



**HAL**  
open science

# Les freins à l'utilisation des médicaments génériques sont ils liés aux effets indésirables ou aux erreurs médicamenteuses ? Étude prospective en pharmacie d'officine

Adèle Rousset

► **To cite this version:**

Adèle Rousset. Les freins à l'utilisation des médicaments génériques sont ils liés aux effets indésirables ou aux erreurs médicamenteuses ? Étude prospective en pharmacie d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01375892

**HAL Id: dumas-01375892**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01375892>**

Submitted on 3 Oct 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.

## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES  
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2016

N°

LES FREINS A L'UTILISATION DES MEDICAMENTS  
GENERIQUES SONT ILS LIES AUX EFFETS INDESIRABLES  
OU AUX ERREURS MEDICAMENTEUSES ?  
ETUDE PROSPECTIVE EN PHARMACIE D'OFFICINE

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

Adèle ROUSSET

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 31/03/2016

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Dr Christophe RIBUOT

Membres :

Mme le Dr Céline VILLIER

M. le Dr Bernard QUIRICI

Mme le Dr Béatrice BELLET

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

Doyen : SEVE Michel  
Vice-doyenne : DEMEILLIERS Christine

Année 2015-2016

## ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
MOINARD	Christophe	LABFA (U Inserm 1055)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

### PROFESSEURS EMERITES

CALOP	Jean
GRILLOT	Renée
ROUSSEL	Anne-Marie

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
<b>BATANDIER</b>	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
<b>BELAIDI-CORSAT</b>	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
<b>BOURGOIN</b>	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
<b>BRETON</b>	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
<b>BRIANCON-MARJOLLET</b>	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
<b>BUDAYOVA SPANO</b>	Monika	Biophysique (I.B.S)
<b>CAVAILLES</b>	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
<b>DELETRAZ-DELPORTE</b>	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
<b>DEMEILLIERS</b>	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>GUIEU</b>	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
<b>JOYEUX-FAURE</b>	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
<b>KHALEF</b>	Nawel	Pharmacie Galénique (TMC-IMAG)
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
<b>MELO DE LIMA</b>	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
<b>MOUHAMADOU</b>	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>OUKACINE</b>	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>PERES</b>	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
<b>PEUCHMAUR</b>	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>RACHIDI</b>	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>SOUARD</b>	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie (D.P.M)

**MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>BEDOUC</b>	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
<b>BUSSER</b>	Benoit	Pharmacie (IAB-INSERM)
<b>GERMI</b>	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I)

**PROFESSEURS CERTIFIES**

<b>FITE</b>	Andrée
<b>GOUBIER</b>	Laurence

**PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES (PAST/MAST)**

<b>BELLET</b>	Béatrice	Pharmacie Clinique
<b>RIEU</b>	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
<b>TROILLER</b>	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

**PROFESSEURS AGREGES (PRAG)**

<b>GAUCHARD</b>	Pierre-Alexis	(D.P.M)
-----------------	---------------	---------

---

CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
 IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »  
 IBS : Institut de Biologie Structurale  
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
 UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

## Remerciements

*A ma directrice de thèse,*

Madame le Docteur Céline VILLIER

Praticien Hospitalier à la pharmacovigilance, CHU de Grenoble

Merci de m'avoir proposé ce sujet qui m'intéressait particulièrement, de m'avoir guidée tout au long de l'élaboration de cette thèse. Un grand merci également pour vos conseils, votre patience et votre disponibilité.

*A mon président de jury,*

Monsieur le Docteur Christophe RIBUOT

Professeur des Universités à l'UFR de pharmacie de Grenoble

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider mon jury pour ma soutenance de thèse

Un grand merci à vous

*Aux membres du jury,*

A monsieur le Docteur Bernard QUIRICI

Pharmacien titulaire à St Martin d'Uriage

Vous avez été le premier à me montrer ce qu'est le métier de pharmacien d'officine et vous avez su partager votre enthousiasme pour ce métier en m'en montrant d'autres facettes, comme l'éducation thérapeutique du patient. Merci pour votre temps et vos explications lors de mes stages à la pharmacie de l'Ancolie.

A madame le Docteur Béatrice BELLET

Professeur et maître de conférence associée à l'UFR de pharmacie de Grenoble

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse

*A l'équipe de la pharmacie de l'Argentière,*

Merci de m'avoir accueillie pendant mon stage de 6<sup>ème</sup> année et de m'avoir permis de mener cette étude à bien.

*A l'équipe de la pharmacie du Garet,*

Merci de m'avoir accueillie dans votre grande famille et de m'avoir supportée et soutenue !  
Merci pour la bonne ambiance, les rigolades, et la petite danse de la victoire en fin de journée  
(hein M.A ?)

Merci à Monsieur Amouroux, Sandra, Pauline, Sarah, Anaïs, Justine, Charlène, Ibtî, Carole,  
Patricia, Astrid, Marion, Séphora

*A mes parents,*

Qui m'ont transmis le virus des voyages et de la montagne. Vous me poussez à avancer toujours plus et m'évitez de trop procrastiner. Merci de votre éternel soutien et de m'avoir permis de devenir qui je suis aujourd'hui.

Merci pour tout

*A mes beaux-parents,*

Andreana et Giovanni, merci de m'avoir accueillie dès le premier jour avec une infinie gentillesse. On ne se voit pas très souvent mais c'est toujours un grand plaisir de se retrouver !

*A mes amis,*

Pour toutes les belles rencontres, tous les bons moments passés ensemble, les souvenirs, les délires, pour tout, merci !

*A Fede,*

Pour me supporter tous les jours, pour m'avoir nourrie ces derniers mois, pour toujours me tirer vers le haut, et être la voix de la raison.

A toi, pour tout, merci

# Table des matières

Liste des tableaux .....	9
Liste des figures.....	10
Liste des abréviations .....	12
Introduction .....	13
1. Le médicament générique.....	14
1.1 Quelques définitions : .....	14
1.1.1 Le médicament.....	14
1.1.2 Le médicament générique.....	15
1.1.2.1 Définition .....	15
1.1.2.2 Le répertoire des groupes génériques.....	16
1.1.3 Les « auto-génériques » .....	16
1.1.4 La notion de bioéquivalence .....	17
1.1.5 Les médicaments à marge thérapeutique étroite.....	17
1.1.6 Le TFR.....	18
1.2 La fabrication du médicament générique.....	18
1.3 Un peu d'histoire.....	19
1.3.1 Evolution.....	19
1.3.2 La substitution par le pharmacien .....	20
1.4 Enjeux économiques et place du médicament générique.....	21
2. Etude prospective en pharmacie sur les freins à l'utilisation des médicaments génériques ...	23
2.1 Matériel et méthode .....	23
2.1.1 Définition de l'échantillon et mode de recrutement.....	23
2.1.2 Le questionnaire.....	24
2.1.3 L'analyse statistique.....	25
2.2 Résultats .....	26
2.2.1 Les patients .....	26
2.2.1.1 Sexe.....	26
2.2.1.2 Age.....	26
2.2.2 Prescripteurs.....	27

2.2.3	Les ordonnances.....	29
2.2.3.1	Traitement chronique ou ponctuel .....	29
2.2.3.2	Objectif thérapeutique principal.....	29
2.2.3.3	Nombre de lignes par ordonnance .....	30
2.2.4	Test de concordance Kappa .....	31
2.2.5	Les raisons de la mention « non substituable ».....	32
2.2.5.1	La demande expresse du patient.....	33
2.2.5.2	Effet indésirable potentiel avec le générique .....	35
2.2.5.3	Effet indésirable avéré avec le générique .....	35
2.2.5.4	Ne se rappelle plus .....	37
2.2.5.5	Retranscription de la prescription d'un confrère.....	37
2.2.5.6	Présentation galénique non adaptée .....	37
2.2.5.7	Le risque potentiel d'erreur d'administration .....	38
2.2.5.8	Autre.....	39
2.2.5.9	Non équivalence de dose.....	39
2.2.5.10	Le risque avéré d'erreur d'administration .....	40
2.2.6	La mention « non substituable » .....	40
2.2.6.1	Système cardiovasculaire .....	42
2.2.6.2	Système nerveux.....	43
2.2.6.3	Voies digestives et métabolisme .....	44
2.2.6.4	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues.....	45
2.2.6.5	Anti-infectieux généraux à usage systémique .....	45
2.2.6.6	Sang et organes hématopoïétiques .....	46
2.2.6.7	Système respiratoire .....	46
2.2.6.8	Muscle et squelette .....	46
2.2.6.9	Antinéoplasiques et immunomodulateurs .....	47
2.2.6.10	Organes sensoriels.....	47
2.2.7	La substitution par le pharmacien .....	47
2.2.7.1	Les médicaments du répertoire des groupes génériques .....	47
2.2.7.2	Les médicaments « non substituables » et le répertoire des génériques....	48
2.2.8	L'effet nocebo .....	50
2.3	Discussion .....	52
	Conclusion.....	63

Bibliographie .....	65
Annexe.....	69
Annexe 1 : Questionnaire .....	69
Annexe 2 : Raisons de la mention « non substituable » .....	70
Annexe 3 : Les médicaments « non substituable » répartis par classe thérapeutique .....	75
Annexe 4 : Compte rendu des entretiens avec les médecins .....	81
Annexe 5 : Le cas du Plavix .....	85

## Liste des tableaux

Tableau I : Comparaison du contenu du dossier de demande d'AMM.....	18
Tableau II : Degré d'accord et valeur de Kappa .....	25
Tableau III : Exemple d'ordonnance récoltée.....	33
Tableau IV : Médicaments dérogeant au dispositif "Tiers-Payant contre générique" .....	34
Tableau V : Correspondance effet indésirable avéré - Médicament concerné.....	37
Tableau VI : Liste des médicaments "non substituable" prescrits en DCI.....	49
Tableau VII : Verbatim: les patients ayant expressément demandé "non substituable" .....	70
Tableau VIII : Les raisons des effets indésirables potentiels d'après médecins et patients.....	71
Tableau IX : Les effets indésirables constatés par patients et médecins.....	73
Tableau X : Les raisons des médecins et patients de la présentation galénique non adaptée .....	74
Tableau XI : Verbatim des raisons du risque potentiel d'erreur d'administration d'après les médecins et les patients.....	74
Tableau XII : Les médicaments "non substituable" du système cardiovasculaire .....	76
Tableau XIII : Les médicaments "non substituable" du système nerveux .....	77
Tableau XIV : Les médicaments "non substituable" des voies digestives et du métabolisme.....	77
Tableau XV : Les médicaments "non substituable" appartenant aux hormones systémiques, hormones sexuelles exclues .....	78
Tableau XVI : Les médicaments "non substituable" anti-infectieux généraux à usage systémique .....	78
Tableau XVII : Les médicaments "non substituable" classés dans Sang et organes hématopoïétiques .....	79
Tableau XVIII : Les médicaments "non substituable" du système respiratoire.....	79
Tableau XIX : Les médicaments "non substituable" du muscle et du squelette .....	80
Tableau XX : Les médicaments "non substituable" antinéoplasiques et immunomodulateurs ....	80
Tableau XXI : Les médicaments "non substituable" des organes sensoriels .....	80

## Liste des figures

Figure 1 : Répartition du sexe des patients.....	26
Figure 2 : Répartition du sexe des patients en fonction de l'âge .....	26
Figure 3 : Répartition des prescripteurs en fonction de leur spécialité .....	27
Figure 4 : Répartition des ordonnances par spécialité du prescripteur.....	27
Figure 5 : Répartition des ordonnances des spécialistes : consultation en ville ou à l'hôpital.....	28
Figure 6 : Répartition des traitements suivant leur chronicité.....	29
Figure 7 : Répartition de l'indication thérapeutique principale des ordonnances .....	29
Figure 8 : Evolution du nombre d'ordonnances en fonction du nombre de lignes de médicaments .....	30
Figure 9 : Evolution du nombre moyen de médicaments par ordonnance en fonction de l'âge....	30
Figure 10 : Classement du Kappa par ligne de médicament « non substituable ».....	31
Figure 11 : Répartition des médicaments « non substituable » en fonction des raisons évoquées par les médecins et les patients .....	32
Figure 12 : Répartition des ordonnances avec possibilité de substitution par le pharmacien .....	34
Figure 13 : Répartition des effets indésirables avérés rapportés par les patients ou les médecins	36
Figure 14 : Evolution de la présence de la mention "non substituable" (% de lignes) en fonction du prescripteur .....	40
Figure 15 : Répartition des médicaments « non substituable » en fonction de leur visée thérapeutique.....	41
Figure 16 : Répartition des médicaments "non substituable" du système cardiovasculaire.....	42
Figure 17 : Répartition des médicaments "non substituable" du système nerveux .....	43
Figure 18 : Répartition des médicaments « non substituable » des voies digestives et du métabolisme .....	44
Figure 19 : Répartition des médicaments "non substituable" appartenant aux hormones systémiques, hormones sexuelles exclues .....	45
Figure 20 : Répartition des médicaments "non substituable" anti-infectieux généraux à usage systémique .....	45
Figure 21 : Répartition des médicaments "non substituable" du système respiratoire.....	46
Figure 22 : Répartition des médicaments "non substituable" du muscle et du squelette .....	46
Figure 23 : Répartition des médicaments suivant leur inscription au répertoire des génériques ..	48

Figure 24 : Répartition des médicaments "non substituables" en fonction de leur inscription au répertoire des médicaments génériques .....	49
Figure 25 : Répartition de l'effet nocebo d'après les médecins .....	50
Figure 26 : Présence d'un effet nocebo en fonction de la classe médicamenteuse.....	51

## Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATC : classification Anatomique Thérapeutique et Chimique

AUC : Area Under Curve

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CSP : Code de la Santé Publique

CTD : Comon Technical Document

DCI : Dénomination Commune internationale

EEN : Excipient à Effet Notoire

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EI : Effet Indésirable

HTZ : Hydrochlorothiazide

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

LAP : Logiciel d'Aide à la Prescription

ORL : Oto-Rhino-Laryngologiste

PFHT : Prix Fabricant Hors Taxe

TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

# INTRODUCTION

Les médicaments génériques sont présents en France depuis maintenant 20 ans. Au fil des années leur part de marché s'est accrue et ils se sont finalement révélés incontournables pour réaliser des économies de santé publique : 2,4 milliard d'euros économisés en 2013 pour la sécurité sociale (1). Cependant, l'opinion publique est plutôt mitigée envers eux : en 2015 une étude a estimé que seulement 68% des Français avaient confiance dans les médicaments génériques (2). En parallèle, les centres de pharmacovigilance ont enregistré ces dernières années un grand nombre de déclarations d'effets indésirables émanant des pharmaciens d'officine mettant en cause le générique suite à la substitution du médicament princeps.

La quasi absence d'articles évoquant les motifs de la réticence à l'encontre des médicaments génériques nous a poussé à mettre en place une étude comparant les raisons formulées par les patients et leurs médecins autour de la présence de la mention « non substituable » sur l'ordonnance. Le pharmacien d'officine est le mieux placé pour conduire ce type d'étude dont l'objectif est de faire le point sur les raisons qui freinent l'utilisation des médicaments génériques, d'évaluer s'il y a un problème de santé publique derrière et d'apporter une action corrective le cas échéant.

Après quelques généralités sur le médicament générique qui nous permettra de le définir et de le placer dans le contexte actuel, nous exposerons l'étude menée auprès des patients et de leur prescripteur.

# 1. LE MEDICAMENT GENERIQUE

## 1.1 Quelques définitions :

### 1.1.1 Le médicament

Le médicament est défini par l'article L.5111-1 du Code de la santé publique (CSP) (3):

*« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administré, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »*

Rappelons qu'un médicament est composé de deux éléments :

- La substance active (ou principe actif) est la molécule qui exerce l'action pharmacologique, immunologique ou métabolique au sein du médicament.
- Les excipients sont eux sans activité pharmacologique, ils permettent de faciliter la mise en forme du médicament. Ils peuvent également jouer un rôle dans l'absorption, la stabilité ou l'acceptabilité (couleur, goût, consistance) du médicament.

Un médicament de référence est protégé par un brevet :

Dès qu'un laboratoire pharmaceutique identifie une molécule nouvelle, constitutive d'une invention et susceptible d'application industrielle, il dépose un brevet pour protéger l'exploitation commerciale de sa découverte. Cette protection durera 20 ans à compter du dépôt de la demande de brevet, comme pour n'importe quel produit breveté (4) (5). Ces 20 ans couvrent toute la période des études réalisées chez l'animal et chez l'homme ainsi que la durée nécessaire pour obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), soit une dizaine d'années. Ainsi la commercialisation d'un médicament princeps est protégée pendant une dizaine d'années.

A l'expiration du brevet, on dit que le médicament « tombe dans le domaine public », c'est à dire que n'importe quel laboratoire pharmaceutique peut en commercialiser une copie, appelée médicament générique. (6)

## 1.1.2 Le médicament générique

### 1.1.2.1 Définition

Le médicament générique se définit comme suit (article L5121-1 du CSP) (7):

« [On entend par] *spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.* »

Un médicament générique doit obligatoirement posséder le même principe actif et en même quantité que le médicament de référence. Les excipients peuvent en revanche varier tant que cela n'affecte pas la biodisponibilité du médicament. Le générique n'est pas une copie conforme du médicament de référence.

« [...] *Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique.* »

Exemple : l'Inexium est en comprimé et un de ses génériques, l'esomeprazole Mylan, est en gélule.

« *De même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché* »

Exemple : le Coversyl 5mg est composé de périndopril arginine et un de ses génériques, le Périndopril 4mg Sandoz est lui composé de périndopril tert-butylamine

Le médicament générique obéit aux mêmes règles que le médicament princeps : mêmes procédures d'obtention de l'AMM, mêmes principes et exigences permettant la démonstration de la qualité du médicament, sa reproductibilité d'un lot à l'autre et sa stabilité, mais il s'agit d'une

AMM allégée qui ne comporte pas d'étude clinique évaluant le rapport bénéfice risque. Il obéit aux mêmes règles de prescription et de délivrance.

A noter que les excipients à effets notoires (EEN), caractérisés par l'article R5121-1 du code de la santé publique comme « *tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients* » (7), sont retrouvés indistinctement dans les princeps et les médicaments génériques. Les réactions dues à ces excipients sont rares et devraient être retrouvées en proportion égale entre les princeps et les génériques.

### **1.1.2.2 Le répertoire des groupes génériques**

Une spécialité de référence (le princeps dans la majorité des cas) et de toutes les spécialités qui en sont les génériques sont regroupés sous le terme de « groupe générique » (7)

Le répertoire des groupes génériques rassemble tous les groupes génériques qui sont listés par ordre alphabétique de DCI (Dénomination Commune Internationale) et par voie d'administration. Dans chaque groupe il est notamment précisé le nom de sa spécialité et de ses génériques, son dosage, sa forme pharmaceutique et le cas échéant les excipients à effet notoire qu'elle contient. Il permet donc, pour chaque médicament de référence, de connaître les génériques associés. Il est actualisé régulièrement par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (8), mais demeure inconnu de la grande majorité des prescripteurs qui laissent le soin au pharmacien de substituer le cas échéant.

### **1.1.3 Les « auto-génériques »**

Les « auto-génériques » sont des copies strictement identiques au princeps : même principe actif, mêmes excipients. Ils sont obtenus avec l'accord des titulaires d'AMM de la spécialité de référence qui l'exploitent généralement afin de limiter la perte de part de marché du à l'expiration du brevet (6). Ils sont généralement fabriqués sur la même chaîne de fabrication que le princeps.

On peut citer ainsi quatre laboratoires princeps ayant développé leur propre marque de générique (9):

- Le laboratoire Servier, avec sa filiale générique Biogaran
- Sanofi Aventis avec les filiales Winthrop et Zentiva
- Novartis et les génériques Sandoz
- Pfizer qui commercialise ses génériques sous le même nom

#### **1.1.4 La notion de bioéquivalence**

La bioéquivalence avec le princeps est une condition indispensable pour tout médicament générique.

L'article R 5121-1 du code de la santé publique définit la bioéquivalence comme « *l'équivalence des biodisponibilités* » et la biodisponibilité comme « *La vitesse et l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, de la substance active ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action* ». (7)

La démonstration de la bioéquivalence entre deux médicaments repose donc sur la comparaison de leurs biodisponibilités obtenues suite à l'administration d'une même dose de principe actif par une même voie d'administration.

Il est aujourd'hui reconnu au niveau des instances réglementaires mondiales que lorsqu'un médicament générique remplit cette condition essentielle d'équivalence des biodisponibilités, il est considéré comme équivalent sur le plan thérapeutique à son princeps de référence, quelles que soient par ailleurs les différences entre les deux médicaments. (10)

En pratique, la bioéquivalence sera prouvée si les valeurs exprimant la quantité et la vitesse de passage de principe actif au niveau systémique (AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>) ne diffèrent pas de plus de 20 à 25% entre princeps et générique. Ainsi, les intervalles de confiance à 90% de ces paramètres cinétiques doivent être inclus dans la fourchette 80-125%. Cela implique que les concentrations plasmatiques d'un générique bioéquivalent ne varient pas de plus de 5 à 7% des concentrations obtenues avec le princeps. (11)

#### **1.1.5 Les médicaments à marge thérapeutique étroite**

Pour les médicaments dits à « marge thérapeutique étroite », l'intervalle de confiance à 90% est réduit entre 90% et 111,11%. En effet, un sous dosage, même léger, peut entraîner une perte d'efficacité significative, alors qu'un surdosage peut avoir pour conséquence l'apparition d'effets indésirables.

C'est le cas de la carbamazépine (Tegretol) par exemple.

### 1.1.6 Le TFR

Le TFR ou Tarif Forfaitaire de Responsabilité a été mis en place afin de favoriser la vente de certains médicaments génériques pour lesquels la pénétration était trop faible, généralement comprise entre 10 et 45%. (5) Il fixe, pour chaque médicament d'un même groupe générique, un tarif unique qui sert de base de remboursement à l'ensemble des médicaments du groupe (princeps et générique). Les médicaments soumis à TFR peuvent fixer leur prix de vente mais ne seront pris en charge qu'à hauteur du TFR.

Par exemple, au 1<sup>er</sup> janvier 2016 la boîte d'Avlocardyl 40mg est vendue 2,80 euros et est remboursée sur la base du TFR 1,63 euros. La différence reste à la charge du patient. Les génériques (propranolol EG et propranolol Teva) ont un prix de vente égal au TFR soit 1,63 euros.

## 1.2 La fabrication du médicament générique

Le dossier d'AMM est rédigé avec un format standard international appelé CTD (pour *Common Technical Document*). Il comprend 5 parties regroupant les informations nécessaires à l'évaluation d'un nouveau médicament :

<b>Dossier de demande d'AMM</b>	<b>Médicament de référence</b>	<b>Médicament générique</b>
Module 1 : Renseignements administratifs	Oui	Oui
Module 2 : Résumé des modules 3, 4 et 5	Oui	Oui
Module 3 : Qualité : procédé de fabrication	Oui	Oui
Module 4 : Sécurité : études non cliniques	Oui	Non requis
Module 5 : Efficacité : études cliniques chez l'homme	Oui	Etude de bioéquivalence

Tableau I : Comparaison du contenu du dossier de demande d'AMM (5)

Le contenu du dossier d'AMM pour les médicaments génériques est identique à celui du princeps à l'exception des études précliniques et cliniques qui ne sont pas exigées dès lors que ces études ont été réalisées pour le médicament de référence. En revanche le dossier comporte une étude de bioéquivalence pour démontrer que les quantités de principes actifs dans le sang sont comparables à celles du principe actif de référence. On parle ainsi d'un dossier d'AMM allégé pour les médicaments génériques. (10)

Les médicaments génériques sont soumis aux mêmes règles de fabrication et de qualité que les médicaments de référence. Une même entreprise peut être amenée à fabriquer alternativement un princeps ou un générique. Ainsi certains génériques sortent des même chaînes de production que leur produit de référence. (5)

## **1.3 Un peu d'histoire**

### **1.3.1 Evolution**

La première définition du médicament générique est retrouvée dans le code de la santé publique en avril 1996 (12) mais c'est en décembre 1998 qu'est créée la notion de spécialité de référence, de groupe générique ainsi que le répertoire des groupes génériques (13).

En juin 1999, le droit de substitution est mis en place pour que les pharmaciens puissent délivrer un médicament générique lorsqu'un médicament princeps inscrit au répertoire est prescrit. (14)

En juin 2002, en contrepartie d'une revalorisation de leurs honoraires les médecins généralistes libéraux s'engagent à prescrire en dénomination commune à hauteur de 25 % des lignes d'ordonnances.

En 2006 le dispositif « Tiers-Payant contre générique » est mis en place. Cette mesure concerne tous les assurés sociaux, quelle que soit leur caisse d'affiliation et leur régime. (15). Seuls les patients acceptant de prendre les médicaments génériques sont dispensés d'avance des frais lors de l'achat de leurs médicaments (Tiers-Payant) qui sera renforcé en 2012. Certains médicaments font néanmoins office d'exception et le Tiers-Payant peut tout de même être pratiqué avec le princeps dans les cas suivants :

- Médicament non inscrit au répertoire des groupes génériques
- Groupes génériques soumis à TFR
- Princeps dont le prix est inférieur ou égal à celui du générique
- Indication de la mention "non substituable" par le médecin dans les conditions spécifiées pour être acceptée (inscrite en toutes lettres, de façon manuscrite devant chacune des spécialités concernées). L'acceptation ne concernera que le médicament concerné et non l'ensemble de l'ordonnance
- Mise en garde ou recommandation de l'ANSM: fentanyl, levothyroxine, antiépileptiques et mycophénolate mofetil (16)

Depuis 2006, différents accords ont été passés entre l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) et les pharmaciens qui fixent des objectifs de substitution de plus en plus élevés (de 70 à 85%) afin d'améliorer la pénétration des génériques. (16)

Au 1<sup>er</sup> janvier 2015, l'obligation de certification des logiciels d'aide à la prescription (LAP) avec une prescription en DCI est mise en place. (17). Depuis ce jour, on observe une augmentation significative de la prescription en DCI. En effet en 2012, seuls 16% des médicaments étaient prescrits en DCI ou DCI + nom de marque (5), contre 27% en 2015 (18). Ce chiffre reste relativement bas et va probablement continuer à augmenter dans les mois à venir.

### **1.3.2 La substitution par le pharmacien**

La substitution par le pharmacien peut se faire si la spécialité est inscrite au répertoire des médicaments génériques. On entend par substitution le fait de pouvoir délivrer un autre médicament que celui qui a été prescrit par le médecin dans le cadre exclusif du groupe générique mentionné dans le répertoire de l'ANSM. La substitution se fait généralement d'un princeps vers son générique.

## 1.4 Enjeux économiques et place du médicament générique

L'intensification des mesures visant à promouvoir le médicament générique répond avant tout à une préoccupation financière : maîtriser les dépenses liées au remboursement de médicaments. Ainsi le prix des médicaments génériques doit être sensiblement inférieur au prix du médicament de référence.

En principe, une décote de 60% est appliquée par rapport au PFHT (prix fabricant hors-taxe) du princeps depuis 2012. Une baisse de prix « automatique » de 7% est appliquée au bout de 18 mois. D'autres baisses de prix peuvent être appliquées ultérieurement en cas de substitution jugée insuffisante par rapport au princeps, sans toutefois que le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) juge encore justifié d'établir un TFR. (19)

Au cours des 15 dernières années, on a observé un développement progressif du marché du médicament générique résultant de deux facteurs :

- « L'effet champ » lié à l'élargissement progressif du Répertoire. Plus le marché couvert par le Répertoire s'accroît, plus le développement de ce marché est important. En effet au fil du temps de plus en plus de brevets sont arrivés à échéance, notamment des brevets de médicaments onéreux et/ou fortement consommés, ce qui a permis l'arrivée de nouveaux médicaments génériques sur le marché. On peut citer en exemple l'oméprazole (Mopral) ou le clopidogrel (Plavix) qui réalisaient les deux chiffres d'affaires les plus importants en France. Cet « effet champ » va continuer à gagner du terrain avec d'autres molécules qui tomberont dans le domaine public au cours des années à venir. (6)
- L'augmentation du taux de pénétration des génériques au sein de chaque groupe est le second facteur. Cette augmentation résulte en grande partie à l'adhésion des patients à l'usage des médicaments génériques. (6) La généralisation en juillet 2012 de la disposition « Tiers-Payant contre générique » a contribué à économiser 90 millions d'euros en moins de 6 mois. (20)

C'est ainsi que grâce aux médicaments génériques, plus de 15,5 milliards d'euros ont été économisés par la Sécurité Sociale entre 2000 et 2013 (1).

L'objectif défini par l'Assurance Maladie pour 2017 est d'augmenter, en volume, la prescription de 5 points dans le répertoire, ce qui représenterait une économie de 350 millions d'euros. Pour ce faire, plusieurs axes sont mis en place :

- Le renforcement de la prescription et de l'utilisation des médicaments génériques à l'hôpital, dans les transitions ville - hôpital, dans les EHPAD et en ville.
- L'amélioration de l'information et de la communication autour du générique pour renforcer la confiance des patients et des prescripteurs
- Le développement d'essais et la production de médicaments en France pour accroître la confiance et capitaliser sur un domaine d'excellence
- Des prix toujours plus attractifs et l'évolution du répertoire (21)

Mais l'accroissement de la part des génériques en France est plus lent que dans d'autres pays. Certains évoquent l'esprit de doute et de défiance qui est culturel dans notre pays. Des campagnes ont été menées pour sensibiliser la population aux génériques, comme celle mise en place par l'ANSM en 2012 (6).

\*\*\*\*\*

Nous avons très envie de savoir si les freins à l'utilisation des médicaments génériques sont liés à d'éventuels effets indésirables ou erreurs médicamenteuses. Cette donnée n'est en l'état actuel pas disponible car la pharmacovigilance des médicaments génériques est biaisée par la notification préférentielle des effets indésirables avec les noms du princeps et maintenant en dénomination commune internationale.

Nous allons à présent détailler notre étude qui est intéressante et inédite puisqu'elle permet d'évaluer les raisons réelles de la volonté de non substitution exprimées sur les ordonnances.

## **2. ETUDE PROSPECTIVE EN PHARMACIE SUR LES FREINS A L'UTILISATION DES MEDICAMENTS GENERIQUES**

### **2.1 Matériel et méthode**

Il s'agit d'une étude prospective réalisée entre le 12 novembre 2013 et le 28 mai 2014 à la pharmacie de l'Argentière à Sassenage (38360).

#### **2.1.1 Définition de l'échantillon et mode de recrutement**

Est incluse dans cette étude toute personne se présentant à la pharmacie avec une ordonnance portant sur une ou plusieurs ligne(s) la mention « non substituable » et étant capable de répondre au questionnaire.

Les personnes venant chercher les médicaments pour quelqu'un d'autre (aide ménagère, voisin, amis...) ont été exclues à l'exception des parents directs sachant répondre au questionnaire : parents d'enfants mineurs, famille s'occupant d'un proche.

J'ai personnellement rempli ou fait remplir tous les questionnaires au comptoir lors de la délivrance de l'ordonnance. A cette occasion, j'ai demandé si la personne connaissait la raison pour laquelle le prescripteur avait apposé la mention « non substituable » sur l'ordonnance. Si la réponse était négative l'entretien se terminait ainsi et la case cochée sur le questionnaire était « ne se rappelle plus ». Si en revanche la réponse était positive (accompagnée de son explication), je faisais remplir le questionnaire par le patient.

Dans la majorité des cas, j'ai fait une copie de l'ordonnance que j'ai conservée avec le questionnaire afin d'avoir toutes les informations nécessaires.

Dans un deuxième temps j'ai contacté par téléphone les prescripteurs ayant rédigé les ordonnances afin d'avoir la ou les raisons ayant motivé l'inscription de la mention « non substituable ».

J'ai pris des notes lors des explications données par les patients et par les médecins afin de pouvoir faire une analyse qualitative correcte et de retranscrire leur ressenti.

### 2.1.2 Le questionnaire (*Annexe 1*):

Chaque questionnaire est conçu pour être associé à une ordonnance.

Le questionnaire a été élaboré après un brainstorming avec le Dr C.Villier au cours duquel les raisons les plus probables de la présence de la mention « non substituable » ont été évoquées.

Il se répartit en trois volets :

- Un volet d'information permettant l'identification du patient, du prescripteur et de l'ordonnance
- Un volet à faire remplir par le patient
- Un volet à faire remplir par le médecin

Les volets patient et médecin sont quasi identiques, afin de pouvoir les comparer par la suite.

Les principales raisons proposées sont :

- Demande expresse du patient
- Risque potentiel d'erreur d'administration
- Risque avéré d'erreur d'administration
- Effet indésirable potentiel avec le générique
- Effet indésirable avéré avec le générique
- Présentation galénique non adaptée
- Non équivalence de dose, à préciser
- Retranscription de la prescription d'un confrère
- Ne se rappelle plus
- Autre

### 2.1.3 L'analyse statistique

Le test de concordance Kappa a été utilisé afin de chiffrer la qualité de l'accord entre médecins et patients.

Le coefficient Kappa est un nombre réel, compris entre -1 et 1. L'accord sera d'autant plus élevé que la valeur de Kappa est proche de 1 et l'accord maximal est atteint lorsque  $Kappa = 1$ . Lorsqu'il y a indépendance des jugements, le coefficient Kappa est égal à 0. Dans le cas d'un désaccord total, Kappa prend la valeur -1.

Je me suis basée sur le tableau suivant pour qualifier l'accord entre médecin et patient :

Accord	Kappa ( $\kappa$ )
Excellent	$> 0,81$
Bon	$0,80 - 0,61$
Modéré	$0,60 - 0,41$
Médiocre	$0,40 - 0,21$
Mauvais	$0,20 - 0,0$
Très mauvais	$< 0,0$

Tableau II : Degré d'accord et valeur de Kappa

Pour calculer le Kappa j'ai utilisé le logiciel Graphpad de calcul en ligne de Kappa de Cohen.

Pour les autres calculs statistiques ainsi que pour les diagrammes je me suis servie de Microsoft Excel 2008.

## 2.2 Résultats

J'ai récolté 67 questionnaires auprès des patients dont 5 ne sont pas exploités ici car le prescripteur était injoignable ou a refusé de répondre. Cela représente un taux de 93% de questionnaires exploitables.

### 2.2.1 Les patients

#### 2.2.1.1 Sexe

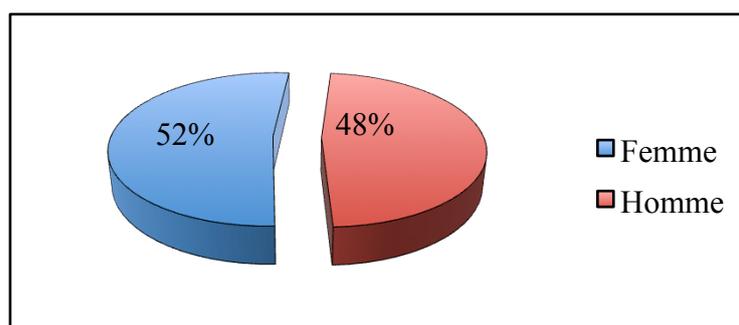


Figure 1 : Répartition du sexe des patients

On retrouve plus de femmes dans cette étude que dans la moyenne nationale qui compte 52% de femmes pour 48% d'hommes.

#### 2.2.1.2 Age

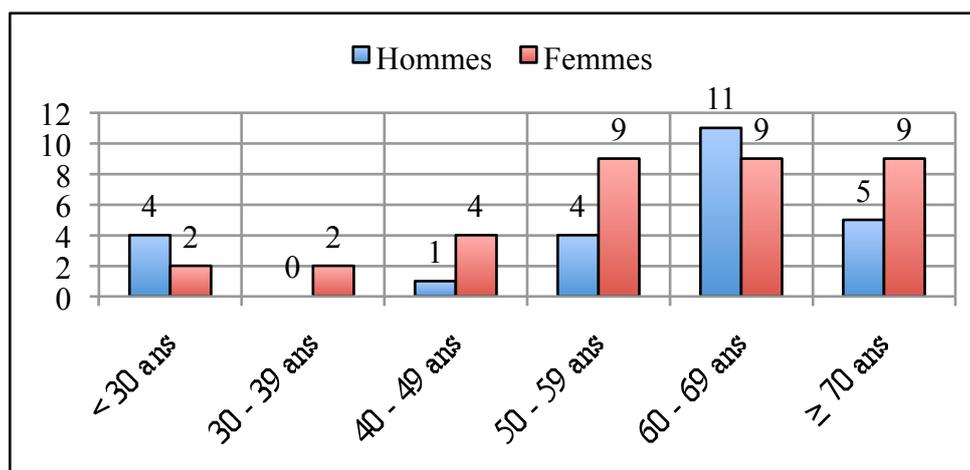


Figure 2 : Répartition du sexe des patients en fonction de l'âge

La moyenne d'âge est de 57,4 ans. Elle est de 58,2 ans pour les femmes et de 56,4 ans pour les hommes. L'âge médian est de 61 ans.

### 2.2.2 Prescripteurs

Au total, 28 prescripteurs ont répondu aux questionnaires, rassemblant 10 spécialités (dont la médecine générale) pour 62 ordonnances.

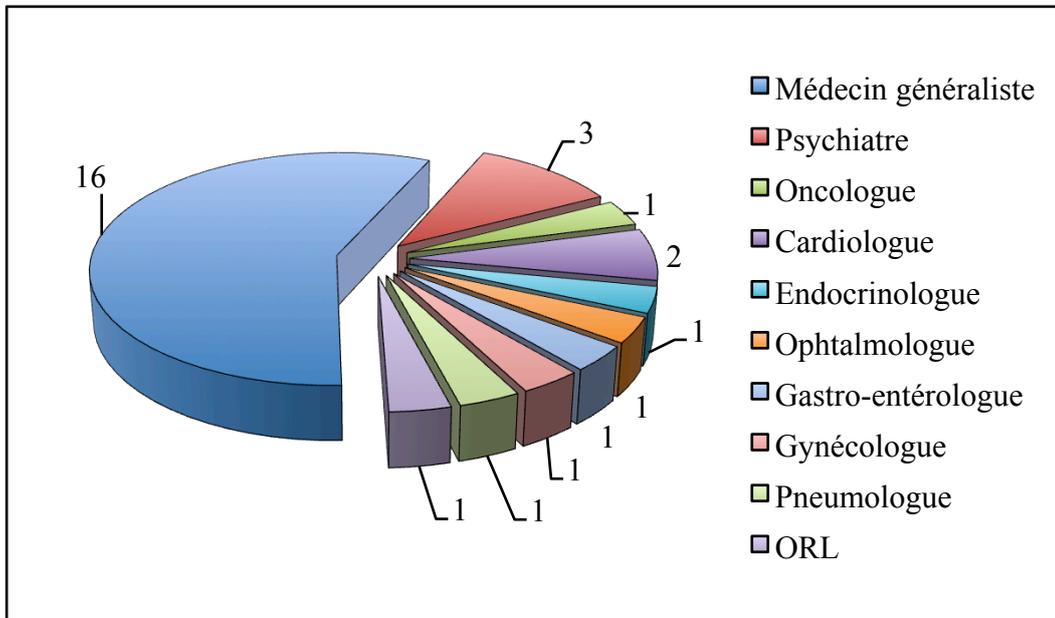


Figure 3 : Répartition des prescripteurs en fonction de leur spécialité

Les 62 ordonnances sont réparties comme suit :

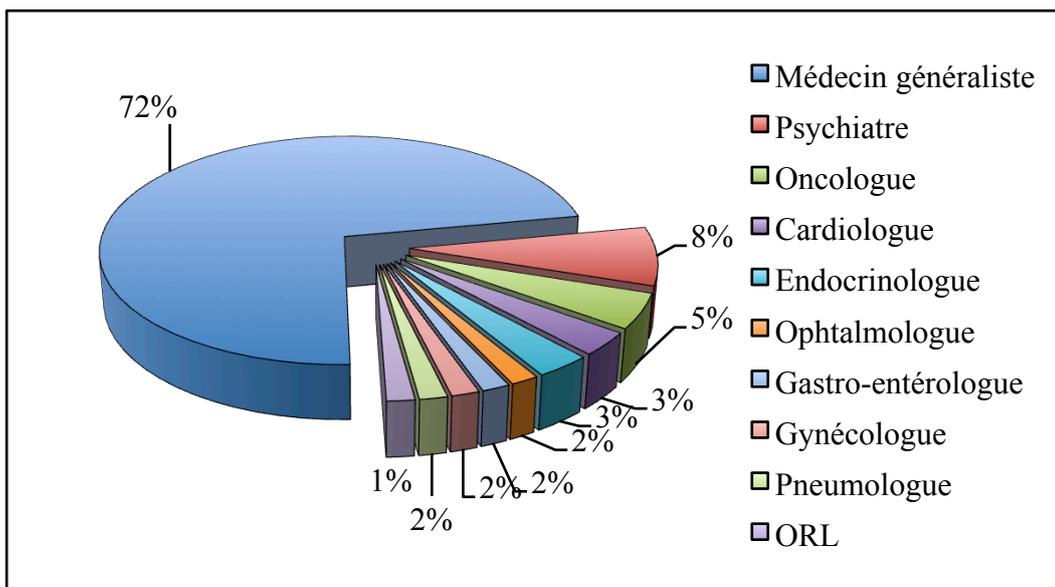


Figure 4 : Répartition des ordonnances par spécialité du prescripteur

On remarque que les 16 médecins généralistes (qui représentent 57% des prescripteurs) sont à l'origine de 72% des ordonnances étudiées ici.

On peut également évaluer les ordonnances des médecins spécialistes en fonction de leur provenance : au cabinet en libéral ou en consultation à l'hôpital :

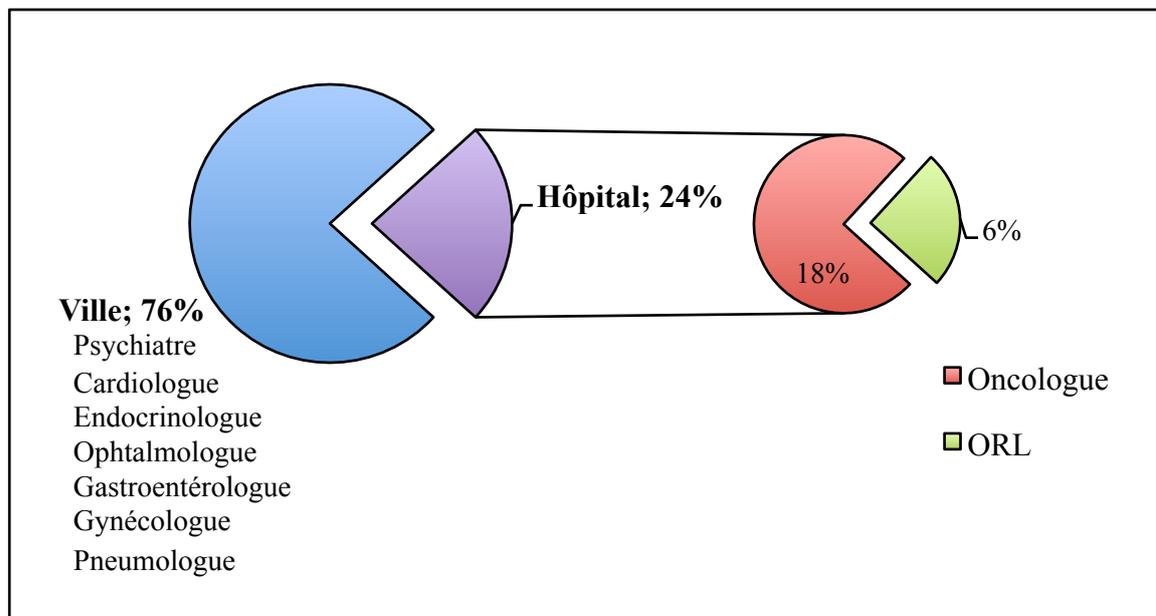


Figure 5 : Répartition des ordonnances des spécialistes : consultation en ville ou à l'hôpital

Seulement 24% des ordonnances sont issues de consultations à l'hôpital, pour l'oncologie et l'ORL. Toutes les autres ordonnances viennent de cabinets de ville.

### 2.2.3 Les ordonnances

#### 2.2.3.1 Traitement chronique ou ponctuel

Pour apprécier la chronicité du traitement, j'ai évalué les pathologies traitées et la présence éventuelle d'une Affection Longue Durée (ALD).

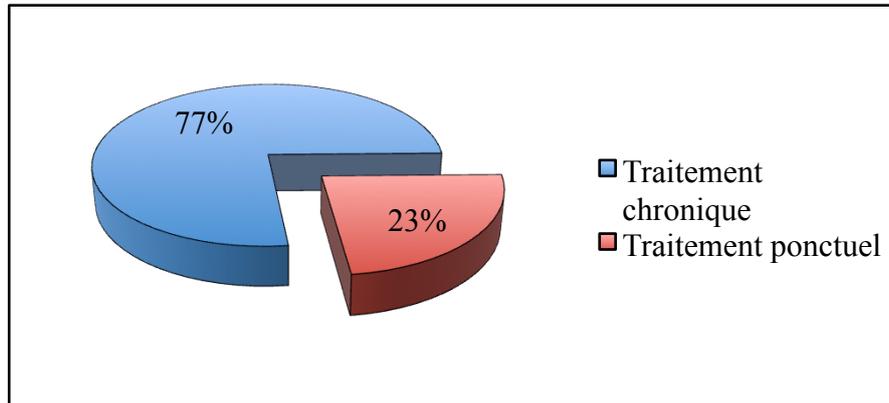


Figure 6 : Répartition des traitements suivant leur chronicité

A titre d'exemple, tous les traitements pour des troubles cardio-vasculaires, le diabète ou encore l'asthme sont des traitements chroniques. La prise d'Inhibiteur de la Pompe à Proton (IPP) sur une longue période est également considérée comme un traitement chronique.

#### 2.2.3.2 Objectif thérapeutique principal

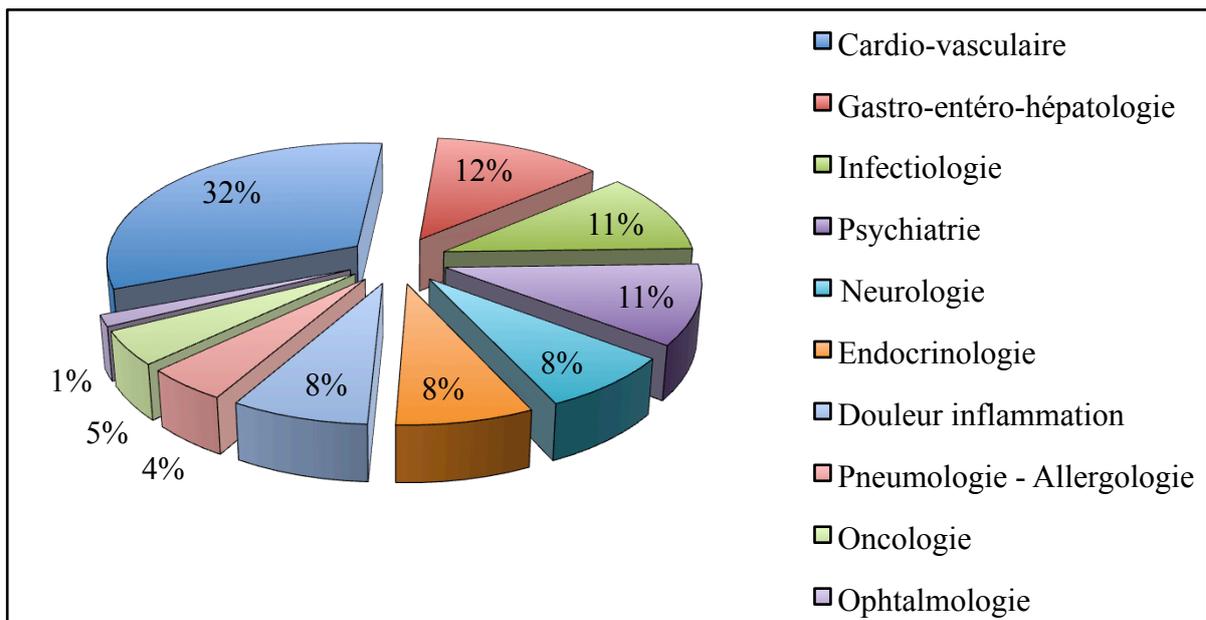


Figure 7 : Répartition de l'indication thérapeutique principale des ordonnances

### 2.2.3.3 Nombre de lignes par ordonnance

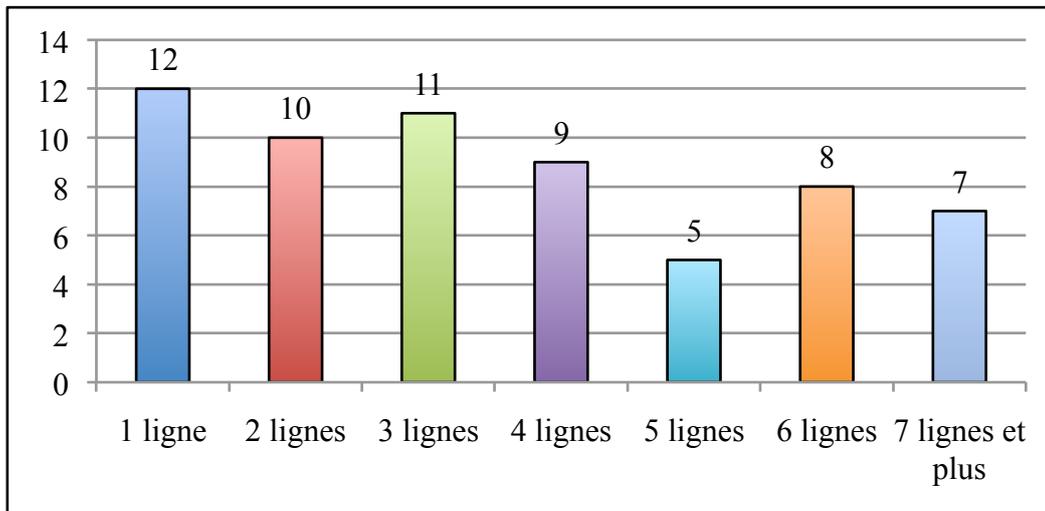


Figure 8 : Evolution du nombre d'ordonnances en fonction du nombre de lignes de médicaments

Les ordonnances courtes sont les plus représentées ici. La médiane est de 3 lignes. La plus longue ordonnance étudiée fait tout de même 23 lignes.

A présent si l'on répartit la quantité de médicaments en fonction de l'âge on remarque bien qu'avec le temps le nombre de médicaments par ordonnance tend à croître, pour atteindre plus de 7 médicaments par ordonnance pour les plus de 70 ans.

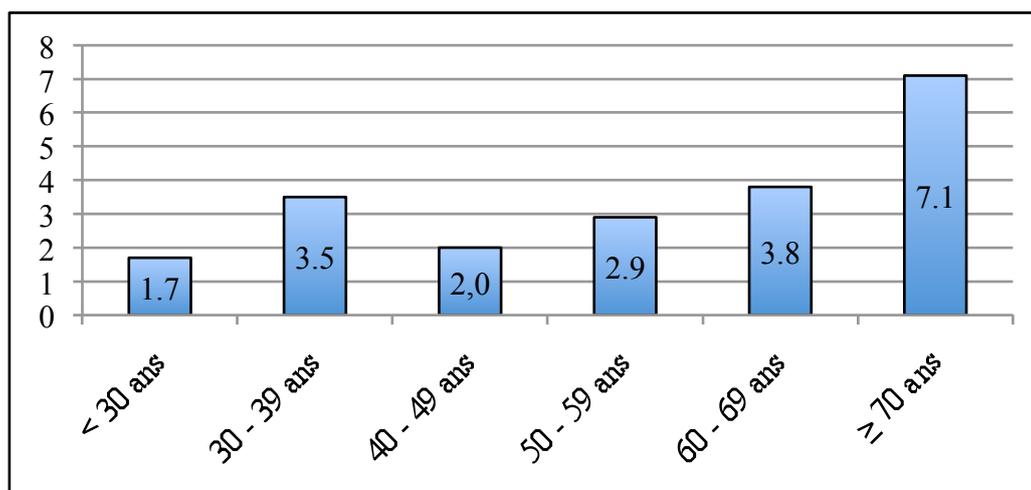


Figure 9 : Evolution du nombre moyen de médicaments par ordonnance en fonction de l'âge

## 2.2.4 Test de concordance Kappa

Le test kappa nous permet d'évaluer la concordance entre les réponses des patients et des médecins.

Le kappa global de l'étude est de 0,657. L'accord est bon, patients et médecins sont dans l'ensemble du même avis sur les raisons du « non substituable ».

Les questionnaires ayant des kappas « bon » ou « excellent » soit  $>0,61$  ont un kappa global élevé de 0,895.

Les questionnaires ayant des kappa « très mauvais » soit  $<0$  ont un kappa global faible de -0,123.

Les questionnaires ayant des Kappa « moyen » compris entre 0 et 0,60 ont un kappa global modéré de 0,328.

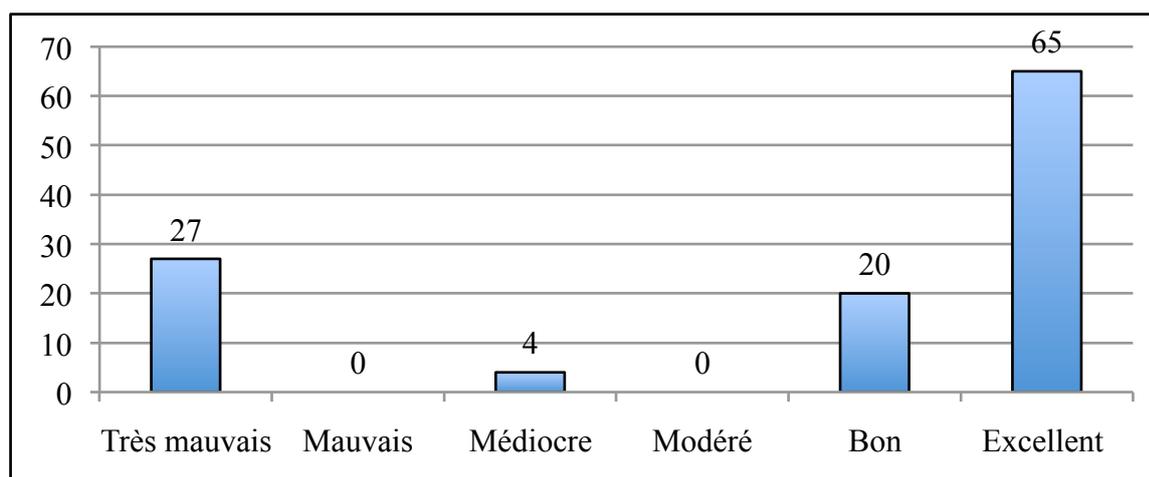


Figure 10 : Classement du Kappa par ligne de médicament « non substituable »

Ainsi, on retrouve des questionnaires avec une concordance parfaite (réponse identique entre le médecin et son patient), et d'autres très mauvais.

## 2.2.5 Les raisons de la mention « non substituable »

Pour les 116 lignes de médicaments « non substituable », nous allons voir les différentes raisons évoquées. Pour chaque ligne plusieurs raisons peuvent apparaître.

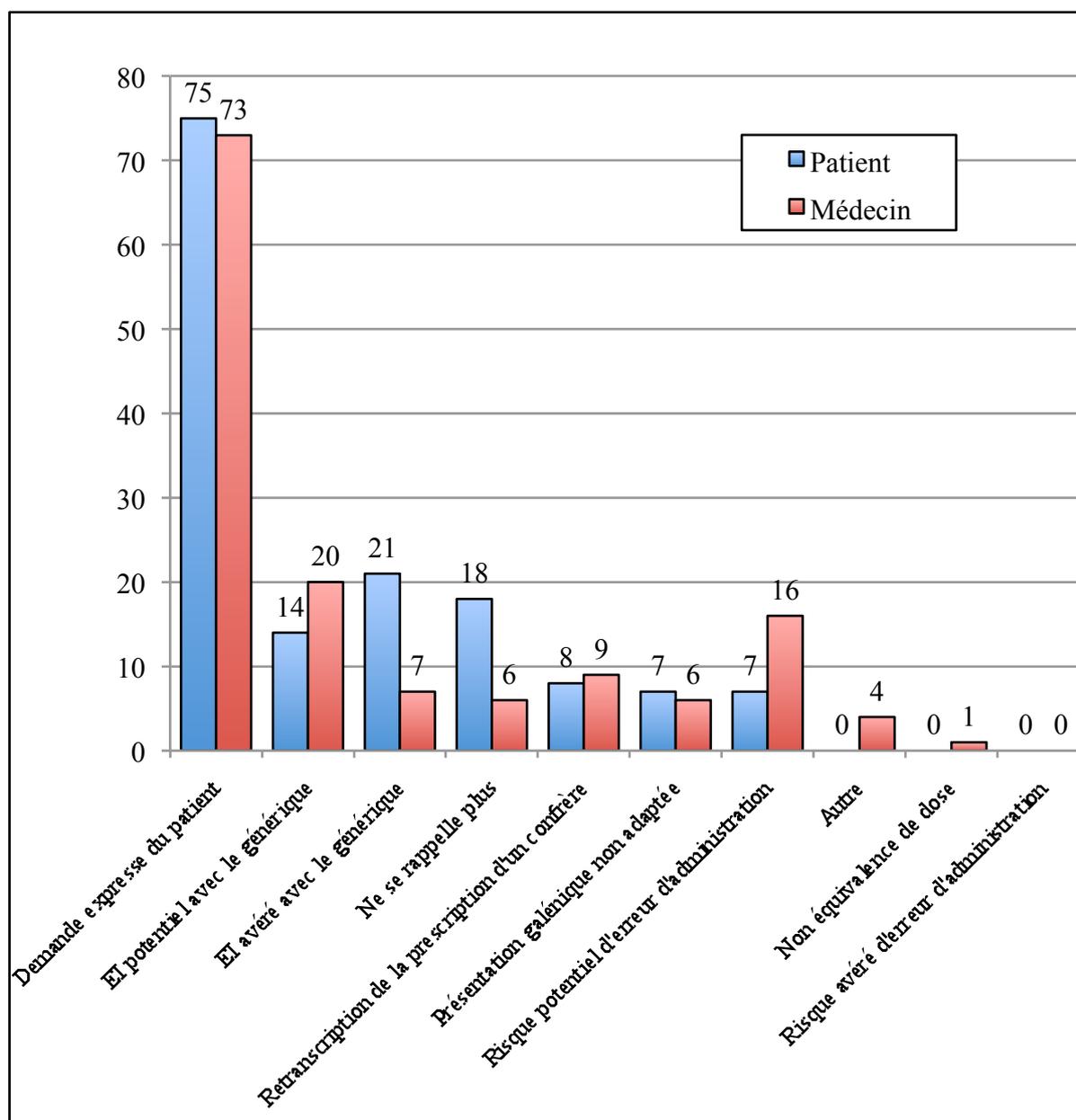


Figure 11 : Répartition des médicaments « non substituable » en fonction des raisons évoquées par les médecins et les patients

\*EI= Effet Indésirable

### 2.2.5.1 La demande expresse du patient

La demande spontanée du patient prédomine largement puisqu'elle est présente pour 63% des médicaments d'après les médecins et 65% d'après les patients.

Les raisons évoquées sont principalement une moindre efficacité du générique (20 médicaments soit 26,5% des cas) et un manque de confiance (10,3%). On peut noter que les patients ne veulent aucun générique dans 12,2% des cas.

Beaucoup de patients refusent les génériques et demandent à leur médecin de mettre « non substituable » afin qu'à la pharmacie toute l'ordonnance soit délivrée avec les mêmes noms de médicaments que ceux notés sur l'ordonnance, tout en bénéficiant du Tiers-Payant.

La présence de cette mention n'est pas indispensable devant toutes les lignes de médicaments. En effet, il suffit qu'elle soit judicieusement placée devant les médicaments inscrits au répertoire des groupes génériques et qui ne font pas partie de la dérogation au dispositif « Tiers-Payant contre générique ». Les médicaments qui ne sont pas inscrits au répertoire seront automatiquement délivrés en princeps puisqu'ils n'ont pas de génériques.

Prenons un exemple :

Cette ordonnance de 4 lignes ne présente que deux fois la mention « non substituable » mais peut être délivrée en totalité en princeps tout en pratiquant le Tiers-Payant :

Médicament prescrit	Particularité	Résultat
Singulair (Montelukast)	« non substituable »	Délivrance possible en princeps tout en pratiquant le Tiers-Payant
Aerius (Desloratadine)	« non substituable »	
Seretide (Fluticasone + Salmeterol)	Non inscrit au répertoire	
Airomir (Salbutamol)		

Tableau III : Exemple d'ordonnance récoltée

C'est ainsi que l'on constate que pour seulement 11 ordonnances sur 62 (18% des cas) le patient devra accepter le générique pour au moins un médicament de son ordonnance s'il veut bénéficier du Tiers-Payant.

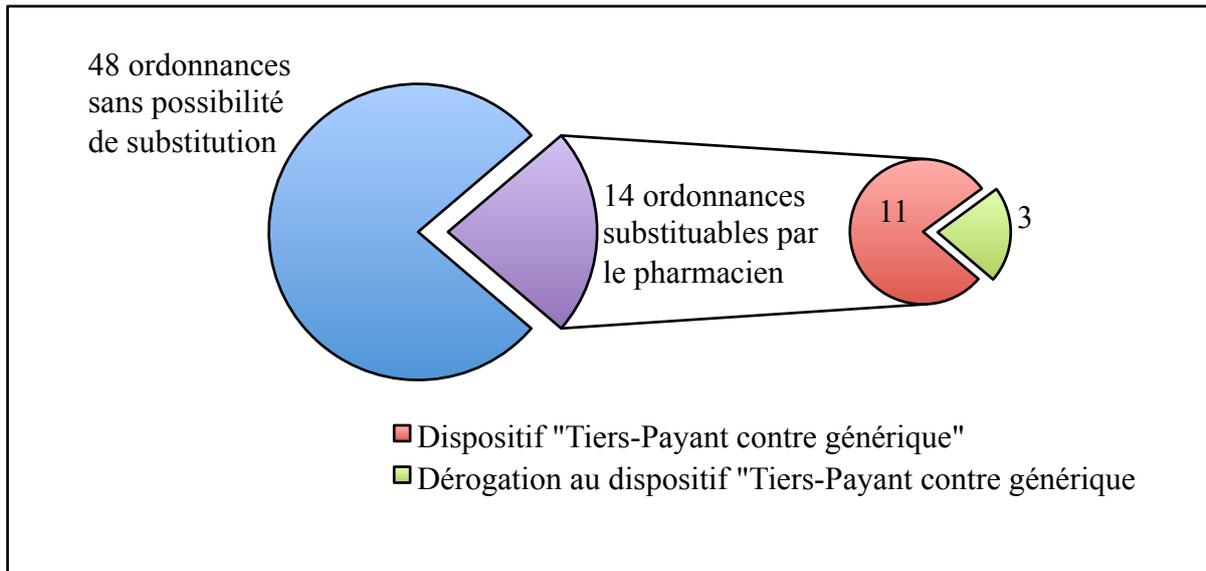


Figure 12 : Répartition des ordonnances avec possibilité de substitution par le pharmacien

14 ordonnances comportent au moins un princeps pouvant être substitué par un de ses génériques au comptoir.

Sur ces 14 ordonnances, 3 ont des médicaments qui dérogent au dispositif « Tiers-Payant contre générique ». Cela permet de délivrer le princeps ou le générique en fonction de l'historique pharmaceutique du patient tout en pratiquant le Tiers-Payant même si le prescripteur n'a pas mis « non substituable ».

Il reste donc seulement 11 ordonnances (18% des cas) qui contiennent au moins un médicament qui sera substitué par le pharmacien pour que le patient bénéficie du Tiers-Payant.

Les médicaments dérogeant au dispositif sont listés ici :

Princeps	DCI	Raison de la dérogation au dispositif « Tiers-Payant contre génériques »
Coversyl	Périndopril	Princeps dont le prix de vente est égal à celui du générique
Cortancyl	Prednisone	
Lamictal	Lamotrigine	Antiépileptique

Tableau IV : Médicaments dérogeant au dispositif "Tiers-Payant contre générique"

### **2.2.5.2 Effet indésirable potentiel avec le générique**

Les effets indésirables potentiels sont présents pour 20 médicaments (17%) d'après les médecins et 14 médicaments (12%) d'après les patients. Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p=0,27$ ).

Les patients ne parlent pas de problèmes rencontrés avec le médicament en cause, mais plutôt avec d'autres médicaments génériques, voire avec les génériques en général. Ils ont souvent une perception négative vis-à-vis des génériques et craignent que d'autres problèmes surviennent s'ils en prennent de nouveaux.

Les problèmes d'allergie sont récurrents, ainsi que le potentiel échec thérapeutique avec le générique (risque d'hypertension avec les antihypertenseurs, dérèglement thyroïdien avec le Levothyrox...).

### **2.2.5.3 Effet indésirable avéré avec le générique**

Les patients ont déclaré trois fois plus d'effets indésirables que les médecins : 21 médicaments (18%) pour les patients contre 7 médicaments (6%) pour les médecins. Cette différence est statistiquement significative ( $p<0,01$ ).

Il n'y a *a priori* eu aucune déclaration en pharmacovigilance des effets indésirables rapportés ici. Les patients ont très peu répondu à la question par manque d'information sur le sujet (75% ne savent pas ou n'ont rien répondu).

Les médecins ont répondu « non » ou n'ont pas répondu du tout à la question sur la déclaration en pharmacovigilance.

Les principaux effets indésirables retrouvés sont les troubles digestifs, l'hypertension et les maux de tête.

Les troubles digestifs regroupent les nausées, maux d'estomac, maux de ventre, diarrhées, ainsi que les gastralgies sous IPP. L'hypertension est un symptôme fréquemment rapporté lors de la substitution d'un antihypertenseur. Les maux de tête, qui regroupent également les problèmes d'acouphène, peuvent s'expliquer en partie lorsqu'ils sont associés à l'hypertension dont c'est un des symptômes.

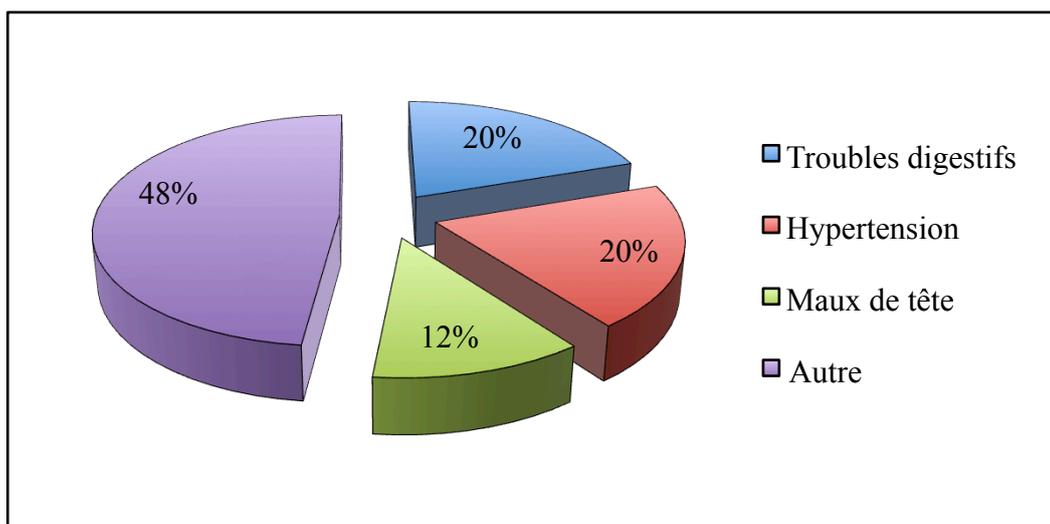


Figure 13 : Répartition des effets indésirables avérés rapportés par les patients ou les médecins

Un même médicament peut présenter plusieurs effets indésirables, et si l'effet indésirable rapporté par le médecin et le patient est le même, il n'est mentionné qu'une fois. Le tableau détaillé est retrouvé en *Annexe 2*.

<b>Effet indésirable constaté</b>	<b>Médicament concerné et laboratoire si connu</b>
Troubles digestifs	Omeprazole Mylan (x2), Esomeprazole Mylan, Pantoprazole, Atorvastatine Mylan
Hypertension artérielle	Valsartan Mylan, Valsartan/HTZ, Losartan/HTZ, Lisinopril/HTZ EG, Amlodipine Mylan
Maux de tête	Lévodopa/carbidopa, Lisinopril/HTZ, Metformine
Crise d'épilepsie	Carbamazépine Mylan
Devient « folle au générique »	Lorazepam Mylan
Poussée d'herpès	Valaciclovir Mylan
Le collyre brûle, baisse de vision	Latanorpost/Timolol Mylan
Somnolence	Oxoméazine Zentiva
Allergie à un excipient	Prednisolone
Douleur aux orteils	Metformine
Crampes	Tamoxifène

Plus de force, ne peut plus lever les bras	Zolmitriptan
Douleur non soulagée par le générique	Fentanyl
« Ça ne va pas »	Amisulpride Mylan, lévodopa/carbidopa

Tableau V : Correspondance effet indésirable avéré - Médicament concerné

Dans le cadre des effets indésirables avérés, la perte d'efficacité du générique par rapport au princeps est rapportée par les patients pour 14 médicaments (67% des cas) et par les médecins pour 4 médicaments (57% des cas), ce qui ne constitue pas une différence significative à cette échelle ( $p=0,67$ ). Par contre si l'on se rapporte au nombre total de médicaments « non substituables », les patients se plaignent de perte d'efficacité dans 12% des cas, contre 3% pour les médecins et dans ce cas la différence devient statistiquement significative ( $p<0,05$ ).

Les médecins considèrent que les effets indésirables avérés de leur patient sont dus à l'effet nocebo pour 3 médicaments (zolmitriptan, tamoxifène, esoméprazole), ce qui représente 43% des cas d'effet indésirable déclarés par les médecins.

#### **2.2.5.4 Ne se rappelle plus**

Les patients ne se souviennent plus de la raison de la présence de la mention « non substituable » pour 18 médicaments, contre 6 médicaments pour les médecins, ce qui est statistiquement significatif ( $p<0,01$ ).

#### **2.2.5.5 Retranscription de la prescription d'un confrère**

La retranscription de la prescription d'un confrère représente 7% des cas. Cela ne concerne que les médecins généralistes qui retranscrivent généralement la prescription d'un confrère spécialiste.

#### **2.2.5.6 Présentation galénique non adaptée**

6% des médicaments ont une galénique non adaptée d'après les patients contre 5% pour les médecins. Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p=0,77$ ). La présentation galénique non adaptée cible en particulier les enfants puisque 50% des patients ont moins de 10 ans.

Le mauvais goût ou l'amertume du générique par rapport au princeps ressort dans 43% des cas, notamment avec la Cefpodoxime suspension buvable Mylan et la prednisolone orodispersible Mylan. Une solution proposée par certains médecins est de mettre « non substituable » pour la prednisolone Zentiva, qui est l'auto générique du Solupred.

Dans 57% des cas, le problème vient de la gélule : certains patients ne supportent pas cette galénique qui leur cause des gastralgies.

On retrouve notamment ce problème avec l'esoméprazole souvent formulé en gélule (c'est le cas de la marque Mylan présente à l'officine) alors que l'Inexium est formulé en comprimé. Pour palier à ce problème, certains médecins prescrivent l'esomeprazole « non substituable » dans une marque formulée en comprimé. C'est le cas de l'esomeprazole Actavis par exemple.

Dans le cas du Mopral en gélule qui est destiné à être administré à un nourrisson, donc à être ouvert, le médecin préfère ne pas substituer. En effet le Mopral est constitué de granulés gastrorésistants contenus dans une gélule elle-même gastrorésistante. On peut ouvrir la gélule et administrer son contenu qui résistera au pH acide de l'estomac afin que l'omeprazole puisse être absorbé au niveau intestinal. Le médecin craint que certains génériques ne possèdent pas les granules gastrorésistants, ce qui annulerait les effets de l'omeprazole lors de l'ouverture de la gélule.

#### **2.2.5.7 Le risque potentiel d'erreur d'administration**

14% des médicaments sont concernés d'après les médecins contre 6% d'après les patients. Cette différence est statistiquement significative ( $p < 0,001$ ). La moyenne d'âge des patients est plus élevée de 20 ans par rapport au reste de l'étude : 78 ans contre 57,4 ans. La doyenne des patients a 100 ans !

D'après les médecins, 5 patients sont concernés par le risque potentiel d'erreur d'administration, soit 8,3% des cas. Ils sont plus sujets à des troubles cognitifs (80%) qu'à des troubles visuels (20%).

Aucun des patients s'étant sentis concernés n'a coché « trouble cognitif » ou « trouble visuel », peut être parce qu'ils n'en comprenaient pas le sens ?

### 2.2.5.8 Autre

Un seul médecin ne s'est senti concerné par aucun autre choix du questionnaire : le Dr P, gastro-entérologue. J'ai retranscrit ici la conversation téléphonique que nous avons eue :

« Je refuse systématiquement les génériques pour tous mes patients. En tant que spécialiste j'engage ma réputation sur ce que je prescris, c'est pourquoi je ne prescris que des médicaments que je connais depuis longtemps et qui ont apporté la preuve de leur efficacité. La galénique est différente entre princeps et générique et il pourrait y avoir jusqu'à 15% de perte d'efficacité due aux transporteurs.

« Par exemple l'esoméprazole (Inexium) et la trimébutine (Débridat) sont moins efficaces que leur princeps.

« Par ailleurs la question du prix – et de l'économie ainsi réalisée grâce aux génériques – est caduque car il y a des génériques plus chers que le princeps. J'ai déjà trouvé le Rodogyl 1 euro moins cher que son générique (Spiramycine/Métronidazole). [A l'heure actuelle, le princeps et son générique sont au même prix pour cette association de molécules.]

« Certains laboratoires comme Mylan ou Biogaran sont plus fiables que d'autres mais je ne peux pas passer mon temps à évaluer pour chaque molécule et chaque laboratoire si les essais ont été réalisés correctement et si le générique est suffisamment fiable pour être utilisé. Même si beaucoup de génériques sont probablement efficaces ce n'est pas mon travail de rechercher lesquels.

« Si un patient vient avec une ordonnance inscrite en DCI et que cela lui convient, je ne change rien je renouvelle la prescription du confrère.

« Enfin je n'aime pas être fliqué par la sécurité sociale et je considère que c'est mon droit fondamental de prescrire ce que j'estime être le mieux pour mes patients. »

### 2.2.5.9 Non équivalence de dose

Le seul cas de non équivalence de dose entre princeps et générique est rapporté par un médecin. Il s'agit de la substitution d'un patch de Durogesic par son générique, le fentanyl.

Le médecin préfère que la patiente reste sous la même marque puisqu'il peut y avoir des variations intraindividuelles de biodisponibilité pour le fentanyl transdermique quand on change de marque vu que la dose est très faible (de l'ordre du microgramme) et que c'est un médicament à marge thérapeutique étroite.

La Sécurité Sociale a inclus les patchs de Durogesic dans les exceptions au dispositif « Tiers-Payant contre générique ».

#### 2.2.5.10 Le risque avéré d'erreur d'administration

Aucun médecin ni aucun patient n'a coché cette case

#### 2.2.6 La mention « non substituable »

Les 62 ordonnances contiennent 241 lignes de médicaments dont 48% sont « non substituable ».

Le laboratoire qui ressort en grande majorité dans cette étude est Mylan. Cela s'explique par le fait que c'est le laboratoire générique principal avec lequel travaille la pharmacie où a été réalisée l'étude.

Les médecins spécialistes ont tendance à apposer la mention « non substituable » plus fréquemment que les médecins généralistes. La différence est statistiquement significative ( $p < 0,01$ ).

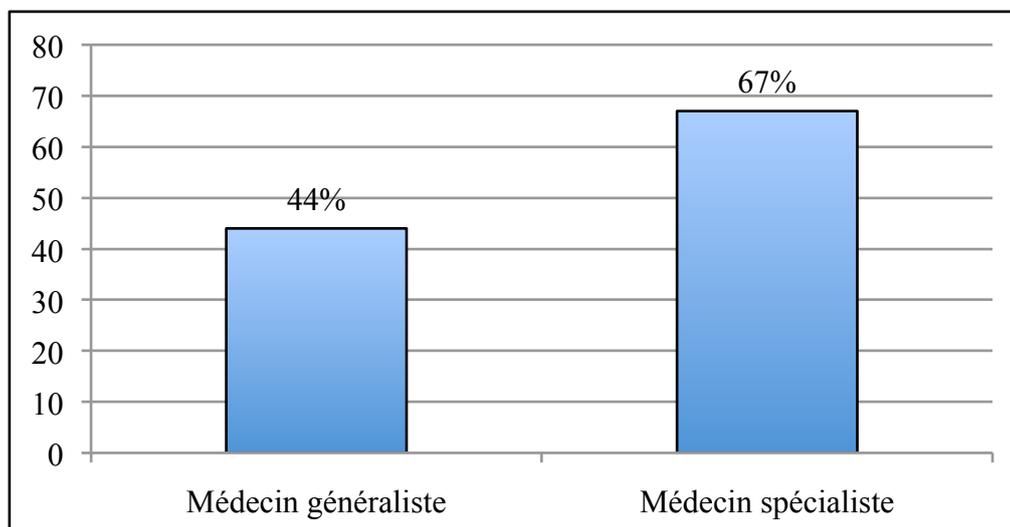


Figure 14 : Evolution de la présence de la mention "non substituable" (% de lignes) en fonction du prescripteur

Les médicaments « non substituables » peuvent être répartis en 10 classes thérapeutiques suivant la classification ATC :

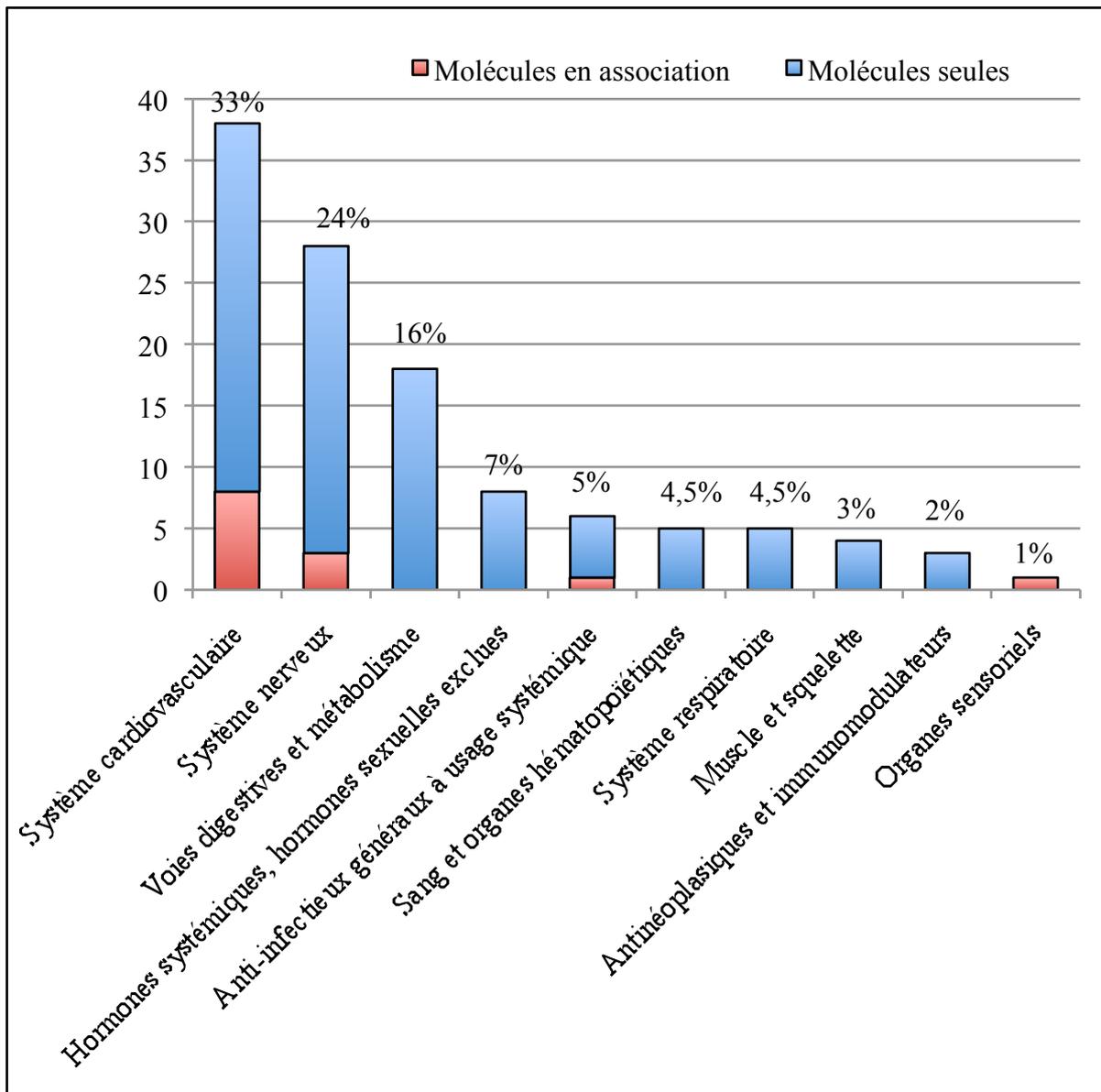


Figure 15 : Répartition des médicaments « non substituables » en fonction de leur visée thérapeutique

Après le système cardiovasculaire qui regroupe le tiers des médicaments « non substituables », on retrouve le système nerveux ainsi que les voies digestives et métabolisme.

### 2.2.6.1 Système cardiovasculaire

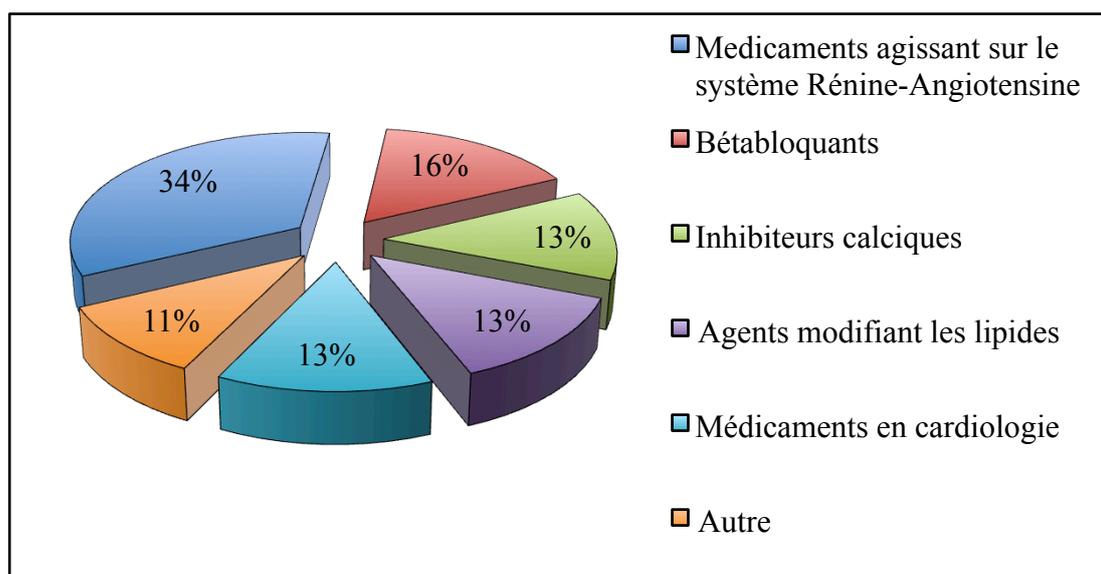


Figure 16 : Répartition des médicaments "non substituables" du système cardiovasculaire

Les médicaments en cardiologie cités ici réunissent la digoxine, la flécaïnide, la trinitrine, le nicorandil et l'ivabradine.

Les médicaments du système Rénine-Angiotensine (Sartan et IEC) sont majoritairement représentés, car ce sont les antihypertenseurs les plus prescrits.

L'Amlor (Amlodipine) ressort avec 4 mentions « non substituable », tout comme le bisoprolol qui ressort sous trois spécialités différentes : en association dans le Lodoz, et seul dans le Detensiel et le Cardensiel.

L'irbesartan et le valsartan sont tous les deux retrouvés 3 fois, seul (Aprovel ou Tareg) ou en association (Co-Aprovel ou Co-Tareg).

### 2.2.6.2 Système nerveux

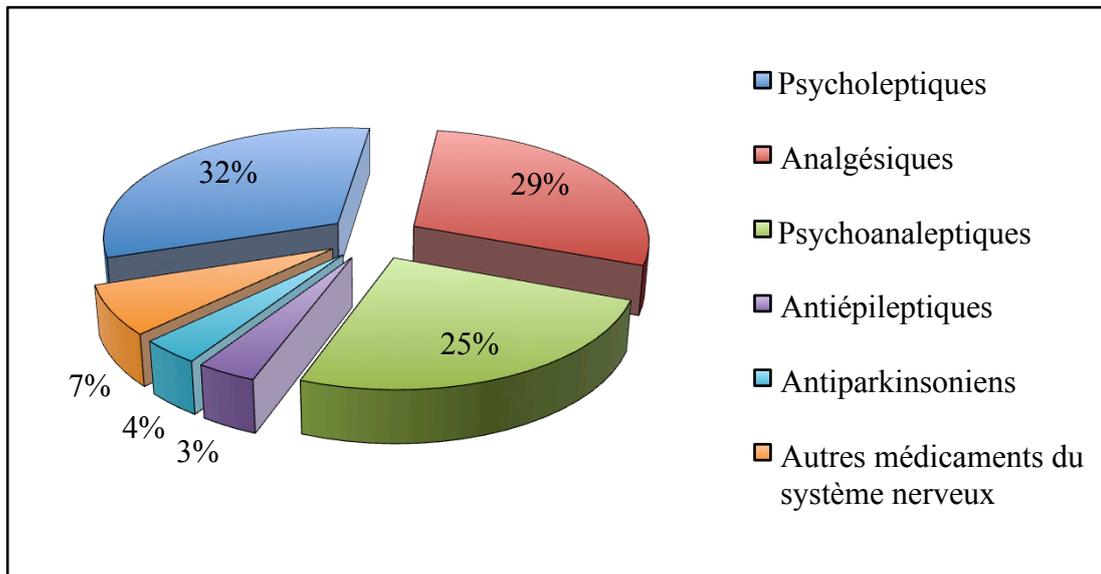


Figure 17 : Répartition des médicaments "non substituables" du système nerveux

Les psycholeptiques (anxiolytiques, Solian, Atarax) et psychoanaleptiques (antidépresseurs, Tanakan), qui sont des médicaments fréquemment utilisés en psychiatrie représentent 57% des médicaments du système nerveux.

Parmi les psychoanaleptiques, le Prozac (fluoxétine) est le seul à apparaître trois fois.

Les psycholeptiques sont fortement représentés (9 lignes « non substituables ») mais pas par une molécule en particulier.

Le paracétamol ressort 5 fois, seul ou en association. C'est l'analgésique prescrit le plus souvent en France.

### 2.2.6.3 Voies digestives et métabolisme

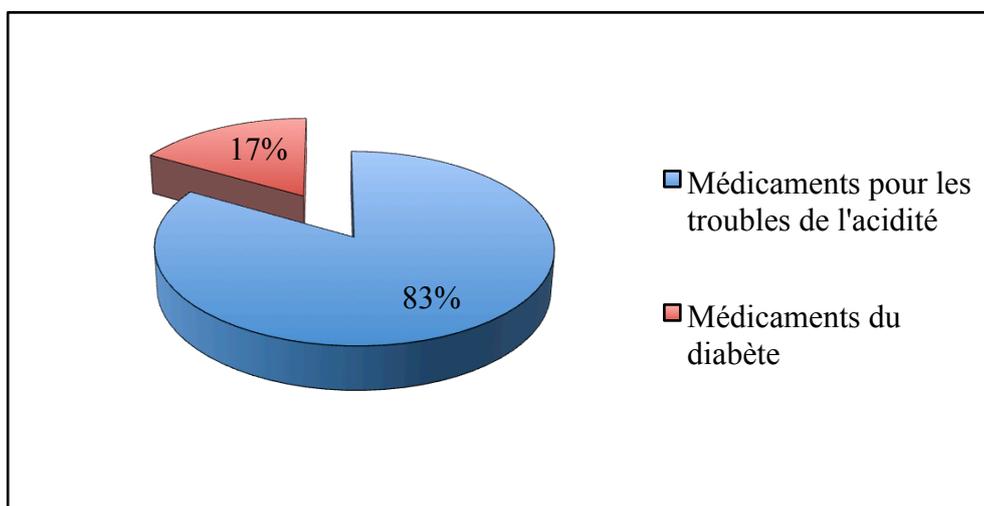


Figure 18 : Répartition des médicaments « non substituables » des voies digestives et du métabolisme

Les médicaments pour les troubles de l'acidité représentés par les IPP sont très nombreux puisqu'ils représentent 83% des médicaments « non substituables » de cette étude.

On observe un signal fort pour l'Esomeprazole, prescrit 6 fois sous Inexium et 1 fois sous Esomeprazole Actavis (formulé en comprimé comme l'Inexium). Un traitement par IPP est souvent instauré au cours d'une hospitalisation où il est quasi systématiquement prescrit pour éviter l'ulcère de stress. Lors du relai par le médecin traitant, il est rarement enlevé et cet IPP peut rester ainsi pendant des années dans une ordonnance. Au CHU de Grenoble, l'IPP inscrit au livret était l'Inexium jusqu'à début 2014, ce qui peut expliquer la fréquence de ce médicament. Le Mopral (omeprazole) apparaît également 5 fois parmi les ordonnances « non substituables ».

#### 2.2.6.4 Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues

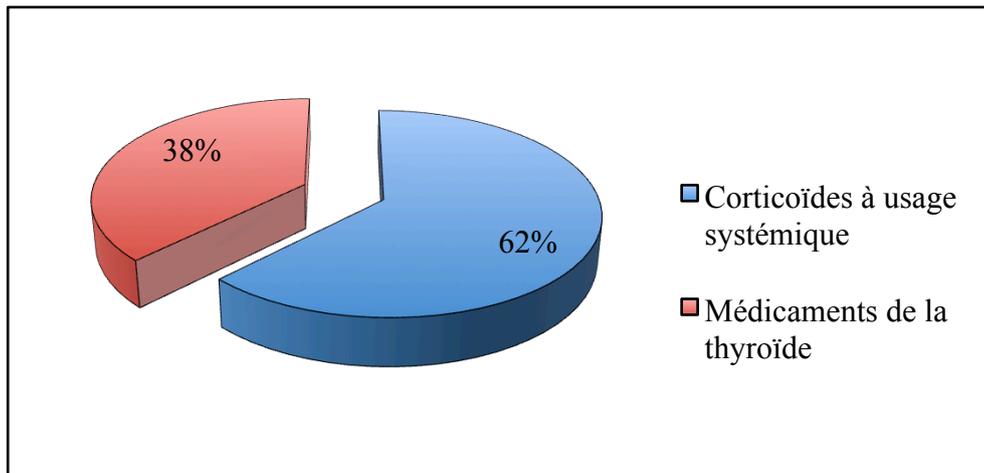


Figure 19 : Répartition des médicaments "non substituable" appartenant aux hormones systémiques, hormones sexuelles exclues

La Prednisolone, ressort 4 fois sous la forme du Solupred (marque Sanofi) et une fois sous Prednisolone Zentiva (auto générique de Sanofi).

#### 2.2.6.5 Anti-infectieux généraux à usage systémique

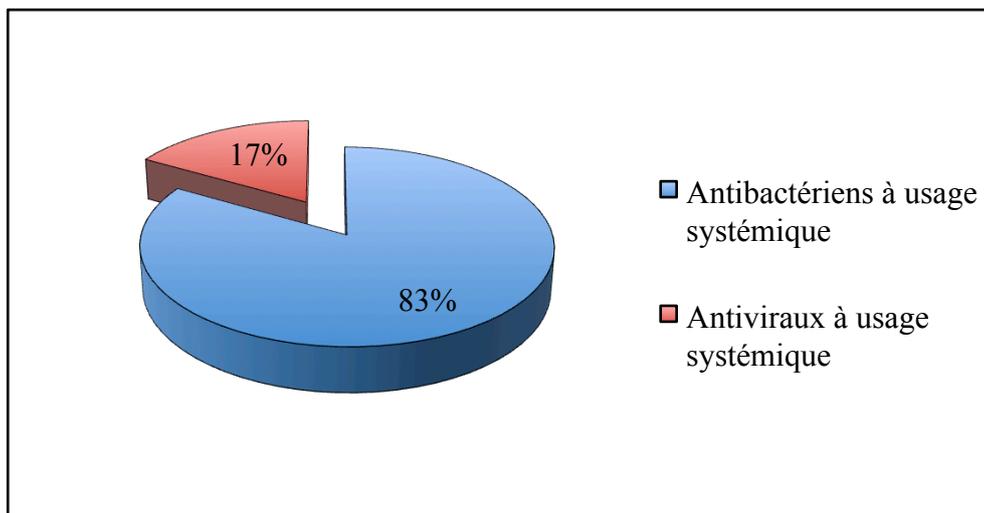


Figure 20 : Répartition des médicaments "non substituable" anti-infectieux généraux à usage systémique

Les anti-infectieux cités sont ceux prescrits le plus couramment en consultation.

### 2.2.6.6 Sang et organes hématopoïétiques

Le Plavix (clopidogrel) est le seul de cette classe. Il est prescrit 5 fois « non substituable » dans cette étude.

### 2.2.6.7 Système respiratoire

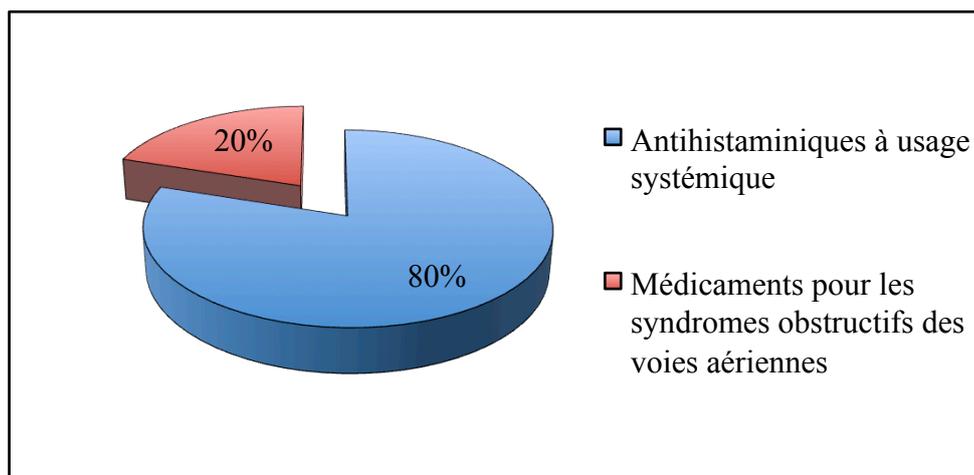


Figure 21 : Répartition des médicaments "non substituable" du système respiratoire

### 2.2.6.8 Muscle et squelette

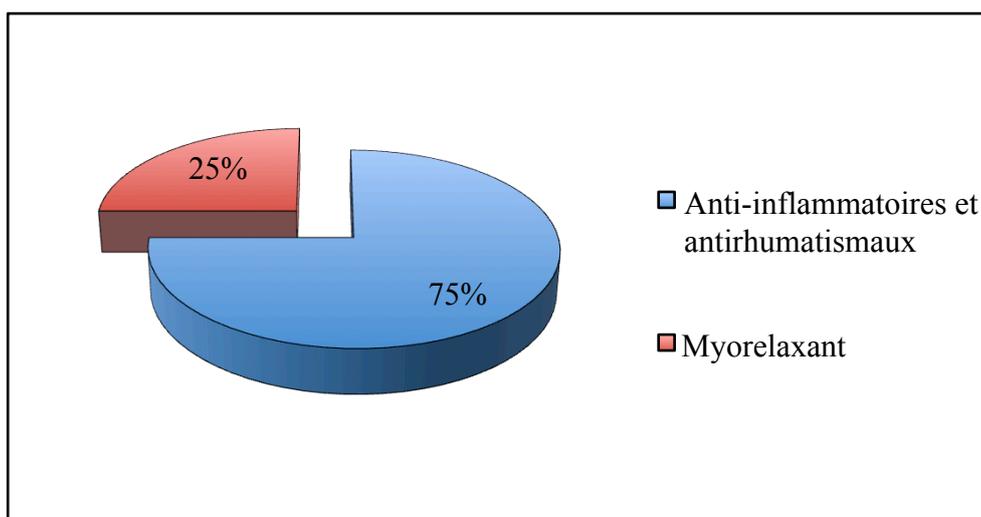


Figure 22 : Répartition des médicaments "non substituable" du muscle et du squelette

### **2.2.6.9 Antinéoplasiques et immunomodulateurs**

En oncologie, les médicaments représentés font partis des thérapeutiques endocrines pour hormono-thérapies du cancer du sein : Aromasine (exemestane) et Nolvadex (tamoxifène).

### **2.2.6.10 Organes sensoriels**

Le seul représentant de cette catégorie est médicament ophtalmologique, le Xalacom (latanoprost/timolol).

## **2.2.7 La substitution par le pharmacien**

### **2.2.7.1 Les médicaments du répertoire des groupes génériques**

Il n'est possible de proposer le générique au patient que si le médicament fait partie d'un groupe générique.

Si on s'intéresse à tous les médicaments de l'étude (mention « non substituable » incluse) on constate que 44% des médicaments prescrits n'appartiennent à aucun groupe générique. Tous ces médicaments ont été prescrits en nom de marque. On peut citer en exemple le Doliprane (paracétamol), le Wystamm (rupatadine).

Il reste donc 56% des lignes de médicaments qui font partie d'un groupe générique et la grande majorité est également prescrite en princeps. Par exemple l'Inexium appartient à un groupe générique, donc peut être substitué par de l'esomprazole.

Cela dit, la forte proportion de prescription en princeps est à relativiser car les médicaments « non substituable » sont inclus.

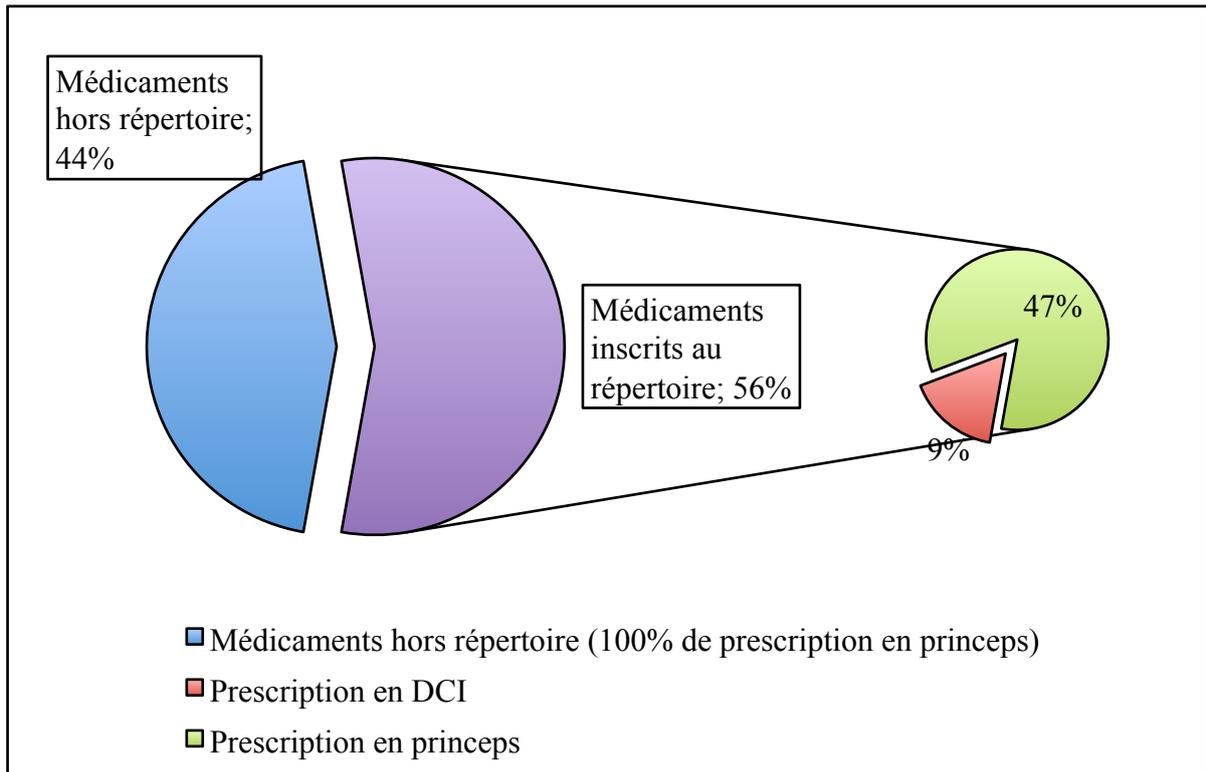


Figure 23 : Répartition des médicaments suivant leur inscription au répertoire des génériques

### 2.2.7.2 Les médicaments « non substituables » et le répertoire des groupes génériques

A présent si l'on se tourne vers les médicaments « non substituables » on remarque que la proportion de médicaments inscrits au répertoire est beaucoup plus élevée : 86% (contre 56% auparavant). Ce résultat tombe sous le sens puisque le prescripteur appose « non substituable » lorsqu'il ne veut pas que le patient prenne le générique ou lorsque le patient a déjà pris le générique par le passé et n'en veut plus.

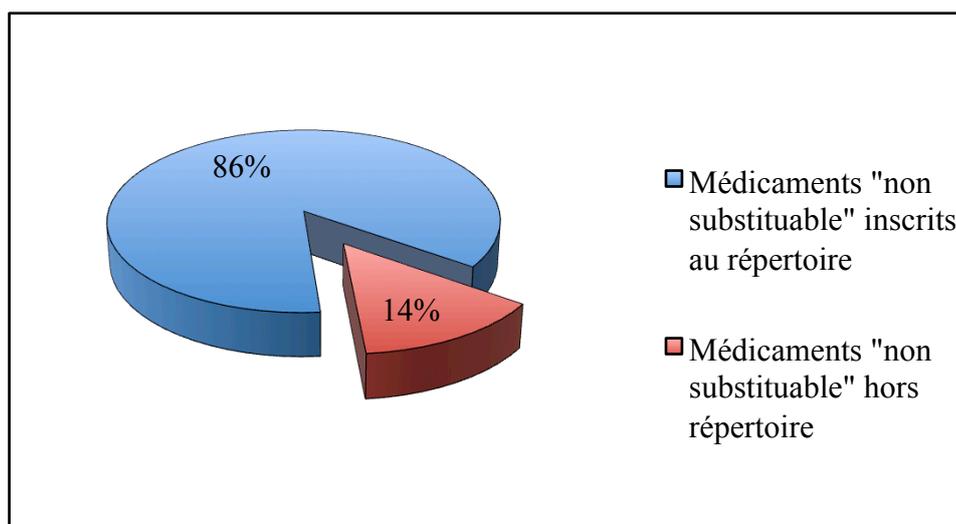


Figure 24 : Répartition des médicaments "non substituable" en fonction de leur inscription au répertoire des médicaments génériques

14% des mentions « non substituable » concernent des médicaments qui n'ont pas de générique !

La plupart des médicaments « non substituable » sont prescrits en princeps. Seuls 5 sont « non substituable » en DCI. Ils sont issus de classes thérapeutiques diverses.

<b>DCI</b>	<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Nom du laboratoire (s'il est connu)</b>
Cétirizine	Antihistaminique	
Pravastatine	Statine	
Diosmine	Veinotonique	
Prednisolone	Corticoïde	Zentiva
Esomeprazole	IPP	Actavis

Tableau VI : Liste des médicaments "non substituable" prescrits en DCI

### 2.2.8 L'effet nocebo

73% des prescripteurs n'ont pas répondu à la question.

Pour les médecins ayant répondu, 21 médicaments relèvent d'un effet nocebo (18% des médicaments « non substituables ») et 10 n'en relèvent pas (9%). Ainsi, parmi ces médicaments plus de deux tiers relèvent de l'effet nocebo.

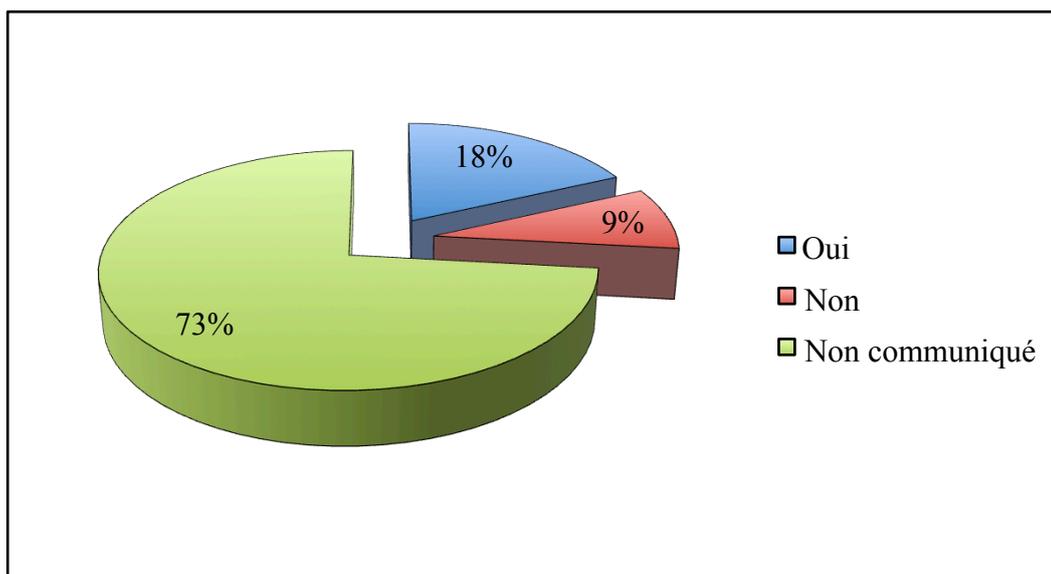


Figure 25 : Répartition de l'effet nocebo d'après les médecins

En approfondissant on remarque que le système nerveux est le plus représenté, suivi du système cardiovasculaire et des voies digestives et métabolisme. Rappelons que se sont également les trois principales classes de médicaments « non substituables » (voir figure 15).

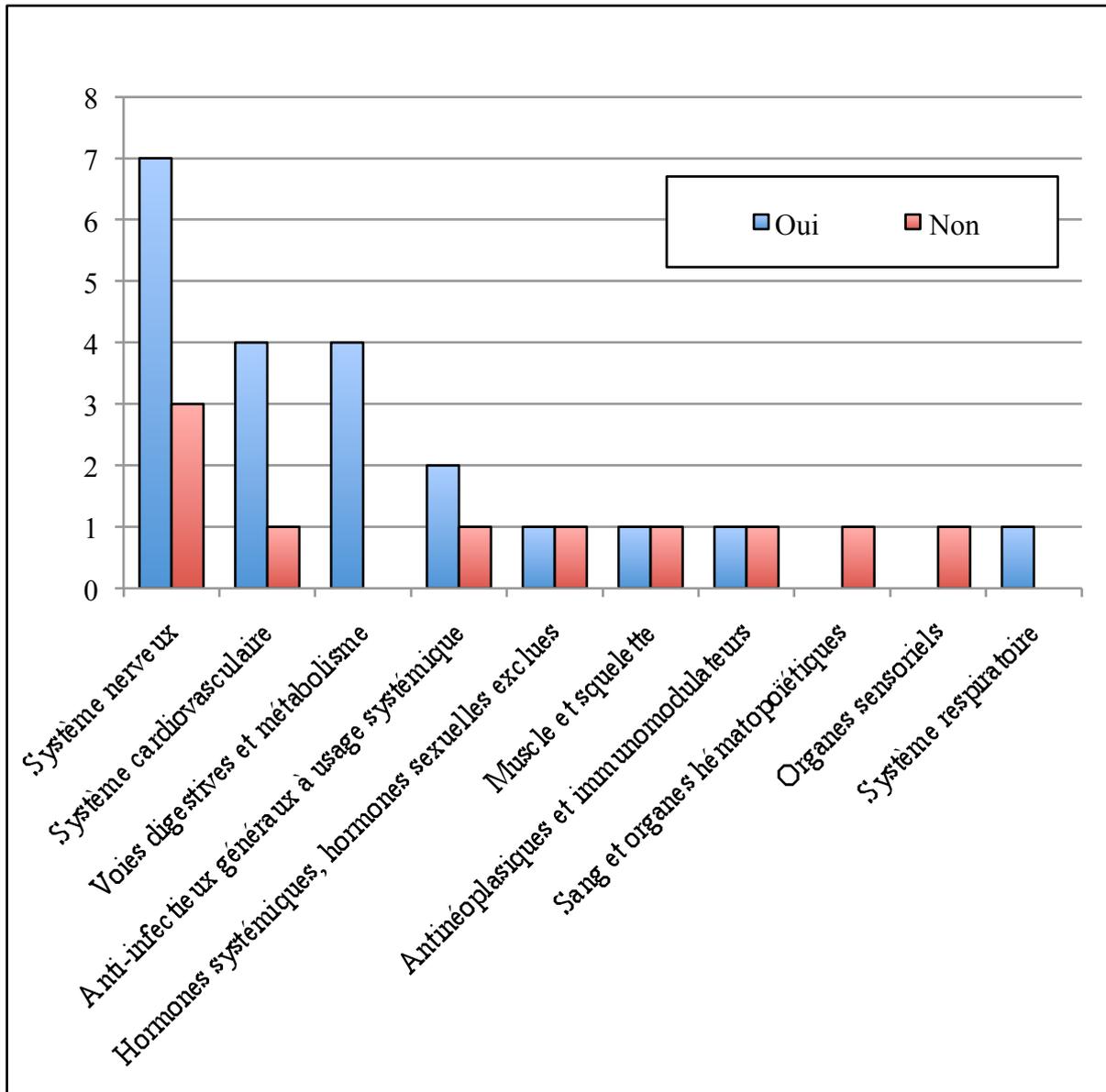


Figure 26 : Présence d'un effet nocebo en fonction de la classe médicamenteuse

D'après les médecins ayant répondu à la question, 83% des patients ayant un psycholeptique ou un psychoanaleptique noté « non substituable » sont sujets à l'effet nocebo. Cela regroupe les neuroleptiques, les antidépresseurs et les benzodiazépines.

## 2.3 Discussion

Notre étude montre que la principale raison de la non substitution n'est pas le risque d'effets indésirables ou d'erreur médicamenteuse, mais bien la demande expresse non motivée du patient. D'après une étude réalisée auprès de médecins en 2013, la demande du patient arrivait déjà en première position des raisons citées pour expliquer la présence de la mention « non substituable » (22).

Il peut y avoir plusieurs explications à ce phénomène :

- Dans 77% des cas, il s'agit de patients traités pour une ou plusieurs maladies chroniques, donc habitués à leurs médicaments. En effet, il est beaucoup moins courant de voir une ordonnance « non substituable » pour un nouveau traitement, ou un traitement de courte durée.
- Cette défiance peut trouver ses racines dans les rumeurs véhiculées sur internet ou par certains médias qui se font le relais de propos alarmistes, voir de campagnes de dénigrement qui peuvent ébranler la confiance des patients (et des professionnels de santé) dans les médicaments génériques. Ces articles qui circulent sont généralement caractérisés par l'absence de référence à des articles scientifiques et l'amalgame de faits ou d'anecdotes qui ne permettent pas de tirer de conclusion rationnelle. (23). Des titres d'articles racoleurs attisent la peur et la méfiance des lecteurs envers les génériques. Par exemple : « Médicaments génériques, le cri d'alarme des médecins » extrait de l'Express du 06/04/2013 (24), « Médicaments génériques, plus dangereux que les originaux ? » extrait de Midi Libre du 04/03/2014 (25), « Saint-Apollinaire : il explique son combat contre les médicaments génériques » extrait de Le Bien Public du 17/11/2014 (26). Les Français font confiance aux médias en matière d'information sur les médicaments dans 25 à 37% des cas (d'internet à la presse écrite) (27).

- Une forme de résistance à la Sécurité Sociale, qui incite les patients à prendre les médicaments génériques en les assujettissant au Tiers-Payant. La substitution est souvent vécue comme une obligation, une contrainte et non comme un choix par le patient qui ne veut (ou ne peut) faire l'avance des frais pour avoir le princeps.
- Surestiment-ils la gravité de leur maladie et veulent-ils bénéficier d'un médicament jugé plus performant ? Certains patients pensent - à tort - que l'utilisation de médicaments moins chers se fait au détriment de leur santé. En effet, un coût moindre est souvent associé à une baisse de la qualité. L'économie ainsi réalisée n'a que peu d'impact sur la motivation du patient à accepter le générique puisqu'il bénéficie généralement du Tiers-Payant, et ne fait donc pas l'avance des frais. Le patient ne se rend pas compte du coût du médicament et est déresponsabilisé en ne participant plus aux frais engagés pour sa santé.
- Certains patients sont très attachés à l'ordonnance du médecin, et souhaitent qu'on leur délivre « la même chose » que ce qui est noté sur l'ordonnance, sans qu'il soit question de princeps ou de générique. La substitution leur donne l'impression que le pharmacien change la prescription médicale.
- Attendent-ils des prestations à la hauteur de leurs cotisations ?
- Sont-ils dans une relation commercialisée avec leur médecin prescripteur ? (Je te paie donc tu me donnes ce que je veux)

On constate que pour 77% des ordonnances présentées avec la mention « non substituable », il n'y a pas de réelle possibilité de substituer car le médicament ne fait pas partie du répertoire des groupes génériques. Il s'agit donc dans la grande majorité d'une manœuvre anticipatoire, non motivée par une mauvaise expérience passée avec le générique concerné. Cela prouve, s'il en était besoin, que les médecins ne se réfèrent pas au répertoire des génériques soit par méconnaissance, soit par manque de temps, soit par abdication face à la volonté du patient.

Les effets indésirables rapportés sont composés de signes fonctionnels d'intensité modérée (douleur abdominale, diarrhée, céphalée, acouphène), de perte d'efficacité (ressenti mal objectivé car les patients se plaignent de perte d'efficacité dans 12% des cas, contre 3% pour les médecins), et de probable mauvaise attribution des symptômes (gastralgie sous IPP, « je deviens folle », poussée d'herpès, « je ne peux plus lever les bras ») qui orientent vers un effet nocebo. De plus, 83% des patients prenant un traitement psychoactif sédatif ou antidépresseur sont sujets à l'effet nocebo, et il est largement reconnu que les troubles anxiodépressifs prédisposent à cet effet. D'après les entretiens téléphoniques avec les médecins, beaucoup mettent volontiers « non substituable » devant les médicaments de psychiatrie, pour éviter le côté anxiogène du changement de traitement. Cependant, la véritable verbalisation de l'effet nocebo par le prescripteur reste peu fréquente (18%), témoignant d'une probable méconnaissance du sujet.

Les troubles digestifs sont retrouvés principalement avec les IPP dont les génériques sont responsables de gastralgies. C'est la classe la plus représentée avec 13% des médicaments « non substituable ». Cet effet indésirable est difficilement quantifiable et dépend beaucoup de la perception du patient.

L'hypertension, quant à elle, est citée en cas d'échec de traitement lors de la substitution d'un antihypertenseur. Il faut faire attention ici à ne pas incriminer trop vite le médicament générique en lui même. En effet, la tension peut augmenter lors d'un stress et le simple fait de savoir que le médicament a changé et que l'on ne prend plus la même chose qu'avant peut générer ce stress.

En ce qui concerne le risque d'erreur médicamenteuse, il est considéré par les médecins comme étant aussi important que le risque d'effet indésirable, mais il est sous-estimé par les patients. Dans notre étude, les patients identifiés comme étant à risque d'erreurs d'administration sont des personnes âgées, parlant mal français, ayant beaucoup de médicaments (8,8 médicaments par ordonnance en moyenne), et souffrant de troubles cognitifs ou visuels. Une étude états-unienne rapporte que 25% des erreurs médicamenteuses sont attribuées à une confusion de noms, et 33% à une confusion d'emballage (28). Ainsi, si le patient ne reconnaît pas la boîte ou le comprimé, il risque de prendre deux fois le traitement en prenant le princeps et le générique, ou de ne pas le prendre du tout. Qui plus est, le risque de confusion augmente encore lorsqu'on passe d'une marque de générique à une autre. Il appartient donc au pharmacien de bien faire passer les messages visant à minimiser le risque d'erreur. A noter néanmoins qu'aucune erreur d'administration avérée n'a été rapportée. Cela tient peut être à la taille relativement modeste de l'échantillon observé ou au fait que les patients ne se voyaient pas prescrire d'associations de médicaments. C'est pour éviter au maximum tout risque de confusion entre médicaments que la convention nationale des pharmaciens, signée entre l'UNCAM et les syndicats de pharmaciens, prévoit d'assurer depuis 2012 la stabilité de délivrance des génériques pour les plus de 75 ans pour certains médicaments sensibles. (29)

Les jeunes enfants constituent une population vulnérable. Ils sont plus particulièrement concernés par des problèmes de galénique qui peuvent diminuer l'acceptabilité du médicament : des formules pédiatriques dont le goût (ex : antibiotique en suspension buvable) ou la consistance (ex : prednisolone orodispersible) peuvent varier entre princeps et générique ou entre génériques entre eux. Un enfant malade qui refuse de prendre ses médicaments est une source d'angoisse supplémentaire pour les parents démunis.

La concordance des motifs de non substitution rapportés par les médecins et les patients est bonne ou excellente dans 73% des cas et très mauvaise seulement dans 23% des cas. Ce résultat encourageant montre que la communication entre médecin et patient semble plutôt bonne : dans l'ensemble les prescripteurs connaissent bien leurs patients et leur ressenti, et ces derniers s'intéressent à leurs traitements et sont acteurs de leur santé.

La position des prescripteurs face à cette problématique est quant à elle hétérogène.

Plusieurs d'entre eux m'ont fait part de leur agacement devant l'obstination des patients à vouloir le princeps : ils sont souvent peu sensibles aux arguments avancés pour accepter le médicament générique. Le problème est que même si le médecin reste le professionnel de santé en qui les patients ont le plus confiance (95% des Français ont confiance dans leur médecin traitant en 2015 (27)), il manque de temps pour discuter et expliquer ce qu'est réellement le générique pendant la consultation. Il possède une solution simple pour satisfaire le patient : mettre « non substituable ». C'est donc souvent le pharmacien qui explique, rassure et fait en sorte que les patients aient confiance dans les génériques.

Les médecins spécialistes apposent plus facilement la mention « non substituable » que les généralistes. Cela peut venir du fait qu'ils semblent très attachés à leur pratique, à leur spécialité, comme le montre le témoignage du Dr P, gastro-entérologue. Ce dernier refuse par principe les médicaments génériques car il engage sa responsabilité et sa réputation à travers ses ordonnances, et il ne veut prescrire que des médicaments qu'il connaît et dont il est certain de l'efficacité. Beaucoup de prescripteurs m'ont rapporté lors des entretiens téléphoniques qu'ils avaient la sensation de ne pas être libres dans leur pratique médicale, d'être en permanence sous le contrôle de la Sécurité Sociale, comme si les économies demandées devaient obligatoirement être réalisées au détriment de leur liberté de prescription.

Beaucoup de médecins m'ont également rapporté mettre systématiquement « non substituable » pour certains médicaments sujets à polémique, notamment les médicaments à marge thérapeutique étroite comme le Lévothyrox et les antiépileptiques qui font l'objet de recommandations de prudence lors de la substitution par les agences de santé (30,31). Ceci dit, cela ne s'est pas tellement retrouvé dans mes résultats, puisque je n'ai eu qu'un antiépileptique (Tegretol) et trois Lévothyrox notés « non substituable ». Le Plavix (clopidogrel) est cité cinq fois dans cette étude, et certains prescripteurs m'ont confié mettre « non substituable » systématiquement pour ce médicament. Cela montre bien que la campagne de dénigrement orchestrée par Sanofi contre les génériques du Plavix en 2008 (*Annexe 5*) a laissé des traces et que le doute subsiste sur l'efficacité du générique dans l'esprit de certains praticiens.

Au cours des entretiens, plusieurs médecins m'ont affirmé être sceptiques sur la fiabilité des médicaments génériques. Cela correspond à un sondage réalisé en 2013 qui révèle que seuls 67% des prescripteurs ont confiance dans les médicaments génériques contre 82% dans les médicaments princeps, et qu'uniquement 50% des médecins estiment qu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre un médicament et son générique (32). Cette méfiance envers les génériques est toujours bien présente et des ouvrages comme « Médicaments génériques, la grande arnaque » du Docteur Boukris paru en 2013 (33) ou le rapport de l'Académie de médecine de CJ Menkès de 2012 intitulé « Place des génériques dans la prescription » (34) y participent en semant le doute sur l'efficacité et la qualité des médicaments génériques.

D'un point de vue pharmacologique, hormis les études de bioéquivalence garantissant l'équivalence thérapeutique entre le générique et son princeps (10), l'AFSSAPS a contrôlé, entre 1999 et 2006, 1658 spécialités dont 349 princeps et 1309 génériques. Le taux de non conformité était de 6% pour les princeps et 9,6% pour les génériques. Cette différence a été jugée non significative (23).

D'un point de vue clinique, la CNAM a publié en 2012 les résultats d'une étude épidémiologique de deux ans portant sur 96 406 patients suivant un traitement par Simvastatine 20mg. Il ressort de cette étude qu'il n'existe aucune différence significative d'efficacité et de sécurité entre le princeps et les génériques (35).

Nous voyons donc que la défiance se situe à la fois du côté des prescripteurs et des patients.

Intéressons nous maintenant à la différence de perception des effets indésirables entre patients et médecins.

Lorsque le patient réclame au prescripteur la mention « non substituable » parce qu'il a eu un effet indésirable avec le générique, il considère toujours qu'il s'agit d'un effet indésirable avéré. Mais puisque ce dernier ne peut toujours être objectivé par des chiffres (variation de la glycémie ou de la tension par exemple), le médecin peut l'analyser de différentes manières :

- Soit il le prend en compte et donne du crédit aux dires du patient. Auquel cas, il considère également qu'il s'agit d'un effet indésirable avéré
- Soit il reste sceptique et penche plus pour un effet indésirable potentiel (ou plutôt qu'il s'agit potentiellement d'un effet indésirable)
- Soit il considère que la plainte du patient est infondée. Auquel cas il précisera qu'il a mis « non substituable » uniquement à la demande expresse du patient.

Dans les deux premiers cas, le médecin peut également rajouter qu'il a mis « non substituable » à la demande du patient. Cela pourrait expliquer entre autre pourquoi les effets indésirables avérés sont plus représentés par les patients et les effets indésirables potentiels par les médecins.

Une des forces de cette étude est la diversité des prescripteurs : 10 spécialités médicales représentées, de ville comme d'hôpital. Cela m'a permis d'obtenir les opinions de médecins d'horizons et de formations différentes, ce qui est enrichissant, notamment lors des entretiens téléphoniques. A noter que près des trois-quarts des ordonnances réunies ont été rédigées par des médecins généralistes. Depuis la mise en place du parcours de soin coordonné, les patients passent par leur médecin traitant en priorité, ce qui explique ce nombre. (36)

La psychiatrie est la deuxième spécialité représentée après la médecine générale. Ceci peut s'expliquer de deux manières : la présence d'un médecin psychiatre dont le cabinet est situé à proximité de la pharmacie, et le type de patient consultant un psychiatre : souvent des personnes fragiles ou susceptibles de développer un effet placebo ou nocebo.

Aucune ordonnance de sortie d'hospitalisation, ni des urgences n'a été collectée au cours de cette étude. Les spécialistes hospitaliers initient souvent des traitements longs et onéreux. Ces prescriptions hospitalières influencent directement les comportements de consommation et de prescriptions en ville et rendent plus difficile la substitution. Les praticiens hospitaliers sont moins confrontés aux réticences des patients face aux génériques que les médecins libéraux en consultation lors de renouvellement. Aux urgences, les prescripteurs n'ont pas le temps de rajouter « non substituable » sur les ordonnances.

Cette étude est également intéressante puisque réalisée par un pharmacien idéalement placé au centre de la chaîne médecin – patient. Il a ainsi un regard central sur les ordonnances « non substituable ». C'est ce que confirme une autre étude réalisée sur le sujet et conduite par un médecin qui a constaté que les pharmaciens interrogés avaient une vision plus proche de la réalité que les médecins sur la mention « non substituable ». (22)

Cependant, ce travail comporte quelques biais et limites :

- Biais de recrutement : j'ai personnellement distribué et fait remplir les questionnaires au comptoir. Je n'ai ainsi pas donné le questionnaire à certains patients pressés, parlant mal français, ou ne semblant pas prédisposés à répondre au questionnaire. J'ai pu être inconsciemment influencée par la longueur des ordonnances puisqu'elles sont globalement courtes (la médiane est de 3 lignes), ce qui demande moins de concentration et prend moins de temps à préparer qu'une ordonnance plus longue. J'ai ainsi pu consacrer plus de temps à expliquer le questionnaire.
- Biais de représentativité : les patients recrutés ne sont pas représentatifs de la population générale, puisque le recrutement s'est effectué dans une seule officine, de quartier. De même, les ordonnances étaient souvent rédigées par des médecins dont le cabinet se situe à proximité de la pharmacie (surtout des médecins généralistes). Cela a pu légèrement biaiser les résultats de par les habitudes de prescriptions propres à chaque praticien. Par ailleurs, je n'ai analysé que des ordonnances « non substituable ». Hors certains patients

refusent le générique au comptoir et préfèrent faire l'avance des frais pour avoir le princeps. De même de moins en moins de prescripteurs notent « non substituable », que ce soit par oubli, ou volontairement (perte de temps, renforcement des contrôles de la Sécurité Sociale pour éviter les abus). Une partie des patients et des médecins ne voulant pas du médicament générique n'est pas étudiée ici.

- Biais de mémorisation : lorsque certains patients ne comprenaient pas une question, je la paraphrasais. J'ai donc pu influencer dans une certaine mesure sur leurs réponses. De même, j'ai contacté les prescripteurs par téléphone et leur ai dicté oralement le questionnaire, ce qui est moins aisé qu'une lecture directe qui permet un temps de réflexion.

\*\*\*\*\*

Le pharmacien reste l'acteur de santé principal du médicament. C'est lui qui côtoie le plus fréquemment le patient, au moins mensuellement lors du renouvellement de l'ordonnance d'un traitement chronique. Il procède à la substitution et présente le générique au patient, auquel il doit apporter les informations et les réponses nécessaires à la bonne compréhension du traitement, tout cela dans le but de limiter l'inobservance et les risques de confusion. Ainsi, le discours au comptoir, le choix des mots et la gestuelle sont primordiaux pour que le patient adhère aux soins.

Dans la grande majorité des cas, les effets indésirables sont identiques à ceux du princeps. Il faut cependant rester prudent si l'on observe une augmentation globale de l'incidence des effets indésirables, voire l'apparition de nouveaux effets indésirables ou l'augmentation spécifique d'un effet indésirable donné. Dans ce cas ils peuvent être en rapport avec un EEN absent du princeps (réactions allergiques ou troubles digestifs principalement), refléter un effet nocebo, ou être en lien avec la substitution qui entraîne une erreur de prise (confusion avec une autre boîte, changement de nom, changement de la forme du médicament...).

(37)

Nous pouvons apporter plusieurs actions correctives :

- Des explications éclairées sur le médicament générique par le médecin sont nécessaires. Même si le prescripteur n'a malheureusement pas toujours le temps d'approfondir les plaintes du patient relatives au générique, il reste le professionnel de santé en qui les patients ont le plus confiance. Si le patient n'est pas convaincu que le générique offre la même efficacité et les mêmes garanties que le princeps auquel il est accoutumé, la substitution proposée par le pharmacien risque d'être contestée ou acceptée de mauvaise grâce, ce qui pourra diminuer l'observance. La communication entre médecin et patient est donc à améliorer, déjà pour communiquer mieux sur le médicament générique (beaucoup de patients le refusent sans l'avoir essayé), mais aussi pour identifier clairement le problème au cas par cas, voir faire une déclaration d'effet indésirable en pharmacovigilance si nécessaire.
- Les techniques de communications sur le médicament passent par une règle simple : garder un état d'esprit positif ! Il faut mettre l'accent sur ce qui va bien plutôt qu'en pointant ce qui ne va pas. Par exemple dire : « la grande majorité des patients supportent très bien le traitement » plutôt que « 5% des patients ont tel effet indésirable ». Il faudrait également engager davantage le patient dans un processus de connaissance et le rendre pleinement acteur de sa santé, en expliquant ce qu'est le générique, en le dédramatisant, en insistant sur les aspects positifs (même principe actif, même contrôle, même qualité...).
- Pour aider les professionnels de santé, il pourrait être judicieux d'apporter une documentation sous forme de petits dépliants dont médecins ou pharmaciens pourraient se servir pour présenter le médicament générique de manière simple et rapide, sans tomber dans des simplifications extrêmes comme « le générique est la même chose que la marque ». Ce support permettrait de appuyer et de faciliter l'explication du professionnel de santé, tout en proposant une liste de sites internet ou de revues fiables pour trouver des informations sur le générique.

- Il est également important de développer une information de qualité à l'usage des médecins sur les médicaments génériques, notamment sur les contrôles et la sécurité dont ils bénéficient, puisque les prescripteurs ne semblent pas pleinement convaincus de leur efficacité. N'oublions pas que l'effet nocebo est influencé par l'opinion du professionnel de santé sur le médicament générique. Ainsi, un médecin mieux informé et plus confiant pourrait plus facilement (re)donner confiance au patient.
- Si le patient insiste pour garder le médicament de marque, une des solutions consiste à proposer l'auto-générique s'il existe. La galénique sera identique, ce qui représente une alternative à la non substitution, notamment pour les formes orodispersibles dont le goût peut varier (Solupred / prednisolone Zentiva).
- Le renforcement de la surveillance des personnes fragiles (personnes âgées, parlant/comprenant mal le français, enfants...) notamment par le pharmacien est indispensable, en notant systématiquement les noms des princeps sur les boîtes. Le discours au comptoir, le choix des mots et la gestuelle sont primordiaux pour que le patient adhère aux soins. Il est bien sur primordial d'éviter au maximum de changer de marque de générique entre chaque délivrance.
- Pour les patients ayant un terrain allergique, il convient de vérifier la présence d'EEN dans le générique proposé lors de la substitution. Il vaut mieux privilégier des marques génériques n'ayant pas d'EEN, ou du moins ayant les mêmes que le princeps, et de surveiller la tolérance du patient.

**THESE SOUTENUE PAR : Adèle ROUSSET**

**TITRE :**

**LES FREINS A L'UTILISATION DES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES SONT ILS LIÉS AUX EFFETS INDÉSIRABLES OU AUX ERREURS MÉDICAMENTEUSES ? ETUDE PROSPECTIVE EN PHARMACIE D'OFFICINE**

## **CONCLUSION**

Le médicament générique reste un sujet d'actualité, dont l'image est souvent ternie par les stratégies des laboratoires princeps et par les affaires montées en épingle dans les médias comme le retrait de 700 génériques en été 2015. Cela affaiblit la confiance des patients et parfois même des médecins dans le médicament générique, pourtant nécessaire à la réalisation d'économies pour la Sécurité Sociale.

Notre étude est la première de ce type réalisée sur les médicaments génériques. Sa force est de nous permettre de comparer les avis d'un patient et de son médecin sur une même question : la présence de la mention « non substituable » sur l'ordonnance, grâce à un opérateur : le pharmacien d'officine. Elle ne fait pas ressortir de signal particulier, tant au niveau de la tolérance que de l'efficacité des médicaments génériques. Ainsi, dans 64% des cas, c'est le patient lui-même qui demande expressément au médecin de rajouter la mention, soit par manque de confiance soit parce qu'il trouve le générique moins efficace.

Les effets indésirables rapportés ont rarement pu être constatés et objectivés par le médecin mais peuvent faire suspecter un effet nocebo. L'entretien d'une relation de confiance médecin - patient a un prix : le surcoût du princeps.

Nous pouvons donc conclure que le médicament générique n'est pas un problème de santé publique, mais que l'éducation et l'information du patient sont les piliers principaux pour une meilleure connaissance et acceptation du médicament générique. Le pharmacien a un rôle central à jouer, de part sa connaissance du médicament et de sa relation privilégiée avec le patient lors de la délivrance. De même, les médecins et pharmaciens sont invités à déclarer les effets indésirables observés afin que la surveillance du marché du médicament reste optimale et puisse, le cas échéant, mettre en évidence des dysfonctionnements afin de permettre d'effectuer une action corrective rapide.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**  
Grenoble, le : 21 MARS 2016

**LE DOYEN**

  
Pour la Présidente  
et par délégation  
Le Doyen de Pharmaciens  
Pr. Michel SEVE

**Pr. Michel SEVE**

**LE PRESIDENT DE LA THESE**



**Pr. Christophe RIBUOT**

## BIBLIOGRAPHIE

1. GEMME. Chiffres clés - Participer à l'évolution du modèle de santé français [Internet]. [cité 28 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.medicamentsgeneriques.info/le-medicament-generique/chiffres-cles/>
2. IPSOS L. Observatoire sociétal du médicament 2015 - 5eme vague d'étude sur le rapport des Français au médicament [Internet]. 2015 [cité 28 févr 2016] 19p. Disponible sur: <http://www.leem.org/sites/default/files/Observatoiresoci%C3%A9talduM%C3%A9dicament2015.pdf>
3. Code de la santé publique - Article L5111-1. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689867>
4. Code de la propriété intellectuelle - Article L611-2. Code de la propriété intellectuelle. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006279394&cidTexte=LEGITEXT000006069414>
5. Lechertier L, Camus D, Piccinini L. Mutualité française- Rapport 2012 Médicaments génériques.pdf. déc 2012; 167p. Disponible sur: [http://www.medicamentsgeneriques.info/wpcontent/uploads/2009/12/2012\\_12\\_M%C3%A9dicaments-g%C3%A9n%C3%A9riques.pdf](http://www.medicamentsgeneriques.info/wpcontent/uploads/2009/12/2012_12_M%C3%A9dicaments-g%C3%A9n%C3%A9riques.pdf)
6. Sawaya A. ANSM Rapport. Les Médicaments Génériques: Des Médicaments à Part Entière. déc 2012; 68p. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/980b4a8a5556688a4cf770416dc70434.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/980b4a8a5556688a4cf770416dc70434.pdf)
7. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000031930491&dateTexte=&categorieLien=id>
8. ANSM. Répertoire des médicaments génériques [Internet]. [cité 4 janv 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/9d46232ac1fe058178e944f1c98de9e4.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9d46232ac1fe058178e944f1c98de9e4.pdf)
9. Quillon B. La controverse des médicaments génériques à marge thérapeutique étroite et la perception du médicament générique des patients d'officine en Isère [Internet]. [Grenoble]: Faculté de Pharmacie; 2013 [cité 2 févr 2015]. Disponible sur: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00830705/>
10. Imbaud D, Picard S, Morin A, Toujas F. IGAS 2012-Evaluation de la politique française des médicaments génériques.pdf. IGAS; sept 2012; 151p. Rapport No.: RM2012-115P.
11. Villier C. Les génériques et leurs effets indésirables; Cours pour les étudiants de l'UFR de pharmacie de Grenoble; 2011.
12. Ordonnance no 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins | Legifrance [Internet]. [cité 11 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000192992&dateTexte=19960425>

13. Décision du 23 juin 1998 portant inscription au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article R. 5143-8 du code de la santé publique | Legifrance [Internet]. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000572259>
14. Décret no 99-486 du 11 juin 1999 relatif aux spécialités génériques et au droit de substitution du pharmacien et modifiant le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 99-486 11 juin 1999.
15. ameli.fr - Dispositif « tiers payant contre génériques » [Internet]. [cité 12 déc 2015]. Disponible sur: [http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-caisse-isere/vous-informer/dispositif-tiers-payant-contre-generiques\\_isere.php](http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-caisse-isere/vous-informer/dispositif-tiers-payant-contre-generiques_isere.php)
16. ameli.fr - Avenant n°8 à l'accord national sur les génériques [Internet]. [cité 17 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/accord-national-sur-les-generiques/avenant-n-8-a-l-accord-national-sur-les-generiques.php>
17. Décret n° 2014-1359 du 14 novembre 2014 relatif à l'obligation de certification des logiciels d'aide à la prescription médicale et des logiciels d'aide à la dispensation prévue à l'article L. 161-38 du code de la sécurité sociale. 2014-1359 14 nov 2014.
18. La prescription en DCI (Dénomination commune internationale) – UFC Que choisir 68. janv 2016 [cité 19 janv 2016];(543). Disponible sur: <http://www.ufcquechoisir68.com/?p=143>
19. CEPS- question reponse et donnees statistiques [Internet]. [cité 22 janv 2016]. Disponible sur: [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/question\\_reponse\\_et\\_donnees\\_statistiques\\_v2\\_01102015.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/question_reponse_et_donnees_statistiques_v2_01102015.pdf)
20. Les comptes de la Sécurité sociale - Résultats 2012 - Prévisions 2013 et 2014 [Internet]. Commission des comptes de la Sécurité sociale; 2013 sept [cité 29 févr 2016] 4p. Disponible sur: [http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/fiche\\_eclairage\\_marche\\_gen\\_erieque.pdf](http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/fiche_eclairage_marche_gen_erieque.pdf)
21. DAHAN M. Plan National d'Action de Promotion des Médicaments Génériques- Mars 2015.pdf [Internet]. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes; 2015 mars [cité 1 mai 2015] 32p. Disponible sur: [http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_national\\_medicaments\\_generiques\\_24mars2015.pdf](http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_medicaments_generiques_24mars2015.pdf)
22. Magnaval V. 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 [Internet] [Médecine]. [Toulouse]: Paul Sabatier Toulouse III; 2013 [cité 28 févr 2016]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/103/1/2013TOU31027.pdf>
23. Ricard P-L. La politique du médicament générique en France: un environnement en pleine évolution [Internet] [Pharmacie]. [Toulouse]: Paul Sabatier Toulouse III; 2014 [cité 17 mars 2015]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/364/1/2014TOU32001.pdf>

24. Médicaments génériques: le cri d'alarme des médecins [Internet]. 2013 [cité 23 janv 2016]. Disponible sur: [http://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/medicaments-generiques-le-cri-d-alarme-des-medecins\\_1236973.html](http://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/medicaments-generiques-le-cri-d-alarme-des-medecins_1236973.html)
25. Médicaments génériques : plus dangereux que les originaux ? [Internet]. MidiLibre.fr. [cité 23 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.midilibre.fr/2014/03/03/medicaments-generiques-un-risque-sanitaire-des-excipients-entraiment-des-allergies,829986.php>
26. Saint-Apollinaire : il explique son combat contre les génériques [Internet]. [cité 23 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.bienpublic.com/edition-dijonagallo/2014/11/17/medicaments-generique-le-probleme-est-scientifique>
27. IPSOS L. Observatoire sociétal du médicament 2015 - 5eme vague d'étude sur le rapport des Français au médicament [Internet]. 2015 [cité 28 févr 2016] 19p. Disponible sur: <http://www.leem.org/sites/default/files/Observatoire-soci%C3%A9tal-du-M%C3%A9dicament2015.pdf>
28. Berman A. Reducing medication errors through naming, labeling, and packaging. J Med Syst. févr 2004;28(1):9-29.
29. ameli.fr - Convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine [Internet]. [cité 23 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/convention-nationale-titulaires-d-officine/convention-nationale.php>
30. ANSM. Recommandations sur la substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. [cité 1 mars 2016]. Disponible sur: <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>
31. AFSSAPS. Lettre aux professionnels de santé: Substitution des médicaments antiépileptique dans l'épilepsie [Internet]. 07/08 [cité 1 mars 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/13514/164320/version/1/file/ddl-antiepileptiques-072008-pharmacien.pdf>
32. IPSOS L. L'observatoire sociétal du médicament 2013 - 3eme vague d'étude menée par Ipsos pour le Leem sur le rapport des Français et des médecins au médicament [Internet]. mars 2013 [cité 28 févr 2016] 45p. Disponible sur: <http://www.leem.org/sites/default/files/Barometre-Medicament-Ipsos-2013.pdf>
33. Boukris S. Médicaments génériques - La grande arnaque. Editions du Moment. 2013. 224 p.
34. Menkès CJ. Place des génériques dans la prescription [Internet]. 2012 [cité 17 mars 2015] 7p. Disponible sur: [http://www.csmvo.fr/wp-content/uploads/2012/07/Acad%C3%A9mie-de-M%C3%A9decine\\_PLACE-DES-G%C3%A9n%C3%A9RIQUES-DANS-LA-PRESCRIPTION.pdf](http://www.csmvo.fr/wp-content/uploads/2012/07/Acad%C3%A9mie-de-M%C3%A9decine_PLACE-DES-G%C3%A9n%C3%A9RIQUES-DANS-LA-PRESCRIPTION.pdf)
35. Propositions de l'Assurance Maladie sur les charges et produits pour l'année 2013 [Internet]. CNAM; 2012 [cité 5 mars 2016] 131p. Disponible sur: [http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/cnamts\\_rapport\\_charges\\_produits\\_2013.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/cnamts_rapport_charges_produits_2013.pdf)

36. Dossiers législatifs - LOI n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie | Legifrance [Internet]. Disponible sur: [http://www.legifrance.gouv.fr/affichLoiPubliee.do;jsessionid=107316E91C5B888C5CF0A5267856A2D6.tpdila10v\\_3?idDocument=JORFDOLE000017759372&type=contenu&id=1&typeLoi=&legislature=](http://www.legifrance.gouv.fr/affichLoiPubliee.do;jsessionid=107316E91C5B888C5CF0A5267856A2D6.tpdila10v_3?idDocument=JORFDOLE000017759372&type=contenu&id=1&typeLoi=&legislature=)
37. Juillet Y, Astier A, Barré J, Belleville M-C, Bonnemain B, Chulia-Clément D, et al. Académie nationale de Pharmacie-Médicaments Génériques. Académie Nationale de Pharmacie; oct 2012; 91p.

# ANNEXE

## ANNEXE 1 : questionnaire

Date de présentation de l'ordonnance : ...../...../.....	
Nom du patient : .....	Nom du médecin + spécialité : .....
Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Inconnu	Age : .....
<b>Nombre de médicament(s) concerné(s) par la mention non substituable :</b>	
<input type="checkbox"/> 1	Nombre de médicaments dans l'ordonnance : .....
<input type="checkbox"/> 2	Nombre de médicaments non génériques dans l'ordonnance : .....
<input type="checkbox"/> Plus de 2	
<input type="checkbox"/> Toute l'ordonnance soit .....médicaments	
<b>Nom des médicament(s) concerné(s) par la mention non substituable :</b>	
.....	
.....	
<b>Volet patient</b>	
Savez-vous pourquoi votre médecin a inscrit la mention non substituable ? ( <i>Plusieurs raisons sont possibles</i> )	
<input type="checkbox"/> Sur votre demande expresse	
<input type="checkbox"/> Risque potentiel d'erreur d'administration	
<input type="checkbox"/> En raison de troubles cognitifs <input type="checkbox"/> En raison de troubles visuels <input type="checkbox"/> Autre : .....	
<input type="checkbox"/> Risque avéré d'erreur d'administration	
Nom du principe actif : ..... Nom du laboratoire s'il est connu : .....	
Symptômes : .....	
<input type="checkbox"/> Déclaré en pharmacovigilance <input type="checkbox"/> Non déclaré en pharmacovigilance	
<input type="checkbox"/> Effet indésirable potentiel avec le générique	
<input type="checkbox"/> Effet indésirable avéré avec le générique	
Nom du principe actif : ..... Nom du laboratoire s'il est connu : .....	
Symptômes : .....	
<input type="checkbox"/> Déclaré en pharmacovigilance <input type="checkbox"/> Non déclaré en pharmacovigilance	
<input type="checkbox"/> Présentation galénique non adaptée	
<input type="checkbox"/> Non équivalence de dose	
<input type="checkbox"/> Simple retranscription d'une prescription d'un confrère	
<input type="checkbox"/> Ne se rappelle plus	
<input type="checkbox"/> Autre : .....	
<b>Volet médecin</b>	
Raison(s) ayant motivé la mention non substituable ( <i>Plusieurs raisons sont possibles</i> )	
<input type="checkbox"/> Demande expresse du patient	
<input type="checkbox"/> Risque potentiel d'erreur d'administration de la part du patient	
<input type="checkbox"/> En raison de troubles cognitifs <input type="checkbox"/> En raison de troubles visuels <input type="checkbox"/> Autre : .....	
<input type="checkbox"/> Risque avéré d'erreur d'administration de la part du patient	
Nom du principe actif : ..... Nom du laboratoire s'il est connu : .....	
Symptômes : .....	
<input type="checkbox"/> Déclaré en pharmacovigilance <input type="checkbox"/> Non déclaré en pharmacovigilance	
<input type="checkbox"/> Effet indésirable potentiel avec le générique	
<input type="checkbox"/> Effet indésirable avéré avec le générique	
Nom du principe actif : ..... Nom du laboratoire s'il est connu : .....	
Symptômes : .....	
Suspectez-vous un effet nocebo * : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<input type="checkbox"/> Déclaré en pharmacovigilance <input type="checkbox"/> Non déclaré en pharmacovigilance	
<input type="checkbox"/> Présentation galénique non adaptée	
<input type="checkbox"/> Non équivalence de dose, préciser : .....	
<input type="checkbox"/> Retranscription d'une prescription d'un confrère	
<input type="checkbox"/> Ne se rappelle plus	
<input type="checkbox"/> Autre : .....	

## **ANNEXE 2 : Raisons de la mention « non substituable »**

### **1. Demande expresse du patient**

<b>Fréquence</b>	<b>Verbatim</b>
26,5%	Marche moins bien, moins efficace
12,2%	Je ne veux aucun générique
10,3%	Je n'ai pas confiance dans les génériques
8,2%	Effet indésirable avec générique
8,2%	Je ne veux pas changer de traitement
8,2%	Mauvaise expérience avec générique
4,1%	Je veux le « vrai » médicament
4,1%	Je ne supporte pas les génériques
4,1%	J'ai peur de me tromper avec les génériques
4,1%	Mauvais goût
2%	Allergique au générique
2%	Le générique ne me convient pas
2%	Ca n'allait pas
2%	Je deviens folle au générique
2%	On m'a dit que le générique était moins efficace

Tableau VII : Verbatim : les patients ayant expressément demandé "non substituable"

### **2. Effet indésirable potentiel**

<b>Médicament concerné</b>	<b>Effet indésirable potentiel</b>	
	<b>Patient</b>	<b>Médecin</b>
Praxilène Preterax Cardensiel Ixprim	Démangeaisons avec les nouveaux médicaments	Patient très allergique, préfère ne pas le mettre en contact avec de nouveaux excipients potentiellement allergisant
Aprovel Plavix	Très allergique	Patient hyperallergique : risque de réaction avec nouveaux excipients

Stilnox Prozac Solian	Génériques moins efficace, la tension augmente avec les génériques	Plainte du patient car le générique serait moins efficace
Levothyrox (x2)	Risque de déséquilibrer la thyroïde	Dérèglement de bilan thyroïdien sous générique, voir troubles cardiaques
Augmentin	Inefficacité de l'Amoxicilline	Inefficacité de l'Amoxicilline
Loxen	Hypertension avec le générique du Tareg. Ne veut pas essayer	La substitution d'un antihypertenseur a pu faire monter la tension car patiente très stressée (non objectivé par des chiffres)
Tareg		La substitution d'un antihypertenseur a pu faire monter la tension car patiente très stressée (non objectivé par des chiffres)
Lectil		Patiente fragile et sensible, le médecin ne veut pas la contrarier
Prozac		Risque de décompensation lors du passage du princeps au générique avec les antidépresseurs
Solian		Plainte du patient car le générique « n'allait pas »
Valaciclovir		Le générique marcherait moins bien
Omeprazole		Le générique marcherait moins bien
Aromasine		Troubles digestifs, crampes, problèmes cutanés qui baissent l'observance
Aerius	Allergie à tous les génériques	

Tableau VIII : Les raisons des effets indésirables potentiels d'après médecins et patients

### 3. Effet indésirable avéré

Principe actif et laboratoire s'il est connu	Effet indésirable constaté	
	Patient	Médecin
Carbamazépine Mylan	Epilepsie grand mal	Augmentation de la fréquence des crises
Latanoprost/ Timolol Mylan	Douleur et voit moins bien	douleur
Amlodipine Mylan	Moins efficace mais sans hypertension	Hausse tensionnelle sur le carnet d'auto-mesure du patient avec le générique
Zolmitriptan	Ne peut plus lever les bras, plus de force	Fatigue
Tamoxifène	Crampes dans les jambes	Crampes
Esomeprazole Mylan	Brulure d'estomac avec les gélules	Gastralgies, ne le supporte pas
Omeprazole Mylan	Nausées, Maux de ventre	
Lévodopa/ Carbidopa	Maux de tête, perte d'efficacité	
Losartan/ Hydrochlorothiazide	Tension qui remonte	
Pantoprazole	Remontées acides, moins bien, moins efficace	
Valsartan/ Hydrochlorothiazide	Hypertension (tension à 20)	
Lisinopril/ Hydrochlorothiazide EG	Maux de tête, hypertension	
Amisulpride Mylan	Ca ne va pas	
Lorazepam Mylan	Devient folle au générique	
Valaciclovir Mylan	Poussée d'herpès	
Oméprazole Mylan	Moins bien, mal au ventre	

Valsartan Mylan	Hypertension	
Oxomemazine Zentiva	Somnolence et inefficacité	
Prednisolone	Allergie à un excipient	
Metformine	Acouphènes, douleurs aux orteils	
Atorvastatine Mylan	Troubles digestifs	
Fentanyl		Douleur mal soulagée

Tableau IX : Les effets indésirables constatés par patients et médecins

#### 4. Présentation galénique non adaptée

Principe actif et laboratoire s'il est connu	Raison	
	Patient	Médecin
Fénofibrate	Mal au ventre avec les gélules	Problème avec la forme Lyoc® que la patiente ne supporte pas
Cefpodoxime susp.buvable Mylan	Mauvais goût (orange). Le refuse et le vomit si on le force	L'enfant refuse le générique (mauvais goût)
Prednisolone orodispersible tous sauf Zentiva	Mauvais gout, trop amer	Fond mal en bouche, consistance crayeuse par rapport au Solupred, amertume
Valaciclovir Mylan	Mauvais gout	
Betahistine	Mal au ventre avec les gélules	
Esomeprazole Mylan	Mal au ventre avec les gélules	
Esomeprazole	Présence de gélule qui lui donne	

	des maux de ventre	
Omeprazole		Avec le Mopral on est sûr de pouvoir ouvrir la gélule car elle contient des granulés gastro-résistants, alors qu'avec ses génériques ce n'est pas certain, il est possible que ce soit une gélule gastro-résistante uniquement (à ne pas ouvrir)

Tableau X : Les raisons des médecins et patients de la présentation galénique non adaptée

### 5. Risque potentiel d'erreur d'administration

Patient concerné	Raisons du risque potentiel d'erreur d'administration	
	Patient	Médecin
Femme de 74 ans	Trop de boîtes, je prend 23 médicaments différents !	Ordonnance longue, traitement complexe
Homme de 62 ans	Je reconnais la boîte, la couleur pour le médicament. Si on change après je me trompe de médicament	Le patient risque de tout mélanger. Il parle mal français
Femme de 84 ans		J'évite de changer les boîtes des personnes âgées (risque de prendre 2 fois le même médicament ou de ne pas le prendre du tout)
Femme de 100 ans		C'est une dame de 100 ans !

Tableau XI : Verbatim des raisons du risque potentiel d'erreur d'administration d'après les médecins et les patients

**ANNEXE 3 : les médicaments « non substituables » répartis par classe thérapeutique**

**1. Les médicaments « non substituables » du système cardiovasculaire**

<b>Sous-classe thérapeutique</b>	<b>Nombre de lignes concernées</b>	<b>DCI</b>	<b>Médicament « non substituables »</b>
Médicaments agissant sur le système Rénine - Angiotensine	2	Irbesartan	Aprovel
	1	Irbesartan/HTZ	Co-Aprovel
	2	Valsartan	Tareg
	1	Valsartan/HTZ	Co-tareg
	1	Telmisartan	Micardis
	1	Telmisartan/HTZ	Micardis plus
	1	Losartan/HTZ	Hyzaar
	1	Périndopril	Coversyl
	1	Périndopril/Indapamide	Preterax
	1	Captopril	Captea
	1	Lisinopril/HTZ	Zestoretic
Bétabloquants	1	Bisoprolol	Cardensiel
	1	Bisoprolol	Detensiel
	2	Bisoprolol/HTZ	Lodoz
	2	Nebivolol	Temerit
Inhibiteurs calciques	4	Amlodipine	Amlor
	1	Nicardipine	Loxen
Agents modifiant les lipides	1	Rosuvastatine	Crestor
	1	Pravastatine	Pravastatine
	1	Pravastatine	Elisor
	1	Atorvastatine	Tahor
	1	Fenofibrate	Lipanthyl
Médicaments en cardiologie	1	Nicorandil	Adancor
	1	Ivabradine	Procoralan
	1	Digoxine	Hemigoxine

	1	Flécaïne	Flécaïne
	1	Trinitrine	Discotrine
Diurétiques	1	Furosémide	Lasilix
Antihypertenseurs	1	Urapidil	Eupressyl
Vasculoprotecteurs	1	Diosmine	Diosmine
Vasodilatateurs périphériques	1	Naftidrofuryl	Praxilène

Tableau XII : Les médicaments "non substituable" du système cardiovasculaire

## 2. Les médicaments « non substituable » du système nerveux

Sous-classe thérapeutique	Nombre de lignes concernées	DCI	Médicament « non substituable »
Psycholeptiques	2	Zolpidem	Stilnox
	2	Bromazepam	Lexomil
	1	Clobazam	Urbanyl
	1	Lorazepam	Temesta
	2	Amisulpride	Solian
	1	Hydroxyzine	Atarax
Analgésiques	1	Paracétamol	Effergal
	2	Paracétamol	Doliprane
	1	Tramadol/Paracétamol	Ixprim
	1	Paracétamol/codéine	Effergal codéine
	1	Fentanyl	Durogésic
	1	Zolmitriptan	Zomig
	1	Zolmitriptan	Zomigoro

Psychoanaleptiques	3	Fluoxétine	Prozac
	1	Sertraline	Zoloft
	2	Milnacipran	Ixel
	1	Ginkgo Biloba	Tanakan
Antiépileptiques	1	Carbamazepine	Tégrétol
Antiparkinsoniens	1	Levodopa/Carbidopa	Sinemet
Autres médicaments du système nerveux	2	Bétahistine	Lectil

Tableau XIII : Les médicaments "non substituable" du système nerveux

### 3. Les médicaments « non substituable » des voies digestives et du métabolisme

Sous-classe thérapeutique	Nombre de lignes concernées	DCI	Médicament « non substituable »
Médicaments pour les troubles de l'acidité	5	Omeprazole	Mopral
	6	Esomeprazole	Inexium
	1	Esomeprazole	Esomeprazole Actavis
	2	Pantoprazole	Eupantol
	1	Rabéprazole	Pariet
Médicaments du diabète	3	Metformine	Glucophage

Tableau XIV : Les médicaments "non substituable" des voies digestives et du métabolisme

**4. Les médicaments « non substituables » appartenant aux hormones systémiques, hormones sexuelles exclues**

<b>Sous-classe thérapeutique</b>	<b>Nombre de lignes concernées</b>	<b>DCI</b>	<b>Médicament « non substituables »</b>
Corticoïdes à usage systémique	4	Prednisolone	Solupred
	1	Prednisolone	Prendisolone Zentiva
Médicaments de la thyroïde	3	Lévothyroxine sodique	Levothyrox

Tableau XV : Les médicaments "non substituables" appartenant aux hormones systémiques, hormones sexuelles exclues

**5. Les médicaments « non substituables » anti-infectieux généraux à usage systémique**

<b>Sous-classe thérapeutique</b>	<b>Nombre de lignes concernées</b>	<b>DCI</b>	<b>Médicament « non substituables »</b>
Antibactériens à usage systémique	1	Amoxicilline	Clamoxyl
	1	Amoxicilline / acide clavulanique	Augmentin Zinnat
	1	Céfuroxime	Orelox
	1	Cefpodoxime	Flagyl
	1	Métronidazole	
Antiviraux à usage systémique	1	Valaciclovir	Zelitrex

Tableau XVI : Les médicaments "non substituables" anti-infectieux généraux à usage systémique

## 6. Les médicaments « non substituables » du sang et organes hématopoïétiques

Sous-classe thérapeutique	Nombre de lignes concernées	DCI	Médicament « non substituables »
Antithrombotiques	5	Clopidogrel	Plavix

Tableau XVII : Les médicaments "non substituables" classés dans Sang et organes hématopoïétiques

## 7. Les médicaments « non substituables » du système respiratoire

Sous-classe thérapeutique	Nombre de lignes concernées	DCI	Médicament « non substituables »
Antihistaminiques à usage systémique	2	Desloratadine	Aerius
	1	Cétirizine	Cétirizine Mylan
	1	Oxomémazine	Toplexil
Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	1	Montelukast	Singulair

Tableau XVIII : Les médicaments "non substituables" du système respiratoire

## 8. Les médicaments « non substituables » du muscle et du squelette

<b>Sous-classe thérapeutique</b>	<b>Nombre de lignes concernées</b>	<b>DCI</b>	<b>Médicament « non substituable »</b>
Anti-inflammatoires et antirhumatismaux	2	Kétoprofène	Bi-Profenid
	1	Aceclofénac	Cartrex
Myorelaxants	1	Baclofène	Lioresal

Tableau XIX : Les médicaments "non substituables" du muscle et du squelette

## 9. Les médicaments « non substituables » antinéoplasiques et immunomodulateurs

<b>Sous-classe thérapeutique</b>	<b>Nombre de lignes concernées</b>	<b>DCI</b>	<b>Médicament « non substituable »</b>
Thérapeutique endocrine	2	Exemestane	Aromasine
	1	Tamoxifène	Nolvadex

Tableau XX : Les médicaments "non substituables" antinéoplasiques et immunomodulateurs

## 10. Les médicaments « non substituables » des organes sensoriels

<b>Sous-classe thérapeutique</b>	<b>Nombre de lignes concernées</b>	<b>DCI</b>	<b>Médicament « non substituable »</b>
Médicaments ophtalmologiques	1	Latanoprost + Timolol	Xalacom

Tableau XXI : Les médicaments "non substituables" des organes sensoriels

#### **ANNEXE 4 : Compte rendu des entretiens avec les médecins**

Certains médecins avec qui j'ai eu un entretien ont souhaité approfondir leur pensée :

- Dr P, gastro-entérologue : « Je refuse systématiquement les génériques pour tous mes patients. En tant que spécialiste j'engage ma réputation sur ce que je prescris, c'est pourquoi je ne prescris que des médicaments que je connais depuis longtemps et qui ont apporté la preuve de leur efficacité. La galénique est différente entre princeps et générique et il pourrait y avoir jusqu'à 15% de perte d'efficacité due aux transporteurs.

« Par exemple l'esoméprazole (Inexium) et la trimébutine (Débridat) sont moins efficaces que leur princeps.

« Par ailleurs la question du prix – et de l'économie ainsi réalisée grâce aux génériques – est caduque car il y a des génériques plus chers que le princeps. J'ai déjà trouvé le Rodogyl 1 euro moins cher que son générique (Spiramycine/Métronidazole).

« Certains laboratoires comme Mylan ou Biogaran sont plus fiables que d'autres mais je ne peux pas passer son temps à évaluer pour chaque molécule et chaque laboratoire si les essais ont été réalisés correctement et si le générique est suffisamment fiable pour être utilisé. Même si beaucoup de génériques sont probablement efficaces ce n'est pas mon travail de rechercher lesquels.

« Si un patient vient avec une ordonnance inscrite en DCI et que cela lui convient, je ne change rien je renouvelle la prescription du confrère.

« Enfin je n'aime pas être fliqué par la sécurité sociale et je considère que c'est mon droit fondamental de prescrire ce que j'estime être le mieux pour mes patients. »

- Dr F, oncologue : « Il n'y a pas d'équivalence stricte entre princeps et générique. De la même manière, qu'est ce qui garantit que deux marques de génériques produiront un effet identique ? Au moins avec le princeps on est sûr d'avoir toujours la même marque. Chez les personnes âgées le risque de confusion est élevé et si la personne a le générique et le princeps à la maison elle risque de prendre les deux en pensant prendre deux médicaments différents vu que les boîtes ne se ressemblent pas. Pour les anti-aromatases utilisés comme hormono-thérapie adjuvante, l'observance n'est généralement pas très bonne. Une femme sur trois n'est pas observante. Le problème de l'inobservance est plus élevé chez les jeunes femmes, qui ne comprennent pas

pourquoi elles devraient se « pourrir » la vie avec un traitement préventif. Et depuis l'introduction des génériques, j'ai remarqué une augmentation de la fréquence des effets indésirables mineurs rapportés par mes patientes: crampes, troubles digestifs divers, voir quelques cas de problèmes cutanés. Ces effets indésirables régressent généralement lors de la prise du princeps. Je suspecte un effet nocebo chez les femmes pensant qu'elles méritent ce qu'il y a de mieux, qu'elles devraient avoir une thérapie personnalisée. L'effet nocebo augmenterait encore les effets indésirables ce qui risquerait de réduire encore l'observance. Pour éviter tout ça je prescris systématiquement toutes les hormono-thérapies en princeps « non substituable » afin de maintenir une observance convenable. Je n'ai pas d'*a priori* sur les médicaments génériques, mais que les effets indésirables soient d'origine psychosomatique ou dus au comprimé en lui-même, je préfère renforcer l'observance de mes patientes. »

- Dr B, psychiatre : « J'ai souvent des plaintes des patients, notamment de baisse d'efficacité avec le générique mais se sont des plaintes subjectives, objectivement on ne sait pas exactement ce qu'il en est. Je trouve que la Sécu nous met trop de pression et que si les princeps posaient réellement problème, on avait qu'à les retirer du marché. Je n'ai rien contre les génériques mais si un patient me demande de mettre « non substituable » je lui mets sans problème. »

- Dr D, psychiatre : « Je trouve que la venlafaxine (Effexor) et la lamotrigine (Lamictal) n'ont pas la même efficacité que leur princeps. »

- Dr C, endocrinologue : « Par prudence, je mets systématiquement « non substituable » pour les personnes analphabètes et âgées, pour de ne pas changer l'aspect des boîtes. Je note aussi « non substituable » pour tous mes patients sous Levothyrox car j'ai eu beaucoup de soucis avec la Lévothyroxine par le passé. J'ai vu des bilans thyroïdiens se dérégler, et même l'apparition de problèmes cardiaques. On dit qu'on veut faire faire des économies à la Sécu mais tous ces contrôles biologiques pour équilibrer le patient coûtent plus cher au final. J'ai reçu un courrier de la Sécu recommandant de ne pas substituer le Levothyrox, au moins je suis tranquille. Je trouve aussi que la meformine est moins bien tolérée que le Glucophage, comme l'atorvastatine par rapport au Tahor. J'ai tendance à mettre « non substituable » plus facilement pour ces médicaments là. »

- Dr L, ORL : « Je ne mets « non substituable » que si mon patient insiste. A force de le réclamer dix fois je cède pour pouvoir terminer la consultation. J'essaye d'expliquer que princeps et génériques ont la même efficacité, mais souvent les patients semblent tout savoir mieux que tout le monde. »

- Dr D, cardiologue : « Je fais attention avec les personnes âgées pour ne pas trop changer leurs boîtes. J'évite aussi les génériques pour les anti-arythmiques et les associations. Je n'aime pas qu'on m'impose des choses surtout que le prix entre générique et princeps est parfois identique. Je trouve qu'il n'y a plus de contrôle sur la sécurité de fabrication des génériques. »

- Dr S, généraliste : « Je remarque parfois certaines différences entre princeps et générique avec les médicaments de psychiatrie (antidépresseur, anxiolytique) et certains médicaments de neurologie. Sinon je n'ai aucun problème avec les génériques et j'essaye d'argumenter avec les patients qui n'en veulent pas mais parfois il n'y a rien à faire. »

- Dr B, généraliste : « Certains patients refusent tous les génériques ou veulent une marque de générique en particulier alors je note « non substituable » pour leur faire plaisir. Je trouve que tout ce battage médiatique autour du générique est folklorique et n'a pas de fondement logique. J'ai déjà eu des patients qui présentaient tous les effets indésirables présents sur la notice. Il n'y a qu'avec le Levothyrox où je note « non substituable » systématiquement. »

- Dr R, généraliste : « Les patients qui ne veulent pas du générique ont souvent une vague impression, sans critère objectif pour parler d'une éventuelle différence d'efficacité avec le princeps. C'est souvent « je ne supporte pas le générique ». Je mets toujours « non substituable » pour le Levothyrox et le Tegretol. J'ai eu le cas d'une patiente qui a des troubles digestifs dès qu'elle prend une autre marque que la Metformine Mylan. »

- Dr B, généraliste : « Je mets le Levothyrox et le Plavix en « non substituable » systématiquement. »

- Dr LM, généraliste : « J'ai remarqué que quand on passe du Glucophage à la metformine, on retrouve souvent sur les carnets de mesure des patients une hausse de la glycémie. »

- Dr T, généraliste : « Je mets « non substituable » systématiquement pour le Stilnox (zolpidem) et le Plavix (clopidogrel). J'ai arrêté de le mettre quand les patients le demande parce que c'était épuisant. »

- Dr R, généraliste : « Je ne sais trop quoi penser des génériques, car on ne connaît pas leurs effets à long terme, donc je reste prudent et si un patient me dit ne pas en vouloir je lui note volontiers « non substituable ». Le changement de boîte avec l'aspect et la couleur qui change lors de la substitution est un problème car cela peut induire des erreurs de prise. »

## **ANNEXE 5 : le cas du Plavix**

En 2008, juste avant l'expiration du brevet, Sanofi a orchestré une campagne de dénigrement auprès des professionnels de santé en leur disant que le futur générique mettrait en péril la santé des patients à cause du changement de sel de clopidogrel utilisé, puisque celui du Plavix, l'hydrogénosulfate de clopidogrel était encore protégé par un brevet jusqu'en 2013. Le laboratoire recommandait en outre de substituer par l'auto-générique (clopidogrel Winthrop) qui lui avait le même sel que le Plavix. Même si Sanofi a été condamné par l'autorité de concurrence pour abus de position dominante en 2013 à verser une amende de 40,6 millions d'euros après la plainte déposée par le laboratoire Téva, la campagne frauduleuse a tout de même semé le doute chez beaucoup de prescripteurs.

*Faculté de Pharmacie,  
Université Grenoble Alpes.*



# **Serment de Galien**



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

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

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

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

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

**LES FREINS A L'UTILISATION DES MEDICAMENTS GENERIQUES SONT ILS  
LIES AUX EFFETS INDESIRABLES OU AUX ERREURS MEDICAMENTEUSES ?  
ETUDE PROSPECTIVE EN PHARMACIE D'OFFICINE**

**RESUME :**

Les médicaments génériques sont incontournables pour réaliser des économies de santé publique. Ainsi, entre 2000 et 2013, ils ont permis de faire économiser plus de 15,5 milliards d'euros à la Sécurité Sociale. Malgré leur intérêt manifeste, il existe toujours des réticences à leur utilisation. Nous avons donc monté une étude prospective pour nous apporter des pistes qui nous permettent de comprendre les raisons de la défiance observée envers le médicament générique à travers l'analyse de la mention « non substituable » de l'ordonnance. Lors de la délivrance d'une ordonnance « non substituable », nous avons distribué un même questionnaire au patient puis au prescripteur. Cette étude fait ressortir que généralement ce sont les patients qui demandent explicitement à leur médecin de mettre « non substituable », notamment à cause des rumeurs propagées sur internet et par les médias qui colportent une image souvent fausse et peu flatteuse du générique. L'apparition d'effets indésirables ou le signalement d'une perte d'efficacité peuvent être dus à un effet nocebo, accentué par la méfiance que montrent certains médecins envers le générique, souvent par méconnaissance du sujet, mais aussi à cause des campagnes de dénigrement orchestrées par les laboratoires princeps semant le doute sur la fiabilité du générique. Il reste donc primordial de développer une information de qualité, tant pour le grand public que pour les professionnels de santé. Le pharmacien d'officine, de part sa connaissance du médicament et sa relation privilégiée avec le patient, garde un rôle central d'information et d'éducation du patient sur le médicament générique.

**LES MOTS CLES :** Médicament générique, non substituable, pharmacien, officine, médecin, prescription, nocebo, effet indésirable

**ADRESSE :** *[Données à caractère personnel]*

**FILIERE :** Pharmacie d'officine