



**HAL**  
open science

# Élaboration d'un outil d'équivalence thérapeutique au CHU Grenoble Alpes concernant différentes classes médicamenteuses cardiovasculaires

Guillaume Dulac, Leo Luigi

► **To cite this version:**

Guillaume Dulac, Leo Luigi. Élaboration d'un outil d'équivalence thérapeutique au CHU Grenoble Alpes concernant différentes classes médicamenteuses cardiovasculaires. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01849668

**HAL Id: dumas-01849668**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01849668>**

Submitted on 26 Jul 2018

**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 :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.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  
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2018

ÉLABORATION D'UN OUTIL D'ÉQUIVALENCE THÉRAPEUTIQUE AU CHU  
GRENOBLE ALPES CONCERNANT DIFFÉRENTES CLASSES MÉDICAMENTEUSES  
CARDIOVASCULAIRES

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

Guillaume DULAC

[Données à caractère personnel]

Luigi LEO

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE

Le : 28/06/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Monsieur le Professeur Benoît ALLENET

Membres :

Monsieur le Docteur Etienne BRUDIEU (directeur de thèse)

Monsieur le Docteur Franck BERARD

Madame le Docteur Armance GREVY

Monsieur le Docteur Grégory MEREL

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

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Michel SEVE

Vice-doyen et Directrice des Etudes : Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2017-2018

**ENSEIGNANTS - CHERCHEURS**

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	LAPM-UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	BENOIT	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	-
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	THEMAS TIMC-IMAG – UMR CNRS 5525
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2 – INSERM U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM
DCE	BOULADE	MARINE	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
DCE	BOUVET	RAPHAEL	HP2
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	IAB – CRI INSERM U823
MCF	CAVAILLES	PIERRE	LAPM – UMR 5163 CNRS
AHU	CHANOINE	SEBASTIEN	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
DCE	COUCHET	MORGANE	LBFA
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM UMR 5063 CNRS
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG INSERM U1055
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI
PU	DROUET	EMMANUEL	UVHCI UMI 3265 EMBL CNRS
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
AHU	GARNAUD	CECILE	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBP-IBS UMI 3265 EMBL-CNRS
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	-
MCF	GROSSET	CATHERINE	DPM UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCF	KRIVOBOC	SERGE	LCBM IRTSV CEA
DCE	LE	CONG ANH KHANH	CERMA V
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	THEREX TIMC-IMAG
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	BFA INSERM U1055
DCE	MONTEMAGNO	CHRISTOPHE R	LRB
DCE	MOULIN	SOPHIE	HP2
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR CNRS 5553
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-
PU-PH	SEVE	MICHEL	IAB-CR INSERM – U823 IAB
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
DCE	TAHER	RALEB	IBS

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	UVHCI – UMR 3265 EMBL CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
DCE	VERNET	CELINE	CRI-IAB
DCE	VRAGNIAU	CHARLES	UVHCI
PU	WOUESSIDDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

-----

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire  
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection  
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
 CRI : Centre de Recherche INSERM  
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique  
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement  
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »  
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
 IAB : Institut Albert Bonniot  
 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  
 MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel  
 MCF : Maitre de Conférences des Universités  
 MCU-PH : Maitre de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
 PRAG : Professeur Agrégé  
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement  
 PU : Professeur des Universités  
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
 SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé  
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation  
 UMR: Unité Mixte de Recherche  
 UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 09/01/2018

## **REMERCIEMENTS COMMUNS**

**A l'ensemble des membres du jury et à toutes les personnes présentes durant notre soutenance,**

Merci de partager ce moment si important pour nous, qui met un terme à nos études et marque le début de notre vie active.

**A Monsieur le Professeur Benoît ALLENET,**

Merci de nous faire l'honneur de présider cette thèse.

**A Monsieur le Docteur en pharmacie Étienne BRUDIEU,**

Merci de nous avoir proposé de travailler sur ce sujet. Merci pour votre disponibilité, ainsi que vos conseils tout au long de ce projet. Merci pour la bonne humeur dont vous faisiez preuve à chacun de nos rendez-vous.

**A Madame le Docteur en pharmacie Armance GREVY,**

Merci d'avoir accepté de faire partie des membres de notre jury.

**A Monsieur le Docteur en pharmacie Franck BERARD,**

Merci d'avoir accepté de faire partie des membres de notre jury.

**A Monsieur le Docteur en médecine Grégory MEREL,**

Merci d'avoir accepté de faire partie des membres de notre jury.

**A toutes les personnes ayant contribué à la réalisation de cette thèse,**

Merci à l'équipe pharmaceutique du CHUGA d'avoir accepté de participer à notre questionnaire. Merci à Antonio LEO, d'avoir accepté de prendre de son temps pour la réalisation informatique de notre livret.

## **REMERCIEMENTS PERSONNELS : Guillaume DULAC**

### **A Luigi LEO,**

Mon ami, mon binôme depuis tant d'années à la Faculté. Merci pour tout le travail que tu as fourni afin de mener à bien ce projet, notre projet, qui concrétise la fin de nos études, et illustre de la plus belle des façons notre collaboration de toujours. Je te souhaite réussite et épanouissement dans ta future vie professionnelle qui débute à compter de ce jour.

### **A Monsieur le Docteur Franck BERARD,**

Mon mentor et maître de stage depuis maintenant 6 ans, merci de m'avoir fait découvrir ce si beau métier et de m'avoir transmis ton savoir avec tant de bienveillance. J'espère être aujourd'hui à la hauteur de tes enseignements.

### **A mes parents, mes grands parents, ma famille,**

Merci pour votre amour et votre soutien inconditionnel sans lequel je n'aurais pas eu la chance de parcourir tout ce chemin.

### **A Aude,**

Merci d'avoir été à mes côtés pour me soutenir et m'épauler chaque jour durant l'élaboration de ce projet. Merci pour la patience dont tu as fait preuve et pour tes sourires qui m'ont tant encouragé.

### **A tous mes amis qui me sont si chers,**

Merci pour vos témoignages d'affection, votre soutien et votre bonne humeur partagée si importante à mes yeux.

### **Aux équipes de la pharmacie du Ttery, de la pharmacie du Mail, de la pharmacie Nouvelle et de la pharmacie Boissier,**

Merci de m'avoir donné la chance de travailler à vos côtés et de m'avoir permis d'acquérir l'expérience professionnelle complémentaire aux enseignements théoriques de la Faculté.



## **REMERCIEMENTS PERSONNELS : Luigi LEO**

### **A Guillaume,**

Merci pour l'investissement dont tu as su faire preuve toute au long de ce travail. Merci d'avoir réussi à me supporter lors de tous ces travaux réalisés en binôme tout au long de ce cursus. Merci à toi, mon ami, pour tous ces moments passés ensemble et tous nos fous rires depuis 5 ans.

### **A mes parents,**

Merci pour votre amour et votre soutien tout au long de ces études. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir donné les moyens de réussir. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi.

### **A mon frère et mes sœurs,**

Merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de mon cursus. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble depuis notre enfance. Je remercie plus particulièrement mon frère, Antonio, qui nous a aidés pour la réalisation de cette thèse et sans qui une partie du projet n'aurait pu aboutir.

### **A Caroline,**

Merci pour ton aide et toute l'énergie dont tu as dû faire preuve pour m'accompagner tout au long de ce travail. Merci de m'avoir supporté et encouragé quand j'en ai eu le plus besoin. Mais surtout, merci pour tout le bonheur que tu m'apportes chaque jour.

### **A ma famille et mes proches,**

Pour tous les moments partagés avec vous.

### **Aux équipes officinales des pharmacies Bourdariat, Notre-dame, des Cèdres,**

Merci de m'avoir tant appris tout au long de mon cursus, merci de me permettre de réaliser ce si beau métier au quotidien.

## Table des matières

Liste des tableaux et figures .....	9
Liste des abréviations .....	10
Introduction.....	12
1. Le contexte .....	14
1.1. Définition de l'équivalence thérapeutique .....	14
1.2. Pourquoi des équivalences thérapeutiques ? .....	15
1.2.1 Enjeux économique et logistique du médicament à l'hôpital .....	15
1.2.2 Le choix des principes actifs .....	16
1.2.3 Les problèmes liés à la sélection .....	17
1.2.4 Les solutions .....	18
1.3. Livret d'équivalence .....	19
1.3.1 Pourquoi mettre en place un livret d'équivalence ? .....	19
1.3.2 Avantages .....	19
1.3.3 Inconvénients .....	20
1.3.4 Les classes thérapeutiques retenues .....	21
2. Matériels et méthodes .....	23
2.1. Description des classes thérapeutiques choisies .....	23
2.2. La recherche d'équivalences .....	26
2.3. Enquête auprès du personnel pharmaceutique .....	27
2.4. Le format choisi du livret d'équivalence .....	28
3. Résultats .....	32
3.1. Enquête auprès du personnel pharmaceutique .....	32
3.2. Tableaux d'équivalence .....	47
3.2.1. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II .....	47
3.2.2. Bêta-bloquants .....	48
3.2.3. Héparines de Bas Poids Moléculaire .....	49
3.2.4. Inhibiteurs calciques .....	50
3.2.5. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion .....	51
3.2.6. Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase .....	52
4. Discussion .....	53
4.1. Enquête auprès du personnel pharmaceutique .....	53

4.2. Critiques des tableaux d'équivalences .....	56
4.3. Le projet et ses limites .....	58
5. Conclusion .....	60
Annexes.....	62
Annexe 1 : Tableaux comparatifs des différentes sources bibliographiques utilisées pour la recherche d'équivalence.....	62
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.....	62
Bêta-bloquants.....	63
Héparines de Bas Poids Moléculaire .....	64
Inhibiteurs calciques.....	66
Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion .....	67
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase.....	68
Annexe 2 : Questionnaire .....	69
Bibliographie.....	74
Résumé .....	77

## Liste des tableaux et figures

Tableau I : Principales caractéristiques des classes thérapeutiques étudiées .....	25
Tableau II : Equivalences entre les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II .....	47
Tableau III : Equivalences entre les bêta-bloquants .....	48
Tableau IV : Equivalences entre les héparines de bas poids moléculaire .....	49
Tableau V : Equivalences entre les inhibiteurs calciques du groupe des dihydropyridines .....	50
Tableau VI : Equivalences entre les inhibiteurs de l'enzyme de conversion .....	51
Tableau VII : Equivalences entre les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase .....	52

Figure 1 : Recherche d'équivalence sur le livret informatique : Exemple du Losartan 50 mg.....	30
Figure 2 : Sources d'informations utilisées pour trouver une équivalence .....	32
Figure 3 : Pourcentage de personnes utilisant le livret d'un autre CH .....	33
Figure 4 : Livrets d'équivalences thérapeutiques utilisés pour trouver une équivalence .....	34
Figure 5 : Fréquence à laquelle l'équipe pharmaceutique est confrontée au problème d'équivalence.....	35
Figure 6 : Classement des classes le plus souvent concernées par la recherche d'équivalence.....	36
Figure 7 : Classement des classes posant le plus de problème pour trouver une équivalence .....	37
Figure 8 : Nombre d'ordonnances concernées par une notion d'équivalence (sur les 50 dernières validées) .....	38
Figure 9 : Nombre d'ordonnances pour lesquelles une équivalence a été trouvée ..	39
Figure 10 : Pourcentage d'équivalences acceptées par le prescripteur.....	40
Figure 11 : Niveaux de confiance pour chaque classe thérapeutique .....	42
Figure 12 : Classement des classes thérapeutiques le plus souvent concernées par un refus de proposition d'équivalence par le prescripteur.....	43
Figure 13 : Classes thérapeutiques potentiellement éligibles à la création d'un livret d'équivalence.....	45

## Liste des abréviations

ACC : American College of Cardiology

ACCP : American College of Clinical Pharmacy

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARA II : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II

ASI : Activité Sympathomimétique Intrinsèque

ATC : Anatomique Thérapeutique Chimique

AVK : Anti-Vitamine K

BAV : Bloc Auriculo-Ventriculaire

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

CH : Centre Hospitalier

CHUGA : Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes

CICr : Clairance de la Créatinine

COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

CPK : Créatine Phosphokinase

DCI : Dénomination Commune Internationale

EPO : Erythropoïétine

ESC : European Society of Cardiology

GHT : Groupement Hospitalier de Territoire

HBPM : Héparines de Bas Poids Moléculaire

HON : Health On the Net

HTA : Hypertension Artérielle

IDM : Infarctus Du Myocarde

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

IRA : Insuffisance Rénale Aigue

MCV : Maladie Cardiovasculaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

RAA : Rénine Angiotensine Aldostérone

RCP : Résumé Caractéristiques Produit

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

## Introduction

L'équivalence thérapeutique, notion démocratisée depuis l'apparition des spécialités génériques et leurs études de bioéquivalences, est aujourd'hui au cœur des problématiques budgétaires et logistiques des hôpitaux (1). Nous sommes dans un contexte financier où il est impossible pour les hôpitaux d'être en possession de l'ensemble des principes actifs sur le marché, et à l'heure où les ruptures d'approvisionnements de certains principes actifs sont de plus en plus courantes (2). La notion d'équivalence thérapeutique tend à dépasser celle du générique (3), il ne s'agit plus là, d'étudier l'équivalence thérapeutique d'un principe actif présenté sous différentes formulations galéniques, mais de l'étude de plusieurs principes actifs appartenant à une même classe pharmacologique, afin de pouvoir les remplacer entre eux tout en obtenant une efficacité clinique similaire.

Le Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes (CHUGA) se doit de permettre une mise à disposition de spécialités médicamenteuses permettant d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients. Dans un souci de logistique maîtrisée et d'un point de vue économique, il ne peut se permettre de référencer l'ensemble des médicaments existants au sein d'une même classe pharmacologique. Une sélection portant sur des critères d'efficacité, de coût, d'utilisation technique et prenant en compte les pratiques cliniques des praticiens est réalisée au sein de certaines familles pharmacologiques, afin de retenir uniquement les principes actifs les plus pertinents.

Cette sélection peut parfois être problématique, notamment dans la continuité des traitements chroniques pour les patients hospitalisés, et traités en ambulatoire

par des médicaments disponibles en pharmacie d'officine mais exclus de l'arsenal thérapeutique de l'hôpital, pour les raisons évoquées précédemment.

Que faire dans ce cas ? Plusieurs possibilités sont envisageables : demander aux patients ou à leur entourage d'apporter les médicaments non référencés à l'hôpital mais disponibles en pharmacie d'officine ; réaliser des inscriptions temporaires au livret thérapeutique de médicaments dits « hors stock ». Dans un souci de gain de temps, d'optimisation de prise en charge thérapeutique du patient, et d'harmonisation des pratiques, une autre solution s'envisage : la mise en place d'un document interne à l'hôpital proposant aux prescripteurs et pharmaciens, un référentiel d'équivalences posologiques concernant des principes actifs appartenant à une même classe pharmacologique, afin de faciliter leurs interchangeabilités.



# 1. Le contexte

## 1.1. Définition de l'équivalence thérapeutique

L'équivalence thérapeutique est un terme largement répandu depuis la mise en place des médicaments génériques. Le médicament générique est défini par l'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique comme étant : « une spécialité 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 » (4).

Aujourd'hui, cette notion d'équivalence thérapeutique dépasse celle des génériques. Même s'il n'existe pas de définition officielle, il est admis d'utiliser ce terme pour désigner le caractère sensiblement proche de l'efficacité clinique de deux principes actifs permettant leur échange.

L'American College of Clinical Pharmacy (ACCP) propose dans ses recommandations de définir l'échange thérapeutique comme : « la distribution d'un médicament qui est thérapeutiquement équivalent mais chimiquement différent du médicament prescrit à l'origine par un médecin ou un autre prescripteur autorisé. Bien qu'habituellement de la même classe pharmacologique, les médicaments appropriés pour l'échange thérapeutique peuvent différer en chimie ou en propriétés pharmacocinétiques, et peuvent posséder différents mécanismes d'action, effets indésirables, toxicités et profils d'interactions médicamenteuses. Dans la plupart des cas, les médicaments interchangeables ont une similitude étroite dans les profils d'efficacité et de sécurité » (5).

Au cours de notre développement, nous utiliserons le terme d'équivalence thérapeutique pour désigner deux principes actifs différents, pouvant avoir des formes galéniques et des dosages différents, destinés à la même voie d'administration, appartenant à la même classe pharmacologique et ayant une efficacité clinique sensiblement proche, leur conférant un caractère interchangeable.

## 1.2. Pourquoi des équivalences thérapeutiques ?

### 1.2.1 *Enjeux économique et logistique du médicament à l'hôpital*

Le médicament à l'hôpital est un enjeu économique majeur pour les industriels de ce secteur, car sa présence est synonyme de reconnaissance scientifique et offre une vitrine « publicitaire » aux laboratoires, pour se justifier auprès des prescripteurs libéraux et du public, de l'intérêt de prescrire leurs médicaments à la place de ceux de leurs concurrents. Pour l'hôpital aussi, l'économie du médicament est un enjeu majeur, car des économies sur le prix d'achat des médicaments signifient moins d'avance de trésorerie et plus de marge dégagée lors du paiement par l'assurance maladie (6). Il bénéficie par conséquent de plus d'argent pour financer son fonctionnement et investir. Ainsi plusieurs leviers comme la mise en concurrence, l'effet vitrine pour le médicament retenu par l'hôpital et la massification des achats, permettent de négocier auprès des laboratoires et faire baisser les prix. Prenons pour exemple l'Atorvastatine 10 mg proposée à 0,01€ le comprimé à l'hôpital alors qu'une boîte de 30 comprimés est vendue aux officines aux alentours de 2€ (prix de facturation du grossiste répartiteur CERP Rhin Rhône Méditerranée aux officines) ; soit un prix du comprimé six fois plus cher.

Du point de vue logistique, la limitation du nombre de références est indispensable au bon fonctionnement de la chaîne du médicament. Dans un espace de stockage limité avec une rotation élevée, moins de références signifie moins de matériels et d'outils nécessaires à la séparation des références, plus de volume stocké par référence et donc des réapprovisionnements plus espacés et des agents moins fréquemment mobilisés pour cette tâche. L'enchaînement de processus « chaîne d'achat », « stockage » et « dispensation » du médicament devient plus fluide. Enfin, une limitation de références restreint le choix des prescripteurs et permet donc de limiter les erreurs de prescriptions et de dispensations, ainsi qu'une harmonisation des pratiques médicamenteuses au sein de l'établissement.

### *1.2.2 Le choix des principes actifs*

Pour faire face à ces enjeux, une règle a été instaurée au CHUGA : un seul principe actif par classe pharmacologique est référencé sauf cas exceptionnels, quitte à s'affranchir, le cas échéant, de certaines indications thérapeutiques propres à une spécialité donnée. Dès lors, une question s'est posée, comment réaliser la sélection ?

D'abord, les différentes classes pharmacologiques sont réparties entre plusieurs pharmaciens, chacun devenant le référent pour la ou les classes qui lui ont été attribuées. Ensuite, le pharmacien référent réalise une présélection de principes actifs, basée sur des critères d'efficience, englobant l'efficacité, le coût et les caractéristiques techniques du médicament (galénique, mode d'administration et de conservation) (7). Cette présélection est soumise ensuite aux prescripteurs

spécialistes les plus concernés par la classe pharmacologique, afin de pouvoir trouver un consensus médecins-pharmaciens.

Enfin le choix des principes actifs est validé par la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) qui se réunit mensuellement. L'ensemble des principes actifs sélectionnés forme alors l'arsenal thérapeutique de l'établissement, lequel est référencé dans un répertoire appelé « livret thérapeutique », qui liste les principes actifs disponibles au sein de l'établissement. Ce livret thérapeutique est revu dans son intégralité de façon bi ou triennale.

### *1.2.3 Les problèmes liés à la sélection*

Cette restriction au sein des classes pharmacologiques a vu émerger quelques difficultés. En effet, certains prescripteurs sont parfois réticents à remplacer un principe actif par un autre, tout comme certains pharmaciens sont quelques fois démunis lorsqu'il s'agit de trouver une équivalence face aux manques de consensus et de données relatives à cet exercice. Dans certains cas, il est impossible de faire un choix entre les principes actifs d'une même famille, tant leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques diffèrent : citons pour exemple les inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque, Vérapamil et Diltiazem, très différents des médicaments de la classe des dihydropyridines.

Mais le problème le plus souvent rencontré consiste à faire face à l'hospitalisation des patients traités en médecine ambulatoire, par des médicaments non référencés au CHUGA et pour lesquels l'interruption de traitement n'est pas envisageable ; dans certains cas, il arrive d'être confronté à des patients étrangers ayant un traitement qui n'existe pas en France. A titre d'exemple, nous pouvons citer

la Lovastatine utilisée dans certains pays comme l'Allemagne, l'Espagne, l'Autriche ou encore la Grèce (8).

De plus, il existe des patients parfois intolérants à certains principes actifs ou excipients qui composent le médicament retenu au livret thérapeutique, et pour lesquels nous sommes démunis d'une solution.

#### *1.2.4 Les solutions*

Aujourd'hui, pour faire face à ces problèmes, le CHUGA demande aux patients ou à leur entourage, lorsque cela est possible, d'apporter à l'hôpital leurs traitements chroniques et les médicaments contenant des principes actifs non référencés au livret thérapeutique (9), afin de contourner la problématique de la recherche d'équivalence. Lorsque cela est impossible et que cette dernière n'a pas abouti, si le besoin est identifié dans des situations complexes et urgentes, une procédure exceptionnelle peut être mise en place, sans forcément passer par le COMEDIMS. Des inscriptions temporaires au livret thérapeutique d'une spécialité médicamenteuse dite « hors stock » sont réalisées, afin de pouvoir commander aux grossistes répartiteurs ou aux laboratoires fabricants la référence concernée.

Cette procédure doit absolument rester exceptionnelle, l'état d'esprit et la règle étant d'utiliser uniquement les principes actifs référencés au livret thérapeutique de l'hôpital. Mais parfois dans un contexte d'urgence où le médicament en question doit être administré au patient dans un délai extrêmement restreint, il est possible d'avoir recours aux pharmacies d'officines qui se situent aux alentours du CHUGA et qui sont susceptibles d'avoir le médicament en question en stock, même si ce cas de figure ne concerne que très peu les classes étudiées ici.

Pour illustrer ceci nous pouvons citer le cas d'un patient atteint d'une poussée de maladie de Crohn hospitalisé dans le service hépatologie-gastrologie, pour lequel il est nécessaire d'administrer rapidement de la Mesalazine (Pentasa®) ; médicament que nous ne possédons pas au CHUGA et dont la commande au laboratoire pharmaceutique parviendrait à l'hôpital dans un délai trop important. Dans ce cas, un membre du personnel de l'hôpital (souvent l'interne en pharmacie) peut être amené à se diriger vers une pharmacie d'officine si l'entourage du patient ne peut réaliser cette tâche.

### 1.3. Livret d'équivalence

#### *1.3.1 Pourquoi mettre en place un livret d'équivalence ?*

Afin de limiter au maximum le recours à la procédure exceptionnelle, la sollicitation des patients et celle de leur entourage et pour faciliter le quotidien des prescripteurs et pharmaciens, une autre option s'envisage : la mise en place d'un livret, appelé « livret d'équivalence ». Il permettrait de répertorier au sein d'un tableau, pour un principe actif donné, la liste des autres principes actifs appartenant à la même classe pharmacologique et donnant leurs posologies équivalentes. Ceci dans le but de pouvoir les interchanger plus facilement et donc permettre un gain de temps dans la prise en charge thérapeutique du patient. Cet outil existe déjà et a fait ses preuves d'efficacité dans d'autres établissements hospitaliers.

#### *1.3.2 Avantages*

Cet outil permettrait tout d'abord de trouver, dans un document validé par le COMEDIMS, les équivalences thérapeutiques concernant des principes actifs à

disposition au sein du CHUGA afin de conforter et de rassurer les prescripteurs et pharmaciens dans le choix de leurs équivalences.

Ensuite il permettrait une meilleure acceptation de l'équipe soignante pour obtenir un consensus et harmoniser la pratique de la substitution par équivalence. En parallèle, cet outil permettrait de diminuer le délai de prise en charge médicamenteuse du patient en s'affranchissant du temps consacré par le personnel à la recherche d'équivalence.

Enfin il aurait pour but de diminuer au maximum la mise en place de procédures exceptionnelles d'inscription temporaire au livret et limiterait toute démarche auprès des proches des patients pour se procurer en pharmacie d'officine une spécialité médicamenteuse comprenant le principe actif en question.

### *1.3.3 Inconvénients*

Bien que ce livret d'équivalence se veuille universel, il existera toujours des situations exceptionnelles pour lesquelles l'équivalence ne pourra pas être trouvée ; de plus, il ne résoudra pas le problème des patients intolérants aux principes actifs ou excipients des médicaments référencés à l'hôpital. Les données scientifiques évoluent de jour en jour, la composition du livret thérapeutique varie au fil des années et des médicaments sont parfois en rupture de fabrication durant une période ou parfois même supprimés. Voilà pourquoi l'outil devra être mis à jour en temps réel au vu des données scientifiques et du contexte, s'il ne veut pas devenir obsolète.

#### 1.3.4 Les classes thérapeutiques retenues

Le choix des classes étudiées s'est orienté vers les médicaments de la sphère cardiovasculaire. Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont responsables d'environ un million d'hospitalisations par an, et causent près de 140 000 décès par an ; ce qui en fait la deuxième cause de mortalité en France après le cancer (10). En 2014, les pathologies cardiovasculaires arrivaient en deuxième position des pathologies les plus coûteuses pour l'assurance maladie avec 17 % des dépenses de santé, derrière les pathologies psychiatriques (11). De plus, les patients atteints de MCV présentent souvent des comorbidités associées (diabète, maladies pulmonaires chroniques, cancer, etc.). Par conséquent, les médicaments de la sphère cardiovasculaire sont fréquemment utilisés pour traiter ces patients polypathologiques, ce qui permettrait l'utilisation de notre livret d'équivalence dans plusieurs services cliniques du CHUGA, favorisant sa notoriété et son utilité.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les cinq classes suivantes : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II), Bêta-bloquants, inhibiteurs calciques, Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) et inhibiteurs de la HMG-CoA réductase font partie de la classe C (système cardiovasculaire) du classement Anatomique Thérapeutique Chimique (ATC) (12). C'est la raison pour laquelle nous les avons sélectionnées. Concernant les inhibiteurs calciques, nous avons fait le choix de traiter uniquement les molécules appartenant au groupe des dihydropyridines ; en effet le Vérapamil et le Diltiazem (tropisme cardiaque) sont tous les deux disponibles au CHUGA.

Nous avons fait le choix d'ajouter les Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) aux précédentes classes pour deux raisons. D'une part, les HBPM font partie de l'arsenal thérapeutique utilisé dans le traitement des pathologies



cardiovasculaires ; d'autre part, elles sont également utilisées dans le traitement des embolies pulmonaires, qui entraînent chaque année un grand nombre d'hospitalisations chez les patients atteints de MCV.

A titre d'exemple, en France, 29% des patients atteints de MCV ont été hospitalisés pour embolie pulmonaire en 2013 (13). Pour les mêmes raisons, les Anti-Vitamine K (AVK) auraient pu être intégrés au projet, mais ces derniers ont été écartés du fait de leur marge thérapeutique étroite, ainsi que de la divergence pharmacocinétique entre les différentes molécules de cette classe.

## 2. Matériels et méthodes

### 2.1. Description des classes thérapeutiques choisies

Classe thérapeutique	Mécanisme d'action	Principales indications	Principaux effets indésirables	Principales contre-indications	Principales interactions médicamenteuses
<b>Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (« sartans »)</b> (14)	Antagonisme sélectif des récepteurs AT1 de l'angiotensine : inhibition compétitive	Hypertension artérielle Insuffisance cardiaque IDM récent	Hypotension orthostatique Hyperkaliémie IRA	Sténose bilatérale des artères rénales Grossesse/allaitement	Sels de potassium Diurétiques AINS Lithium
<b>Bêta-bloquants</b> (15)	<p><u>Effets cardiaques</u> : Blocage des récepteurs <math>\beta</math>1 adrénergiques → Effets inotrope, chronotrope, dromotrope et bathmotrope négatifs</p> <p><u>Effets vasculaires</u> : Inhibition de la stimulation <math>\beta</math>2 adrénergique → Augmentation du tonus vasculaire</p> <p><u>Effets sur le système RAA</u> : Diminution de la sécrétion de rénine → Diminution des concentrations d'ATII</p>	Hypertension artérielle Angor d'effort stable IDM récent Insuffisance cardiaque	Bradycardie Froideur des extrémités Cauchemars, insomnie, sédation Prise de poids Hypoglycémie chez le diabétique Effet rebond si arrêt brutal	<p><u>Communes</u> :</p> <p>Bradycardie BAV Angor de Prinzmetal</p> <p><u>Pour les PA non cardiosélectifs</u> :</p> <p>Asthme sévère BPCO Syndrome de Raynaud</p>	<p>Antiarythmiques de classe I et III</p> <p>Inhibiteurs calciques</p> <p>Antihypertenseurs centraux</p> <p>Antidépresseurs et antipsychotiques</p> <p>Insuline et antidiabétiques oraux</p>

Classe thérapeutique	Mécanisme d'action	Principales indications	Principaux effets indésirables	Principales contre-indications	Principales interactions médicamenteuses
<b>Héparines de Bas Poids Moléculaire</b> (16)	<p>Anticoagulant :</p> <p>Fixation des polysaccharides à l'antithrombine → Activité anti-Xa et anti-IIa</p> <p>Rapport d'activité anti-Xa/anti-IIa &gt; 1,5</p>	<p><u>Doses prophylactiques</u> :</p> <p>Prévention de la maladie thromboembolique veineuse</p> <p><u>Doses curatives</u> :</p> <p>Syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP)</p>	<p>Accidents hémorragiques</p> <p>Accidents non hémorragiques : thrombopénie induite par l'héparine (TIH), réactions anaphylactiques générales ou cutanées au point d'injection</p>	<p>Lésions organiques susceptibles de saigner</p> <p>Endocardite infectieuse</p> <p>HTA sévère non contrôlée</p> <p>Troubles de l'hémostase</p> <p>TIH</p> <p>Insuffisance rénale sévère (ClCr &lt; 30 mL/min)</p>	-
<b>Inhibiteurs calciques</b>  <i>*Tropisme vasculaire : Dihydropyridines</i>  <i>*Tropisme cardiaque : Vérapamil et Diltiazem</i>  (17)	<p>Liaison aux canaux calciques de type L → Diminution du flux calcique cellulaire entrant</p> <p><u>Effets vasculaires</u> :</p> <p>Augmentation du débit sanguin coronaire → Augmentation de l'apport myocardique d'oxygène</p> <p>Vasodilatation périphérique → Diminution de la pression artérielle</p> <p><u>Effets cardiaques</u> :</p> <p>Effets inotrope, chronotrope et dromotrope négatifs</p>	<p>Hypertension artérielle</p> <p>Angor</p>	<p>Flushs</p> <p>Céphalées</p> <p>Œdèmes périphériques</p> <p>Troubles digestifs</p>	<p>Hypersensibilité</p> <p>Insuffisance cardiaque non contrôlée</p> <p>Bradycardie sévère</p> <p>Grossesse/allaitement</p>	<p>Antiarythmiques</p> <p>Médicaments bradycardisants</p> <p>Neuroleptiques</p> <p>Antidépresseurs</p> <p>Dérivés de l'ergot de seigle</p> <p>Inducteurs et inhibiteurs enzymatiques</p> <p>Immunosuppresseurs</p>

<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Principales indications</b>	<b>Principaux effets indésirables</b>	<b>Principales contre-indications</b>	<b>Principales interactions médicamenteuses</b>
<b>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</b> (14)	Inhibition de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II  Augmentation des concentrations de bradykinine	Hypertension artérielle Insuffisance cardiaque IDM récent	Toux Diarrhées Hypotension orthostatique Hyperkaliémie IRA	Sténose bilatérale des artères rénales Grossesse/allaitement	Sels de potassium Diurétiques de l'anse, thiazidiques et épargneurs potassiques AINS Lithium
<b>Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (« statines »)</b> (18)	Inhibition compétitive de la HMG-CoA réductase → Diminution de la concentration intracellulaire de cholestérol (LDL-c)  Effets sur la prévention cardiovasculaire	Hypercholestérolémies Prévention primaire ou secondaires d'évènements cardiovasculaires	Atteintes musculaires avec augmentation des CPK  Elévation transitoire des transaminases Troubles digestifs	Hypersensibilité Affections hépatiques évolutives Myopathie Grossesse/allaitement	Inhibiteurs du CYP450 Immunosuppresseurs Antifongiques azolés Certains antiviraux Macrolides

**Tableau I : Principales caractéristiques des classes thérapeutiques étudiées**

## 2.2. La recherche d'équivalences

Afin de mener à bien ces recherches d'équivalences, nous avons recueilli un maximum de données sur les différentes classes étudiées dans le but d'avoir une base de données très large.

Pour cela, nous avons recherché les équivalences entre les principes actifs d'une même classe pharmacologique à travers des typologies de sources différentes. La majorité des informations ont été extraites : d'articles scientifiques publiés dans la base de données PubMed; de livrets d'équivalences des Centres Hospitaliers (CH) proches du CHUGA tels que le CH Alpes Léman (19), le CH de Voiron (20) et le Groupement Hospitalier de Territoire (GHT) Genevois Annecy Albanais (regroupant le CH Annecy-Genevois, le CH Pays de Gex et le CH Gabriel Déplante) ; de recommandations de sociétés savantes telles que l'European Society of Cardiology (ESC) (21) et l'American College of Cardiology (ACC) (22) ; du programme d'échange thérapeutique et d'interprétations sur ordonnance, des services de pharmacie clinique de la communauté de soins de Vancouver (23) (le Canada étant un des pays pionnier de la pharmacie clinique) ; de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (24) ; des Résumés Caractéristiques Produit (RCP) issus du dictionnaire Vidal 2018 (25) ; et enfin du site internet GlobalRPh (26) dédié aux équivalences thérapeutiques et certifié HONcode. Cette certification qui signifie « Health On the Net » assure un code de déontologie fiable pour l'information médicale et relative à la santé disponible sur internet. De plus, HON est une organisation non gouvernementale internationale reconnue pour son travail dans le domaine de l'éthique de l'information médicale en ligne (27).

Nous avons regroupé l'intégralité de ces informations dans des tableaux comparatifs (**Annexe 1**), reprenant pour chaque classe pharmacologique les équivalences mentionnées dans les sources afin d'observer la cohérence ou la discordance des équivalences citées. Nous avons par la suite analysé et approfondi les recherches pour chaque discordance dans le but de sélectionner la bonne équivalence.

Le choix des équivalences retenues a été basé sur la fréquence de correspondance entre les sources. Parfois, certaines sources ont été impossibles à départager ; nous avons donc fait le choix dans ces cas précis de ne pas faire apparaître d'équivalence dans nos tableaux par manque de preuves scientifiques. Ce travail auquel nous avons été confrontés tout au long de notre thèse pourra faire l'objet dans les années futures de nouvelles recherches, afin d'avoir des réponses que nous ne possédons pas actuellement.

### 2.3. Enquête auprès du personnel pharmaceutique

Dans le but de pouvoir mieux connaître les attentes de l'équipe pharmaceutique du CHUGA, un questionnaire a été réalisé (**Annexe 2**). L'objectif était de mettre en avant les pratiques actuelles concernant l'équivalence médicamenteuse, de soulever le point de vue des professionnels concernés sur la réalisation de ce livret, et de connaître les autres classes médicamenteuses pour lesquelles ces derniers sont souvent confrontés à ce problème d'équivalence. L'étude a été menée de Janvier à Février 2018, et porte sur la notion d'équivalence thérapeutique au CHUGA. Un questionnaire en ligne comportant 11 questions a été

réalisé et adressé par mail aux pharmaciens, internes et externes en pharmacie concernés par cette notion d'équivalence.

Pour certaines questions (4, 5 et 10) où il a été demandé de classer les différentes classes étudiées de 1 à 6, l'analyse des réponses a été faite en attribuant un système de cotation de points pour chaque classe : de 6 points lorsque le PA a été classé en 1<sup>er</sup>, à 1 point s'il a été classé en 6<sup>ème</sup>.

Enfin, pour ces mêmes questions, les réponses incohérentes ont été supprimées afin de ne pas entraîner de biais pour l'analyse des résultats. En effet, lors du classement des six classes étudiées de 1 à 6, certaines avaient été classées au même rang et pouvaient donc fausser les résultats obtenus.

#### 2.4. Le format choisi du livret d'équivalence

Afin de déterminer le format du livret le plus adapté à l'usage professionnel au CHUGA, nous avons pris en compte un certain nombre de paramètres. L'objectif était de réaliser un livret simple d'utilisation, pouvant être modifié à tout moment et de manière rapide. Ce livret fera l'objet de perpétuelles mises à jour : en effet, si une nouvelle spécialité ou un nouveau dosage est commercialisé et doit être intégré au livret de l'hôpital, cela devra se faire de manière simple.

Pour ces différentes raisons, nous avons choisi une diffusion via un format informatique ; le format papier n'étant pas adapté à cause des multiples mises à jour qui pourront être effectuées, ainsi que du temps nécessaire à la mise à disposition dans les différents services du CHU. De plus, nous avons réalisé cet outil en nous basant sur les connaissances actuelles de la science, qui vont être amenées à évoluer dans les années à venir.

Dans un premier temps, nous avons choisi de réaliser nos tableaux à l'aide du logiciel Excel®. C'est un outil simple d'utilisation et maîtrisé par un grand nombre de personnes. Il permet une modification des données à tout moment ainsi qu'un envoi rapide par mail dans les différents services du CHU. Pour diminuer le nombre de mises à jour, nous avons fait le choix de ne pas intégrer les médicaments et les différents dosages disponibles au CHU dans les tableaux, étant donné que ces informations sont déjà accessibles depuis l'intranet du CHU. Nous avons également choisi de ne pas faire apparaître la sécabilité ou non des comprimés dans le but de ne pas surcharger notre outil. Cette simplicité d'utilisation a été un critère indispensable lors de la réalisation de nos tableaux.

Afin de maintenir une certaine cohérence dans l'utilisation de nos tableaux d'équivalence, une date avec la dernière mise à jour sera indiquée à chaque nouvel envoi du fichier dématérialisé au sein des services. Ce format est celui qui est disponible actuellement, cependant, étant donnée la quantité de fichiers au format Excel® circulant dans le CHUGA, notre outil risquerait de se perdre parmi les autres documents et de ne pas être utilisé par le personnel. Nous avons donc voulu aller plus loin et proposer un outil encore plus simple d'utilisation. Pour cela, nous avons réalisé un prototype de ce qui pourrait être fait au CHUGA pour la diffusion de cet outil après validation par le COMEDIMS des informations contenues dans ce livret.



A terme, ce prototype pourrait être intégré à l'intranet du CHUGA. Celui-ci comporte une barre de recherche permettant d'entrer directement la molécule pour laquelle l'équivalence est recherchée en utilisant la Dénomination Commune Internationale (DCI). Puis, il faut par la suite choisir le dosage parmi les dosages existants pour la molécule sélectionnée. Une fois ces informations saisies, la liste des molécules équivalentes ainsi que les dosages équivalents apparaissent automatiquement (**Figure1**).

**Équivalence.**

Sélectionnez la molécule et le dosage pour connaître ses équivalences

DCI:

Dosage:

Liste des équivalences:

Candesartan: 8 mg  
 Irbesartan: 150 mg  
 Losartan: 50 mg  
 Olmesartan: 20 mg  
 Telmisartan: 40 mg  
 Valsartan: 80 mg

**Antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II.**

ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II						
DCI	Candesartan	Irbesartan	Losartan	Olmesartan	Telmisartan	Valsartan
	4 mg	75 mg		10 mg	20 mg	40 mg
	8 mg	150 mg	50 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Dosage	16 mg	300 mg	100 mg	40 mg	80 mg	160 mg

**Figure 1 : Recherche d'équivalence sur le livret informatique : Exemple du Losartan 50 mg**

Différents onglets apparaissent sur cette page (sur la gauche de la page), ils permettent en cliquant dessus d'avoir accès directement au tableau d'équivalence comportant toutes les molécules pour la classe pharmacologique souhaitée.

L'avantage principal de ce type de format est la diffusion instantanée des tableaux à l'ensemble des services du CHUGA avec la dernière mise à jour (qui apparaît automatiquement en bas à gauche de l'écran). Enfin, concernant la mise à jour de l'outil, elle se fera grâce à un accès sécurisé avec mot de passe en cliquant sur « administration » en bas à gauche de l'écran, afin qu'il ne puisse pas être modifié par tous les utilisateurs. Cette partie étant complexe à réaliser, elle est non fonctionnelle à ce jour.

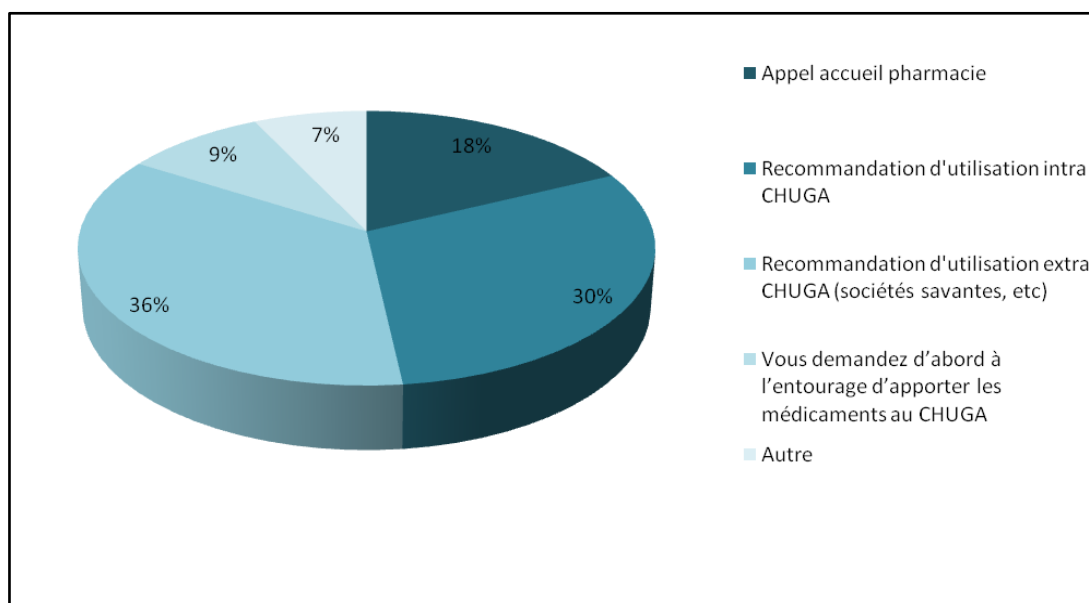
### 3. Résultats

#### 3.1. Enquête auprès du personnel pharmaceutique

**Question 1 :** Un nouveau patient rentre dans le service avec un traitement de ville que nous n'avons pas au livret de l'hôpital, comment faites-vous pour trouver l'équivalence ? (Réponses multiples possible)

Nombre total de réponses : 56

Réponses	Nombre de réponses
Appel accueil pharmacie	10
Recommandation d'utilisation intra CHUGA	17
Recommandation d'utilisation extra CHUGA (sociétés savantes, etc)	20
Vous demandez d'abord à l'entourage d'apporter les médicaments au CHUGA	5
Autre	4



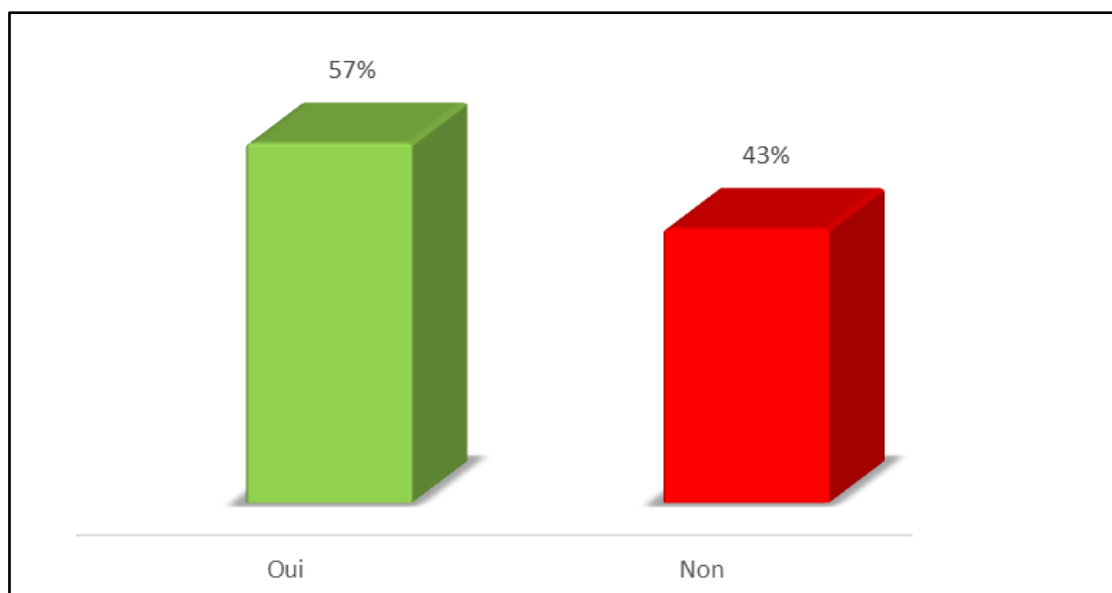
**Figure 2 : Sources d'informations utilisées pour trouver une équivalence**

On remarque que 36% des personnes cherchent l'information dans des recommandations qui ne font pas partie du CHUGA, ce qui montre qu'il serait intéressant d'avoir ce livret pour que tout le personnel puisse avoir les mêmes références d'équivalence au sein de l'établissement.

**Question 2** : Utilisez-vous le livret d'équivalence thérapeutique d'un autre CH ?

Nombre total de réponses : 37

Réponses	Pourcentage	Nombre de réponses
Oui	57%	21
Non	43%	16



**Figure 3** : Pourcentage de personnes utilisant le livret d'un autre CH

Si oui, lequel ?

Nombre total de réponses : 23

Réponses	Nombre de réponses
Anney	10
Voiron	4
Clermont Ferrand	2
Pharmacie interjurassienne	1
Vancouver	1
Valence	1
Genève	1
Strasbourg	1
Ne sait pas	2

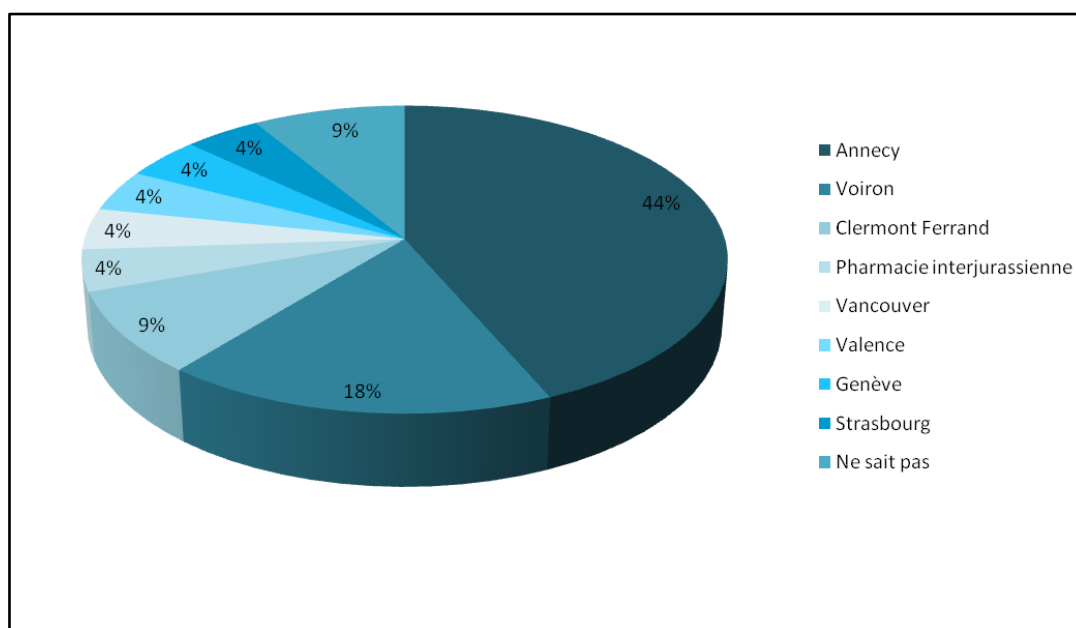


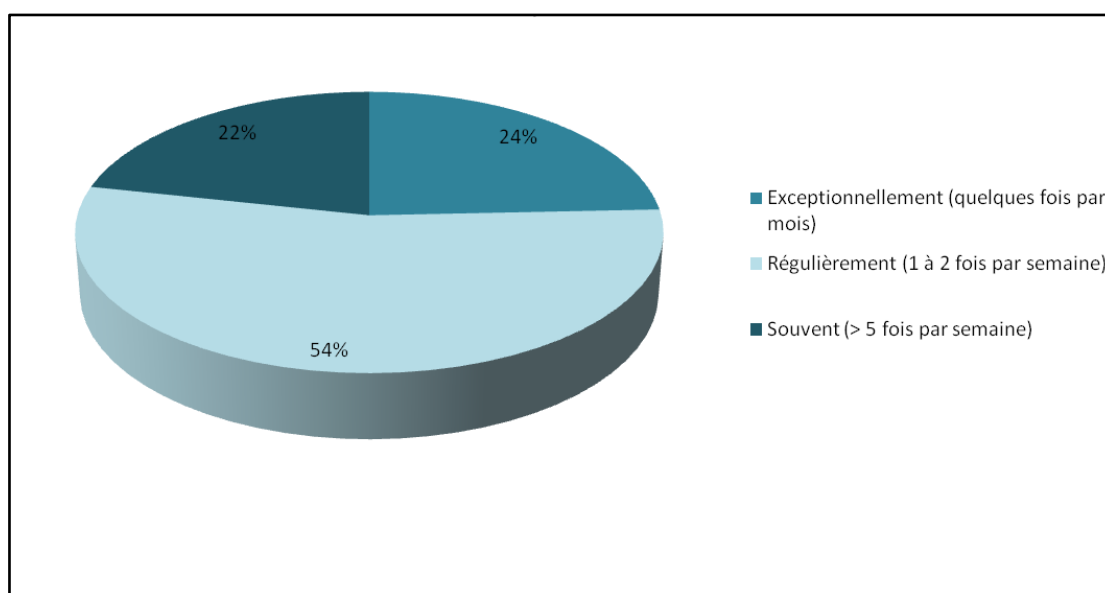
Figure 4 : Livrets d'équivalences thérapeutiques utilisés pour trouver une équivalence

On remarque que la majorité des personnes concernées cherchent l'information dans un livret d'un autre Centre Hospitalier et l'on note que celui qui ressort dans la majorité des cas est celui d'Annecy.

**Question 3** : Vous arrive-t-il souvent d'être confronté à ce problème ?

Nombre total de réponses : 37

Réponses	Nombre de réponses
Jamais	0
Exceptionnellement (quelques fois par mois)	9
Régulièrement (1 à 2 fois par semaine)	20
Souvent (> 5 fois par semaine)	8



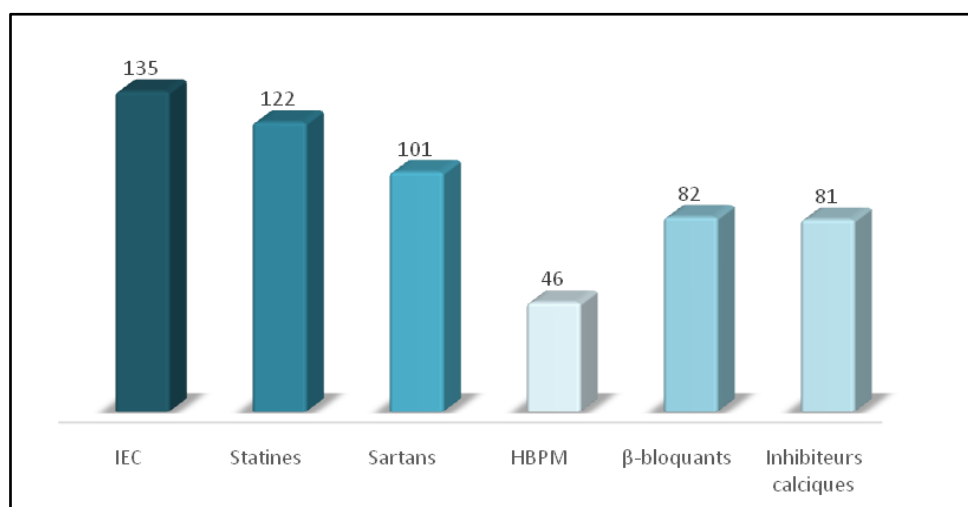
**Figure 5** : Fréquence à laquelle l'équipe pharmaceutique est confrontée au problème d'équivalence

On remarque que dans la majorité des cas, les personnes ayant répondu à l'enquête sont concernées chaque semaine par cette notion d'équivalence.

**Question 4 :** Classez par ordre de fréquence décroissante, les classes le plus souvent concernées par la recherche d'équivalence ? (Exemple : Si HBPM est la classe la plus concernée, remplissez « 1 »)

Nombre total de réponses : 27

Classe thérapeutique	Nombre de 1	Nombre de 2	Nombre de 3	Nombre de 4	Nombre de 5	Nombre de 6	Total cotation
IEC	11	8	6	1	1	0	<b>135</b>
Statines	10	4	8	2	1	2	<b>122</b>
Sartans	3	6	6	5	7	0	<b>101</b>
HBPM	1	1	2	1	2	20	<b>46</b>
β-bloquants	0	5	2	9	11	0	<b>82</b>
Inhibiteurs calciques	2	3	3	9	5	5	<b>81</b>



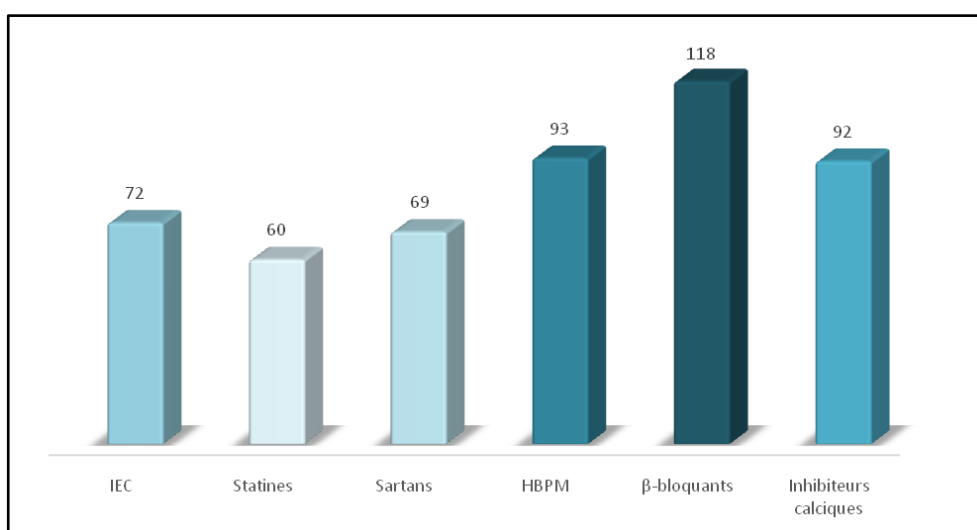
**Figure 6 : Classement des classes le plus souvent concernées par la recherche d'équivalence**

Pour cette question, 10 réponses n'ont pas été prises en compte car plusieurs classes avaient été classées au même rang. Cet histogramme met bien en avant le fait que les IEC et les statines sont les classes les plus concernées par la recherche d'équivalence et les HBPM sont les moins concernées.

**Question 5 :** Classez par ordre de fréquence décroissante, les classes qui vous posent le plus de problème pour trouver une équivalence ? (Exemple : Si HBPM est la classe la plus concernée, remplissez « 1 »)

Nombre total de réponses : 24

Classe thérapeutique	Nombre de 1	Nombre de 2	Nombre de 3	Nombre de 4	Nombre de 5	Nombre de 6	Total cotation
IEC	3	2	3	4	8	4	<b>72</b>
Statines	0	3	2	6	6	7	<b>60</b>
Sartans	0	1	7	7	6	3	<b>69</b>
HBPM	7	4	4	3	0	6	<b>93</b>
$\beta$ -bloquants	10	8	3	1	1	1	<b>118</b>
Inhibiteurs calciques	4	6	5	3	3	3	<b>92</b>



**Figure 7 : Classement des classes posant le plus de problème pour trouver une équivalence**

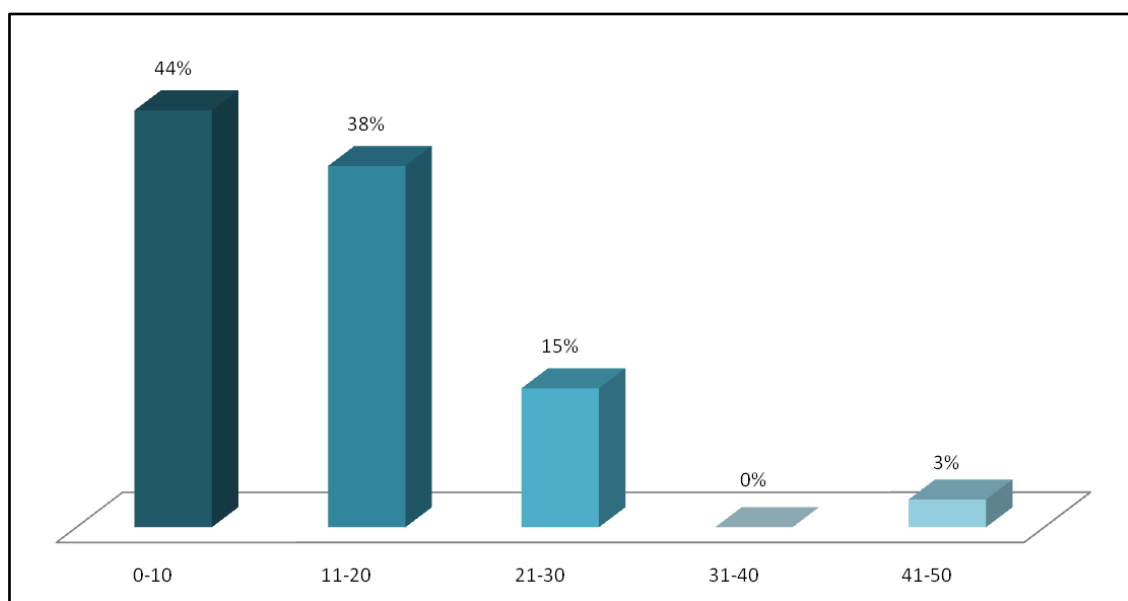
Pour les mêmes raisons qu'à la question 4, 13 réponses ont été exclues des résultats. De cet histogramme, il en ressort que les Bêta-bloquants sont les médicaments pour lesquels il est difficile de trouver une équivalence, en revanche les statines sont ceux qui posent le moins de problèmes.



**Question 6 :** Parmi les 50 dernières ordonnances que vous avez validées, combien étaient concernées par une notion d'équivalence ?

Nombre total de réponses : 34

Réponses	Nombre de réponses	Pourcentage
0-10	15	44%
11-20	13	38%
21-30	5	15%
31-40	0	0%
41-50	1	3%



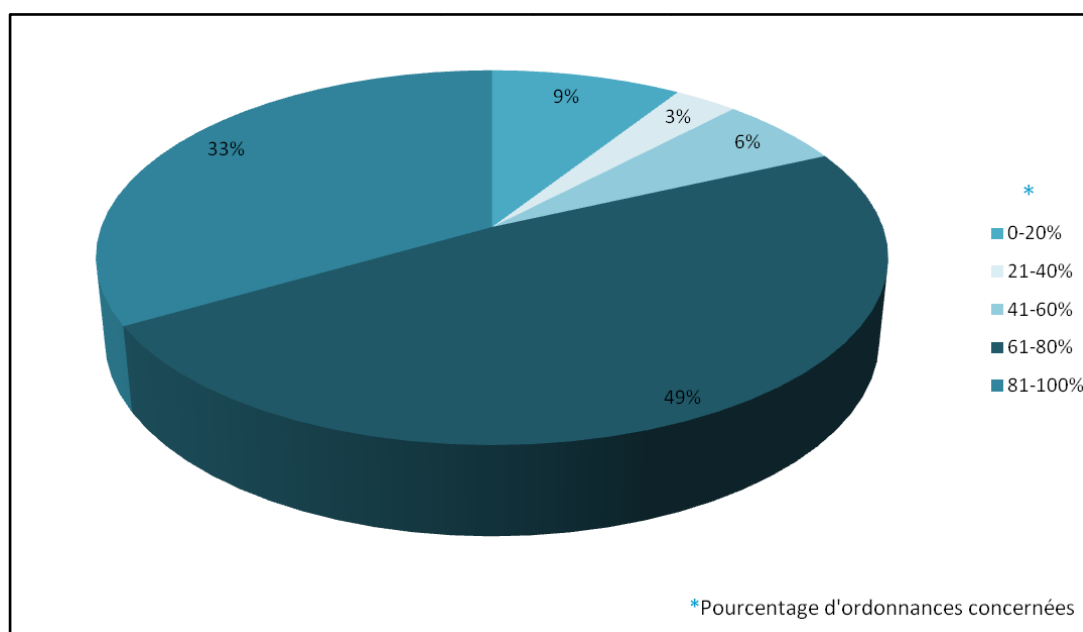
**Figure 8 : Nombre d'ordonnances concernées par une notion d'équivalence (sur les 50 dernières validées)**

On observe que la totalité des répondants a été confrontée au moins une fois à un problème d'équivalence sur leurs 50 dernières ordonnances validées.

**Question 7 :** Parmi les ordonnances concernées par une notion d'équivalence, pour combien d'entre elles, avez-vous pu trouver une équivalence ?

Nombre total de réponses : 33

Réponses	Nombre de réponses	Pourcentage
0-20%	3	9%
21-40%	1	3%
41-60%	2	6%
61-80%	16	49%
81-100%	11	33%



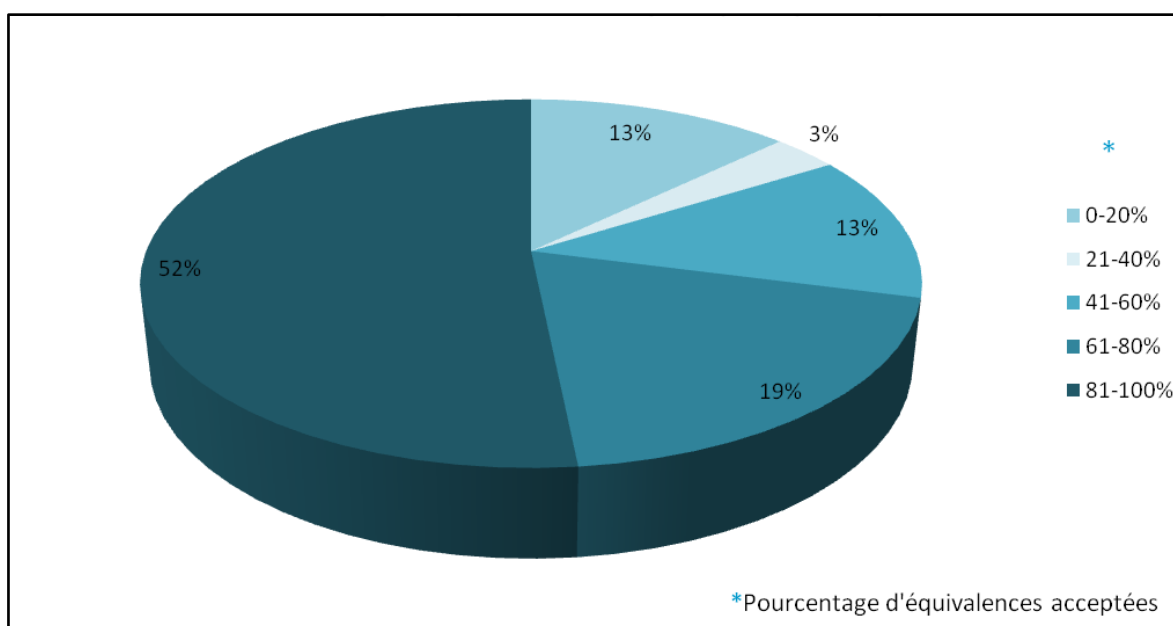
**Figure 9 : Nombre d'ordonnances pour lesquelles une équivalence a été trouvée**

On remarque que 67% des personnes ayant répondu à l'enquête ne trouvent pas d'équivalence au moins 2 fois sur 10 ordonnances.

**Question 8 :** Parmi les équivalences proposées au médecin prescripteur, combien ont été acceptées par ce dernier ?

Nombre total de réponses : 31

Réponses	Nombre de réponses	Pourcentage
0-20%	4	13%
21-40%	1	3%
41-60%	4	13%
61-80%	6	19%
81-100%	16	52%



**Figure 10 : Pourcentage d'équivalences acceptées par le prescripteur**

Même si la plupart du temps le médecin prescripteur est en accord avec l'équipe pharmaceutique, on note qu'il y a parfois des désaccords, d'où l'importance du livret qui doit être réalisé, approuvé et qui doit montrer que l'équivalence est sûre.

**Question 9 :** De manière générale, lorsque vous réalisez une équivalence thérapeutique, évaluez votre niveau de confiance en termes d'équivalence pour ces classes ?

Niveau de confiance	Nombre de réponses				Pourcentage			
	Insuffisant	Moyen	Bon	Total	Insuffisant	Moyen	Bon	Total
IEC	3	8	18	6	9%	23%	51%	17%
Statines	3	5	21	6	9%	14%	60%	17%
$\beta$ -bloquants	11	17	7	0	31%	49%	20%	0%
Sartans	2	10	17	6	6%	29%	49%	17%
HBPM	7	17	10	1	20%	49%	29%	3%
Inhibiteurs calciques	7	13	13	2	20%	37%	37%	6%

*Note : les graphiques sont présentés sur la page suivante.*

On remarque que le niveau de confiance est moyen pour les HBPM et pour les Bêta-bloquants et moyen à bon pour les inhibiteurs calciques, ce qui est en adéquation avec la question 5 où l'on voyait que les Bêta-bloquants et les HBPM étaient les classes pour lesquelles il était le plus difficile de trouver une équivalence. Globalement, le niveau de confiance est bon pour les IEC, les statines et les sartans.

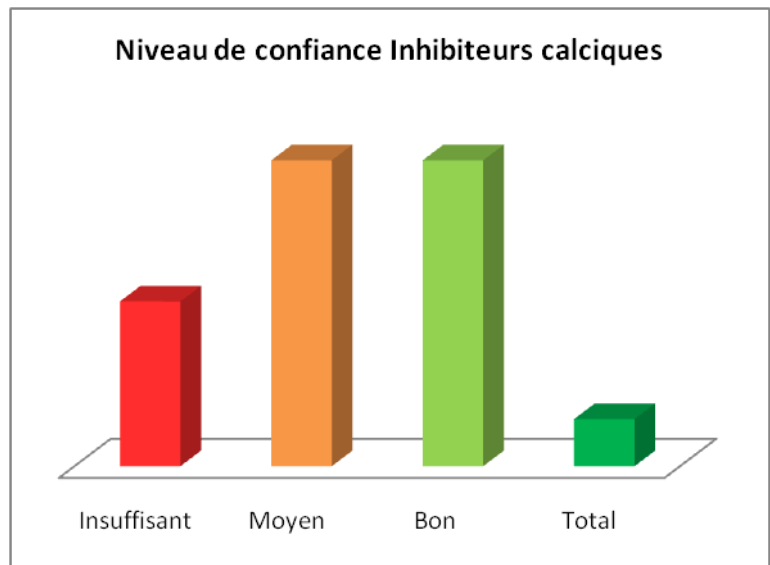
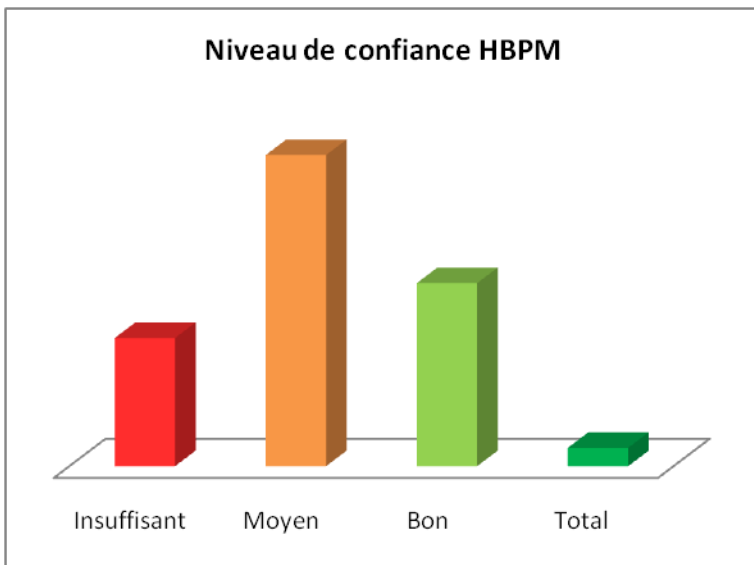
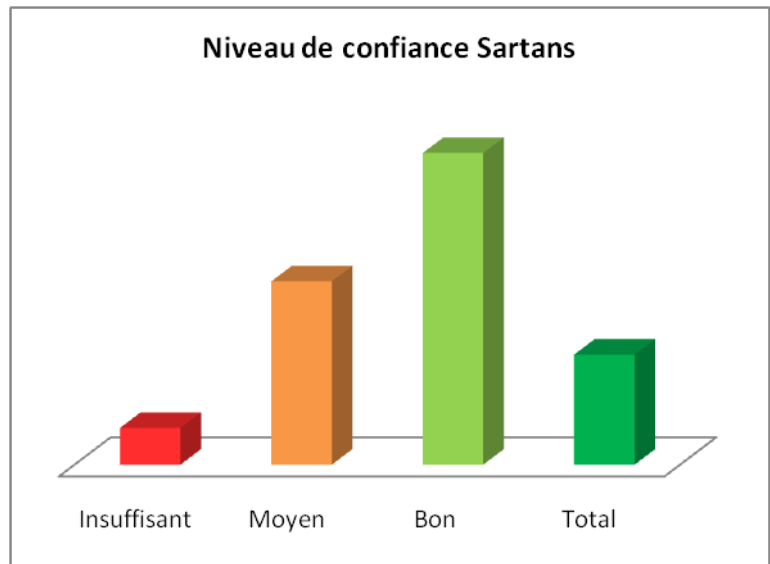
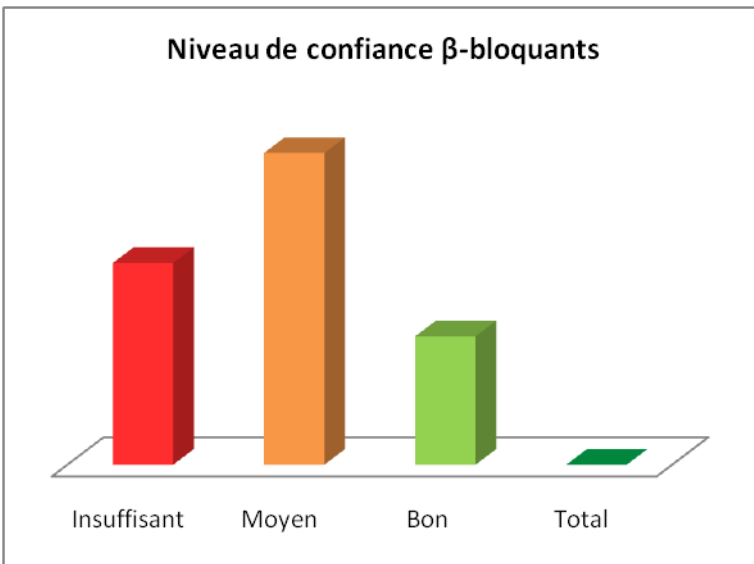
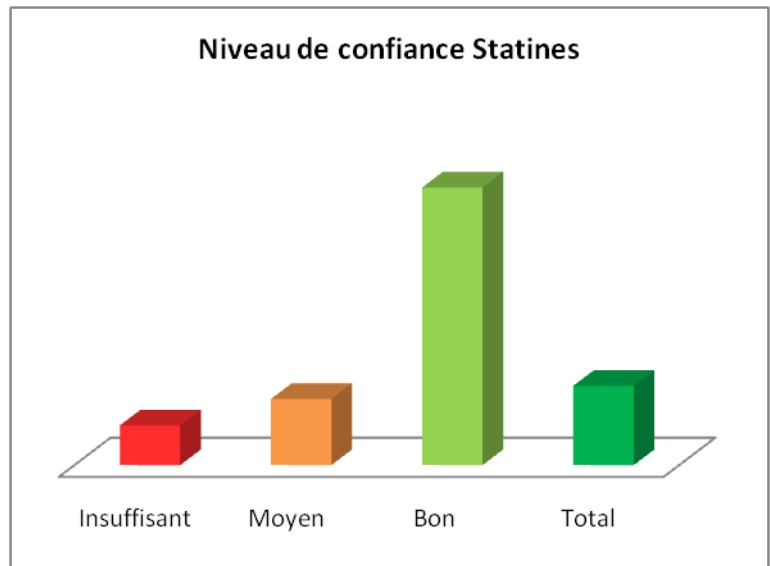
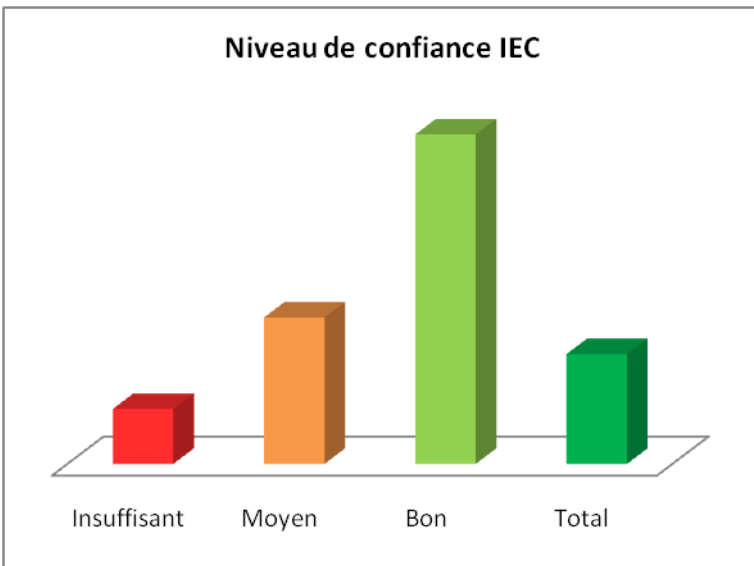
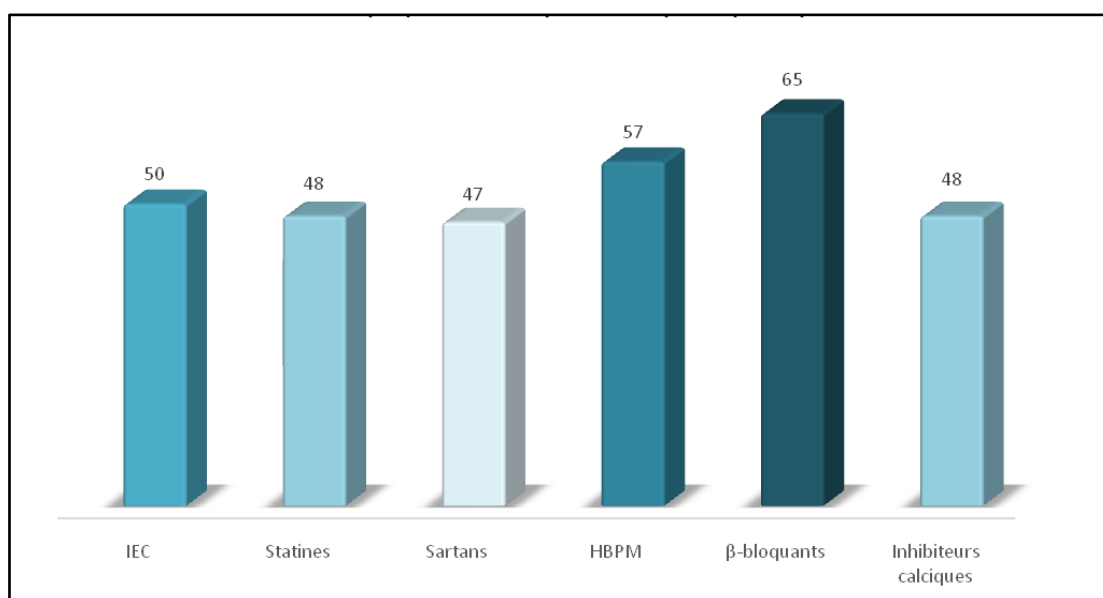


Figure 11 : Niveaux de confiance pour chaque classe thérapeutique

**Question 10** : Parmi les refus de vos propositions d'équivalence par le prescripteur, quelles classes thérapeutiques étaient le plus souvent concernées ? (Classez les par ordre de fréquence décroissante : si la classe HBPM est la plus concernée, remplissez « 1 »)

Nombre total de réponses : 15

Classe thérapeutique	Nombre de 1	Nombre de 2	Nombre de 3	Nombre de 4	Nombre de 5	Nombre de 6	Total cotation
IEC	2	1	5	1	4	2	<b>50</b>
Statines	2	2	1	4	4	2	<b>48</b>
Sartans	1	3	2	3	3	3	<b>47</b>
HBPM	6	1	2	1	0	5	<b>57</b>
$\beta$ -bloquants	3	5	2	4	1	0	<b>65</b>
Inhibiteurs calciques	1	3	3	2	3	3	<b>48</b>



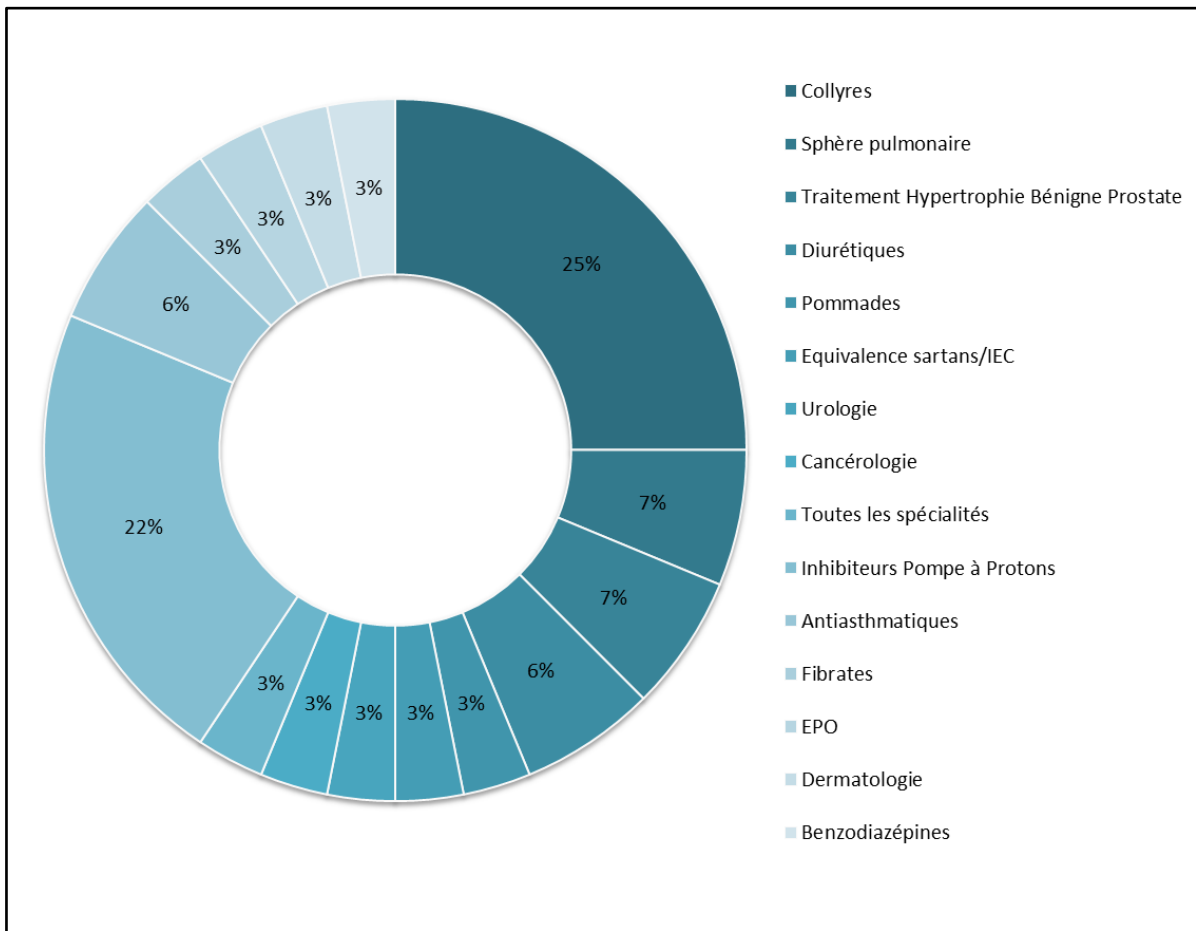
**Figure 12 : Classement des classes thérapeutiques le plus souvent concernées par un refus de proposition d'équivalence par le prescripteur**

Pour les mêmes raisons qu'aux questions 4 et 5, 22 réponses ont été exclues des résultats. Au vu de cet histogramme et du nombre de réponses cohérentes totales, il n'est pas possible de mettre en avant les classes pour lesquelles le prescripteur refuse le plus souvent l'équivalence proposée.

**Question 11** : Selon vous, pour quelle(s) autre(s) classe(s) thérapeutique(s) serait-il intéressant de faire un livret d'équivalence ?

Nombre total de réponses : 32

Réponses	Nombre de réponses
Collyres	8
Sphère pulmonaire	2
Traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate	2
Diurétiques	2
Pommades	1
Équivalence sartans/IEC	1
Urologie	1
Cancérologie	1
Toutes les spécialités	1
Inhibiteurs de la pompe à protons	7
Antiasthmatiques	2
Fibrates	1
EPO	1
Dermatologie	1
Benzodiazépines	1



**Figure 13 : Classes thérapeutiques potentiellement éligibles à la création d'un livret d'équivalence**

L'équipe pharmaceutique trouverait intéressant de posséder un livret d'équivalence pour les collyres ainsi que pour les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP). Si on cumule ces deux réponses, on observe qu'elles sont citées dans près de 50% des cas. Ensuite, en plus faibles proportions, on retrouve les traitements de l'hypertrophie bénigne de la prostate, les diurétiques, les médicaments de la sphère pulmonaire et les fibrates.




Suite à l'analyse des résultats, il en ressort que l'équipe pharmaceutique du CHUGA est confrontée tous les jours à cette notion d'équivalence. La mise en place de ce livret a tout son intérêt lorsque l'on voit que l'utilisation des recommandations des sociétés savantes hors CHUGA pour la recherche d'équivalence est la solution la plus souvent envisagée.

Nous notons que parfois certaines équivalences ne sont pas trouvées ou encore que la prise de décision est incertaine. Même si ces chiffres sont faibles, on sait que derrière chaque recherche d'équivalence, un patient est présent. Par conséquent, cette situation doit être évitée au maximum.

Ce questionnaire a été bénéfique et conforte l'importance d'un livret d'équivalence thérapeutique au CHUGA. Il a permis de mettre en avant les attentes de l'équipe pharmaceutique, les problèmes auxquels elle était le plus souvent confrontée, ainsi que la perspective d'intégrer les IPP et les spécialités présentées sous forme de collyre au livret d'équivalence.

### 3.2. Tableaux d'équivalence

#### 3.2.1. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

	<b>ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II</b>					
<b>DCI</b>	<b>Candesartan</b>	<b>Irbesartan</b>	<b>Losartan</b>	<b>Olmesartan</b>	<b>Telmisartan</b>	<b>Valsartan</b>
<b>Dosage</b>	4 mg	75 mg		10 mg	20 mg	40 mg
	8 mg	150 mg	50 mg	20 mg	40 mg	80 mg
	16 mg	300 mg	100 mg	40 mg	80 mg	160 mg
	32 mg					
Equivalence Eprosartan : dosages disponibles à l'étranger						
<b>DCI</b>	<b>Candésartan</b>	<b>Eprosartan</b>	<b>Irbésartan</b>			
<b>Dosage</b>	4 mg	400 mg	75 mg			
	8 mg	600 mg	150 mg			
	16 mg	800 mg				
	: Dosage non disponible					
<i>A noter la présence en France de l'Eprosartan 300 mg uniquement, dosage pour lequel aucune équivalence n'a été trouvée</i>						

**Tableau II : Equivalences entre les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**

### 3.2.2. Bêta-bloquants

DCI	BETA-BLOQUANTS															
	Non cardiosélectif								Cardiosélectif							
	Sans ASI				Avec ASI				Sans ASI				Avec ASI			
	Carvédilol	Labétalol	Nadolol	Propranolol	Sotalol	Tertatolol	Timolol	Pindolol	Aténolol	Bétaxolol	Bisoprolol	Métoprolol (succinate)	Métoprolol (tartrate)	Nébivolol	Acébutolol	Céliprolol
Dosage	6,25 mg										1,25 mg	LP 23,75 mg				
	12,5 mg			40 mg				5 mg			2,5 mg		50 mg			
											3,75 mg					
	25 mg	200 mg	80 mg	LP 80 mg	80 - 160 mg		10 mg	7,5 - 15 mg	50 mg	20 mg	5 mg	LP 95 mg	100 mg	2-5 mg	200 mg	200 mg
											7,5 mg					
	2 x 25 mg			LP 160 mg			5 mg	10 mg	15 mg	100 mg	20 mg	10 mg	LP 190 mg	LP 200 mg	2 x 5 mg	400 mg
															LP 500 mg	


  : Dosage non disponible

**Tableau III : Equivalences entre les bêta-bloquants**

#### Commentaires :

Propriétés ancillaires : Le Carvédilol est un  $\alpha$ -bloquant transitoire ; le Labétalol possède un effet  $\alpha$ -bloquant et agoniste  $\beta_2$  ; le Sotalol fait partie des antiarythmiques de classe III ; le Tertatolol induit une vasodilatation rénale ainsi que le Nébivolol, de façon modérée (NO-dépendant) ; le Céliprolol est un agoniste  $\beta_2$  (28).

### 3.2.3. Héparines de Bas Poids Moléculaire


 <b>HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE</b>				
DCI	Daltéparine	Enoxaparine	Nadroparine	Tinzaparine
<b>Activité anti-Xa</b>	Fragmine® : 156 UI/mg soit 25 000 UI/ml	Lovenox® : 100 UI/mg soit 10 000 UI/ml	Fraxiparine® : 9 500 UI/ml Fraxodi® : 19 000 UI/ml	Innohep® 20 000 UI/ml
<b>Posologie</b>	<b>Prophylaxie chirurgicale à risque thrombogène modéré</b>			
	2 500 UI 1x/j	2 000 UI 1x/j	2 850 UI 1x/j	3 500 UI 1x/j
	<b>Prophylaxie chirurgicale à risque thrombogène élevé</b>			
	5 000 UI 1x/j	4 000 UI 1x/j	38 UI/kg 1x/j	4 500 UI 1x/j
	<b>Traitement prophylactique médical</b>			
	5 000 UI 1x/j	4 000 UI 1x/j	Si < 70 kg : 3 800 UI 1x/j Si > 70 kg : 5 700 UI 1x/j	Risque modéré : 3 500 UI 1x/j Risque élevé : 4 500 UI 1x/j
	<b>Traitement curatif des TVP</b>			
	100 UI/kg toutes les 12h	Fort risque de récurrence : 100 UI/kg toutes les 12h Faible risque de récurrence : 150UI/kg toutes les 24h	85 UI/kg toutes les 12h (Fraxiparine®) 171 UI/kg 1x/j (Fraxodi®)	175 UI/kg 1x/j
	<b>Traitement curatif des EP</b>			
		Fort risque de récurrence : 100 UI/kg toutes les 12h Faible risque de récurrence : 150UI/kg toutes les 24h		175 UI/kg 1x/j
<b>Evènements coronariens</b>				
120 UI/kg toutes les 12h	100 UI/kg toutes les 12h	85 UI/kg toutes les 12h		
<b>Cancérologie</b>				
200 UI/kg 1x/j pdt 1 mois puis 150 UI/kg 1x/j	150 UI/kg 1x/j		175 UI/kg 1x/j	

**Tableau IV : Equivalences entre les héparines de bas poids moléculaire**

#### Commentaires :

De façon générale, la posologie des HBPM n'a pas été évaluée chez les patients d'un poids inférieur à 40 kg ou supérieur à 100 kg (29). Les HBPM ne doivent pas être utilisées de façon interchangeable, les instructions spécifiques de dosage, propres à chaque produit, doivent être suivies.

### 3.2.4. Inhibiteurs calciques

 <b>INHIBITEURS CALCIFIQUES - DIHYDROPYRIDINES</b>									
DCI	Amlodipine	Féلودipine	Isradipine	Lacidipine	Lercanidipine	Manidipine	Nicardipine	Nifédipine	Nitrendipine
Dosage							20 mg	10 mg	
	5 mg	LP 5 mg	LP 2,5-5 mg	2-4 mg	10 mg	10 mg	3 x 20 mg	LP 30 mg	10-20 mg
	10 mg		LP 5 mg	4 mg	20 mg	20 mg		LP 20 mg x 3	20 mg
							LP 50 mg		
: Dosage non disponible									

**Tableau V : Equivalences entre les inhibiteurs calciques du groupe des dihydropyridines**



#### Commentaires :

Pour les inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque : Vérapamil et Diltiazem, il n'y a pas d'équivalence possible entre ces deux molécules ainsi qu'avec les dihydropyridines, nous avons donc fait le choix de ne pas les faire apparaître dans le tableau.

Cas particulier : la Nimodipine, utilisée dans une indication bien particulière : prévention des déficits neurologiques ischémiques sévères consécutifs à une hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrismale (30), a été écartée.



### 3.2.6. Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase

 <b>INHIBITEURS DE LA HMG-CoA REDUCTASE</b>					
DCI	Atorvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Simvastatine
<b>Dosage</b>	10 mg	80 mg	40 mg	5 mg	20 mg
	20 mg			10 mg	40 mg
	40 mg			20 mg	
		20 mg	10 mg		
		40 mg	20 mg		10 mg
	80 mg				
Equivalence molécule étrangère : Lovastatine avec les principes actifs disponibles au livret					
DCI	Atorvastatine	Fluvastatine	Lovastatine	Pravastatine	Simvastatine
<b>Dosage</b>		40 mg	10 - 20 mg	20 mg	10 mg
	10 mg	80 mg	40 - 80 mg		20 mg
 : Dosage non disponible					

**Tableau VII : Equivalences entre les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase**

#### Commentaires :

L'Atorvastatine et la Rosuvastatine ne possèdent pas d'indication validée (AMM) en prévention secondaire (31).

A noter : la Simvastatine et l'Atorvastatine sont des substrats du CYP3A4, il existe donc des interactions médicamenteuses avec les inducteurs du CYP3A4, pouvant entraîner un risque de rhabdomyolyse (32).

## 4. Discussion

### 4.1. Enquête auprès du personnel pharmaceutique

L'analyse des résultats porte sur les 37 réponses que nous avons eues. Ce chiffre peut paraître faible, mais il faut préciser qu'il y a très peu de pharmaciens cliniciens et d'internes en pharmacie dans les services du CHUGA. En ce qui concerne les externes en pharmacie, seuls ceux concernés dans le cadre de leurs fonctions cliniques par la recherche d'équivalence thérapeutique ont répondu au questionnaire. Les réponses obtenues reflètent donc bien le ressenti au sein de l'établissement.

De nombreux arguments en sont ressortis et ont conforté l'intérêt de la présence d'un tel livret au CHUGA. Tout d'abord, il a été mis en avant que la totalité de l'équipe pharmaceutique est confrontée à ce problème et pour la majorité d'entre eux de manière hebdomadaire. Ensuite, nous avons pu remarquer que deux fois sur dix, l'équivalence n'était pas trouvée. Ensuite il existe des divergences entre l'équipe pharmaceutique et l'équipe médicale ; même si ces dernières sont rares elles sont tout de même présentes. De plus, pour certaines classes (HBPM, Bêta-bloquants), le niveau de confiance est jugé moyen lors de la prise de décision. Pour finir, une utilisation fréquente du livret thérapeutique du GHT Genevois Annecy Albanais a été notée : ceci peut s'expliquer par la proximité géographique de l'hôpital d'Annecy, et aussi car la mise à jour de ce livret en 2017 fait partie des plus récentes au niveau des données scientifiques actuelles.

Grâce aux réponses du questionnaire, nous avons donc pu montrer que les IEC et les statines sont les classes pharmacologiques les plus concernées par la



recherche d'équivalence, et sont les classes pour lesquelles le niveau de confiance en l'équivalence est le plus élevé.

Cependant, les IEC sont classés parmi les classes qui posent le plus de problèmes lors de la recherche d'équivalence, ceci peut être expliqué par le fait qu'ils sont les plus fréquemment concernés par la recherche d'équivalence et par le fait qu'il s'agit de la classe comportant le plus grand nombre de principes actifs (onze au total) - hormis les Bêta-bloquants qui sont divisés en sous sections.

La classe pharmacologique ressortant comme la plus problématique en terme de recherche d'équivalence pour l'équipe pharmaceutique est celle des Bêta-bloquants : en effet, ce sont les principes actifs pour lesquels le niveau de confiance lors d'une proposition d'équivalence est le plus faible. Ceci peut s'expliquer par la grande hétérogénéité des principes actifs qui composent cette classe. Il est à noter qu'il s'agit d'une classe scindée en deux, comportant les Bêta-bloquants cardioselectifs et non cardioselectifs. Ces derniers sont eux-mêmes divisés en deux sous-groupes en fonction de leur activité sympathomimétique intrinsèque (ASI). A cela s'ajoutent également les propriétés ancillaires propres à chaque molécule, leur demi-vie d'élimination et leur mode d'élimination différents. Tout ceci met en avant les difficultés auxquelles l'équipe pharmaceutique est confrontée.

Les HBPM sont les molécules les moins concernées par la recherche d'équivalence mais font également partie de la classe pour laquelle l'équipe pharmaceutique est la moins confiante lors de la réalisation de l'équivalence. Ce résultat peut être expliqué par le fait qu'il est peu fréquent d'hospitaliser des patients déjà traités par HBPM en médecine ambulatoire, et la rareté de la situation rend par conséquent le pharmacien moins à l'aise. A ceci s'ajoute la complexité du choix du

dosage car il existe deux posologies distinctes en fonction de la visée préventive ou curative du traitement.

Concernant les classes pharmacologiques qu'il serait intéressant d'intégrer au livret d'équivalence, le choix des IPP nous interroge car il existe déjà de nombreux documents concernant la notion d'équivalence entre les IPP. Ce résultat peut s'expliquer par le fait qu'il s'agit de médicaments très largement prescrits en ambulatoire et notamment chez les personnes âgées ; qui par conséquent, fait que l'équipe pharmaceutique est souvent confrontée à cette recherche d'équivalence.

Il faut tout de même noter quelques imprécisions sur la formulation des questions qui ont pu rendre certaines réponses moins fiables, et même parfois ininterprétables. Tout d'abord, pour les questions 4, 5 et 10 où il était demandé de classer les différentes classes pharmacologiques de 1 à 6, près d'un tiers des réponses en moyenne n'étaient pas cohérentes, ce qui met en avant que les questions auraient dues être formulées autrement. Ceci a mené au retrait d'un grand nombre de réponses pour l'analyse des résultats.

Concernant la question 6 où il était demandé d'indiquer le nombre d'ordonnances concernées par la notion d'équivalence, la réponse retrouvée dans 44% des cas parmi les réponses proposées est « 0-20% ». Ici, il est difficile d'interpréter ce chiffre car on ne peut pas distinguer les personnes ayant voulu répondre « 0 » à cette question. Il aurait été plus judicieux de rajouter une réponse « 0% » à la question.

## 4.2. Critiques des tableaux d'équivalences

Concernant la classe des ARA II, l'Eprosartan est uniquement disponible en France au dosage de 300 mg. Aucune équivalence à cette dose n'a été trouvée. Cependant, concernant les dosages plus élevés disponibles à l'étranger, des équivalences avec le Candésartan et l'Irbésartan ont pu être établies (33).

Le tableau d'équivalence des Bêta-bloquants est celui pour lequel nous avons rencontré le plus de difficultés lors de son élaboration. Il s'agit d'une classe pharmacologique hétérogène comportant beaucoup de principes actifs n'ayant pas tous les mêmes indications. Prenons pour exemple le cas de l'insuffisance cardiaque où seulement quatre principes actifs parmi les dix-sept étudiés possèdent cette indication (Bisoprolol, Carvédilol, Métoprolol et Nébivolol) ; et dont les doses initiales et doses cibles sont clairement établies par les sociétés savantes. Il est donc difficile de comparer les dosages et l'efficacité clinique de ces quatre principes actifs utilisés dans l'insuffisance cardiaque avec les dosages d'autres principes actifs utilisés dans l'hypertension artérielle, l'angor ou bien encore dans les migraines (34), (35). Ceci explique aussi le fait que la majorité des principes actifs de la famille des Bêta-bloquants soient référencés au CHUGA. Pour cette classe, un tableau d'équivalence en fonction des indications aurait pu être envisagé ; de plus, une concertation entre prescripteurs spécialistes et pharmaciens s'avère être indispensable afin de pouvoir obtenir un consensus et une validation des équivalences.

La majorité des sources, des articles scientifiques et des sociétés savantes s'accordent sur le fait que les héparines de bas poids moléculaire ne sont pas interchangeables de par leurs profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques distincts. Ce caractère non interchangeable est même mentionné dans les RCP des

principes actifs. Nous en avons conclu que les HBPM ne pouvaient pas convenir à l'élaboration d'un programme d'équivalence. Le tableau réalisé n'est donc pas un tableau d'équivalences, mais une synthèse des posologies recommandées en fonction des indications.

La Nimodipine n'a pas été intégrée dans le tableau d'équivalence des inhibiteurs calciques car son unique indication (prévention des déficits neurologiques ischémiques sévères consécutifs à une hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrysmale) n'est pas partagée avec les autres principes actifs de sa classe. Par conséquent, nous n'avons pas trouvé d'études comparant son efficacité. De plus, la Nimodipine est disponible au livret thérapeutique du CHUGA.

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase sont les principes actifs pour lesquels nous avons eu le moins de difficulté à réaliser le tableau d'équivalence. En effet, la totalité des sources recueillies étaient en adéquation les unes avec les autres. Ceci peut s'expliquer par le faible nombre de principes actifs au sein de cette classe (cinq au total), mais également par un nombre d'indications faible : celles-ci sont limitées au traitement de l'hypercholestérolémie ainsi qu'à la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires.

De manière générale, certaines molécules demeurent sans correspondance d'équivalence : en effet, à ce jour, il n'existe pas de données fiables permettant de les établir. Ceci est par exemple illustré avec le Quinapril 5 mg et le Bénazépril 5 mg pour la classe des IEC. Il faut également noter la présence simultanée de plusieurs dosages dans la même case pour une même molécule dans certains tableaux : ceci est dû à différentes sources qui prouvent des équivalences avec une même molécule mais à des dosages différents.

Il convient enfin de souligner que même si certaines équivalences peuvent parfois paraître logiques, elles n'apparaissent pas dans le tableau si elles n'ont pas été prouvées par des sources fiables.

#### 4.3. Le projet et ses limites

Concernant l'élaboration du projet, la mise en forme, le choix du contenu et la présentation des équivalences dans nos tableaux, nous avons consulté puis nous sommes inspirés des livrets d'équivalences des hôpitaux aux alentours du CHUGA. Contrairement au livret d'équivalence thérapeutique du GHT Genevois Annecy Albanais, nous n'avons pas intégré la sécabilité des comprimés, la possibilité d'écrasement des comprimés ou l'ouverture des gélules par souci de lisibilité. De plus, un fichier reprenant ces informations a déjà été élaboré et est disponible sur le site internet de la société française de pharmacie clinique (SFPC) (36). De même, nous avons fait le choix de ne pas répertorier toutes les spécialités existantes sur le marché, mais d'utiliser la dénomination commune internationale, encore une fois dans un souci de lisibilité. Enfin, nous avons préféré le format numérique plus facile à modifier et à diffuser, plutôt que le format papier retrouvé dans certains hôpitaux.

Nous avons donc réalisé des tableaux et un outil informatique se voulant clair, simple à l'usage, facile d'accès et modifiable de façon sécurisée. Ces travaux devront être validés en COMEDIMS avant de pouvoir être diffusés et utilisés à l'hôpital. Dans les réflexions qui seront menées au sein de la communauté pharmaceutique et médicale, il conviendra de garder à l'esprit que peu de travaux sur les équivalences thérapeutiques entre principes actifs et leur possible interchangeabilité ont été réalisés. Par conséquent, nos sources ont été limitées et

les équivalences mentionnées dans nos tableaux peuvent manquer de preuves et d'arguments scientifiques.

De plus, les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des principes actifs au sein d'une même classe pharmacologique peuvent différer. Notre outil ne tient pas compte de ces spécificités et des paramètres biologiques des patients (fonction rénale et hépatique par exemple), et donc des éventuelles contre-indications physiopathologiques en cas de changement de principe actif.

Le fait de changer de principe actif peut créer de nouvelles interactions médicamenteuses avec le traitement personnel du patient. Ainsi, la possibilité d'interchanger un principe actif par un autre, sous prétexte d'une efficacité clinique sensiblement proche, doit toujours être accompagnée d'une analyse pharmaceutique des interactions et contre-indications physiopathologiques pouvant en découler. Enfin, il n'existe pas de recommandations des sociétés savantes françaises encadrant l'échange thérapeutique, à l'image de l'American College of Clinical Pharmacy et ses consignes concernant la pratique (37).

## 5. Conclusion

Le livret thérapeutique d'un établissement de soins regroupe l'ensemble des médicaments disponibles pour la prise en charge thérapeutique des patients, son élaboration nécessite de sélectionner les principes actifs à l'intérieur des différentes classes thérapeutiques. Cela peut contraindre les prescripteurs à faire un choix de principe actif, notamment lorsque ceux-ci doivent poursuivre un traitement instauré en dehors de l'établissement de soins.

C'est dans ce contexte que nous avons élaboré un outil interne au CHUGA, permettant d'aider les pharmaciens et les prescripteurs dans leurs recherches d'équivalences thérapeutiques, et dans le but d'harmoniser les pratiques au sein de l'établissement. Nous avons choisi de centrer notre projet sur différentes classes de médicaments de la sphère cardiovasculaire.

Afin de valider ce choix, nous avons réalisé un questionnaire à destination de l'équipe pharmaceutique du CHUGA. Les réponses obtenues montrent que l'équipe pharmaceutique est confrontée à cette problématique d'équivalence thérapeutique quotidiennement et que, dans certaines situations, les équivalences ne peuvent pas être trouvées ou encore que la prise de décision est incertaine. La mise en place d'un tel outil, interne à l'hôpital, a donc tout son intérêt, notamment lorsque l'on constate que l'utilisation des recommandations des sociétés savantes hors CHUGA pour la recherche d'équivalence est la solution la plus souvent envisagée par l'équipe pharmaceutique.

Les tableaux d'équivalences thérapeutiques que nous avons réalisés sur la base de recherches bibliographiques doivent maintenant être validés par le COMEDIMS. L'enjeu suivant sera la diffusion et la mise à jour de ces tableaux. Nous proposons dans notre travail un outil informatique qui permettra d'optimiser cela.

Les recherches d'équivalences réalisées au cours de cette thèse pourront également être élargies à d'autres classes thérapeutiques comme les inhibiteurs de la pompe à protons, ou encore aux médicaments de la sphère oculaire, comme le suggèrent les réponses au questionnaire. Il serait également possible d'envisager l'élaboration d'un outil d'équivalence thérapeutique inter-établissement pour le GHT Alpes Dauphiné, afin de faciliter la poursuite de traitement lors des transferts de patients.

Le positionnement des sociétés savantes du domaine de la pharmacie joue un rôle important concernant notre problématique. L'élaboration d'outils d'équivalences validés par ces dernières est un enjeu important qui pourra permettre d'inclure dans la réflexion la dispensation en officine, dans un contexte où les ruptures d'approvisionnement et de fabrication de principes actifs sont de plus en plus courantes.



## Annexes

### Annexe 1 : Tableaux comparatifs des différentes sources bibliographiques utilisées pour la recherche d'équivalence

#### Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II							
Sources	Dosages équivalents						
	Candésartan	Eprosartan	Irbésartan	Losartan	Olmésartan	Telmisartan	Valsartan
A double-blind ambulatory blood pressure monitoring study of the efficacy and tolerability of once-daily telmisartan 40 mg in comparison with losartan 50 mg in the treatment of mild-to-moderate hypertension in Taiwanese patients. Int J Clin Pract Suppl. Déc 2004				50 mg		40 mg	
Angiotensin II receptor blocker-induced blunted taste sensitivity: comparison of candesartan and valsartan. Br J Clin Pharmacol. Août 2005	4 mg						40 mg
Antihypertensive and metabolic effects of high-dose olmesartan and telmisartan in type 2 diabetes patients with hypertension. Endocr J. 2013					40 mg	80 mg	
ARB antihypertensive dose comparison. Pharmacist's Letter /Prescriber's Letter 2009 (Full update February 2012)	4 mg	400 mg	75 mg	25 mg	10 mg	20 mg	40 mg
	8 mg	600 mg	150 mg	50 mg	20 mg	40 mg	80 mg
	16 mg	800 mg	300 mg	100 mg	20-40 mg	40-80 mg	160 mg
	32 mg	800 mg	300 mg		40 mg	80 mg	320 mg
Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan in mild-to-moderate hypertension. Irbesartan/Losartan Study Investigators. Am J Hypertens. Avr 1998			150 mg	100 mg			
Effects of losartan and candesartan monotherapy and losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in patients with mild to moderate hypertension. Losartan Trial Investigators. Clin Ther. Oct 2000	8 mg			50 mg			
	16 mg			100 mg			
Efficacy and Tolerability of Olmesartan, Telmisartan, and Losartan in Patients of Stage I Hypertension: A Randomized, Open-label Study. J Pharmacol Pharmacother. Sept 2017				50 mg		40 mg	
	8 mg	600 mg	150 mg	50 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Equivalences entre les sartans, Pharmacie Interjurassienne, 2014	8 mg	400 mg	75 mg	25 mg	10 mg	20 mg	40 mg
	16 mg	600 mg	150 mg	50 mg	20 mg	40 mg	80 mg
GlobalRPH, 2018			75 mg		10 mg	20 mg	40 mg
			150 mg	50 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Livret d'équivalences thérapeutiques CH Alpes Léman			300 mg	100 mg		80 mg	160 mg
		600 mg					
Livret d'équivalences thérapeutiques CH Voiron, 2016	8 mg	600 mg	150 mg	50 mg	20 mg	40 mg	80 mg
	4 mg		75 mg		10 mg	20 mg	40 mg
Livret d'équivalences thérapeutiques GHT Genevois Annecy Albanais, 2017	8 mg		150 mg	50 mg	20 mg	40 mg	80 mg
	16 mg	600 mg	300 mg	100 mg	40 mg	80 mg	160 mg
Losartan versus valsartan in the treatment of patients with mild to moderate essential hypertension : data from a multicenter, randomized, double-blind, 12-week trial. Clin Ther. Août 2001				50 mg			80 mg
				100 mg			160 mg
Modernized Reference Drug Program of British Columbia, 2016	8 mg	600 mg	150 mg	50mg	20 mg	40 mg	80 mg
	4 mg	400 mg	75 mg	25 mg	10 mg	20 mg	40 mg
Therapeutic Interchange Program and Prescription Interpretations at Vancouver Community of Care, Clinical Services Unit Pharmaceutical Sciences Vancouver Acute, Avril 2018	8 mg	600 mg	150 mg	50 mg	20 mg	40 mg	80 mg
	16 mg	800 mg	300 mg	100 mg	40 mg	80 mg	160 mg
	32 mg						320 mg
UNC Health Care, 2005	8 mg		75 mg	25 mg			80 mg
Use of ambulatory blood pressure monitoring to compare antihypertensive efficacy and safety of two angiotensin II receptor antagonists, losartan and valsartan. Losartan Trial Investigators. Adv Ther. Avr 2000				50 mg			80 mg
Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. Int J Clin Pract. Mai 2009	8 mg		150 mg	50 mg			80 mg
	16 mg		300 mg	100 mg			160 mg

## Bêta-bloquants

Sources	BETA-BLOQUANTS														
	Dosages équivalents														
	Carvédilol	Labétalol	Nadolol	Propranolol	Sotalol	Tertatolol	Timolol	Pindolol	Aténolol	Bétaxolol	Bisoprolol	Métoprolol	Néбиволol	Acébutolol	Céliprolol
A comparison of betaxolol and nadolol on renal function in essential hypertension. Am J Kidney Dis. Août 1987			100 mg							20 mg					
A comparison of the side effects of atenolol and propranolol in the treatment of patients with hypertension. J Clin Pharmacol. Nov 1987				80 mg 320 mg					50 mg 100 mg						
Antihypertensive effects of tertatolol. A comparative study versus atenolol. Am J Hypertens. Novembre 1989						5 mg			100 mg						
An open label, randomised, crossover study comparing sotalol and atenolol in the treatment of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Heart. Août 1999					160 mg				50 mg						
Aortic elastic properties : effects of carvedilol versus nebivolol. Herz. Mai 2013	25 mg												5 mg		
Beta-Blockers Properties, Clinical Services Unit Pharmaceutical Sciences Vancouver Acute, 2013	25 mg	200 mg	80 mg	80 mg	<b>80 mg</b>		10 mg	7,5 mg	50 mg		5 mg	LP 100 mg		200 mg	
Comparative study between bisoprolol and metoprolol, combined with hydrochlorothiazide, as antihypertensive therapy. Arch Inst Cardiol Mex. Décembre 2000											10 mg	100 mg			
Comparing the therapeutic effects of carvedilol and metoprolol on prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery, a double-blind study. Int Cardiovasc Res J. Sept 2014	12,5 mg											50 mg (tartrate)			
Comparison of atenolol versus bisoprolol with noninvasive hemodynamic and pulse wave assessment. J Am Soc Hypertens. Mai 2015									25 mg 50 mg		2,5 mg 5 mg				
Comparison of a new vasodilating beta-blocker, carvedilol, with atenolol in the treatment of mild to moderate essential hypertension	25 mg								50 mg						
Comparison of the side-effects of pindolol and atenolol in the treatment of hypertension. J Intern Med. Septembre 1990								15 mg	100 mg						
Double-blind cross-over clinical trial of acebutolol and propranolol in mild to moderate essential hypertension. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. Nov 1985				80 mg 160 mg										200 mg 400 mg	
Effect of bisoprolol and acebutolol on resting blood pressure and on exercise blood pressure profile in hypertensive patients: a comparative, single-blind study. J Cardiovasc Pharmacol. 1990											10 mg			400 mg	
Effects of Carvedilol Compared to Nebivolol on Insulin Resistance and Lipid Profile in Patients With Essential Hypertension. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 18 Avril 2016	25 mg												5 mg		
Effects of metoprolol and nebivolol on exercise blood pressure in patients with mild hypertension. ScientificWorldJournal. 2013												50 mg	5 mg		
Efficacy and safety of bisoprolol and atenolol in patients with mild to moderate hypertension: a double-blind, parallel group international multicentre study. Eur Heart J. Décembre 1987									50 mg		5 mg				
Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs atenolol in mild-to-moderate essential hypertension: results of a double-blind randomized multicentre trial. Blood Press Suppl. Décembre 2003									100 mg				5 mg		
Equivalences entre les bêta-bloquants, Pharmacie Interjurassienne, 2014	25 mg								50 mg		5 mg	<b>50 mg</b>	2,5 mg		
Exchange of $\beta$ -blockers in heart failure patients. Experiences from the poststudy phase of COMET (the Carvedilol or Metoprolol European Trial). European Journal of Heart Failure. 28 Mai 2005	6,25 mg 12,5 mg 25 mg 50 mg										0,625 mg 1,25 mg <b>2,5 mg</b> 5 mg	LP 12,5 mg LP 25 mg <b>LP 50 mg</b> LP 100 mg			
GlobalRPH, 2018	25 mg	200 mg	80 mg	80 mg			10 mg	7,5 mg	50 mg		5 mg	100 mg		200 mg	
Guidelines & Protocols Heart Failure Care, gouvernement de Colombie Britannique, 2008 Canada	25 mg	200 mg	80 mg	80 mg	160 mg		10 mg	<b>10 mg</b>	50 mg		5 mg	LP 100 mg		200 mg	
Livret d'équivalences thérapeutiques CH Alpes Léman							10 mg	15 mg	100 mg	20 mg	10 mg				
Livret d'équivalences thérapeutiques CH Voron, 2016	25 mg	200 mg	80 mg	80 mg	160 mg		10 mg	10 mg	50 mg	20 mg	5 mg	100 mg	2-5 mg	200 mg	200 mg
Livret d'équivalences thérapeutiques GHY Genevois Annecy Albanais, 2017							10 mg	15 mg	100 mg	20 mg	10 mg				
Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation, sotalol vs bisoprolol. Eur Heart J. Août 2001					160 mg						5 mg				
Metoprolol and atenolol administered once daily in primary hypertension. A clinical comparison of the efficacy of two selective beta-adrenoceptor blocking agents. Acta Med Scand. 1981									100 mg			100 mg			
No difference in general well-being during antihypertensive treatment with atenolol or metoprolol CR. Ann Clin Res. 1988									50 mg			LP 100 mg			
The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF. Journal of Internal Medicine. 17 Janvier 2014	6,25 mg 50 mg										1,25 mg 10 mg	LP 12,5-25 mg LP 200 mg	1,25 mg 10 mg		
Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. European Journal of Heart Failure. 18 Février 2014	50 mg										10 mg				
UNC Health Care, 2005			40 mg				20 mg		50 mg	10 mg	5 mg	100 mg			

## Héparines de Bas Poids Moléculaire

HEPARINES DE BAS POIDS MOLEULAIRE				
Sources	Daltéparine	Enoxaparine	Nadroparine	Tinzaparine
		Fragmine® : 156 UI/mg soit 25 000 UI/ml	Lovenox® : 100 UI/mg soit 10 000 UI/ml	Fraxiparine® : 9 500 UI/ml Fraxodi® : 19 000 UI/ml
<b>Equivalences</b>				
A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the Canadian Cardiovascular Society Endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. Circulation. 15 janv 2008	Les HBPM ne sont pas interchangeables			
Differentiation of the Low-Molecular-Weight Heparin, Eric Racine, Pharm D, Supplement to PHARMACOTHERAPY Volume 21, Number 6, 2001	Les HBPM ne sont pas interchangeables			
Equivalences entre les différentes HBPM et le fondaparinux, Pharmacie Interjurassienne, 2014	Curatif			
	200 UI/kg 1xj	100 UI/kg 2xj	0,1 ml/ 10 kg 1xj (soit 190 UI/kg 1xj) (Fraxodi®)	
	Préventif			
	Risque modéré : 2 500 UI 1xj Risque élevé : 5 000 UI 1xj	Risque modéré : 2 000 UI 1xj Risque élevé : 4 000 UI 1xj	Risque modéré : 2 850 UI 1xj Risque élevé : 3 800-5 700 UI 1xj	
Livret d'équivalences thérapeutiques CH Voiron, 2016	Curatif			
	100 UI/kg 2xj	100 UI/kg 2xj		175 UI/kg 1xj
Parenteral Anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). CHEST. 1 juin 2008	Les HBPM ne sont pas interchangeables			
Pharmacological and Clinical Differences Between Low-Molecular-Weight Heparins. P T. févr 2010	Les HBPM ne sont pas interchangeables			
Résumé Caractéristiques Produit, Vidal 2018	Les HBPM ne sont pas interchangeables			
Therapeutic Interchange of Parenteral Anticoagulants: Challenges for Pharmacy and Therapeutics Committees. Pharmaceuticals (Basel). Nov 2011	Les HBPM ne sont pas interchangeables			

Sources	Recommandations			
	Prophylaxie chirurgicale à risque thrombogène modéré			
Résumé Caractéristiques Produit, Vidal 2018	2 500 UI 1x/j	2 000 UI 1x/j	2 850 UI 1x/j	3 500 UI 1x/j
	Prophylaxie chirurgicale à risque thrombogène élevé (hanche et genou)			
Résumé Caractéristiques Produit, Vidal 2018	5 000 UI 1x/j	4 000 UI 1x/j	38 UI/kg/j en 1x/j	4 500 UI 1x/j
	Traitement prophylactique médical (TVP, EP, patients alités)			
Recommandations de bonne pratique : prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine – Recommandations de bonne pratique. ANSM 2009	5 000 UI 1x/j	4 000 UI 1x/j		
Résumé Caractéristiques Produit, Vidal 2018	5 000 UI 1x/j	4 000 UI 1x/j	Si < 70 kg : 3 800 UI 1x/j Si > 70 kg : 5 700 UI 1x/j	Risque modéré : 3 500 UI 1x/j Risque élevé : 4 500 UI 1x/j
Comparison of formulary low molecular weight heparins and fondaparinux, Clinical Services Unit Pharmaceutical Sciences Vancouver Acute, Juin 2013	<40kg : 2 500 UI 1x/j >40kg : 5 000 UI 1x/j	3 000 UI 2x/j (traumatisme orthopédique majeur ou lésion moelle épinière)		
	Traitement curatif des TVP			
Recommandations de bonne pratique : prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine – Recommandations de bonne pratique. ANSM 2009	100 UI/kg 2x/j	100 UI/kg 2x/j	85 UI/kg 2x/j (Fraxiparine®) 171 UI/kg 1x/j (Fraxodi®)	175 UI/kg 1x/j
Résumé Caractéristiques Produit, Vidal 2018	100 UI/kg 2x/j	100 UI/kg 2x/j ou 150 UI/kg 1x/j	85 UI/kg 2x/j (Fraxiparine®) 171 UI/kg 1x/j (Fraxodi®)	175 UI/kg 1x/j
Comparison of formulary low molecular weight heparins and fondaparinux, Clinical Services Unit Pharmaceutical Sciences Vancouver Acute, Juin 2013	200 UI/kg 1x/j			
	Traitement curatif des EP			
Recommandation de bonne pratique : prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine – Recommandations de bonne pratique. ANSM 2009		100 UI/kg 2x/j		175 UI/kg 1x/j
Résumé Caractéristiques Produit, Vidal 2018		100 UI/kg 2x/j ou 150 UI/kg 1x/j si faible risque de récurrence		175 UI/kg 1x/j
Comparison of formulary low molecular weight heparins and fondaparinux, Clinical Services Unit Pharmaceutical Sciences Vancouver Acute, Juin 2013	200 UI/kg 1x/j	100 UI/kg 2x/j ou 150 UI/kg 1x/j si faible risque de récurrence		
	Evènements coronariens			
Résumé Caractéristiques Produit, Vidal 2018	120 UI/kg 2x/j	100 UI/kg 2x/j	85 UI/kg 2x/j (Fraxiparine®)	
Comparison of formulary low molecular weight heparins and fondaparinux, Clinical Services Unit Pharmaceutical Sciences Vancouver Acute, Juin 2013		100 UI/kg 2x/j		
	Cancérologie : relais du traitement initial de la TVP proximale et de l'EP			
Recommandations de bonne pratique : prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine – Recommandations de bonne pratique. ANSM 2009	200 UI/kg 1x/j pdt 1 mois puis 150 UI/kg 1x/j	150 UI/kg 1x/j		175 UI/kg 1x/j

## Inhibiteurs calciques

INHIBITEURS CALCIFIQUES - DIHYDROPYRIDINES									
Sources	Dosages équivalents								
	Amlodipine	Felodipine	Isradipine	Lacidipine	Lercanidipine	Manidipine	Nircadipine	Nifédipine	Nitrendipine
Amlodipine compared to nitrendipine in hypertensive patients: the effects on toleration in relationship to the onset of action. <i>Cardiology</i> . 1992	5 mg								20 mg
Antihypertensive efficacy and safety of manidipine versus amlodipine in elderly subjects with isolated systolic hypertension: MAISH study. <i>Clin Drug Investig</i> . 2007	5 mg 10 mg					10 mg 20 mg			
A randomised trial to compare the efficacy and safety of Felodipine (Plendil) and Nifedipine (Adalat) retard in patients with mild-to-moderate hypertension. <i>West Afr J Med</i> . Déc 2001		LP 5-10 mg						LP 20 mg 2*/j	
At equipotent doses, isradipine is better tolerated than amlodipine in patients with mild-to-moderate hypertension: a double-blind, randomized, parallel-group study. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . oct 1994	5 mg		5 mg						
Comparative effects of amlodipine and nifedipine GITS during treatment and after missing two doses. <i>Blood Press Monit</i> . Févr 2001	5 mg							LP 30 mg	
Comparative effect of lercanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension : the Lercanidipine in Adults (LEAD) Study. <i>J Clin Hypertens (Greenwich)</i> . Août 2003		10 mg			10 mg			30 mg	
Comparative effects of lercanidipine, lacidipine, and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELderly and Lercanidipine (ELLE) study. <i>Arch Gerontol Geriatr</i> . Déc 2003				2 mg	5 mg			30 mg	
Cross-over comparison of nifedipine Oros and felodipine extended release with blind 24 h ambulatory blood pressure assessments. <i>Clin Exp Pharmacol Physiol</i> . Nov 1999		LP 5 mg						LP 30 mg	
Effects of lercanidipine hydrochloride versus felodipine sustained-release on day-to-day home blood pressure variability. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2016		LP 5 mg			10 mg				
Effects of lercanidipine versus amlodipine in hypertensive patients with cerebral ischemic stroke. <i>Curr Med Res Opin</i> . Janv 2015	10 mg				20 mg				
Efficacy and safety profiles of manidipine compared with amlodipine: a meta-analysis of head-to-head trials. <i>Blood Press</i> . Févr 2011	10 mg					20 mg			
Equivalences entre les anticalciques à effet principalement vasculaire, Pharmacie Interjurassienne, 2014	5 mg	5 mg	5 mg		10 mg			30 mg	
High doses of lercanidipine are better tolerated than other dihydropyridines in hypertensive patients with metabolic syndrome: results from the TOLERANCE study. <i>Int J Clin Pract</i> . 1 mai 2008	5 mg 10 mg				10 mg 20 mg			LP 30 mg LP 60 mg	
Livret d'équivalences thérapeutiques CH Alpes Léman	5 mg 10 mg	LP 5 mg	LP 2,5 mg LP 5 mg	2 mg 4 mg		10 mg 20 mg		LP 20 mg LP 30 mg	10 mg 20 mg
Livret d'équivalences thérapeutiques CH Voiron, 2016	5 mg	LP 5 mg	LP 2,5 mg LP 5 mg	4 mg	10 mg	10-20 mg	60 mg	LP 40 mg	20 mg
Livret d'équivalences thérapeutiques GHT Genevois Annecy Albanais, 2017	5 mg 10 mg	LP 5 mg	LP 2,5 mg LP 5 mg	2 mg 4 mg		10 mg 20 mg		LP 20 mg LP 30 mg	10 mg 20 mg
Modernized Reference Drug Program of British Columbia, 2016	2,5 mg 5 mg 10 mg	2,5 mg 5 mg 10 mg						LP 20 mg LP 30 mg LP 60 - 90 mg	
Multicenter comparative study of felodipine-ER and nifedipine-OROS in the treatment of mild-to-moderate arterial hypertension. <i>Arq Bras Cardiol</i> . Avr 1996		LP 5 mg						LP 30 mg	
Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. <i>J Hypertens</i> . Mai 2003	5 mg 10 mg				10 mg 20 mg				
Serum concentrations and effects of (+/-)-nicardipine compared with nifedipine in a population of healthy subjects. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . Août 1990							20 mg	10 mg	
Therapeutic Interchange Program and Prescription Interpretations at Vancouver Community of Care, Clinical Services Unit Pharmaceutical Sciences Vancouver Acute, Avril 2018	2,5 mg 5 mg 10 mg	2,5 mg 5 mg 10 mg						LP 20 mg LP 30-40 mg LP 60-90 mg	

## Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION										
Sources	Dosages équivalents									
	Bénazépril	Captopril	Enalapril	Fosinopril	Lisinopril	Perindopril	Quinapril	Ramipril	Trandolapril	Zofenopril
Comparison between enalapril and lisinopril in mild-moderate hypertension : a comprehensive model for evaluation of drug efficacy. Blood Press. août 1992			20 mg		20 mg					
Comparative trial of quinapril versus captopril in mild to moderate congestive heart failure. Quinapril/Captopril Congestive Heart Failure Study Group. J Hypertens Suppl. juill 1994					20 mg		20 mg			
Efficacy and tolerability of trandolapril in mild to moderate hypertension : a double blind comparative clinical trial with enalapril in Indian population. Indian J Physiol Pharmacol. déc 2006			5 mg						2 mg	
Equivalences entre les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, Pharmacie Interjurassienne, 2014	10 mg	<b>75 mg</b>	5-20 mg		10 mg	2-4 mg	10 mg	2,5 mg	<b>2 mg</b>	
Livret d'équivalences thérapeutiques CH Alpes Léman	5 mg	25 mg	5 mg	10 mg	5 mg	2 mg	10 mg		0,5 mg	15 mg
	10 mg	50 mg	<b>5 mg</b>	20 mg	20 mg	4 mg	20 mg		2 mg	30 mg
						8 mg			4 mg	60 mg
Livret d'équivalences thérapeutiques CH Voiron, 2016	10 mg	50 mg	20 mg	<b>10 mg</b>	20 mg	4 mg	20 mg	2,5 à 5 mg	2 mg	
Livret d'équivalences thérapeutiques GHT Genevois Annecy Albanais, 2017								1,25 mg		7,5 mg
	5 mg	25 mg	5 mg	10 mg	5 mg	2 mg	5 mg	<b>1,25-2,5 mg</b>	0,5 mg	15 mg
	10 mg	50 mg	20 mg	20 mg	20 mg	4 mg	20 mg	<b>2,5-5 mg</b>	2 mg	30 mg
Modernized Reference Drug Program of British Columbia, 2016						8 mg		10 mg	4 mg	60 mg
	10 mg	37,5 mg	5 mg	10 mg	10 mg	2 mg	10 mg	2,5 mg	1 mg	
Perindopril versus captopril: efficacy and acceptability in an Italian multicenter trial. Am J Med. 27 avr 1992		50 mg				4 mg				
		100 mg				8 mg				
Therapeutic Interchange Program and Prescription Interpretations at Vancouver Community of Care, Clinical Services Unit Pharmaceutical Sciences Vancouver Acute, Avril 2018	10 mg	37,5 mg	5 mg	10 mg	10 mg	2 mg	10 mg	2,5 mg	1 mg	
Time-effect profile of antihypertensive agents assessed with trough/peak ratio, smoothness index and dose omission: an ambulatory blood pressure monitoring study with trandolapril vs. quinapril. Fundam Clin Pharmacol. déc 2002							20 mg		2 mg	
Spectral analysis of 24 h blood pressure monitoring in the assessment of trough: peak ratio. A randomized, placebo-controlled, cross-over comparison of ramipril and enalapril. Blood Press Monit. déc 1997			10 mg					5 mg		
	UNC Health Care, 2005	10 mg	<b>25 mg</b>	5 mg	10 mg	10 mg		10 mg	2,5 mg	1 mg

*Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase*

INHIBITEURS DE LA HMG-CoA REDUCTASE						
Sources	Dosages équivalents					
	Atorvastatine	Lovastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Simvastatine	Rosuvastatine
A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins - Weng - 2009 - Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics			20 mg	10 mg		
	10 mg	10-20 mg 40-80 mg	40 mg 80 mg	20-40 mg	10 mg 20 mg	
Centre national hospitalier d'études sur le médicament, 2005	10 mg		80 mg	40 mg	20 mg	5 mg
	20 mg				40 mg	10 mg
	40 mg				80 mg	20 mg
	80 mg					
Equivalences entre les statines, Pharmacie Interjurassienne, 2014	10 mg		80 mg	40 mg	20 mg	5 mg
GlobalRPH, 2018		10 mg	20 mg	10 mg	5 mg	
		20 mg	40 mg	20 mg	10 mg	
	10 mg	40 mg	80 mg	40 mg	20 mg	5 mg
	20 mg	80 mg		80 mg	40 mg	5-10 mg
Livret d'équivalences thérapeutiques CH Alpes Léman	10 mg		80 mg			5 mg
	20 mg					10 mg
Livret d'équivalences thérapeutiques CH Voiron, 2016	10 mg		80 mg	40 mg	20 mg	5 mg
Livret d'équivalences thérapeutiques GHT Genevois Annecy Albanais, 2017			20-40 mg	20 mg		
	10 mg		80 mg		20 mg	5 - 10 mg
Modernized Reference Drug Program of British Columbia, 2016		10 mg	20 mg	10 mg	5 mg	
		20 mg	40 mg	20 mg	10 mg	
	10 mg	40-80 mg	80 mg	40 mg	20 mg	5 mg
	20 mg	80 mg		80 mg	40 mg	5 mg
	40 mg				80 mg	10 mg
Therapeutic Interchange Program and Prescription Interpretations at Vancouver Community of Care, Clinical Services Unit Pharmaceutical Sciences Vancouver Acute, Avril 2018	10 mg	40 mg	80 mg	40 mg	20 mg	5 mg



## Annexe 2 : Questionnaire

### Pharmaciens, Internes et Externes en pharmacie CHUGA

Concernant les classes médicamenteuses suivantes : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), Antagonistes de l'angiotensine II (Sartans), Statines, Héparines de bas poids moléculaire (HBPM), Bêta-bloquants, inhibiteurs calciques :

1. Un nouveau patient rentre dans le service avec un traitement de ville que nous n'avons pas au livret de l'hôpital, comment faites-vous pour trouver l'équivalence ? (Réponses multiples possible)

*Plusieurs réponses possibles.*

- Appel accueil pharmacie  
 Recommandation d'utilisation intra CHUGA  
 Recommandation d'utilisation extra CHUGA (sociétés savantes, etc...)  
 Vous demandez d'abord à l'entourage d'apporter les médicaments au CHUGA  
 Autre : \_\_\_\_\_

2. Utilisez-vous le livret d'équivalence thérapeutique d'un autre CH ? Si oui, lequel ?

*Plusieurs réponses possibles.*

- Oui  
 Non

3. Vous arrive-t-il souvent d'être confronté à ce problème ?

*Plusieurs réponses possibles.*

- Jamais  
 Exceptionnellement (quelques fois par mois)  
 Régulièrement (1 à 2 fois / semaine)  
 Souvent (> 5 fois / semaine)  
 Autre : \_\_\_\_\_

4. Classez par ordre de fréquence décroissante, les classes le plus souvent concernées par la recherche d'équivalence ? (Exemple : Si HBPM est la classe la plus concernée, remplissez « 1 »)

*Plusieurs réponses possibles.*

	1	2	3	4	5	6
IEC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Statines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sartans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HBPM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B-bloquants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inhibiteurs calciques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



5. Classez par ordre de fréquence décroissante, les classes qui vous posent le plus de problème pour trouver une équivalence ? (Exemple : Si HBPM est la classe la plus concernée, remplissez « 1 »)

Plusieurs réponses possibles.

	1	2	3	4	5	6
IEC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Statines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sartans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HBPM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B-bloquants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inhibiteurs calciques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Parmi les 50 dernières ordonnances que vous avez validées, combien étaient concernées par une notion d'équivalence ?

Plusieurs réponses possibles.

- 0-10  
 11-20  
 21-30  
 31-40  
 41-50  
 Autre : \_\_\_\_\_

7. Parmi les ordonnances concernées par une notion d'équivalence, pour combien d'entre elles, avez-vous pu trouver une équivalence ?

Plusieurs réponses possibles.

- 0-20%  
 21-40%  
 41-60%  
 61-80%  
 81-100%  
 Autre : \_\_\_\_\_

8. Parmi les équivalences proposées au médecin prescripteur, combien ont été acceptées par ce dernier ?

Plusieurs réponses possibles.

- 0-20%  
 21-40%  
 41-60%  
 61-80%  
 81-100%  
 Autre : \_\_\_\_\_

9. De manière générale, lorsque vous réalisez une équivalence thérapeutique, évaluez votre niveau de confiance en terme d'équivalence pour ces classes ?

*Plusieurs réponses possibles.*

	Insuffisant	Moyen	Bon	Total
IEC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Statines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B-bloquants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sartans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HBPM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inhibiteurs calciques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Parmi les refus de vos propositions d'équivalence par le prescripteur, quelles classes thérapeutiques étaient le plus souvent concernées ? (Classez les par ordre de fréquence décroissante : si la classe HBPM est la plus concernée, remplissez « 1 »)

*Plusieurs réponses possibles.*

	1	2	3	4	5	6
IEC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Statines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sartans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HBPM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B-bloquants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inhibiteurs calciques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. Selon vous, pour quelle(s) autre(s) classe(s) thérapeutique(s) serait-il intéressant de faire un livret d'équivalence ?

\_\_\_\_\_



# **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 ».**

**THÈSE SOUTENUE PAR :** Guillaume DULAC et Luigi LEO

**TITRE :**

ELABORATION D'UN OUTIL D'EQUIVALENCE THERAPEUTIQUE AU CHU GRENOBLE ALPES CONCERNANT DIFFERENTES CLASSES MEDICAMENTEUSES CARDIOVASCULAIRES

**CONCLUSION :**

Le livret thérapeutique d'un établissement de soins regroupe l'ensemble des médicaments disponibles pour la prise en charge thérapeutique des patients, son élaboration nécessite de sélectionner les principes actifs à l'intérieur des différentes classes thérapeutiques. Cela peut contraindre les prescripteurs à faire un choix de principe actif, notamment lorsque ceux-ci doivent poursuivre un traitement instauré en dehors de l'établissement de soins.

C'est dans ce contexte que nous avons élaboré un outil interne au CHUGA, permettant d'aider les pharmaciens et les prescripteurs dans leurs recherches d'équivalences thérapeutiques, et dans le but d'harmoniser les pratiques au sein de l'établissement. Nous avons choisi de centrer notre projet sur différentes classes de médicaments de la sphère cardiovasculaire.

Afin de valider ce choix, nous avons réalisé un questionnaire à destination de l'équipe pharmaceutique du CHUGA. Les réponses obtenues montrent que l'équipe pharmaceutique est confrontée à cette problématique d'équivalence thérapeutique quotidiennement et que, dans certaines situations, les équivalences ne peuvent pas être trouvées ou encore que la prise de décision est incertaine. La mise en place d'un tel outil, interne à l'hôpital, a donc tout son intérêt, notamment lorsque l'on constate que l'utilisation des recommandations des sociétés savantes hors CHUGA pour la recherche d'équivalence est la solution la plus souvent envisagée par l'équipe pharmaceutique.

Les tableaux d'équivalences thérapeutiques que nous avons réalisés sur la base de recherches bibliographiques doivent maintenant être validés par le COMEDIMS. L'enjeu suivant sera la diffusion et la mise à jour de ces tableaux. Nous proposons dans notre travail un outil informatique qui permettra d'optimiser cela.

Les recherches d'équivalences réalisées au cours de cette thèse pourront également être élargies à d'autres classes thérapeutiques comme les inhibiteurs de la pompe à protons, ou encore aux médicaments de la sphère oculaire, comme le suggèrent les réponses au questionnaire. Il serait également possible d'envisager l'élaboration d'un outil d'équivalence thérapeutique inter-établissement pour le GHT Alpes Dauphiné, afin de faciliter la poursuite de traitement lors des transferts de patients.

Le positionnement des sociétés savantes du domaine de la pharmacie joue un rôle important concernant notre problématique. L'élaboration d'outils d'équivalences validés par ces dernières est un enjeu important qui pourra permettre d'inclure dans la réflexion la dispensation en officine, dans un contexte où les ruptures d'approvisionnement et de fabrication de principes actifs sont de plus en plus courantes.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

**Grenoble, le : 22/05/2018**

**LE DOYEN**  
Pour la Présidente  
et par délégation  
Le Doyen de Pharmacie  
Pr. Michel SÈVE  
**Pr. Michel SÈVE**

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE**

**Pr. Benoît ALLENET**

## Bibliographie

1. La situation économique et financière des hôpitaux publics-DREES 2017.pdf [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/34-2.pdf>
2. Informations de sécurité - Ruptures de stock des médicaments - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments#acC>
3. Les médicaments génériques : des médicaments à part entière-Décembre 2012.pdf [Internet]. [cité 28 mai 2018]. 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)
4. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique.
5. Gray T, Bertch K, Galt K, Gonyeau M, Karpiuk E, Oyen L, et al. Guidelines for Therapeutic Interchange—2004. *Pharmacotherapy*. nov 2005;25(11):1666-80.
6. Le circuit du médicament à l'hôpital-Mai 2011.pdf [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: [http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Circuit\\_du\\_medicament.pdf](http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Circuit_du_medicament.pdf)
7. BONNABRY P. Choix des médicaments à l'hôpital. :21.
8. Avis de l'ANSES relatif aux risques liés à la présence de « levure de riz rouge » dans les compléments alimentaires-Février 2014.pdf [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012sa0228.pdf>
9. Devilliers M, Tiret I, Flamant T, Dick L, Devaux X, Dieu B, et al. Médicaments non référencés au livret thérapeutique de l'établissement: le circuit est-il conforme à nos attentes ? :1.
10. Maladies cardiovasculaires [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/article/les-maladies-cardiovasculaires>
11. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses-Juillet 2016.pdf [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: [https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport-activite-charges-produits-17\\_assurance-maladie.pdf](https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport-activite-charges-produits-17_assurance-maladie.pdf)
12. Le système ATC.pdf [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/trainingcourse/s/11atc\\_ddd.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourse/s/11atc_ddd.pdf)

13. Tuppin P, Rivière S, Rigault A, Tala S, Drouin J, Pestel L, et al. Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. Arch Cardiovasc Dis. juill 2016;109(6-7):399-411.
14. Médicaments du Système Rénine-Angiotensine [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-du-systeme-renine-angiotensine>
15. Béta-bloquants [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-bloquants>
16. Anticoagulants : héparines et dérivés [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticoagulants-heparines-et-derives>
17. Inhibiteurs calciques (sauf comme antiarythmiques) [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-calciques-sauf-comme-antiarythmiques>
18. Statines [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/statines>
19. Livret d'équivalence thérapeutique du CH Alpes Léman.pdf.
20. Livret d'équivalence thérapeutique du CH de Voiron-Janvier 2016.pdf.
21. ESC Clinical Practice Guidelines [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines>
22. American College of Cardiology [Internet]. American College of Cardiology. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: <http%3a%2f%2fwww.acc.org%2f>
23. Therapeutic Tools Index-Vancouver Coastal Health [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.vhpharmsci.com/vhformulary/Tools/Tools-Index.htm>
24. Accueil - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/>
25. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
26. Clinicians ultimate guide to drug therapy [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.globalrph.com/>
27. Certification HONcode - 8 principes éthiques [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.hon.ch/fr/certification.html>
28. Le Jeune C, Vital Durand D. Dorosz-Guide pratique des médicaments. 37e édition. 2018.

29. Résumé des Caractéristiques du Produit-HBPM-Février 2017 [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0290819.htm>
30. VIDAL - NIMOTOP 30 mg cp pellic - Indications [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/nimotop-11836-indications.htm>
31. Haute Autorité de Santé - Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2039802/fr/principales-dyslipidemies-strategies-de-prise-en-charge](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2039802/fr/principales-dyslipidemies-strategies-de-prise-en-charge)
32. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
33. Angiotensin II Receptor Blockers - Comparative properties [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: [http://www.globalrph.com/angiotensin\\_ii\\_receptor\\_blockers.htm](http://www.globalrph.com/angiotensin_ii_receptor_blockers.htm)
34. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
35. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 8 août 2017;70(6):776-803.
36. Accueil SFPC [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: <http://sfpc.eu/fr/>
37. Gray T, Bertch K, Galt K, Gonyeau M, Karpiuk E, Oyen L, et al. Guidelines for therapeutic interchange-2004. *Pharmacotherapy.* nov 2005;25(11):1666-80.

Guillaume DULAC – Luigi LEO

## ÉLABORATION D'UN OUTIL D'ÉQUIVALENCE THÉRAPEUTIQUE AU CHU GRENOBLE ALPES CONCERNANT DIFFÉRENTES CLASSES MÉDICAMENTEUSES CARDIOVASCULAIRES

### RÉSUMÉ :

Le CHU Grenoble-Alpes, pour des raisons logistiques et économiques, ne dispose pas de l'ensemble des médicaments disponibles sur le marché. Par conséquent, une sélection des principes actifs à l'intérieur des classes pharmacologiques est réalisée. Cette restriction s'avère problématique, notamment lors de l'hospitalisation de patients ayant un traitement instauré en dehors de l'établissement de soins avec des principes actifs non référencés au CHUGA. Les pharmaciens ainsi que les prescripteurs de l'établissement doivent alors trouver des équivalences thérapeutiques.

L'objet de cette thèse porte sur l'élaboration d'un outil permettant de trouver rapidement les équivalences thérapeutiques entre certains médicaments de la sphère cardiovasculaire, afin d'aider les praticiens dans leur exercice et améliorer la prise en charge médicamenteuse des patients.

Pour cela, une enquête auprès de l'équipe pharmaceutique a été réalisée, et des tableaux d'équivalences thérapeutiques par classe pharmacologique ont été élaborés. Cela a abouti à la création d'un outil informatique simple d'utilisation pouvant être intégré à l'intranet du CHUGA. Ce projet doit être validé par la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles, avant de pouvoir être intégré et diffusé au sein de l'établissement.

**MOTS CLÉS :** Equivalences thérapeutiques ; sphère cardiovasculaire ; CHU Grenoble-Alpes ; outil informatique

**ADRESSES :**

[Données à caractère personnel]

**FILIÈRE :** Officine