d'entre eux.

Les données concernant la population cible ont été obtenues grâce à l'Atlas de la démographie médicale en France 2015 (23). On recensait au 1<sup>er</sup> janvier 2015, 1208 médecins généralistes exerçant en secteur libéral mixte dans les Alpes-Maritimes avec 421 femmes (35%) et 787 hommes (65%).

## II. Elaboration du questionnaire

### A. Structure du questionnaire (Annexe 5)

Le questionnaire est constitué de deux parties. La première, à ne remplir qu'une fois au début de l'étude, s'intéresse au prescripteur. On y retrouve ses caractéristiques, son type d'exercice, l'image qu'il se fait des médicaments génériques et l'usage qu'il pense avoir de cette mention dans sa pratique courante. Il devra également y reporter le nombre d'ordonnances réalisées au cours de la semaine.

La deuxième partie concerne chaque ordonnance où apparaît au moins une mention NS. Les données recueillies portent aussi bien sur les caractéristiques du patient (sexe, âge, ALD) que sur la mention NS (noms et nombre de traitements concernés, origine de la prescription, motifs du NS).

### B. Recherche des motifs de prescription « Non Substituable ».

Le questionnaire a été réalisé à l'aide d'études qualitatives (24) (25) (26) qui ont servis de référentiels afin de déterminer les motifs de « non substitution » couramment utilisés. Ils sont soit directement le fait du médecin ou indirectement, par le biais d'une tierce personne (patient, spécialiste).

## 1. Les principaux motifs avancés par les médecins dans les études sources (24) (25)

- ***Des effets indésirables antérieurs au générique*** (27) :

On entend par « effets indésirables » aussi bien les réactions allergiques (cutanée, œdème de Quincke ou choc anaphylactique) que les réactions d'intolérance (digestive, respiratoire, cardiovasculaire ou neuropsychiatrique). Dans l'étude réalisée par la commission nationale de pharmacovigilance, la majorité des observations reçues concernait des médicaments génériques dont la composition en excipients était différente de celle du princeps. Seulement l'étude redoutait la possibilité d'effets indésirables consécutifs à une confusion ou mauvaise observance du patient. Tout en admettant l'existence d'une importante sous-notification du corps médical compte tenu de l'ignorance du médicament réellement délivré au malade.

- ***L'utilisation de traitement à marge thérapeutique étroite*** (28) (29)

Bien que l'intervalle de confiance des paramètres pharmacocinétiques soit ramené à [90% - 111%]. Les médicaments à marge thérapeutique étroite comme les antiépileptiques, anticoagulants ou encore les traitements hormonaux sont considérés à « dose critique » et présentent une variabilité intra-individuelle importante. Ce qui requière une prudence particulière pour la prescription et la dispensation de génériques, comme une surveillance biologique rapprochée. Mais se pose aussi le problème du changement entre deux spécialités génériques de laboratoires différents.

- ***Un coût supérieur ou égal par rapport au princeps***

En effet, dans une étude, 45% des médecins interrogés ne pensent pas que la prescription des génériques contribue à la réduction du déficit de l'Assurance Maladie (24). En effet, certains princeps sont au même prix que les génériques, cela sans même prendre en compte la rémunération sur objectifs des pharmaciens. De plus aucune étude n'a cherché à déterminer le surcoût d'une infirmière à domicile pour la distribution des médicaments ou la réalisation d'un pilulier, ou celui d'éventuelles hospitalisations qu'entraînerait le risque de confusion chez certains patients.

- ***Un risque identifié de confusion pour le patient*** (30) (31)

Certains patients dits vulnérables sont à risque iatrogénique. On pense principalement aux personnes âgées, qui se retrouvent confrontées à des médicaments qui n'ont plus ni le même nom, ni le même aspect, ni parfois le même dosage que les médicaments auxquels elles sont habituées de longue date. De plus si elles ont plusieurs médicaments, on augmente le risque de confusion avec des comprimés et des emballages semblables d'une spécialité générique à l'autre.

- ***Une inquiétude concernant la composition, l'efficacité, la tolérance ou l'origine du générique***

En effet plusieurs études montrent une certaine méfiance du corps médical envers les génériques. Si au plan national en 2009 : 47% des médecins interrogés étaient favorables au développement de la prescription des génériques (32). Une autre étude de 2009 dans les Alpes-Maritimes montrait que 69,7% n'étaient pas convaincus par la bioéquivalence entre médicaments génériques et princeps (24).

- ***Une prescription initiale hospitalière ou du spécialiste.***

Le frein ici relève de la prescription d'un confrère spécialiste qui de par « son refus du générique » limite la liberté de prescription du praticien, en influençant son point de vue ou celui du patient.

- ***Une demande du patient.***

La demande du patient est également un frein avancé par les médecins. Celle-ci est parfois influencée par des tiers extérieurs, ce qui complique souvent le rôle du médecin qui peut être confronté au choix de maintenir le princeps afin de préserver l'adhésion du patient au traitement.

## **2. Motifs avancés par les patients dans les études sources :** (11) (26)

- ***Une inquiétude sur l'origine, l'efficacité, la tolérance ou la composition du générique,***
- ***Une influence des médias,***
- ***Une influence des proches,***
- ***Des commodités ou préférences (goût, caractère sécable, forme...)***

### C. Evaluation et mode d'administration du questionnaire

Le questionnaire a ensuite été présenté au département de recherche clinique du CHU de Nice et au centre régional de pharmacovigilance de Nice pour approbation. Nous avons réalisé un test en situation sur un médecin témoin, avec un temps estimé inférieur à 1min 30 pour répondre à l'ensemble du questionnaire. Dans ce contexte nous avons estimé son acceptabilité satisfaisante.

Le choix du support papier a été fait afin de faciliter son utilisation durant les consultations. En effet les tests de la version en ligne ont montré des limites, notamment lors de visites à domicile et chez des médecins non informatisés.

## III. Sélection des praticiens

L'échantillonnage a été établi par méthode probabiliste après stratification d'un critère qui est le genre du praticien. En s'aidant de l'annuaire santé du site [ameli.fr](http://ameli.fr) nous avons obtenu une liste de 1390 praticiens enregistrés en tant que « généraliste » dans les Alpes-Maritimes. Nous avons ensuite divisé en deux groupes (Homme et Femme) dont on a ensuite tiré aléatoirement un échantillon pour chaque groupe avec la fonction « ALEA » du tableur Excel Microsoft©.

Le recrutement s'est fait par premier entretien téléphonique, permettant de sélectionner, parmi les médecins acceptant de participer à l'étude, ceux répondant aux **critères d'inclusion** :

- Des médecins généralistes,
- en activité au moment de l'enquête,
- en cabinet libéral (seule ou mixte)
- dans le département des Alpes Maritimes.

Excluant de fait :

- les retraités,
- les médecins ayant quitté le département,
- ceux exerçant une activité différente de la médecine générale (acupuncture, homéopathie, angiologie, médecine esthétique, sexologie ...),
- ou encore une activité hospitalière ou salariée.

## IV. Recueil des données

Un deuxième entretien était ensuite organisé permettant la présentation du questionnaire remis en main propre, et au cours duquel on fixait avec le médecin participant une période d'une semaine pour la réalisation de l'étude. Le questionnaire était ensuite récupéré par courrier ou en personne. Les données recueillies étaient retranscrites sur un tableur Excel.

## V. Analyse des données

### A. Réalisation pratique

#### 1. Traitements « non substituables » analysés

Nous nous sommes limités à analyser les informations de 4 traitements non substitués maximum par ordonnance présentant au moins une mention NS. En effet les limites du support papier nous ont contraint à tolérer cette approximation. Sans compter la charge de travail supplémentaire que cela aurait occasionné pour les médecins.

#### 2. Tranche d'âge

Pour des raisons de clarté, nous avons regroupé les médecins en 3 groupes d'âge : les médecins de moins de 40 ans, ceux entre 40 et 60 ans et enfin les plus de 60 ans.

#### 3. Milieu d'exercice

Nous avons réuni les médecins semi-ruraux et ruraux représentant un exercice déserté et donc peu représenté afin d'obtenir des groupes comparables. On nommera ce groupe « **non urbain** ».

#### 4. Sectorisation du médecin

Nous avons réuni les médecins de secteur 2 et de secteur 3, pour les mêmes raisons que précédemment, dans un groupe « **secteur 2+3** » qu'on comparera au secteur 1.

#### 5. DCI ou Famille de médicaments

Les médicaments présentant la mention NS ont été regroupés par DCI dans un premier temps pour permettre la comparaison avec l'étude de la sécurité sociale de 2012. Puis par Famille pour ainsi identifier l'existence de pathologies ou de thérapeutiques sensibles.

## **6. Perception des génériques**

Nous avons utilisé une échelle de satisfaction numérique (de 0 à 10) pour évaluer la perception que se font les médecins, des médicaments génériques. Nous les avons ensuite classés en 3 niveaux : image négative (<5/10), image neutre (5), image positive (≥6/10).

## **7. Types de Motifs**

Nous avons tenté de classer les motifs d'utilisation de la mention NS en 2 catégories. Les motifs rationnels dont on peut vérifier la réalité car fondés sur des données scientifiques ou des faits tangibles et les motifs non rationnels. Les motifs tangibles nous ont semblés être :

- Des effets indésirables antérieurs au générique,
- Un coût supérieur ou égal au princeps,
- Une confusion identifiée du sujet âgé,
- Un traitement à marge thérapeutique étroite,
- Une demande du patient concernant le caractère sécable ou un dosage différent entre générique et princeps.

Dès lors pour chaque médicament la prescription NS était considérée comme rationnelle si au moins un des motifs tangibles étaient présents.

## **B. Méthode d'analyse**

L'unité d'analyse correspondait aux ordonnances réalisées au cours de l'étude avec un nombre d'ordonnances initial fixé à 2000 afin d'obtenir un minimum de 100 ordonnances NS.

Avec l'aide d'un statisticien, nous avons utilisé le logiciel R<sup>®</sup> pour le traitement de données et l'analyse statistique. Pour la caractérisation des groupes, deux méthodes ont été employées : l'analyse de variance et la comparaison de moyennes (test de student) pour les variables quantitatives et le test de chi<sup>2</sup>/Fisher pour les variables qualitatives. Ces analyses ont été faites au seuil de 5% ( $p < 0,05$ ) dans le cas d'un test bilatéral. Les tests multiples ont été contrôlés par la méthode de Holm pour les variables quantitatives ou le HSD de Tukey pour les variables qualitatives.

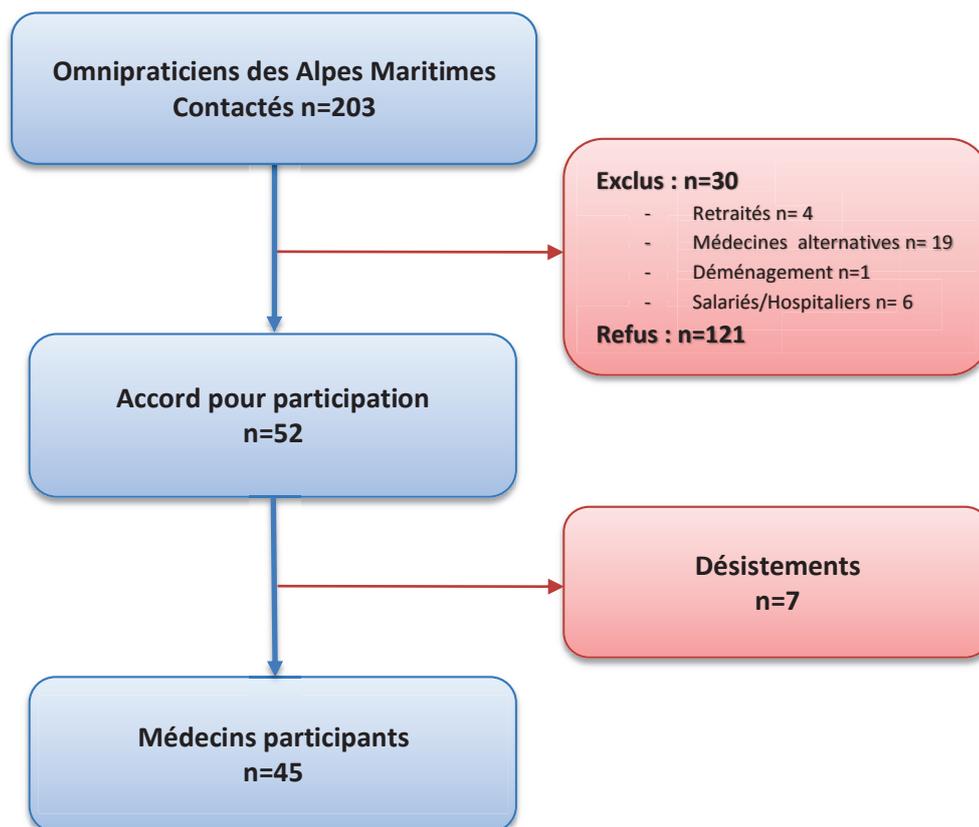
R<sup>®</sup> : R Core Team (2015), a language and environment for statistical computing.  
R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.

# Résultats

## I. Observation de la population médicale

### A. Participation

Figure 1 : Diagramme de flux des médecins participants.



Nous avons contacté 203 médecins pour participer à l'étude, 30 ont été écartés selon les critères d'exclusion. Soit 173 médecins contactés répondant aux critères d'inclusion, ce qui correspond à 14,3% de l'ensemble des médecins généralistes libéraux des Alpes-Maritimes.

Sur les 52 médecins qui ont accepté de participer à l'étude, 7 d'entre eux se sont désistés avant la fin de l'étude sans transmettre leurs questionnaires. Nous avons uniquement observé les caractéristiques des 45 médecins participants, ce qui représente un taux de participation de 22,2%.

## B. Caractéristiques des praticiens participants.

### 1. Général :

L'âge moyen était de 53,2 ans avec des âges compris entre 28 ans pour le plus jeune et 72 ans pour le plus âgé. La répartition retrouve 36% de femmes pour 64% d'hommes (sexe ratio : 1,81). On retrouve en majorité des médecins de secteur 1 (84,5%) et le milieu d'installation préférentiel urbain représentait 84,5% de médecins.

Le tableau 1 résume l'ensemble des caractéristiques générales des médecins participants.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des 45 médecins.

	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentages %</b>
<b>Genre</b>		
Femmes	16	36% (35%)*
Hommes	29	64% (65%)*
<b>Tranche d'âge</b>		
Moins de 40 ans	7	15,5% (14,2%)*
40 à 60 ans	22	49% (55,5%)*
Plus de 60 ans	16	35,5 (30,3%)*
<b>Milieu d'installation</b>		
Zone rurale	1	2%
Zone semi-rural	6	13,5%
Zone urbaine	38	84,5%
<b>Conventionnement</b>		
Secteur 1	38	84,5%
Secteur 2	6	13,5%
Secteur 3	1	2%

\*Pourcentage dans la population cible des médecins généralistes libéraux des Alpes-Maritimes (23)

## 2. Perception des génériques :

L'image moyenne des génériques qu'ont les médecins est de 6,67 [6,09 ; 7,25] sur 10. Elle est négative pour 13,3% des médecins, positive pour 71,1% et neutre pour 15,6% d'entre eux.

Tableau 2 : Répartition des médecins en fonction de leurs perceptions des génériques.

Perception des génériques	Effectifs	Pourcentages %
Image Négative (<5/10)	6	13,3%
Image Neutre (5/10)	7	15,6%
Image positive (≥6/10)	32	71,1%

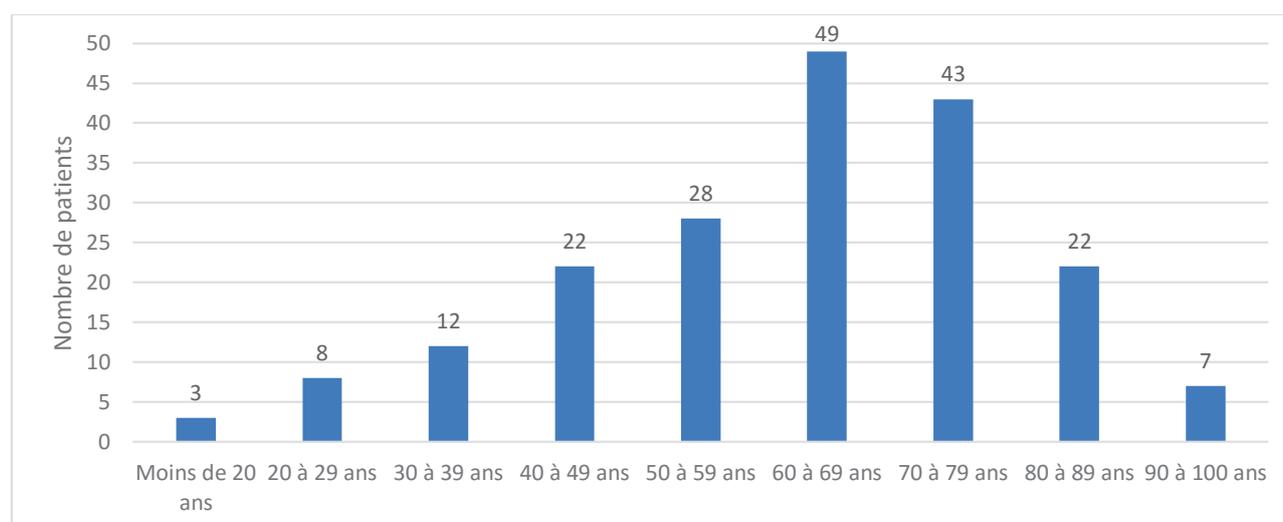
## II. Observation des ordonnances présentant la mention NS

### A. Caractéristiques des patients NS

#### 1. Ages des patients

La moyenne d'âge des patients concernés par une ordonnance NS était de 61,7 ans. Le patient le plus jeune avait 5 ans et le plus âgé avait 97 ans. 75% des patients étaient âgés de plus de 50 ans (1<sup>er</sup> quartile = 50,25) et la moitié avait plus de 64 ans (médiane 64,5 ans). La répartition des patients concernés par le NS en fonction de leurs tranches d'âge est présentée dans la figure 4.

Figure 2 : Répartition des patients concernés par le NS en fonction de leurs tranches d'âge.



## 2. Autres caractéristiques des patients

Les patients étaient pour 70,1% des femmes et 29,9% des hommes et présentaient une prise en charge en ALD dans 49% des cas. (Voir Tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques générales des patients concernés par le NS.

	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentages %</b>
<b>Genre</b>		
Femmes	136	70,1%
Hommes	58	29,9%
<b>Patient 100% ou ALD</b>		
Oui	95	49%
Non	99	51%

## B. Caractéristiques des traitements NS

### 1. Caractéristiques générales des traitements « non substituables »

87,8% des traitements NS concernaient des pathologies chroniques soit seulement 12,2% des traitements aigus. Les médecins généralistes étaient dans 86,8% des cas à l'origine de la prescription de la mention NS contre 13,2% pour les spécialistes.

Tableau 4 : Caractéristiques générales des traitements NS.

	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentages %</b>
<b>Type de traitement</b>		
Aigu	33	12,2%
Chronique	238	87,8%
<b>Prescripteur du traitement</b>		
Généraliste	236	86,8%
Spécialiste	36	13,2%

### III. Evaluer l'utilisation de la mention « non substituable »

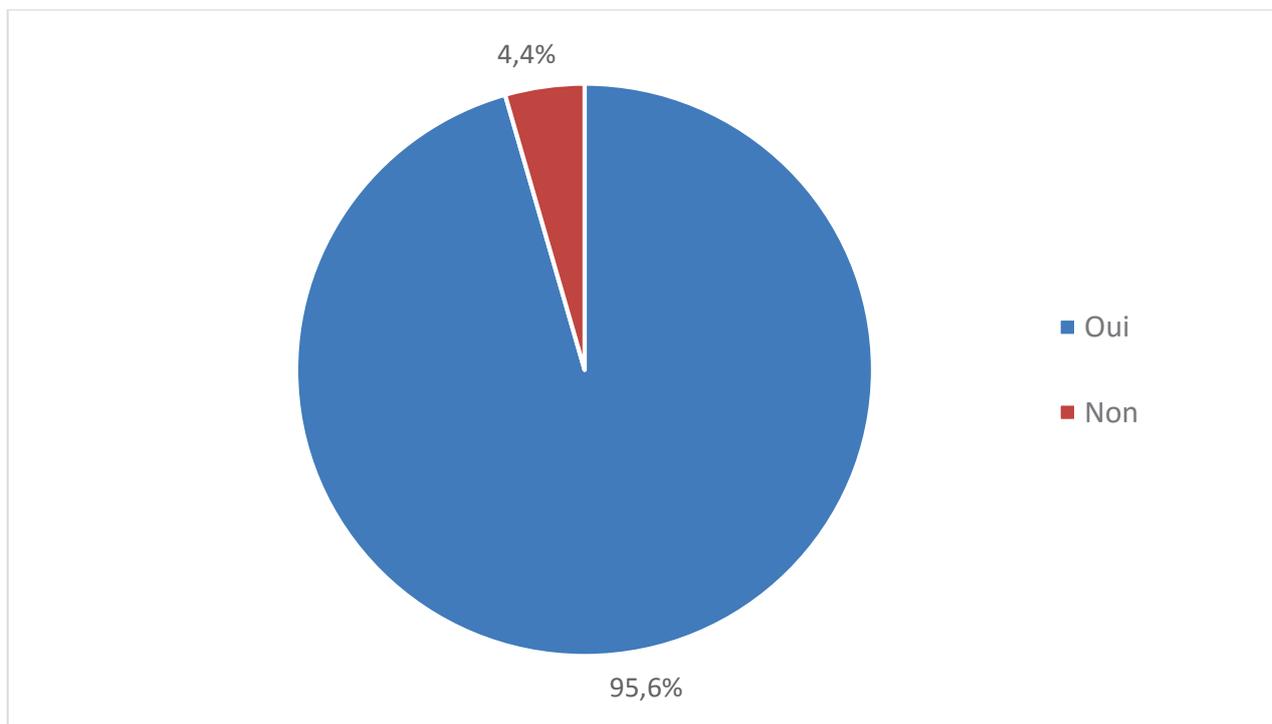
#### A. Utilisation de la mention NS (étude qualitative) :

43 médecins sur 45 déclarent encore utiliser la mention NS dans leurs pratiques courantes soit près de 95,6% de notre échantillon. Les 2 médecins qui n'utilisent pas cette mention ont avancé comme raisons :

Pour le premier médecin : « je prescris en mon âme et conscience, c'est au patient d'exprimer au pharmacien s'il veut la spécialité ou non ».

Pour le deuxième médecin : « J'ai un accord avec le pharmacien je prescris en DCI et si je ne le fais pas c'est que je ne veux pas qu'il substitue ».

Figure 3 : Proportion de médecins utilisant la mention NS dans leur pratique courante.

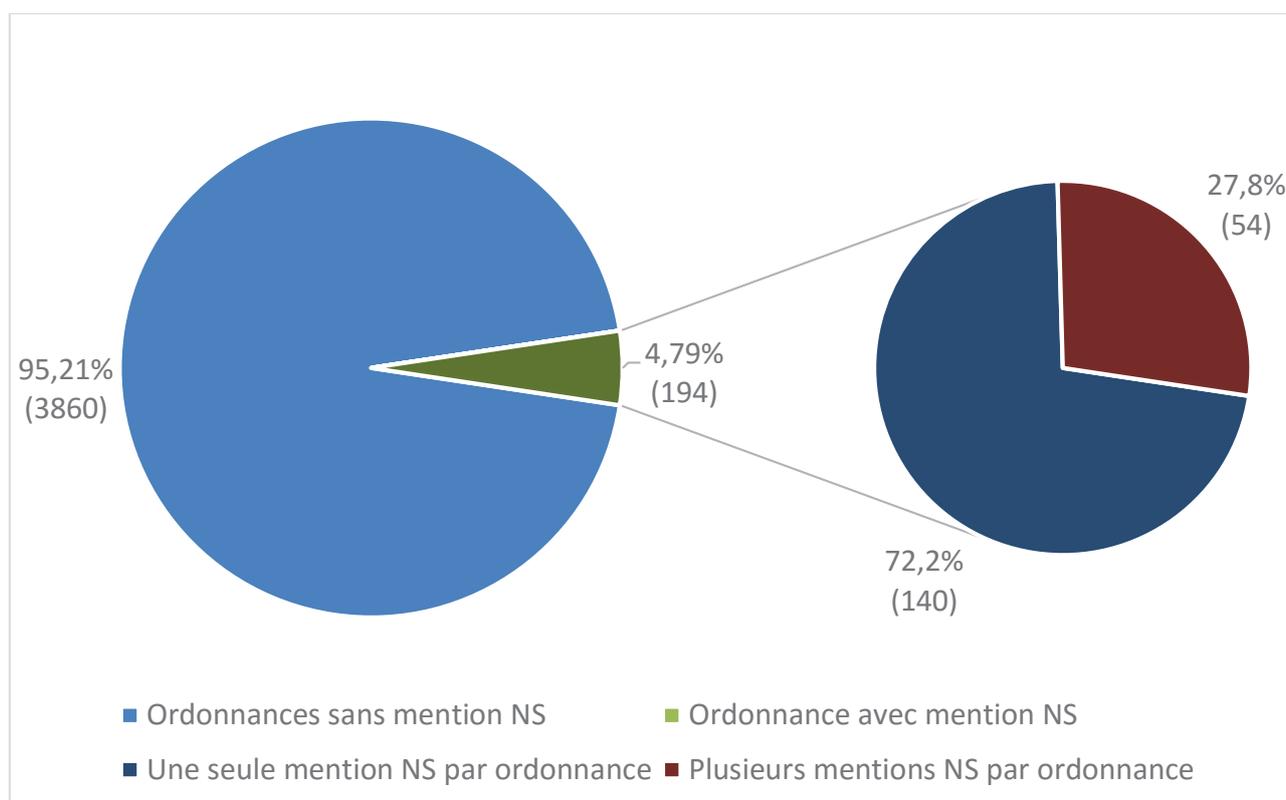


## B. Prévalence d'utilisation de la mention « non substituable »

### 1. Proportion de « non substituable » par ordonnance

Au total près de 196 ordonnances sur 4054 ordonnances analysées ont présenté une mention NS comptant 282 médicaments NS. Le taux d'ordonnances NS représente 4,79% [4,1% ; 5,4%] du total d'ordonnances suivies durant l'étude.

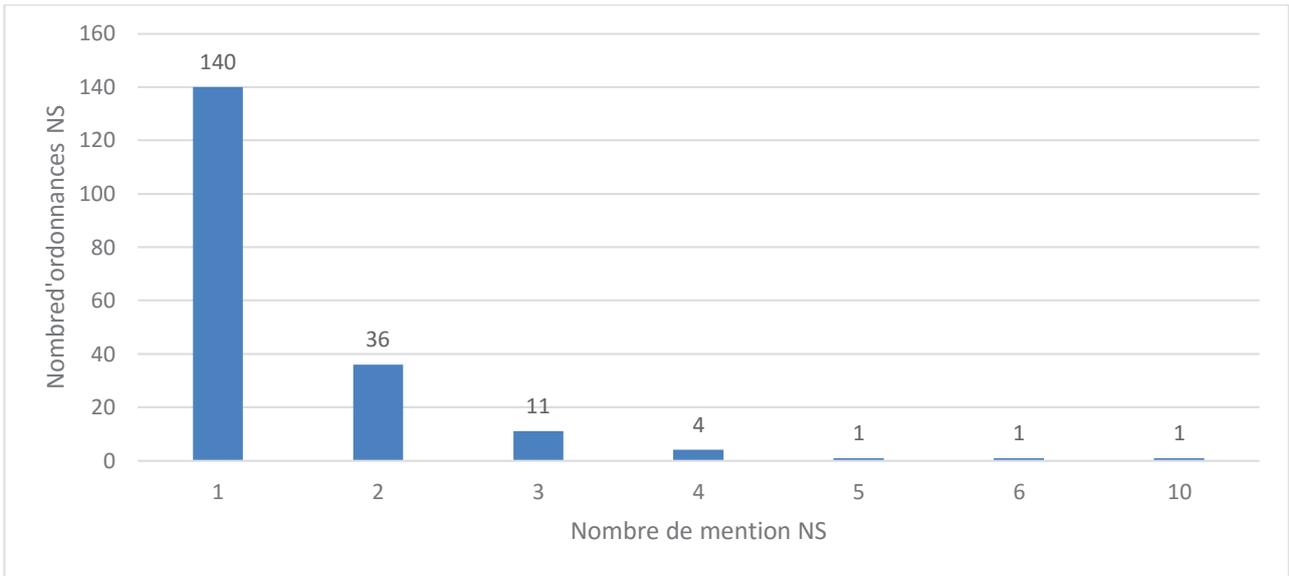
Figure 4 : Proportion d'ordonnances NS sur le total d'ordonnances (N=4054).



### 2. Nombre de traitements NS par ordonnance avec mention.

Le nombre de médicaments NS sur ces ordonnances était en moyenne de 1,45 [1,31 ; 1,59]. Près de 72,2% de ces ordonnances ne présentaient qu'un seul traitement NS, 18,5% des ordonnances en présentaient 2 et 9,3% en présentaient 3 ou plus. (Figure 5)

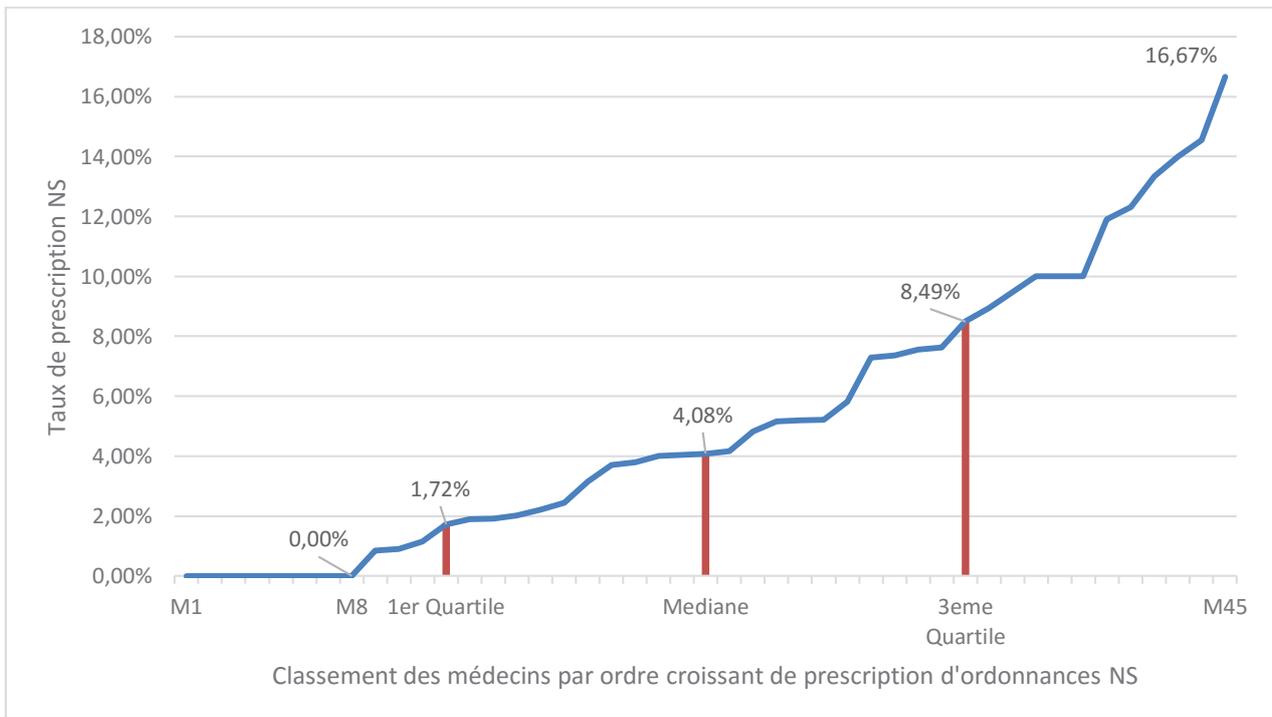
Figure 5 : Ventilation des ordonnances NS en fonction du nombre de médicaments NS sur l'ordonnance.



### 3. Proportion de « non substituable » par médecin

Les médecins suivis durant l'étude prescrivaient en moyenne 5,28% [3,93 ; 6,63] d'ordonnances NS avec des taux qui allaient de 0% pour les moins prescripteurs à 16,67% d'ordonnances NS pour le plus prescripteur. La figure 6 montre la répartition des médecins par taux de prescription NS.

Figure 6 : Répartition des médecins par ordre croissant en fonction du taux de prescription NS.



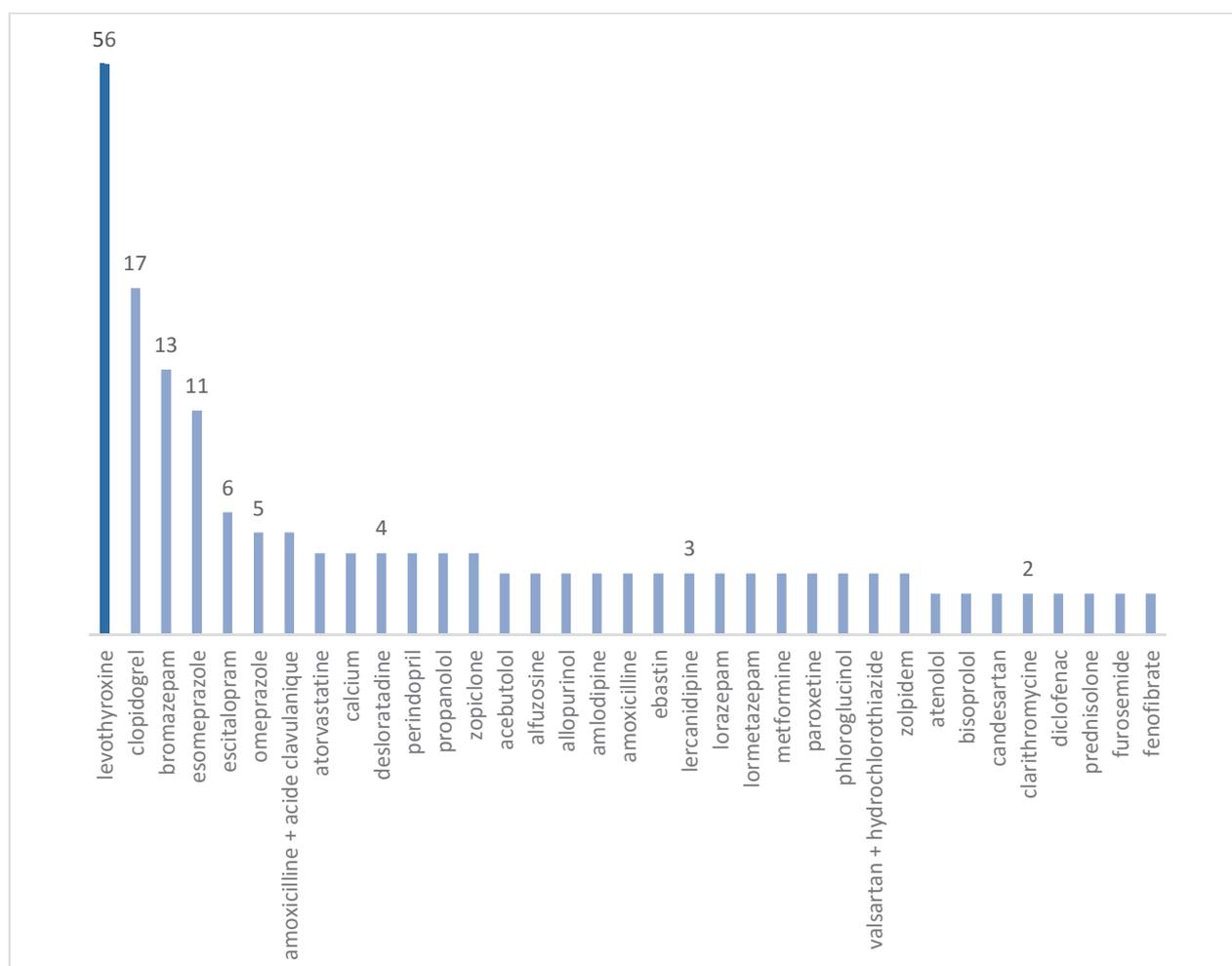
## C. Proportion des traitements concernés par la mention « non substituable »

### 1. Classement par DCI des médicaments « non substituables »

En classant les 35 principaux médicaments NS par DCI on retrouve par ordre d'importance la Lévothyroxine (56), le Clopidogrel (17), le Bromazepam (13), l'Esoméprazole (11), l'Escitalopram (6) et l'Oméprazole à égalité avec l'Amoxicilline + acide clavulanique (5) pour les 7 premiers.

La figure 7 répertorie les 35 molécules non substituées les plus présentes dans notre étude par ordre décroissant.

Figure 7 : Classements des 35 principes actifs en fonction du nombre de NS



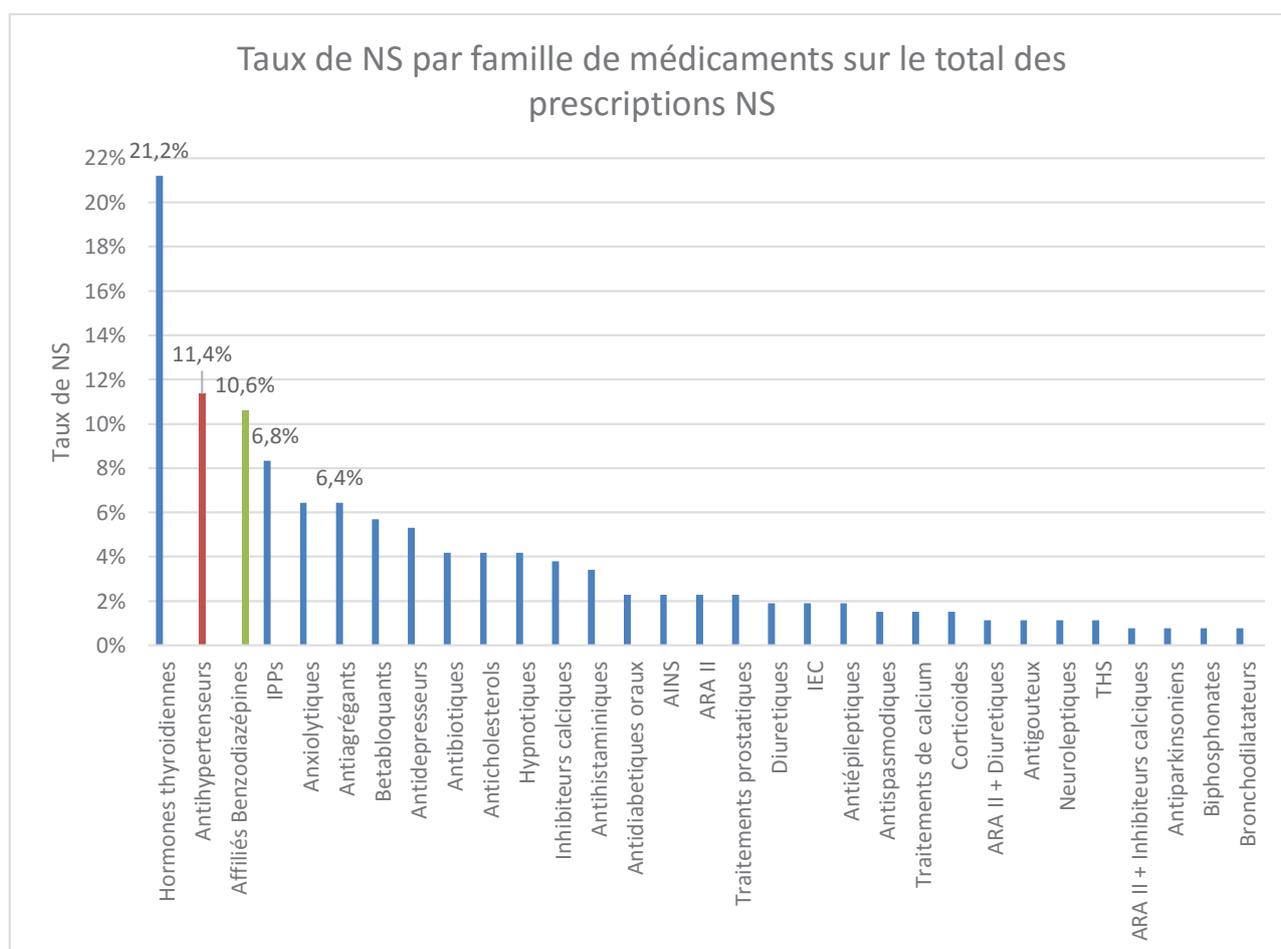
## 2. Classement par famille des médicaments « non substituables »

Les 5 principales familles de médicaments concernés par le NS sont en proportion du total de médicaments NS :

- **les hormones thyroïdiennes** (21,2%),
- **les antihypertenseurs** (11,4%) dont les principaux représentants sont les bêtabloquants (5,7%) et les inhibiteurs calciques (3,8%),
- **les affiliés benzodiazépines** (10,6%) dont les anxiolytiques (6,4%) et les hypnotiques (4,2%),
- **les inhibiteurs de la pompe à proton** (6,8%)
- **et les antiagrégants plaquettaires** (6,4%).

La figure 8 classe l'ensemble des Familles de médicaments retrouvés dans notre étude en fonction de leur taux de non substitution par ordre décroissant.

Figure 8 : Taux de NS par famille de médicaments sur le total des prescriptions NS.



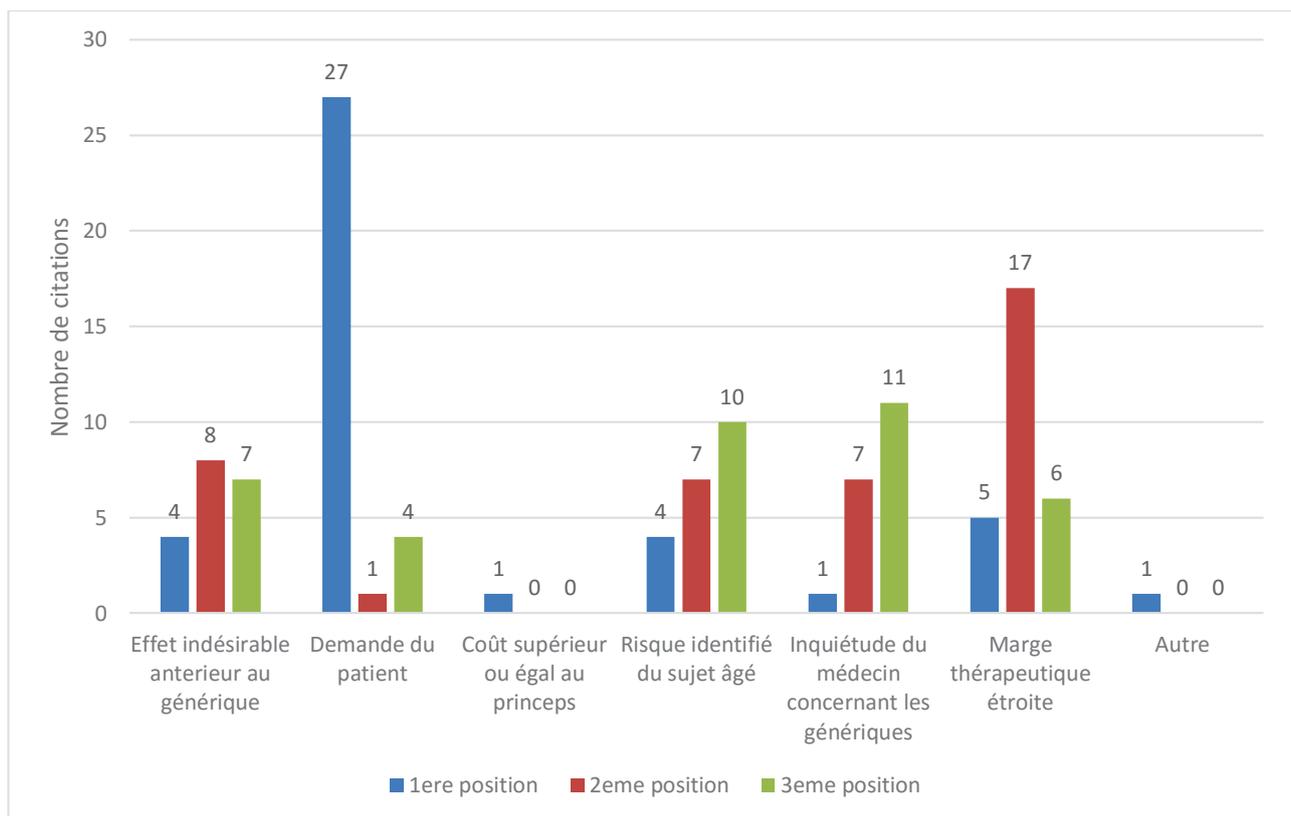
## IV. Evaluer les motifs d'utilisation de la mention NS

### A. Auto-évaluation des médecins des 3 principaux motifs de recours au NS.

Les 3 principaux motifs de recours à la mention NS sont d'après les médecins (en prenant la somme des réponses) : une demande du patient en premier, les médicaments à marge thérapeutique étroite en second et un risque identifié de confusion du sujet âgé en troisième.

La figure 9 résume les principaux motifs de recours au NS d'après les médecins qu'ils rencontrent dans leurs pratiques.

Figure 9 : Auto-évaluation des médecins des 3 principaux motifs de recours au NS.



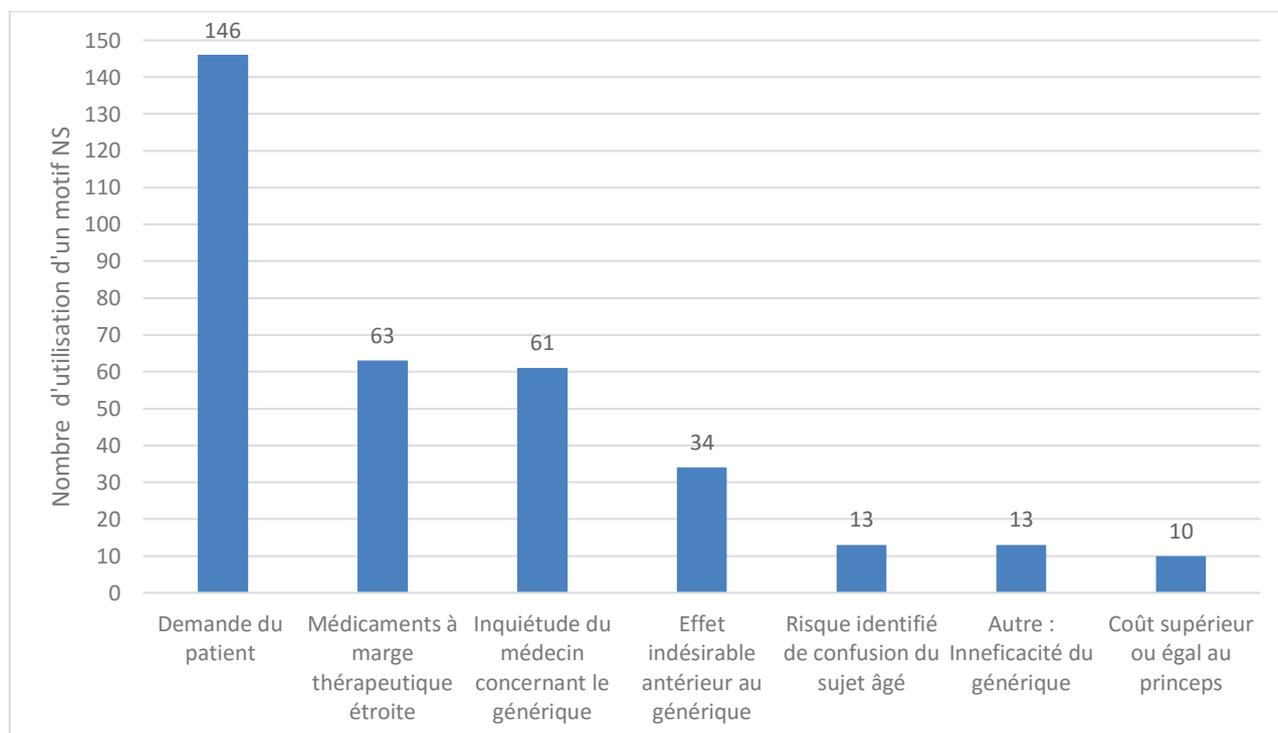
## B. Les motifs de non substitution des médecins

Sur les 282 médicaments NS recensés durant l'étude 273 ont pu être analysés. Les 9 données manquantes correspondaient aux ordonnances présentant plus de 4 médicaments NS. Pour rappel il s'agit ici d'une question à choix multiples, où plusieurs motifs peuvent apparaître pour chaque traitement.

Le principal motif d'utilisation de la mention NS par les médecins était **la demande du patient** présente sur 146 traitements soit 53,5% des 273 médicaments analysés. Le second motif concernait **les médicaments à marge thérapeutique étroite** dans 23,1% des cas. Le troisième motif était **une inquiétude du médecin concernant le générique** dans 22,3% des cas. Venait ensuite **les effets indésirables antérieurs au générique** pour 12,5%, un **risque identifié de confusion du sujet âgé** à égalité avec **une inefficacité ressentie du générique par le médecin** dans 4,8% des cas et enfin le motif du **coût supérieur ou égal au princeps** représentait quant à lui 3,7% des traitements NS.

La figure 10 classe par ordre décroissant les motifs de NS recensés au cours de l'étude.

Figure 10 : Répartition des motifs NS des praticiens en fonction de leur utilisation.



### C. Les motifs de non substitution des patients

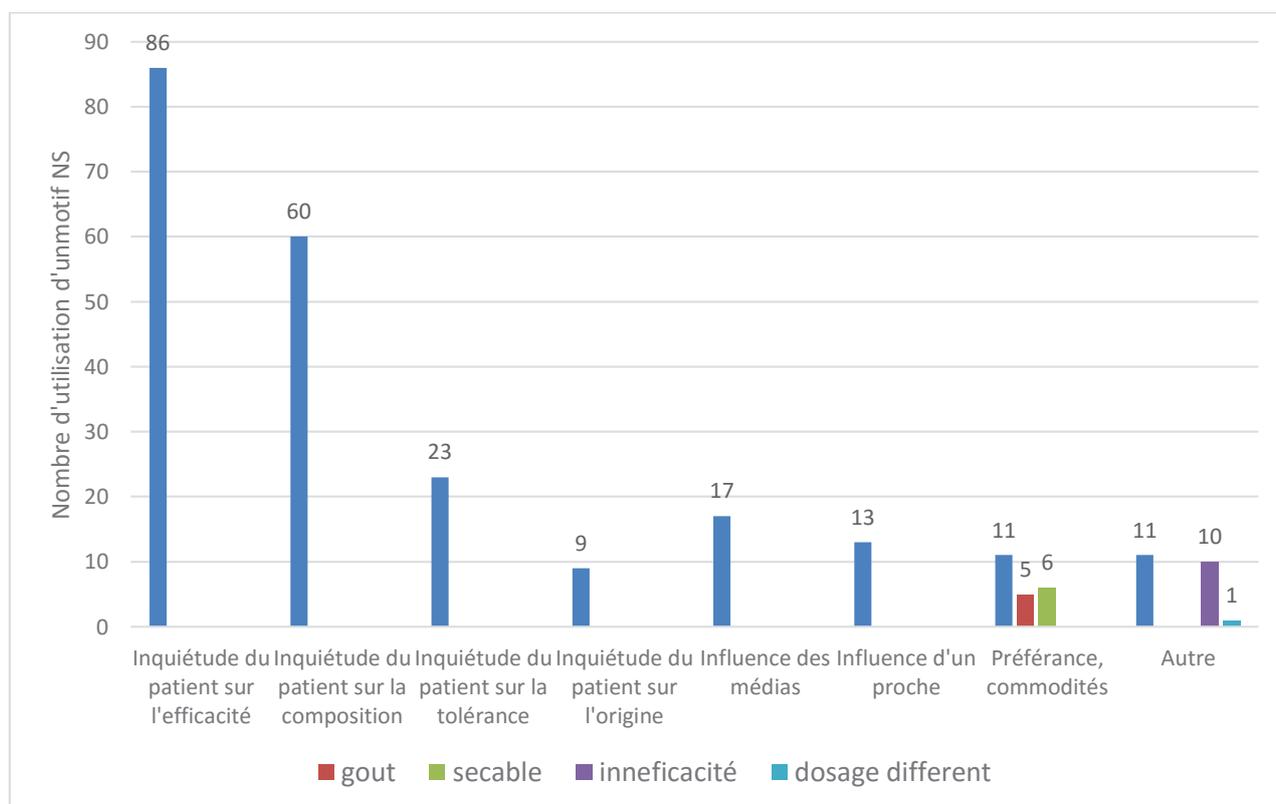
Pour les 146 traitements où une demande du patient était formulée, on interrogeait ce dernier sur ses motivations avec une nouvelle question à choix multiples.

Le principal motif avancé par les patients était **une inquiétude sur l'efficacité du générique** retrouvée dans 58,9% des cas. Puis en second on retrouvait **une inquiétude sur la composition du générique** dans 41,1% des cas. Et en troisième **une inquiétude sur sa tolérance** dans 15,8% des cas.

**L'influence des médias** représentait 11,6% des demandes de NS par le patient et **celle d'un proche** près de 8,9%. Le patient était **inquiet sur la provenance du générique** dans 6,2% des cas.

Le patient avançait sa préférence au princeps pour des raisons de commodité dans 11 cas (5 fois à cause du goût du générique et 6 fois pour son caractère non sécable). Les autres motifs étaient une inefficacité ressentie par le patient pour 10 traitements génériques et un dosage différent par rapport au princeps pour 1 générique.

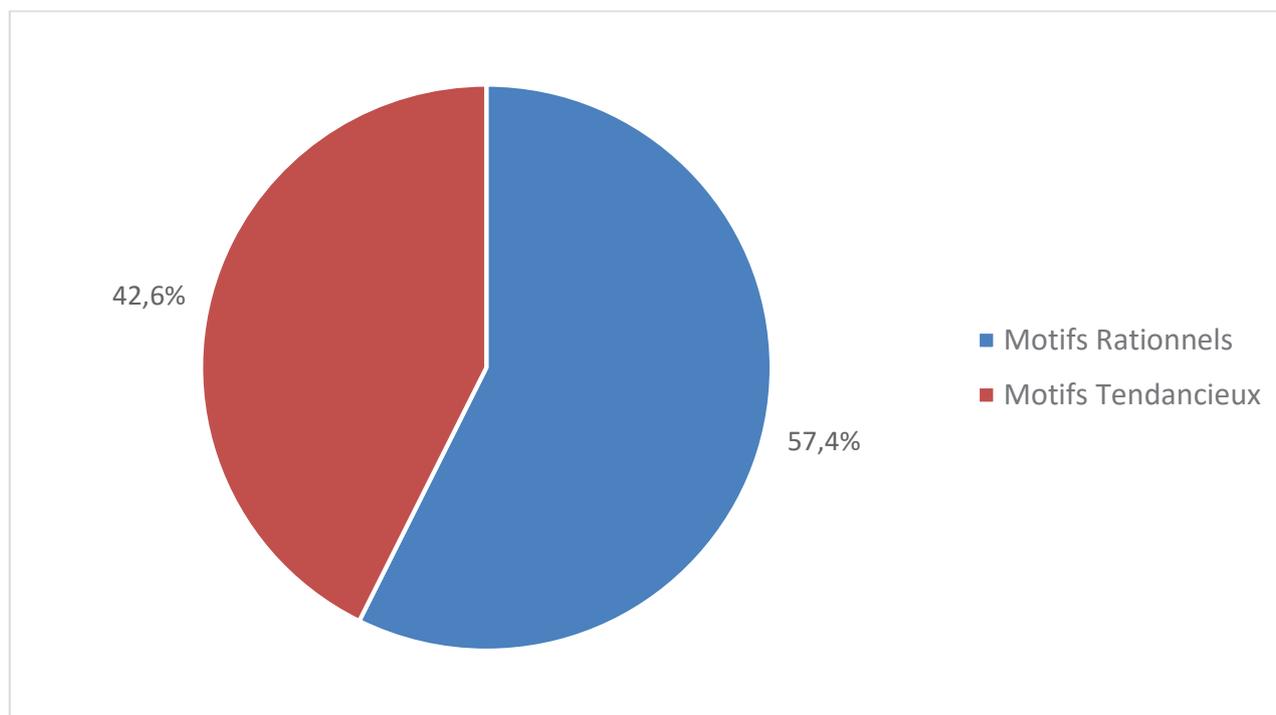
Figure 11 : Répartition du nombre de motifs NS lors d'une demande patiente.



#### D. Détermination du taux de motifs rationnels

Pour chacune des 273 prescriptions de NS, on a cherché à identifier si au moins un motif rationnel apparaissait. On constate dès lors que 57,4% des mentions NS utilisées au cours de l'étude présentaient un motif rationnel.

Figure 12 : Proportion de motifs rationnels sur le total des prescriptions NS.



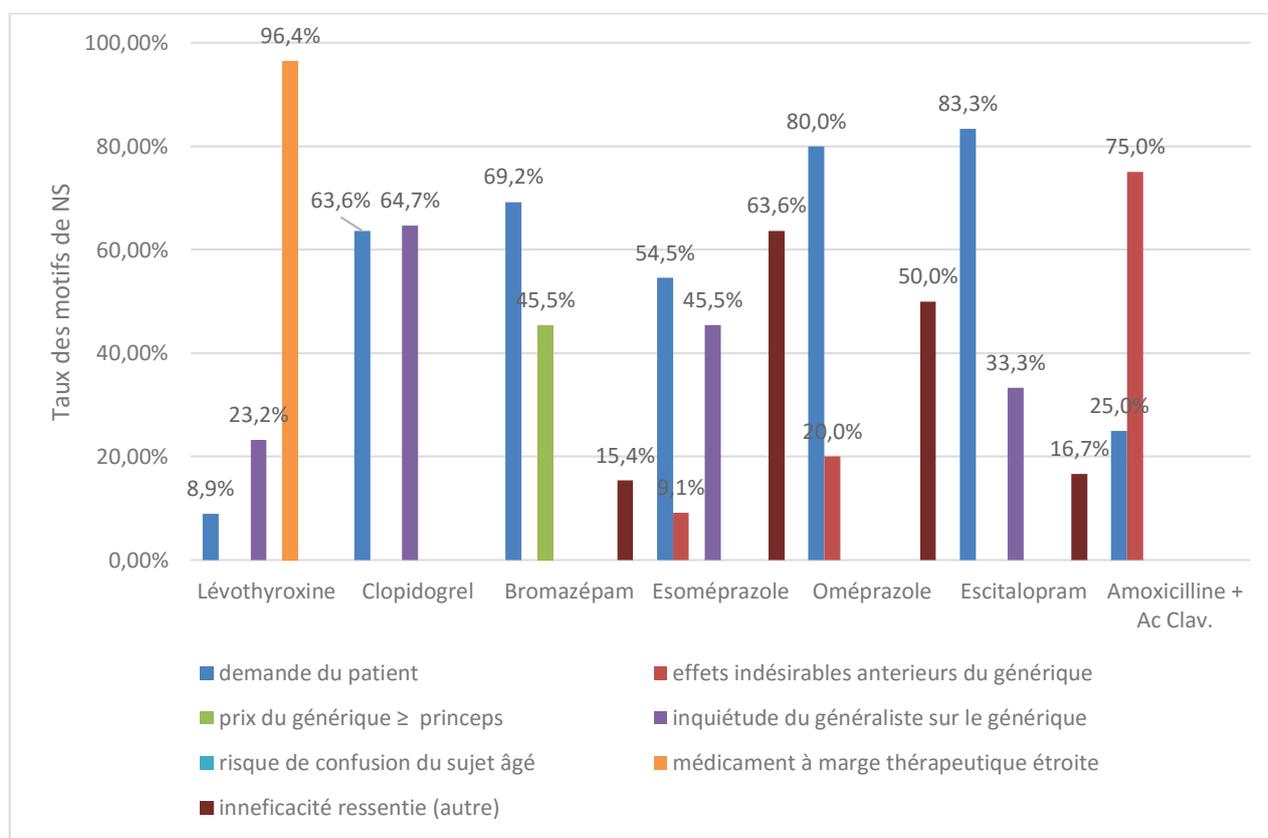
## E. Les motifs concernant les principales molécules de l'étude.

En étudiant les résultats pour chacun des principaux médicaments non substitués au cours de l'étude, on constate des disparités concernant les motifs de NS. (Figure 13)

Quand pour la **Lévothyroxine**, dans 96,4% des cas le principal motif avancé est la marge thérapeutique étroite, on observe pour le **Clopidogrel** une inquiétude du médecin sur le générique dans 64,7% des cas et une demande du patient dans 63,6% des cas de non substitution. Par ailleurs, on constate des taux d'inefficacité ressentie élevée concernant l'**Oméprazole** (63,6%) et l'**Escitalopram** (50%). Pour l'**Amoxicilline + Acide clavulanique**, ce sont les effets indésirables antérieurs du générique dans 75% des cas qui décident le médecin à réclamer le princeps. Enfin on note une proportion élevée de prise en compte du prix, pour le générique du **Bromazépam**, dans l'utilisation de la mention NS puisque celle-ci représente 45,5%.

NB : On note pour la Lévothyroxine une utilisation de la mention NS pour des spécialités génériques (de laboratoire précis) à 2 reprises.

Figure 13 : Répartition des taux de motifs de NS pour les 7 principales molécules.



Ensuite quand on s'intéresse à déterminer la proportion de motifs rationnels de NS avancés par les médecins pour chacun de ces traitements, on découvre à nouveau des différences (Tableau 5). Si pour la **Lévothyroxine**, ils représentent 96,4% des ordonnances NS, ils sont à contrario pour le **Clopidogrel** inexistants (0%). Ils constituent 75% des motifs de l'**Amoxicilline + Acide clavulanique** et 45,5% du **Bromazepam**.

Enfin le spécialiste est à l'origine de 36,4% des ordonnances NS d'**Esoméprazole**, 29,4% de **Clopidogrel** et 12,5% de **Lévothyroxine**.

Tableau 5 : Identification du prescripteur et du taux de motifs objectivables de NS pour les 7 principales molécules.

	Proportion de prescription NS par le spécialiste	Proportion de motifs rationnels
<b>Lévothyroxine</b>	12,5%	96,4%
<b>Clopidogrel</b>	29,4%	0%
<b>Bromazepam</b>	0%	45,5%
<b>Esoméprazole</b>	36,4%	9,1%
<b>Oméprazole</b>	0%	20%
<b>Escitalopram</b>	0%	0%
<b>Amoxicilline + Acide Clavulanique</b>	0%	75%

## V. Recherche d'un « profil » utilisateur de la mention NS

### A. Comparaison en fonction du genre des praticiens

En comparant les praticiens en fonction de leur genre (Tableau 6), on constate une différence de 2,76% supérieure chez les femmes par rapport aux hommes en proportion d'ordonnances NS, cette différence n'est toutefois pas suffisamment significative ( $p \geq 0,05$ ). Par ailleurs on ne constate pas non plus de différence significative concernant leurs perceptions des génériques ( $p=0,72$ ).

Tableau 6 : Comparaison des praticiens en fonction de leur sexe.

	Femmes	Hommes	p
<b>Nombre d'ordonnances prescrites</b>	76,69	97,48	< 0,01
<b>Proportion d'ordonnances NS</b>	7,05%	4,31%	0,05
<b>Age des médecins</b>	49,31 ans	55,31 ans	0,08
<b>Image moyenne des génériques (Note/10)</b>	6,81	6,59	0,72

Lorsque l'on compare à présent les motifs d'utilisation au NS en fonction du sexe du praticien (Tableau 7), on constate une différence hautement significative de recours de 6,3% supérieur chez les praticiens hommes ( $p<0,01$ ) pour un prix de revient du princeps inférieur ou égal au générique. Et une différence de recours supérieur de 6,4% toujours chez les hommes ( $p<0,01$ ) pour une identification de risque de confusion du sujet âgé. Mais concernant ce dernier résultat on observe aussi une patientèle significativement plus âgée de 4,63 ans en moyenne ( $p=0,03$ ) chez nos praticiens hommes. Concernant les motifs rationnels il n'y a pas de différence significative entre les genres ( $p=0,76$ ).

Tableau 7 : Comparaison des motifs NS en fonction du sexe du praticien.

	Femmes	Hommes	p
<b>Médicaments à marge thérapeutique étroite</b>	27%	20,8%	0,23
<b>Inquiétude du médecin</b>	25,2%	20,8%	0,39
<b>Effets indésirables</b>	17,1%	9,4%	0,06
<b>Demande du patient</b>	51,4%	56%	0,45
<b>Risque de confusion du sujet âgé</b>	0,9%	7,5%	< 0,01
<b>Age des patients</b>	60,59 ans	65,22 ans	0,03
<b>Prix du générique <math>\geq</math> princeps</b>	0%	6,3%	< 0,01
<b>Motifs rationnels</b>	56,2%	58,1%	0,76

## B. Comparaison en fonction du milieu d'exercice des praticiens

Lorsque l'on s'intéresse au milieu d'exercice des praticiens (Tableau 8), on ne constate pas de différence significative entre les médecins en milieu urbain et ceux en milieu non urbain concernant la proportion d'ordonnances NS ( $p=0,38$ ) et leurs perceptions des génériques ( $p=0,25$ ).

Tableau 8 : Comparaison des praticiens en fonction de leurs milieux d'exercice.

	Non Urbain	Urbain	p
Nombre d'ordonnances prescrites	86,43	90,76	0,70
Proportion d'ordonnances NS	3,85%	5,55%	0,38
Age des médecins	54,43 ans	52,95 ans	0,75
Image moyenne des génériques (Note/10)	5,86	6,82	0,25

Et si l'on compare les motifs d'utilisation du NS en fonction du milieu d'exercice (Tableau 9), on remarque une différence hautement significative concernant l'inquiétude du médecin envers le générique en zone non urbaine par rapport à la zone urbaine (45,7% versus 19,1%  $p<0,01$ ). On voit également que les motifs rationnels de prescription de NS sont significativement plus importants pour les médecins en zone non urbaine par rapport aux médecins en zone urbaine (77,8% versus 54,2%  $p=0,01$ )

Tableau 9 : Comparaison des motifs NS en fonction du milieu d'exercice du praticien.

	Non Urbain	Urbain	p
Médicaments à marge thérapeutique étroite	28,6%	22,6%	0,43
Inquiétude du médecin généraliste	45,7%	19,1%	<0,01
Effets indésirables	17,1%	11,9%	0,38
Demande du patient	54,3%	54%	0,98
Risque de confusion du sujet âgé	0%	5,5%	0,15
Prix du générique $\geq$ princeps	0%	4,3%	0,21
Motifs rationnels	77,8%	54,2%	0,01

### C. Comparaison en fonction du secteur d'exercice des praticiens

Les médecins installés en secteur 1 réalisent en moyenne 4,43% d'ordonnances NS contre 9,93% pour les secteurs 2 et 3. La différence de 5,5% entre les 2 types d'exercices est hautement significative ( $p < 0,01$ ). Par ailleurs, on constate également une différence significative ( $p = 0,03$ ) sur leurs perceptions des génériques avec une image supérieure de 1,81pt/10 en moyenne pour les médecins secteur 1. (Tableau 10)

Tableau 10 : Comparaison des praticiens en fonction de leurs secteurs d'exercice.

	Secteur 1	Secteur 2 et 3	p
Nombre d'ordonnances prescrites	92,03	79,57	0,27
Proportion d'ordonnances NS	4,43%	9,93%	< 0,01
Age des médecins	51,11 ans	64,43 ans	< 0,01
Image moyenne des génériques (Note/10)	6,95	5,14	0,03

Par contre, en analysant les motifs de recours au NS en fonction du secteur d'exercice (Tableau 11), on ne constate pas de différence significative entre les médecins de secteur 1 et ceux de secteur 2 et 3.

Tableau 11 : Comparaison des motifs NS en fonction du secteur d'exercice du praticien.

	Secteur 1	Secteur 2 et 3	P
Médicaments à marge thérapeutique étroite	23,8%	21,7%	0,73
Inquiétude du médecin généraliste	21%	28,3%	0,23
Effets indésirables	13,3%	10%	0,49
Demande du patient	53,8%	55%	0,87
Risque de confusion du sujet âgé	5,7%	1,7%	0,20
Prix du générique $\geq$ princeps	4,3%	1,7%	0,34
Motifs rationnels	59,4%	50%	0,19

#### D. Comparaison des motifs NS avec et sans demande du spécialiste

Lorsque l'on examine le prescripteur à l'origine de la mention NS (Tableau 12), on remarque qu'en cas de prescription initiale par le spécialiste, la proportion de médecins généralistes inquiets concernant le générique est significativement plus importante que si le généraliste est l'initiateur (52,9% versus 18,2%  $p < 0,01$ ). Par ailleurs les motifs rationnels de prescription de NS sont significativement plus importants en cas de prescription du spécialiste que du généraliste (86,1% versus 53%  $p < 0,01$ ). Enfin la demande du patient est significativement moins présente en cas de prescription du NS par le spécialiste que par le généraliste (5,9% versus 61%  $p < 0,01$ ) et le risque de confusion du sujet âgé est significativement plus évoqué par le spécialiste (17,6% versus 3%  $p < 0,01$ ).

Tableau 12 : Comparaison des motifs de NS en fonction de la spécialisation du prescripteur.

	Spécialistes	Généralistes	p
Médicaments à marge thérapeutique étroite	32,4%	22%	0,18
Inquiétude du médecin généraliste	52,9%	18,2%	< 0,01
Effets indésirables	14,7%	12,3%	0,69
Demande du patient	5,9%	61%	< 0,01
Risque de confusion du sujet âgé	17,6%	3%	< 0,01
Age des patients	63,50 ans	63,28 ans	0,94
Prix du générique $\geq$ princeps	0%	4,2%	0,22
Motifs rationnels	86,1%	53%	< 0,01

#### E. Comparaison en fonction du sexe des patients

En comparant les patients en fonction de leurs genres (Tableau 13), on constate uniquement une différence significative lorsque le motif concerne les médicaments à marge thérapeutique étroite (29,6% pour les femmes versus 8,6% pour les hommes  $p < 0,01$ ).

Tableau 13 : Comparaison des motifs de NS en fonction du sexe du patient.

	Femmes	Hommes	p
<b>Médicaments à marge thérapeutique étroite</b>	29,6%	8,6%	< 0,01
<b>Inquiétude du médecin</b>	19,6%	29,6%	0,07
<b>Effets indésirables</b>	12,7%	12,3%	0,94
<b>Demande du patient</b>	54,5%	53,1%	0,83
<b>Risque de confusion du sujet âgé</b>	4,2%	6,2%	0,49
<b>Prix du générique ≥ princeps</b>	4,8%	1,8%	0,16

Par ailleurs, lorsque l'on s'intéresse aux motifs avancés par les patients, on ne constate pas de différence significative entre les patients hommes et femmes. (Tableau 14)

Tableau 14 : Identification d'une différence ( $p < 0,05$ ) en cas de demande NS du patient selon son sexe.

	p
<b>Inquiétude sur l'efficacité</b>	0,54
<b>Inquiétude sur la composition</b>	0,32
<b>Inquiétude sur la tolérance</b>	0,17
<b>Inquiétude sur l'origine</b>	0,14
<b>Influence des médias</b>	0,57
<b>Influence des proches</b>	0,17
<b>Préférence, commodités (gout, sécable ...)</b>	0,69
<b>Inefficacité ressenti par le patient</b>	0,72

# Discussion

---

## I. Critiques de l'étude

### A. Type d'étude

Nous avons choisi de réaliser pour la première fois concernant la mention « non substituable » une étude observationnelle prospective des pratiques et non déclarative afin de limiter les biais de subjectivité des médecins. Ainsi nous avons analysé les ordonnances et déterminé une prévalence d'emploi de la mention NS mais aussi mesuré avec objectivité l'importance et la proportion réelle de chaque motif d'utilisation du NS. Tout ceci dans le but de savoir si cette mention était réellement un frein aux prescriptions de médicaments génériques.

Nous avons également effectué notre étude sur une période généralement dépourvue d'épidémies saisonnières aiguës (grippe, gastroentérite). Notre but était d'éviter une période surchargée de travail pour les médecins afin d'améliorer leurs participations mais aussi de se préserver de biais de confusion entraînés par une abondance de consultations similaires et donc peu représentatives de l'exercice quotidien du médecin généraliste.

### B. Echantillonnage

Nous constatons malgré nos efforts lors de la réalisation aléatoire de notre échantillon un biais de sélection causé par le nécessaire volontariat des médecins. En effet le nombre non négligeable de refus ainsi que les médecins « perdus de vue » limitent la généralisation à l'ensemble des omnipraticiens des Alpes-Maritimes. Il est probable que seuls les médecins sensibilisés par notre cause ont répondu. Pour limiter cette approximation, nous avons opté pour un recrutement direct par téléphone puis par entretien au cabinet en évitant soigneusement l'utilisation de mails ou courriers. L'objectif était clairement d'améliorer le taux de participation afin de réduire ce biais. Le taux s'avère satisfaisant puisque 22,2% des 203 médecins contactés ont finalement participé.

De plus la faiblesse de notre échantillon constitué de seulement 45 praticiens limite la portée de nos analyses comparatives entre catégories de médecins. Notamment les médecins ruraux et de secteur 3 n'avaient qu'un seul représentant chacun, il nous a fallu associer des sous-groupes proches entre eux afin d'obtenir des groupes comparables comme le milieu non urbain (réunion des ruraux et semi-ruraux) ou la réunion des médecins de secteur 2 et 3. Ce qui a possiblement entraîné un biais d'interprétation.

Toutefois la méthode de recrutement aléatoire stratifiée des praticiens en fonction du sexe nous a permis d'obtenir un échantillon représentatif de la population ciblée (23). En effet, en comparant nos résultats aux données démographiques des médecins des Alpes-Maritimes, nous constatons une moyenne d'âge et une répartition par tranches d'âges similaires ainsi qu'une répartition en fonction du sexe identique. Par ailleurs les résultats obtenus concernant les proportions de médecins en fonction du secteur d'exercice et du milieu semblent cohérents.

Nos objectifs principaux portaient sur les ordonnances, avec un nombre d'ordonnances nécessaires estimé à 2000 pour un minimum de 100 ordonnances NS en s'appuyant sur les résultats antérieurs d'une prévalence de 5% de mention NS par ordonnances. Les 4054 ordonnances observées ont permis de retrouver 193 ordonnances NS et d'étudier 272 motifs de non substitution par des médicaments génériques, ce qui est bien supérieur à ce que nous espérions. Ces résultats ont permis une analyse descriptive précise des ordonnances et des motifs de recours au NS. Nous avons également pu réaliser une analyse statistique inférentielle des catégories de médecins et observer des différences significatives avec une puissance de 95% ( $p < 0,05$ ). Néanmoins, une nouvelle étude avec un échantillon plus important de praticiens permettrait d'observer de nouvelles différences entre les groupes et confirmerait avec une plus grande précision celles déjà retrouvées.

### C. Recueil des données

Le recueil de données était réalisé par les différents médecins participants devenus investigateurs. Dès lors un biais de classement et notamment de subjectivité de chaque enquêteur pouvait intervenir concernant le remplissage du questionnaire. Pour cette raison un entretien physique était réalisé auprès de chaque médecin participant afin de lui présenter le questionnaire et de le former à son application.

Par ailleurs, chaque médecin pouvait également, influencé par notre étude, altérer son utilisation de la mention non substituable, en étant plus vigilant dans son emploi. C'est pourquoi cette étude était réalisée anonymement, de plus aucune information n'était transmise aux investigateurs sur les résultats attendus ou les résultats intermédiaires des précédents participants afin d'éviter toute influence dans un sens comme dans l'autre.

Enfin nous avons taché de classer les motifs d'utilisation de la mention NS en 2 catégories (rationnels et tendancieux) et d'observer les résultats durant notre étude. Ce qui nous a permis de déterminer un taux « d'abus » ou de « mésusage » de cette mention. Cependant le classement subjectif que nous avons réalisé, possiblement différent d'autres observateurs, a pu entraîner un biais d'interprétation concernant ce résultat.

## II. Analyse des principaux résultats

### A. Une image préservée des génériques.

Alors que seulement 13,3% des médecins généralistes, dans notre étude, ont une image négative des génériques, la grande majorité en garde une bonne image. La perception des génériques étant en moyenne de 6,67 [6,09 ; 7,25] sur 10. On constate donc l'absence relative d'opposition aux génériques de la part des généralistes ainsi que leurs satisfactions après plus de 20 ans de prescriptions.

Il semblerait raisonnable de dire qu'un médecin satisfait par les génériques n'aurait pas ou moins tendance à « abuser » d'une mention qui s'oppose à leurs prescriptions, et donc qu'il l'utiliserait lorsque c'est le cas, avec parcimonie. Mais ce serait oublier les pressions qu'il peut subir de tierces personnes (patients, confrères, laboratoires) ou l'habitude engendrée par une prescription en nom commercial depuis plusieurs années.

### B. Une mention omniprésente mais utilisée en faible proportion.

L'objectif principal de notre étude était de déterminer l'usage en pratique réelle de la mention « non substituable » afin de déterminer l'existence d'abus ou d'une utilisation tombée en désuétude qui justifierait la suppression de la mention.

Si l'on regarde la proportion de NS par médecin on constate de grandes disparités avec des taux allant de 0% à 16,67%, la moyenne étant à 5,28% [3,93 ; 6,63]. On s'interroge alors sur l'existence d'abus de la part de certains, en effet comment justifier sinon de telles différences. Toutefois il est vrai que la durée de l'étude d'une semaine seulement ne permet pas de conclure. Elle demeure insuffisante pour évaluer la pratique de chaque médecin (certains patients ne consultant que 2 à 3 fois par an).

Dès lors, si l'on raisonne sur le total d'ordonnances, on constate que la mention NS n'est utilisée que sur 4,79% [4,1% ; 5,4%] des 4054 ordonnances. Alors qu'on observe également que 95,6%, soit près de la totalité des médecins, déclarent l'utiliser dans leurs pratiques courantes. Il s'agit donc bien là d'une mention utilisée avec parcimonie par près de l'ensemble des médecins généralistes.

Ensuite si l'on regarde les ordonnances NS, on constate que le nombre de traitements concernés par cette mention est en moyenne de 1,45 [1,31 ; 1,59]. Ce qui confirme un usage ciblé et non anarchique de la mention puisque seulement 9,3% des ordonnances présentaient plus de 3 traitements NS.

Maintenant lorsque l'on étudie les arguments avancés par les 2 praticiens, de notre étude, qui n'ont jamais recours à cette mention, on constate une certaine déresponsabilisation vis-à-vis du patient. Si le premier, « prescri[t] en [s]on âme et conscience, [car] c'est au patient d'exprimer au pharmacien s'il veut la spécialité ou non ». Il ne cherche pas à comprendre les motivations du patient ni à l'éduquer pour le faire adhérer au générique. Le second quant à lui, déclare avoir « un accord avec le pharmacien » lorsqu'il ne prescrit pas en DCI pour que ce dernier ne substitue pas. Il oublie alors la responsabilité inhérente au pharmacien de substituer lorsqu'il le peut, et qui se met donc ici en tort. On constate également que ces 2 cas de figures n'apportent pas non plus de réponse concernant l'amélioration du taux de prescription des génériques au sein du répertoire de médicaments puisque le choix est délégué au patient ou au pharmacien.

### C. Des motifs divers de non substitution :

Notre deuxième objectif principal était d'observer et d'évaluer, en situation réelle, les motifs de recours à la mention NS.

## 1. Une influence extérieure.

On constate qu'effectivement, comme l'imaginaient les praticiens de notre échantillon avant l'étude prospective, la **demande du patient** représente bien le principal motif de recours au NS. Elle est présente sur 53,5% des prescriptions de NS. Cette proportion conséquente nous montre le poids du patient sur les décisions du médecin.

Ensuite, quand on étudie ces demandes de patients, qui refusent les génériques, on observe une importante inquiétude envers ces derniers. 58,9% des demandes intègrent une préoccupation sur l'efficacité du générique, 41,1% sur sa composition, 15,8% sur sa tolérance et 6,2% sur son origine. Des inquiétudes qui ne disparaîtront pas en cas de suppression de la mention non substituable et qui continueront d'alimenter les réticences aux génériques. On comprend encore une fois la nécessité d'une écoute et aussi d'une éducation des patients, afin d'identifier puis de dissiper leurs craintes. Les autres causes avancées par les patients concernent l'influence de tiers extérieurs, les médias dans 11,6% des cas et celle d'un proche dans 8,9% des cas. Enfin d'autres freins secondaires sont également retrouvés comme les caractéristiques propres du générique (forme, goût et dosages) retrouvés dans 8,2% des demandes de patients ou une inefficacité ressentie par ce dernier pour 6,8% des cas. Si pour les caractéristiques des médicaments, les laboratoires peuvent plus facilement adapter leurs produits afin d'obtenir un meilleur accueil des patients, il est vrai que le sentiment d'inefficacité, bien que par définition incohérent (en considérant la bioéquivalence des produits), peut correspondre à un effet placebo du prix des médicaments. En effet dans une étude sur la maladie de Parkinson, dans laquelle était évaluée l'efficacité de thérapeutiques placebos, les chercheurs ont mis en évidence l'influence du prix du médicament (33). Malheureusement on ne peut lutter contre les croyances des patients sans une implication, une nouvelle fois, du corps médical ou des pouvoirs publics, dans l'information et l'éducation.

Par ailleurs on note l'influence relative mais présente du spécialiste, qui est l'initiateur du NS sur près de 13,2% des ordonnances du médecin généraliste. Mais surtout ce que l'on observe c'est l'impact provoqué par celle-ci. En effet la proportion de médecins généralistes inquiets concernant le générique est significativement plus importante lorsque le spécialiste indique vouloir conserver le princeps (52,9% versus 18,2%  $p < 0,01$ ).

Tout ceci confirme l'influence de tiers extérieurs sur les choix de prescription NS par le médecin.

## **2. Les médicaments à marge thérapeutiques étroites.**

Le deuxième motif concernait bien lui aussi, comme l'anticipaient nos médecins, **les médicaments à marge thérapeutique étroite** pour 23,1% des ordonnances NS.

Ces médicaments ne sont pas en soi une contre-indication aux génériques, mais nécessitent à chaque changement de référence une surveillance rapprochée comme le rappelle l'Afssaps pour la Lévothyroxine (29) ou la nécessaire adhésion du patient pour les antiépileptiques (28).

Toutefois si ces bulletins ont pu être mal interprétés par les médecins, considérant uniquement l'autorisation de s'opposer aux génériques, ce qui explique le fort taux de NS retrouvé dans l'étude. Il n'en demeure pas moins la problématique du coût supplémentaire engendré par cette surveillance accrue. De plus, tant que la substitution par des spécialités génériques différentes ne sera pas réglée, il paraît compliqué aux médecins d'utiliser sans crainte les génériques. Une des solutions apportées serait l'emploi de la mention NS pour la spécialité générique d'un certain laboratoire choisi. Comme nous l'avons constaté à 2 reprises dans l'étude.

## **3. Les autres raisons du NS.**

Le troisième motif était **une inquiétude du médecin concernant le générique** dans 22,3% des cas. Encore une fois l'information ici est primordiale. On peut imaginer une obligation de transparence sur la provenance de chaque médicament (princeps et générique) ou chercher à promouvoir les résultats des différentes études comparatives réalisées par les laboratoires, afin de lever les doutes.

Venait ensuite **les effets indésirables antérieurs au générique** pour 12,5%, un **risque identifié de confusion du sujet âgé à égalité avec une inefficacité ressentie du générique par le médecin** dans 4,8% des cas et enfin le motif du **coût supérieur ou égal au princeps** représentait quant à lui seulement 3,7% des traitements NS. On se rend compte ici du faible poids que ces motifs rationnels représentent réellement en proportion.

## **4. Identification des motifs des principaux médicaments.**

Quand on observe les motifs de NS des principaux médicaments non substitués de l'étude, on se rend compte des disparités qui existent pour chacun d'entre eux.

Si pour la **Lévothyroxine** (96,4% pour marge thérapeutique étroite), l'**Amoxicilline + Acide clavulanique** (75% pour effets indésirables antérieurs du générique) les raisons avancées semblent acceptables, pour le **Clopidogrel** à contrario (64,7% pour suite à une inquiétude du médecin et 63,6% pour une demande du patient) rien ne semble justifier le choix du princeps. Par ailleurs, on constate des taux d'inefficacité ressentie élevée concernant l'**Oméprazole** (63,6%), l'**Escitalopram** (50%) et l'**Esoméprazole** (15,4%). De plus l'**Esoméprazole** est la molécule pour laquelle les spécialistes privilégient le plus souvent le princeps. Ces éléments confirment les révélations de l'European medicines agency (34) concernant l'absence d'équivalence de certaines spécialités génériques de l'Esoméprazole et de l'Escitalopram.

#### D. Mais des motifs majoritairement rationnels

57,4% des mentions NS analysées au cours de l'étude présentent au moins un motif rationnel. Maintenant, cela met également en évidence un potentiel d'amélioration des pratiques pour les 42,6% des cas restant. On ne peut donc pas affirmer l'absence d'abus dans son utilisation mais cela témoigne que la mention NS est convenablement employée dans la majorité des cas.

#### E. Des inégalités de pratiques entre prescripteurs

**En regardant les caractéristiques des médecins, on remarque des disparités dans leurs pratiques.**

Si lorsque l'on prend le genre du praticien comme élément de comparaison, on ne retrouve pas de différence significative quant à leurs perceptions des génériques où la proportion d'utilisation de la mention NS sur leurs ordonnances, on remarque toutefois des différences concernant les motivations d'emploi de cette même mention. En effet les praticiens hommes semblent plus attentifs aux économies réalisées par la prescription des génériques que les femmes, puisque le prix du princeps par rapport au générique représente une différence de 6,3% des motifs de NS ( $p < 0,01$ ). Par ailleurs, l'écart d'âge significatif retrouvé dans l'étude entre les patientèles (60,59 ans pour les médecins femmes et 65,22 ans pour les médecins hommes  $p = 0,03$ ), explique selon nous la différence retrouvée de prise en compte du risque de confusion du sujet âgé comme motif d'opposition aux génériques.

Ensuite, en observant le secteur d'exercice des médecins, on met en évidence une différence des pratiques puisque **les médecins de secteur 1 réalisent significativement moins d'ordonnances NS**

**que les médecins de secteurs 2 et 3** (4,43% vs 9,93%  $p < 0,01$ ). On aurait pu supposer l'existence d'une exigence plus forte de la part des patients dans ces types d'exercices compte tenu d'une relation plus commerciale. Toutefois en regardant de plus près les motifs de NS, on ne constate pas de différences significatives concernant la proportion de demande de patients entre le secteur 1 et les secteurs 2+3. L'autre hypothèse impliquerait une pression moins forte de la CNAM sur ce type d'exercice (absence de rémunération sur objectif). On constate également une perception en moyenne inférieure des génériques par les médecins de secteur 2+3 (5,14/10 vs 6,95 pour les médecins secteurs 1,  $p = 0,03$ ) qui peut expliquer leurs réticences plus grande envers les génériques.

Enfin, en s'intéressant au milieu d'exercice des praticiens, on ne remarque pas non plus de différences quant à leurs perceptions des génériques où la proportion d'utilisation de la mention NS sur leurs ordonnances. Mais les médecins en zone non urbaine présentent une inquiétude sur les génériques plus fréquente que ceux en zone urbaine pour justifier de l'emploi du NS (45,7% versus 19,1%  $p < 0,01$ ). A contrario les motifs rationnels de prescription de NS sont significativement plus importants pour les médecins en zone non urbaine qu'en zone urbaine (77,8% versus 54,2%  $p = 0,01$ ), ce qui montre un meilleur usage du non substituable par les médecins ruraux (et semi-ruraux).

En étudiant les patients, aucune différence n'apparaît, lorsque l'on compare les genres. Et cela aussi bien lorsque l'on regarde les motifs de NS avancés par les médecins que les demandes de patients pour justifier leurs oppositions aux génériques. En effet si l'on remarque une différence de recours à la mention NS concernant les médicaments à marge thérapeutique étroite, ceci peut facilement s'expliquer par la prépondérance de la lévothyroxine pour ce motif. Or L'hypothyroïdie présente un sexe ratio F/H égal à 10.

### III. Mise en perspective et confrontation à la littérature

**En comparant notre étude à celle de la CNAM de 2012** où sur les 12 000 prescriptions analysées pour toute la France, le taux d'ordonnance avec au moins une mention NS était de 4.8% (22), on constate une **proportion similaire puisqu'on retrouve un taux de 4,79%** [4,1% ; 5,4%]. Le premier enseignement que l'on peut tirer est qu'il confirme l'usage prudent dont font preuve les médecins concernant cette mention. Ensuite on constate l'absence de lien entre la stagnation des génériques depuis 2013 et l'emploi de la mention non substituable par les médecins.

Maintenant, notre étude s'intéresse précisément au département des Alpes Maritimes, pour lequel l'étude de la CNAM ne donnait pas de chiffres. Mais en revanche elle renseignait sur la région PACA avec un taux à la ligne de médicaments concernés par le NS de 6%. Taux qui s'avérait parmi les plus élevés des régions françaises, à comparer au taux de 4,2% de NS à la ligne de médicament pour l'ensemble de la France. De fait, on peut tout de même considérer notre taux de 4,79% de mention NS par ordonnance comme une relative diminution d'utilisation depuis 2012. Toutefois, on se rend compte de l'impact limité que la dernière réforme de prescriptions en DCI obligatoire, a pu jouer sur l'emploi de cette mention. Cela a été confirmé par une autre étude qui constate que les noms de marque restent présents sur 76% des ordonnances de généralistes malgré l'obligation de notifier la DCI. (20)

D'ailleurs cette même étude constate que plus de 8 médecins sur 10 (généralistes et spécialistes confondus) ont recours au NS, confirmant nos résultats où la proportion retrouvée était de 95,6%. Ce qui témoigne que les médecins plébiscitent l'usage de cette mention.

### **Mais alors pourquoi cette réprobation de la part de la sécurité sociale concernant la mention NS.**

Tout d'abord pour le clopidogrel, « la diminution du taux de NS lorsque celui-ci n'est pas justifié, constitue un enjeu important pour l'optimisation et la juste allocation des ressources de l'Assurance Maladie » (22). Or on constate qu'il demeure un des principaux pourvoyeurs de mentions NS (8,8% des mentions NS de notre étude) et que dans la totalité des cas étudiés le motif avancé n'était pas suffisamment objectivable. En effet l'inquiétude des médecins sur le sel présent dans le clopidogrel n'a plus lieu d'être depuis février 2013 et l'expiration du brevet. On comprend, de fait, l'exaspération de l'Assurance Maladie sur cette utilisation contestable de la mention NS.

Ensuite L'étude de 2012 n'a fait qu'observer des ordonnances fournies par les pharmaciens et non après réalisation du prescripteur. Or une première thèse montre que pour les pharmaciens de la région PACA, le médecin est un des deux principaux freins à l'essor des génériques, et une des solutions selon eux serait de sanctionner les abus de la mention NS (35). Une autre thèse réalisée dans la région Midi-Pyrénées a montré une discordance d'estimation des proportions de mentions NS entre les pharmaciens et les médecins. Si pour les pharmaciens elle est présente sur 15% des ordonnances, les médecins estiment l'employer dans 5% des cas (36). Notre étude confirme ce taux de 5% d'ordonnances NS et l'utilisation rationnelle de la mention dans la majorité des cas. L'écart

ressenti avec le pharmacien pourrait s'expliquer par une notification à postériori de la mention « non substituable ». On s'interroge dès lors, devant le risque de falsification, sur le maintien d'une mention manuscrite.

**Enfin quand on regarde l'usage dans d'autres pays de cette mention NS** on constate que la France ne fait pas exception. D'autres états éprouvent également des difficultés à améliorer l'adhésion de leurs populations aux médicaments génériques (37). Toutefois des solutions ont été mises en place pour limiter les « mésusages » sans pour autant contraindre la liberté de prescription des médecins. C'est le cas du Québec, qui depuis février 2015, oblige les médecins à accompagner la mention d'un code justificatif (38). Ainsi le médecin permet de mieux renseigner les motifs de recours au NS et de mieux cibler les freins limitant l'usage des génériques. Mais aussi il ne se retrouve plus en porte-à-faux vis-à-vis des patients et c'est dorénavant la sécurité sociale qui décide le remboursement ou non du princeps selon le justificatif notifié (Annexe IV).

#### **IV. Implications et ouverture**

Si cette mention présente plus de bénéfices que d'inconvénients, il est important d'apporter des solutions concernant la présence non négligeable de « mésusages » et « d'abus » lors de son emploi.

Son utilisation peut faire l'objet d'amélioration des pratiques des médecins. Cela passe par une information plus claire et transparente sur les médicaments en général pour limiter l'inquiétude concernant les génériques. On peut ainsi imaginer l'obligation de notifier les différents lieux de fabrication des médicaments comme ce qui est fait pour les biens de consommation mais aussi la publication voire la promotion des études prouvant la bioéquivalence et donc l'efficacité des génériques versus princeps.

On peut également souhaiter une mise à plat des primes sur objectif concernant les génériques pour les pharmaciens et médecins. Notamment concernant les médicaments princeps dont le prix est identique aux génériques. Même si les cas recensés d'emploi de la mention NS pour cette raison sont rares, ils créent un précédent qui alimente le doute sur les économies réalisées par les génériques. Des progrès ont toutefois été faits en ce sens par la sécurité sociale avec des objectifs par médicaments en plus des objectifs généraux.

Ensuite, on se rend compte des effets néfastes de la mention manuscrite obligatoire puisque non seulement son instauration augmente le risque de falsification d'ordonnances mais celle-ci complique aussi le travail du médecin. Le message envoyé par les pouvoirs publics est qu'ils souhaitent limiter l'usage du NS devenu indésirable. Seulement rien ne prouve qu'après la suppression de la mention, les génériques seront mieux employés puisque les patients seront livrés à eux-mêmes. À l'inverse le médecin qui ignore les motivations du patient ne pourra le rassurer sur l'efficacité des génériques, mais aussi il ne pourra le cas éventuel remplir son rôle de sentinelle en pharmacovigilance en alertant sur d'éventuels effets indésirables.

Une autre solution serait de rembourser les médicaments au tarif forfaitaire de responsabilité. Les patients qui le souhaiteraient et qui le pourraient, s'acquitteraient de la différence pour le médicament princeps. Avec le risque d'obtenir une médecine à deux vitesses.

Mais alors pourquoi ne pas s'inspirer du Québec en réalisant des codes justificatifs pour chaque utilisation de mention NS. La sécurité sociale déciderait ainsi de l'avance du tiers payant en fonction du motif avancé. Seulement nous n'avons pas aujourd'hui suffisamment de recul depuis leurs mises en place ni des conséquences qu'ils entraîneraient. On peut donc imaginer dans un premier temps une étude qualitative évaluant sa faisabilité et les avis des médecins volontaires à les appliquer. Puis une étude comparative des pratiques concernant l'utilisation de la mention NS entre des médecins utilisant les codes justificatifs et d'autres pas.

Bien que l'objectif principal ne fût pas de comparer les pratiques des médecins, nous avons observé des disparités concernant l'utilisation de la mention NS entre plusieurs catégories de médecins. Ces différences semblent difficiles à expliquer. En effet, une utilisation parfaitement adaptée de la mention NS tendrait vers une harmonisation des pratiques. De plus la faiblesse de notre échantillon et le choix d'une zone géographique limitée ne nous permettent pas de les généraliser. Il serait donc intéressant de confirmer puis de comprendre ces divergences par d'autres études. Pourquoi par exemple, les médecins de secteur 2 et 3 sont-ils plus réticents à prescrire des génériques que les médecins de secteur 1 ? Ensuite on pourrait également envisager d'observer les pratiques des spécialistes concernant cette mention pour constater des similitudes ou différences avec les médecins généralistes.

# Conclusion

---

Nous l'avons vu durant l'étude, la mention « non substituable » est une mention plébiscitée par l'ensemble des médecins généralistes. De plus son utilisation reste occasionnelle et majoritairement rationnelle. Si le taux de pénétration des génériques stagne depuis 2013, il n'est pas le fait des prescriptions de mentions « non substituables » qui sont stables voir diminuées dans le même temps. Devant ces résultats, un maintien de la mention semble logique et l'on peut s'interroger sur le bénéfice réel qu'apporteront des sanctions de médecins qui en « abuseraient » sur l'utilisation des génériques.

Cependant, certaines pratiques peuvent faire l'objet d'améliorations. Si la demande du patient demeure la principale cause de son emploi par les médecins, les raisons principales des patients sont l'inquiétude qu'ils ont concernant l'efficacité et celle concernant la composition des génériques. Inquiétudes qui touchent aussi les médecins et qui dans certains cas entraînent comme pour le Clopidogrel un usage irrégulier de la mention NS. Nous comprenons ainsi l'importance de campagnes de promotions des génériques visant à rassurer les patients mais aussi les médecins sur l'efficacité et l'innocuité de ces traitements.

Ensuite, pour des raisons de cohérence, les médicaments génériques dont le coût est au moins égal au princeps ne doivent plus intervenir dans les objectifs de développement d'utilisation des génériques pour les pharmaciens et médecins. Ainsi les doutes sur les économies réalisées seront moins présents. Nous pouvons donc privilégier des objectifs par principe actif et non global comme ce qui est fait actuellement.

Par ailleurs, l'usage d'une mention manuscrite obligatoire, en plus d'alourdir la charge de travail inhérente au médecin, semble favoriser la falsification d'ordonnances et peut donc augmenter le taux de mention NS injustifié. Son application n'a pas non plus démontré d'amélioration des pratiques, c'est pourquoi elle nous paraît inutile.

Enfin les médicaments ne présentant pas de motif rationnel de non substitution ne devraient plus faire l'objet d'avance du tiers payant. Pour cela nous pouvons imaginer, en s'inspirant du modèle Québécois des codes justificatifs associés à la mention NS permettant de définir chaque motif d'utilisation. L'intérêt pour le médecin serait d'améliorer sa connaissance des préoccupations de ses patients afin d'y apporter une meilleure réponse, mais aussi de préserver son rôle privilégié de sentinelle en pharmacovigilance. Pour la sécurité sociale, l'intérêt serait de remplir sa fonction de régulateur sans interférer dans la relation médecin-malade. En effet les sanctions financières et pressions à l'encontre des médecins n'auraient plus lieu d'être puisqu'elle aurait à sa disposition l'ensemble des informations lui permettant de décider d'un éventuel remboursement.

# Références bibliographiques

---

1. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT.

Répertoire des groupes génériques. [en ligne] 2014.

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5826b76932e38231ff646f1cb411794a.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5826b76932e38231ff646f1cb411794a.pdf)

2. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.

Lignes directrices concernant les critères d'homologation des médicaments multisources (génériques) en vue d'établir leur interchangeabilité. In : Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques, Vol. 1. [en ligne] Genève : OMS, 1998, p. 72-117.

<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h1814f/h1814f.pdf>

3. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE.

Liste des excipients à effet notoire mise à jour de la liste selon le Guideline européen 2003. [en ligne] Deuxième révision du 3 mars 2009.

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf)

4. ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE.

Médicaments génériques. [en ligne] Rapport. Paris : Académie Nationale de Pharmacie, 2012, 88p.

[http://www.acadpharm.org/dos\\_public/RAPPORT\\_GEnEriques\\_VF\\_2012.12.21.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/RAPPORT_GEnEriques_VF_2012.12.21.pdf)

5. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT.

Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. [en ligne] 2014.

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf)

6. INSPECTION GENERALE DES AFFAIRES SOCIALES.

Evaluation de la politique française des médicaments génériques. [en ligne] 2012.

[http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2012-115P\\_-\\_DEF\\_sans\\_sign.pdf](http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2012-115P_-_DEF_sans_sign.pdf). RM2012-115P

7. ORGANISATION DE COOPERATION ET DE DEVELOPPEMENT ECONOMIQUE.

Part de marché des médicaments génériques. In : Panorama de la santé 2013 : les indicateurs de l'OCDE. [en ligne] Paris : Editions OCDE, 2013, p. 104 - 105. [en ligne]

[http://dx.doi.org/10.1787/health\\_glance-2013-fr](http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2013-fr)

8. ASSOCIATION DES PROFESSIONNELS DU MEDICAMENT GENERIQUE.

Plan d'économies 2015-2017, les mesures ne répondent pas aux enjeux : le GEMME appelle à de vraies mesures structurelles pour relancer l'utilisation du médicament générique. [en ligne] Communiqué de Presse, 4 Mai 2014.

<http://www.medicamentsgeneriques.info/plan-deconomies-2015-2017-les-mesures-ne-repondent-pas-aux-enjeux-le-gemme-appelle-a-de-vraies-mesures-structurelles-pour-relancer-lutilisation-du-medicament-generique>

9. ARTICLE L5125-23 Modifié par Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011.

Code de la santé publique. Journal Officiel de la République Française du 29 avril 2012. [en ligne]

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690051&dateTexte=&categorieLien=cid>

10. ASSOCIATION DES PROFESSIONNELS DU MEDICAMENT GENERIQUE.

2013 : Après le rattrapage, un marché du médicament générique de nouveau à l'arrêt. [en ligne] Communiqué de Presse, 27 Janvier 2014.

[http://www.medicamentsgeneriques.info/2013-apres-le-rattrapage-un-marche-du-medicament-generique-de-nouveau-a-larret/#\\_ftn2](http://www.medicamentsgeneriques.info/2013-apres-le-rattrapage-un-marche-du-medicament-generique-de-nouveau-a-larret/#_ftn2)

11. IMBERT CHARLOTTE.

Médicaments génériques : Attitudes et comportements de patients en médecine générale. Thèse d'exercice : Médecine : Paris XI, 2009, 70p. 2009PA115013

12. BROGNAUX DEVINOY ANNE MARIE.

Médicaments génériques : perception des patients en médecine générale. Thèse d'exercice : Médecine : Paris V, 2006, 67p. 2005PA05150

13. MENKES CHARLES JOEL.

Place des génériques dans la prescription. [en ligne] Bull Acad Natl Méd 2012, 196 (2) : 521 - 528.

<http://www.academie-medicine.fr/wp-content/uploads/2013/03/2012.2.pdf>

14. BOUKRIS SAUVEUR.

Médicaments génériques. La grande arnaque. Paris : Editions du Moment, 2013, 197p.

15. COMMISSION EUROPEENNE.

Synthèse du rapport d'enquête sur le secteur pharmaceutique. [en ligne] s.l. : Communiqué de la Commission, 2009, 32p. [COM(2009) 351]

[http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/communication\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/communication_fr.pdf)

16. HOLLIS AIDAN.

Me-too drugs : is there a problem ? [en ligne] University of Calgary : Department of Economics, 2004.

[http://www.who.int/intellectualproperty/topics/ip/Me-tooDrugs\\_Hollis1.pdf](http://www.who.int/intellectualproperty/topics/ip/Me-tooDrugs_Hollis1.pdf)

17. GUICHARD GUILLAUME.

La Sécu sanctionnera les médecins opposés aux génériques. [en ligne] Paris : Le Figaro, 2014.

<http://www.lefigaro.fr/conjoncture/2014/05/16/20002-20140516ARTFIG00005-la-secu-sanctionnera-les-medecins-opposes-aux-generiques.php>

18. OStan ISABELLE.

Perception du médicament générique dix ans après le droit de substitution : enquête auprès de pharmaciens d'officine et de patients en Haute-Garonne. [en ligne] Thèse d'exercice : Pharmacie : Toulouse III, 2009. p. 75 - 85. 2009TOU32062

[http://fmc31200.free.fr/Stage\\_prat\\_DCEM/Therapeutique/these\\_generiques.pdf](http://fmc31200.free.fr/Stage_prat_DCEM/Therapeutique/these_generiques.pdf)

19. COUR DES COMPTES.

La maîtrise des dépenses de médicaments. In : Sécurité Sociale 2011. [en ligne] Paris : s.n., Septembre 2011, p. 109 - 145.

<https://www.ccomptes.fr/Publications/Publications/Securite-sociale-2011>

20. RIVIERE JEAN PHILIPPE.

Prescription en DC obligatoire : nouvelle enquête auprès de 1300 médecins libéraux. [en ligne] s.l. : VIDAL, 2015.

[https://www.vidal.fr/actualites/18793/prescription\\_en\\_dc\\_obligatoire\\_nouvelle\\_enquete\\_aupres\\_de\\_1\\_300\\_medecins\\_liberaux/](https://www.vidal.fr/actualites/18793/prescription_en_dc_obligatoire_nouvelle_enquete_aupres_de_1_300_medecins_liberaux/)

21. ASSOCIATION DES PROFESSIONNELS DU MEDICAMENT GENERIQUE.

Le taux de «non substituable» enfin mesuré : le GEMME appelle à des actions urgentes pour maximiser le potentiel d'économies apporté par les médicaments génériques. [en ligne] Paris : Communiqué de presse, 4 juin 2012.

[http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2012/06/2012\\_COMMUNIQUE\\_DE\\_PRESSE\\_de\\_Non\\_substituable\\_Version\\_f.pdf](http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2012/06/2012_COMMUNIQUE_DE_PRESSE_de_Non_substituable_Version_f.pdf)

22. CAISSE NATIONALE D'ASSURANCE MALADIE.

Médicaments génériques et mention « non substituable » : résultats d'une étude de l'Assurance Maladie. [en ligne] 2012.

[http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/06062012\\_DP\\_etude\\_NS\\_vdef2\\_01.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/06062012_DP_etude_NS_vdef2_01.pdf)

23. LE BRETON-LEROUVILLOIS GWENAELLE.

Atlas de la démographie médicale en France, situation au 1er janvier 2015. [en ligne] Paris : Conseil National de l'Ordre des Médecins, 2015

[https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas\\_national\\_de\\_la\\_demographie\\_medicale\\_2015.pdf](https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas_national_de_la_demographie_medicale_2015.pdf)

24. BOYADJIAN MICHAEL.

Freins à la prescription des médicaments génériques en médecine générale : Etude auprès de 142 médecins généralistes de la région PACA. Thèse d'exercice : Médecine : Nice, 2009 86p. 2009NICEM077

25. BROLL ALEXANDRE.

Ressenti des entraves à la prescription des médicaments génériques : étude qualitative auprès de médecins généralistes de la région PACA. [en ligne] Thèse d'exercice : Médecine : Nice, 2013, 68p.

<http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00918530/document>

26. PIRAT MELANIE.

Ressenti des patients face à la prescription des médicaments génériques dans les cabinets de médecine générale de la région PACA. [en ligne] Thèse d'exercice : Médecine : Nice, 2014, 86p.

<http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01165126/document>

27. COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE.

Point sur la Pharmacovigilance des génériques. In : Compte rendu de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 16 mai 2006. [en ligne] Saint-Denis : AFSSAPS, 2006, p. 9 - 11.

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/216836b0a18e3d19745e0891f3791fed.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/216836b0a18e3d19745e0891f3791fed.pdf)

28. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE.

Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie , Lettre aux professionnels de santé. [en ligne], 2008.

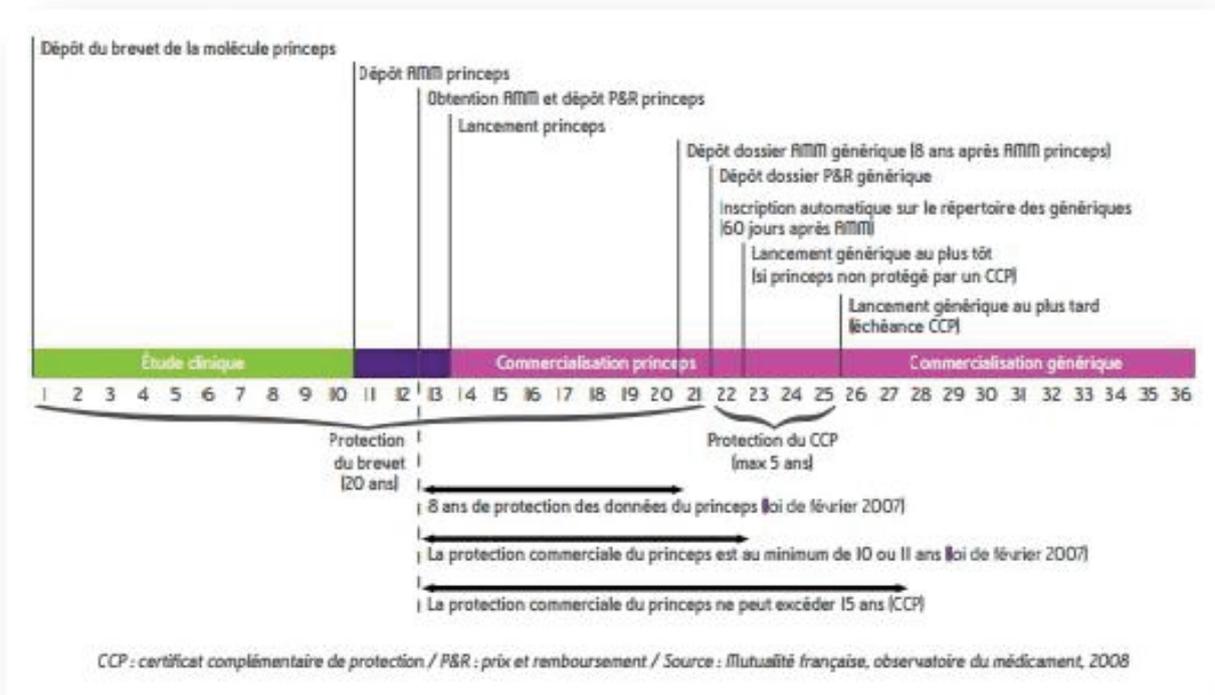
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Substitution-des-medicaments-antiepileptiques-dans-l-epilepsie/%28language%29/fre-FR>

29. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE.  
Lettre aux professionnels de santé "Recommandations sur la substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique". [en ligne], 2010.  
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-sur-la-substitution-des-specialites-a-base-de-levothyroxine-sodique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
30. TRIVALLE CHRISTOPHE.  
Ne pas substituer. NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie. 2012; 12 : 241-242.
31. QUILLON BENOIT.  
La controverse des médicaments génériques à marge thérapeutique étroite et la perception du médicaments générique des patients d'officine en Isère. [en ligne] Thèse d'exercice : Pharmacie : Grenoble : 2013, p. 98 - 99.  
<http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00830705>
32. ENQUETE BVA HEALTHCARE.  
Les médecins généralistes et les génériques. Attitudes et comportements. [en ligne] Paris : Communiqué de presse, 17 mars 2010.  
[http://www.medicamentsgeneriques.info/http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2010/03/ENQUETE\\_MEDECINS\\_GEMME.pdf](http://www.medicamentsgeneriques.info/http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2010/03/ENQUETE_MEDECINS_GEMME.pdf)
33. ESPAY ALBERTO JAVIER, NORRIS MATTHEY MARTIN, ELIASSEN JAMES et all.  
Placebo effect of medication cost in Parkinson disease: a randomized double-blind study. Neurology 2015, Vol. 84 (8), p. 794 - 802.
34. EUROPEAN MEDICINES AGENCY.  
Products for which the marketing authorisations are recommended for suspension by the CHMP on 21 May 2015. London : EMA, 2015, p. 21 - 32.
35. POMERANC AUDREY.  
Ressenti des pharmaciens concernant la délivrance des médicaments génériques en officine de la région PACA. Thèse d'exercice : Médecine : Nice, 2015, 98p.
36. MAGNAVAL VINCENT.  
La mention "non substituable" de la prescription à la délivrance : comparaison des points de vue des médecins généralistes libéraux et des pharmaciens d'officine de la région Midi-Pyrénées. [en ligne] Thèse d'exercice : Médecine : Toulouse III, 2013, 55p. 2013TOU31027  
<http://thesesante.ups-tlse.fr/103/1/2013TOU31027.pdf>
37. SIMOENS STEVENS and DE COSTER SANDRA.  
Sustaining Generic Medicines Markets in Europe. [en ligne] Leuven : Research Centre for Pharmaceutical Care and Pharmaco-economics, 2006.  
[http://www.assogenerici.org/articolihome/simoens-report\\_2006-04.pdf](http://www.assogenerici.org/articolihome/simoens-report_2006-04.pdf)
38. REGIE DE L'ASSURANCE MALADIE QUEBEC.  
Précisions sur les nouvelles règles concernant le recours à la mention « ne pas substituer ». [en ligne] Québec : infolettre 018, 22 avril 2015.  
<http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2015/info018-5.pdf>

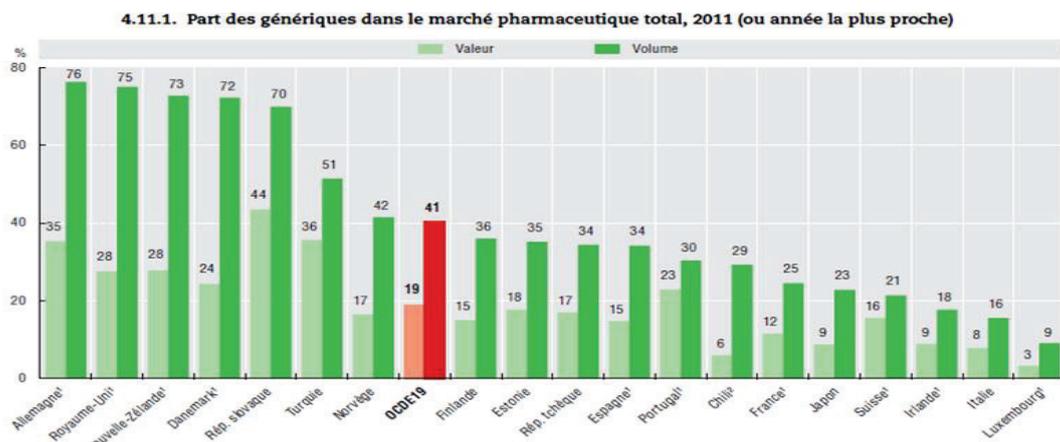
# Annexes

## I. Cycle de vie administratif du médicament

Figure 5 : cycle de vie administratif du médicament princeps et du médicament générique



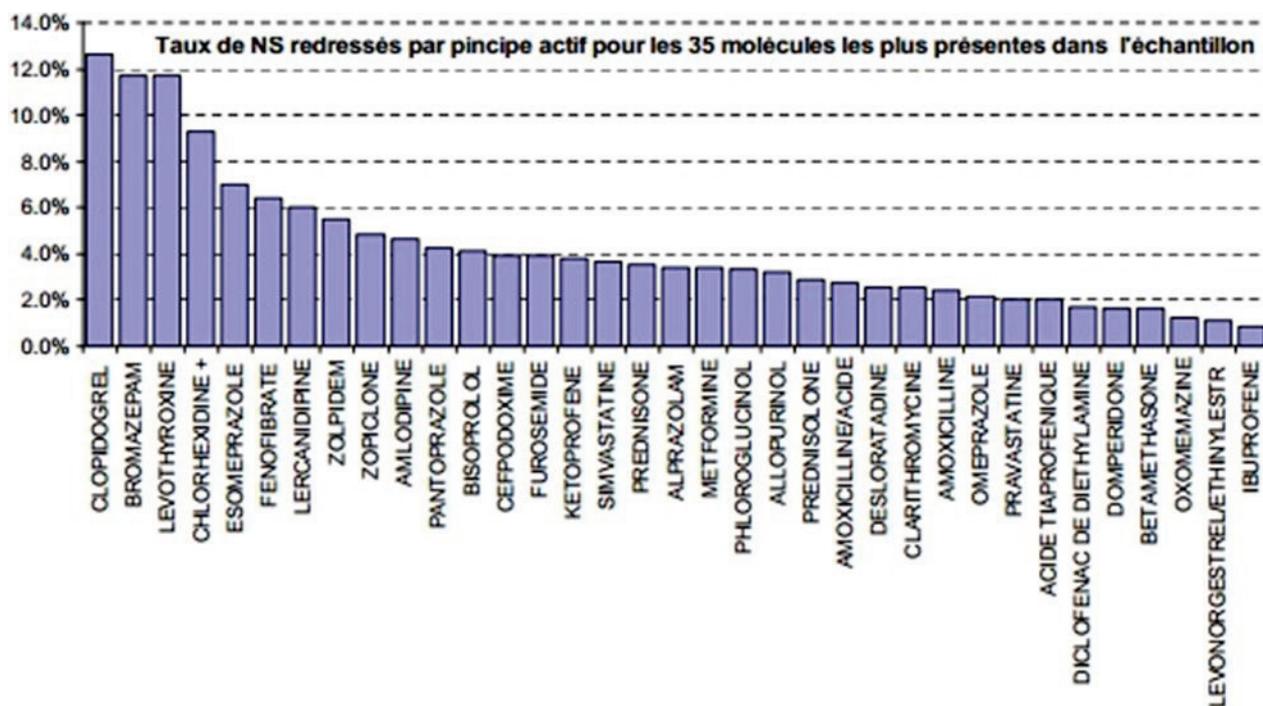
## II. Part des génériques dans le marché pharmaceutique (2011)



1. Marché des médicaments remboursés.  
2. Marché des pharmacies de ville.  
Source : Statistiques de l'OCDE sur la santé 2013, <http://dx.doi.org/10.1787/health-data-fr>.

StatLink <http://dx.doi.org/10.1787/888932921436>

### III. Molécules classées en fonction de leur taux de NS



CNAM. Médicaments génériques et mention « non substituable » : résultats d'une étude de l'Assurance Maladie. 6 Juin 2012.  
[http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/06062012\\_DP\\_etude\\_NS\\_vdef2\\_01.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/06062012_DP_etude_NS_vdef2_01.pdf).

### IV. Tableau des codes justificatifs accompagnant le NS au Québec

Conditions thérapeutiques permises pour le remboursement du médicament innovateur

Les codes justificatifs correspondent aux conditions thérapeutiques suivantes :

- NPS A : Allergie documentée à un ingrédient non médicinal présent dans la composition des médicaments génériques, mais absent de celle du produit innovateur;
- NPS B : Intolérance documentée à un ingrédient non médicinal présent dans la composition des médicaments génériques, mais absent de celle du produit innovateur;
- NPS C : Forme pharmaceutique essentielle à l'atteinte des résultats cliniques escomptés lorsque le produit innovateur est le seul inscrit à la liste des médicaments sous cette forme;
- NPS D (valide jusqu'au 3 octobre 2016) : Compte tenu de son état de santé et de la distance séparant son domicile du centre de perfusion où est administré l'Infectra<sup>MC</sup>, cette personne assurée doit se rendre au centre de perfusion le plus accessible, soit celui où est administré le Remicade<sup>MC</sup>.

## V. QUESTIONNAIRE

### **QUESTIONNAIRE MOTIFS NON SUBSTITUTION**

Merci d'avoir accepté de participer à cette étude sur les **motifs de non substitution par des médicaments génériques en cabinet de médecine générale.**

L'étude se déroule sur une semaine, ou vous serez sollicité à chaque ordonnance présentant la formule "non substituable" par la réalisation d'un questionnaire intitulé **CONSULTATION NON SUBSTITUABLE.**

N'oubliez pas de reporter le **nombre total d'ordonnance** (comptant également celle sans mention NS) à la fin de votre semaine dans la partie **INFORMATION DU MEDECIN.**

#### **I INFORMATION DU MEDECIN :**

**Combien d'ordonnances de médicaments avez-vous réalisé durant cette semaine ?**   
(Vous incluez toutes les ordonnances, y compris celles ne présentant pas la mention non substituable)

**Sexe ?**       Féminin                       Masculin

**Quel âge avez-vous ?**

**Vous exercez en milieu ?**     Rural                       Semi-Urbain                       Urbain

**Vous exercez en secteur ?**     1                       2                       Non conventionné

**Quelle image avez-vous des médicaments génériques ? Sur une échelle de 0 (nulle) à 10 (excellente)**

**Vous arrive-t-il d'utiliser la mention « non substituable » dans votre pratique ?**  Oui     Non  
Si non, expliquez pourquoi ?

**D'après vous, quels sont les 3 principaux motifs de non substitution rencontrés en cabinet ?**  
**Notez de 1 à 3 les items correspondants.**

- **Demande du patient**
- **Effet Indésirable antérieur du générique (allergie, intolérance)**
- **Coût supérieur au princeps**
- **Risque identifié de mal-observance du sujet âgé**
- **Inquiétude sur l'origine, composition, efficacité ou tolérance du médicament**
- **Traitement à marge thérapeutique étroite**
- **Autre :**

## II CONSULTATION NON SUBSTITUABLE :

**1) Le Patient : Age ?**

**Sexe ?**  Féminin  Masculin

**Présente-t-il une pathologie chronique ou ALD ?**  Oui  Non

**2) Traitement(s) non substitué(s) :**

**Combien de médicaments non substitués sur l'ordonnance ?**

**Pour chaque médicament non substitué, (4 maximum par ordonnance) indiquez :**

	<i>Médicament 1</i>	<i>Médicament 2</i>	<i>Médicament 3</i>	<i>Médicament 4</i>
Nom du médicament « Non-Substitué »				
Traitement aigu ou chronique ?				
Origine de la non substitution ? (Vous ou le spécialiste)				

**Pour quelle(s) raison(s) avoir non substitué ? (Cochez un ou plusieurs choix par traitement) :**

	<i>Médicament 1</i>	<i>Médicament 2</i>	<i>Médicament 3</i>	<i>Médicament 4</i>
Effet Indésirable antérieur du générique				
Demande du patient				
Coût supérieur/égal au princeps				
Inquiétude sur l'origine, composition, efficacité ou tolérance du médicament				
Risque identifié de mal-observance du sujet âgé				
Traitement à marge thérapeutique étroite				
Autre :				

**En cas de demande du patient, qu'est-ce qui a motivé son refus du générique ? (Cochez un ou plusieurs choix par traitement) :**

	<i>Médicament 1</i>	<i>Médicament 2</i>	<i>Médicament 3</i>	<i>Médicament 4</i>
Inquiétude sur l'origine, composition, efficacité ou tolérance du médicament				
Influence des médias				
Mauvaise expérience d'un proche				
Commodité ou préférence (goût, sécable, ...)				
Autre :				

# Résumé

---

**Introduction** : Le maintien d'un système de santé performant en France nécessite des mesures d'économie qui passent par la promotion des médicaments génériques. Leurs stagnations en termes de part de marché inquiètent l'Assurance Maladie qui s'interroge sur le rôle joué par les médecins au travers de la mention « non substituable ».

**Objectifs** : Nous avons étudié la prévalence de la mention « non substituable » sur les ordonnances de médecins généralistes des Alpes-Maritimes puis analysé ses recours d'utilisation dans le but d'évaluer son intérêt mais aussi de rechercher des stratégies d'amélioration des pratiques.

**Méthode** : Notre étude a observé les ordonnances de médecins généralistes libéraux durant 1 semaine, pendant laquelle nous avons recensé le nombre de NS et leurs motifs de recours.

**Résultats** : Au total 4054 ordonnances de 45 médecins représentatifs des généralistes des Alpes-Maritimes ont été analysées. 95,6% des médecins déclaraient utiliser la mention NS dans leurs pratiques courantes mais seulement 4,79% (193) des ordonnances présentaient une mention NS. Soit 272 médicaments NS et autant de motifs de recours. On retrouvait au moins un motif rationnel pour 57,4% des mentions NS. La demande du patient présente sur 53,5% des prescriptions NS représentait le principal motif. Celle-ci était surtout la conséquence d'une inquiétude des patients car 58,9% d'entre eux, avaient des doutes sur l'efficacité et 41,1% sur la composition des génériques.

**Conclusion** : La mention « non substituable » est une mention plébiscitée par l'ensemble des médecins généralistes. De plus son utilisation reste raisonnable et majoritairement rationnelle. On ne peut donc lui imputer la stagnation de part de marché des génériques. Une démarche pédagogique d'information et de promotion des génériques nous semble plus à même de faire évoluer les pratiques des médecins que des sanctions. Le modèle Québécois associant des codes justificatifs au NS est une piste intéressante à explorer.

**Mots-clés** : économie, médicament, générique, « non substituable », médecine générale.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

*Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.*