



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**L'influence des différents acteurs (patients, médecins) sur la
consommation des génériques en France**

Présentée et soutenue publiquement le 24 mars 2016 à 18H
au pôle recherche

Par Serina ISKOUNEN COUSTILLAS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur PUISIEUX François

Assesseurs :

Monsieur le Professeur DEPLANQUE Dominique

Monsieur le Docteur LEFEBVRE Jean-Marc

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur MOULY Stéphane

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Liste des abréviations

ANSM	Agence Française de sécurité du médicament
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASC	Aire sous la courbe
DCI	Dénomination commune internationale
LAP	Logiciel d'aide à la prescription
PIB	Produit intérieur brut
...	...

Table des matières

Sommaire des tableaux et figures	1
Résumé.....	2
Introduction.....	3
Généralités.....	5
I. Définition.....	5
A. La biodisponibilité	5
B. La bioéquivalence.....	5
C. Le lien entre biodisponibilité et bioéquivalence.....	6
D. L'autorisation de mise sur le marché: généralités et particularités du médicament générique.....	6
E. Le répertoire des génériques.....	8
II. Les différents acteurs et leurs rôles respectifs	8
A. Rôle de l'état dans l'évolution de la loi pour expliquer la pénétration du marché par les médicaments génériques	8
B. Rôle du pharmacien	9
C. Rôle du patient	9
D. Rôle du médecin.....	9
III. Les génériques comme enjeu majeur de santé publique.....	10
Méthodologie	11
I. Schéma de l'étude	11
A. Type d'étude.....	11
B. Sélection de la population à étudier.....	11
1. Les médecins	11
2. Les patients	11
II. Procédure de recherche bibliographique et élaboration des questionnaires.....	11
III. Les questions posées	12
A. Population des médecins libéraux.....	12
B. Population des patients	12
IV. Analyse statistique	13
Résultats	14
I. Les patients.....	14
A. Caractéristiques de l'échantillon étudié	14
1. Répartition par sexe	14
2. Répartition par âge	14
3. Répartition par catégorie socioprofessionnelle.....	14
4. Répartition en fonction de la présence d'une pathologie chronique	15
B. Connaissances et croyances sur les médicaments génériques	15
1. Définition du médicament générique	15
2. La perception du prix et de l'intérêt des médicaments génériques	15
3. Le prescripteur des médicaments génériques.....	16
C. Les sources d'information.....	17
D. L'opinion portant sur les médicaments génériques.....	17
1. Opinion générale sur les génériques	17
2. Opinion sur l'efficacité & la sécurité des médicaments génériques	17
3. Perception des médicaments génériques concernant les effets secondaires.....	18
E. La substitution par un médicament générique	19
1. L'acceptation ou non de la substitution.....	19

2.	Les facteurs influençant l'acceptation systématique de la substitution par les patients.....	19
3.	Facteurs influençant le refus de la substitution.....	20
F.	Facteurs associés ou non à l'acceptation de la substitution	20
II.	Les médecins libéraux	21
A.	Caractéristiques de l'échantillon étudié	21
1.	Répartition par sexe et âge	21
2.	Répartition par spécialité et Durée d'installation.....	22
B.	Relation entre âge, sexe et durée d'installation	22
C.	Connaissances portant sur les médicaments génériques et relation avec les variables âge, sexe et durée d'installation	22
1.	Connaissances de la définition de médicament génériques.....	22
2.	Connaissances de la notion de bioéquivalence.....	23
3.	Connaissances des exigences de l'AMM pour un générique par les médecins libéraux.....	24
D.	Les sources d'informations.....	25
E.	Opinion portant sur les génériques et prescription	25
1.	Opinion générale sur les génériques	25
2.	Taux de prescription en DCI	26
3.	La prescription en génériques	26
4.	Les causes d'un refus de substitution en génériques	28
	Discussion	29
I.	Les patients.....	29
A.	Connaissances et croyances.....	29
B.	Opinion portant sur les génériques.....	31
C.	La substitution	33
II.	Les médecins.....	34
A.	Connaissances et perceptions des génériques	34
B.	La substitution	35
C.	Substitution et prescription en DCI	36
III.	Forces et faiblesses de l'étude.....	37
A.	Une étude pertinente	37
B.	Les limites de l'étude	38
IV.	Les perspectives d'avenir	39
A.	La communication	39
1.	La communication «de masse»	39
2.	Une information au cas par cas.....	39
B.	Une limitation des confusions éventuelles.....	40
C.	Des outils d'aides	41
D.	La formation des (futurs) professionnels de santé.....	41
	Bibliographie.....	42
	ANNEXES	45
	Annexe 1:	45
	Annexe 2:	48

Sommaire des tableaux et figures

Figure 1 - Pathologies chroniques et principales catégories diagnostiques.....	15
Figure 2 -perceptions des causes d'une différence de prix entre un médicament générique et son princeps	16
Figure 3 - Perception de la nature de l'acteur prescripteur de génériques	16
Figure 4 - Nature des sources d'information des patients portant sur les génériques ..	17
Figure 5 - Opinion des patients portant sur l'efficacité des génériques d'un princeps ..	18
Figure 6 - Opinion des patients portant sur la sécurité du générique versus princeps..	18
Figure 7 - Nature des effets indésirables rapportés à la consommation de génériques.....	19
Figure 8 - Facteurs influençant l'acceptation de la substitution.....	20
Figure 9 - Répartition des médecins libéraux par durée d'installation.....	22
Figure 10 - Connaissance de la définition d'un médicament générique par les médecins libéraux (en%)	23
Figure 11 - Connaissance de la notion de bioéquivalence par les médecins libéraux (en%).....	24
Figure 12 - Connaissance des exigences pour une AMM d'un générique par les médecins libéraux (en %)	25
Figure 13 - L'opinion des médecins libéraux sur les génériques	25
Figure 14 - Taux de prescription en DCI des médecins libéraux	26
Figure 15 - Prescription (en %) des génériques par les médecins libéraux	27
Figure 16 - Prescription à l'entourage et auto prescription (en %) en génériques des médecins libéraux.....	27
Figure 17 - Causes de non substitution en génériques des médecins libéraux	28
Tableau I - répartition par âge des patients.....	14
Tableau II - répartition par catégorie socioprofessionnelle.....	14
Tableau III - Analyse multivariée pour la prédiction de l'acceptation.....	21

Résumé

Contexte: L'utilisation des génériques est un fait acquis, justifié par les économies qu'ils engendrent. Pourtant, de très nombreux prescripteurs et patients sont réticents à la substitution. Il est indispensable d'étudier le rôle de chacun des acteurs et son influence afin d'optimiser la substitution en France.

Méthodes: Etude descriptive et analytique de la substitution en fonction de facteurs prédictifs médecins ou patients-dépendants. L'étude incluait 108 patients et 73 médecins libéraux d'Ile-de-France et du Nord-Pas-de-Calais, par le biais d'entretiens semi-directifs grâce à l'utilisation de guides d'entretiens adaptés à chacun des deux acteurs.

Résultats: Seuls 48% des patients pensaient que l'efficacité et la sécurité des génériques étaient identiques au princeps, 50% avaient une opinion favorable et 36% disaient accepter la substitution de façon systématique. L'acceptation de la substitution était plus facile si elle était proposée par le médecin traitant (68% des patients). L'âge ($p=0,55$), le sexe ($p=0,12$), la catégorie socioprofessionnelle ($p=0,59$) et la présence d'une pathologie chronique ($p=0,42$) n'étaient pas prédictives de l'acceptation de la substitution contrairement à l'opinion ($p<0,0001$), à la perception de l'efficacité ($p<0,0001$) et des effets secondaires ($p=0,0005$). Les connaissances des médecins étaient parcellaires. Ils étaient deux-tiers à substituer plus de 50% de leurs prescriptions, principalement en réponse à une demande du patient de ne pas substituer, et donc de favoriser son observance (63,9%). Ces résultats étaient à mettre en parallèle avec une faible prescription en DCI. Il n'a pas été mis en évidence de facteur prédictif de la substitution.

Conclusion: L'acceptation de la substitution n'est pas influencée de la même façon chez les médecins et leurs patients. La substitution semble mieux acceptée par les patients lorsque cette dernière est proposée par le médecin traitant.

Introduction

Le niveau des dépenses publiques de santé en France est l'un des plus élevés au monde représentant 11,7% du PIB en 2013(1). Les dépenses importantes reflètent le haut niveau de protection offerte par l'Assurance Maladie qui prend en charge une part élevée des dépenses de santé. Mais ces dépenses progressent à un rythme supérieur à celui du PIB et à celui des recettes aboutissant à un déséquilibre budgétaire préoccupant.

Pour tenter de maîtriser les dépenses de santé, les différents gouvernements ont pris plusieurs mesures successives depuis plus de 25 ans(2), parmi lesquelles le déremboursement de certains médicaments n'ayant pas fait la preuve de leur efficacité, la mise en place du tarif forfaitaire de responsabilisation en 2003 ou encore la mise en place du dispositif tiers-payant contre génériques en 2006(2,3). L'une des mesures phares est l'incitation à la substitution par des médicaments génériques dont l'existence légale est consacrée par l'ordonnance du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins et dont la définition législative a été mise en place en 1998(4). En 1999, fut accordé le droit de substitution aux pharmaciens, puis en Avril 2012, un accord National a été signé entre les syndicats représentatifs des pharmaciens titulaires d'officines et l'Assurance Maladie concernant les médicaments génériques et fixant un objectif de substitution national de 85%(5) qui sera à l'origine d'une augmentation de vente des génériques atteignant 86,7% en 2013.

On entend par «médicament générique» une spécialité ayant la même composition qualitative et quantitative en principe actif que le «médicament d'origine» (le princeps), la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence a été démontrée par des études de biodisponibilité appropriées(6–8). Depuis la Loi du 29 décembre 2011 (Loi Bertrand, visant à renforcer la sécurité sanitaire des médicaments), les médicaments génériques peuvent se présenter sous la même apparence, à savoir une forme pharmaceutique identique mais également la même forme de comprimé, couleur de gélule, nature du boitage par rapport aux princeps. Ceci permet de limiter les confusions possibles, notamment pour les personnes âgées. Débattre de la légitimité des génériques est inutile, tant l'emploi de ces derniers est un fait acquis, mondial, justifié par les

économies qu'ils engendrent (1,6 milliards d'€uros d'économies en France pour la seule année 2013)(3). Pourtant, de très nombreux prescripteurs pensent qu'il est difficile voire impossible d'obtenir une copie en tout point conforme au princeps, utilisant cet argument non scientifiquement documenté comme un frein à la substitution, craignant de modifier le rapport bénéfice/risque du traitement pour le patient lors de la prescription «en génériques»(9). La notion de bioéquivalence est le plus souvent mal comprise des prescripteurs, faisant des génériques un large sujet de polémique. Certains parlent de contrefaçon, de dégradation de la qualité, de sous-produit de qualité médiocre, alors que les agences de santé, les régulateurs et les autorités sanitaires essaient d'anticiper les problèmes et de renforcer les exigences réglementaires(10). Certains ont vu dans le droit de substitution accordé au pharmacien une atteinte à la relation entre le médecin et son patient, avec l'intervention d'un tiers, le pharmacien, désormais invité à prendre part(2).

La réussite de la politique des génériques est également liée à la propension du consommateur final à savoir le patient, à accepter la substitution car il s'agit bien de le convaincre du bien-fondé de cette substitution sur le plan médical sans mettre nécessairement en avant l'argument économique, et non d'obtenir son adhésion contrainte ou forcée. De nombreux patients pensent qu'il est impossible d'obtenir une copie en tout point conforme à la molécule princeps, les médicaments génériques renvoyant l'image de sous-produits de qualité inférieure aux médicaments princeps, ceci ayant pour conséquence une inobservance supérieure lors de la prise de médicaments génériques par opposition aux médicaments princeps(11,12). Les croyances et les connaissances des patients sur les médicaments génériques sont souvent approximatives et leurs expériences antérieures avec les génériques sont souvent à l'origine de réticences à l'acceptation de la substitution. Le lien avec le prescripteur est souvent central dans la mise en confiance du patient car un professionnel non convaincu génère un patient soucieux, une opinion négative du médecin traitant sur le médicament générique pouvant influencer l'opinion du patient(13,14).

Généralités

I. Définition

A. La biodisponibilité

Stricto-sensu, la biodisponibilité est la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destinés à devenir disponibles au niveau des sites d'action (15). La biodisponibilité est habituellement estimée à partir de l'exposition systémique du principe actif au travers de deux paramètres pharmacocinétiques d'utilisation courante à savoir l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps et la concentration plasmatique maximale ou pic (C_{max}).

B. La bioéquivalence

Deux médicaments sont bio-équivalents d'un point de vue thérapeutique lorsqu'ils présentent une efficacité et une sécurité similaires (équivalence thérapeutique). Or l'équivalence pharmaceutique ne signifie pas toujours une équivalence thérapeutique en raison de variations d'excipients, de sites et produits de fabrication de deux médicaments contenant la même quantité en principe actif. Il est communément admis que la démonstration de l'équivalence thérapeutique d'un princeps et de son équivalent générique s'effectue par une étude pharmacocinétique (dite de «bioéquivalence») au cours de laquelle on confirme que la quantité et la vitesse à laquelle le principe actif sous sa forme active atteint la circulation générale, après administration d'une même dose sont suffisamment similaires pour conclure à une sécurité et une efficacité identiques(2,16). Pour attester de la bioéquivalence entre deux molécules pharmaceutiques, les paramètres pharmacocinétiques d'exposition systémique suivants sont utilisés:

-L'ASC,

-La C_{max} ,

-Le temps pour atteindre cette C_{max} est observée (T_{max}), reflet indirect de la vitesse d'absorption du principe actif(18).

Les moyennes des paramètres pharmacocinétiques des deux médicaments sont comparées et la bioéquivalence est prouvée si l'intervalle de confiance à 90% des ratios des moyennes géométriques de chaque paramètre pharmacocinétique est inclus dans la fourchette de 80 à 125% voire 90 à 111% pour les médicaments à marge thérapeutique étroite(19).

C. Le lien entre biodisponibilité et bioéquivalence

Bien que la biodisponibilité soit utilisée comme un critère de jugement pour démontrer la bioéquivalence de deux formulations, les deux concepts sont différents et ne doivent pas être confondus(18). L'équivalence des biodisponibilités de deux produits administrés à dose molaire identique permet de conclure par extrapolation à leur bioéquivalence en termes d'efficacité et de tolérance. En effet, dans la très grande majorité des cas, la bioéquivalence entre deux produits ne pourra être démontrée que si les valeurs moyennes pour l'ASC et le C_{max} présentent un écart de moins de 5% entre le produit test et le produit de référence.(20)

Une étude de bioéquivalence est donc indispensable entre le princeps et le générique mais les médicaments génériques sont dispensés des études pharmacologiques et toxicologiques chez l'animal et des essais cliniques de phase I, II et III, le princeps ayant déjà fait l'objet de ces évaluations.(15)

D. L'autorisation de mise sur le marché: généralités et particularités du médicament générique

Le développement d'un médicament, de la molécule à sa commercialisation nécessite 10 à 15 ans de recherche qui sont strictement encadrés par la loi. Les essais cliniques de phase I (effectués sur un nombre limité de sujets sains), de phase II (sur un nombre limité de sujets malades) et de phase III (sur un grand nombre de malades) nécessitent une autorisation de l'ANSM qui vérifie leur lieu de réalisation, les modalités de tolérance ainsi que les essais relatifs au développement industriel et au mode d'administration et de conditionnement(21).

Ces informations constituent le dossier d'AMM déposé par les entreprises, accompagné du résumé des caractéristiques du produit et de la notice pour le patient, afin que le médicament soit commercialisé. Une fois commercialisé, le

médicament reste sous surveillance au cours de la phase IV, l'AMM pouvant donc être à tout moment suspendue ou retirée(21).

Le code de la propriété intellectuelle protège un médicament pendant 20 ans à partir du dépôt de son brevet(22). Compte-tenu du temps de développement d'une nouvelle molécule, le brevet ne couvre que 10 à 12 années d'exploitation effective. Cependant, des certificats complémentaires de protection peuvent être obtenus pour des périodes n'excédant pas 10 ans à compter de la délivrance de l'AMM. Une fois ces périodes légales écoulées, la spécialité n'est plus protégée par son brevet et, tombée dans le domaine public, elle peut être copiée par un autre industriel. Ainsi, la demande d'AMM d'une spécialité pharmaceutique ne peut être déposée que par un laboratoire pharmaceutique(15,16) auprès de l'ANSM. Le dossier de demande d'AMM du médicament générique doit apporter la preuve de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité du médicament en fournissant un dossier «pharmaceutique» qui expose les spécifications du médicament. Une étude de bioéquivalence est requise pour satisfaire à la définition légale de «médicament générique», la biodisponibilité devant être strictement analogue entre le médicament générique et le produit princeps(15). Le dossier AMM d'un médicament générique doit comporter un dossier regroupant l'ensemble de la documentation pharmaceutique et biologique permettant de démontrer la qualité pharmaceutique du produit(15). Pour certains principes actifs et certaines formes pharmaceutiques, la bioéquivalence et donc l'efficacité thérapeutique peut être admise entre le médicament testé et le médicament princeps sans devoir effectuer une étude de bioéquivalence *in vivo*, mais par exemple sur la base de données *in vitro*(20).

La suppression des étapes précliniques et cliniques du développement d'un médicament générique explique donc le coût moindre de ces derniers comparés aux médicaments princeps. Or cette différence de coût est souvent perçue par le patient voire par certains prescripteurs comme étant la preuve que le médicament générique est un sous-produit de moindre qualité, à l'origine d'une perte d'efficacité et parfois même de sécurité. Pourtant l'ANSM et les autres agences de régulation sanitaires nationales et européennes renforcent les exigences réglementaires, notamment concernant les nombreuses questions soulevées par la bioéquivalence des médicaments à marge thérapeutique étroite et au sujet de l'équivalence thérapeutique des différents sels d'une même substance active(20). En effet, la

condition qui suppose que la composition du générique et sa forme galénique soient semblables à celle du princeps comporte certaines nuances: Il est laissé toute latitude à l'industriel pour choisir le dérivé (sel, ester...) d'un principe actif sous réserve que la biodisponibilité et le profil de tolérance ne soient pas affectés(7,16). De ce fait, une étude toxicologique peut être demandée en complément de l'étude de bioéquivalence afin d'assurer le même profil de sécurité en plus du profil thérapeutique.

E. Le répertoire des génériques

Le répertoire des génériques est créé et géré par l'ANSM et représente 5,1 milliards (1,7 milliards pour les médicaments princeps et 3,4 pour les génériques) soit 28% du marché remboursable, en pleine décroissance avec la mesure tiers payant contre génériques et la baisse des prix associée. Le répertoire des génériques (ainsi que les génériques) représente une augmentation en valeur et en volume du pourcentage du marché remboursable(5,10). Le répertoire des groupes génériques permet donc, pour chaque médicament de référence, de connaître les génériques associés. Fin 2012, il comptait près de 7800 spécialités génériques pour près de 1100 spécialités de référence(16).

II. Les différents acteurs et leurs rôles respectifs

A. Rôle de l'état dans l'évolution de la loi pour expliquer la pénétration du marché par les médicaments génériques

En novembre 1995, une politique des médicaments génériques est initiée suite à la mise en place de la loi de financement de la sécurité sociale dont l'objectif principal est la maîtrise des dépenses sociales et de la santé. En 1996, l'Ordonnance pour la définition des génériques est créée et instaurée en 1998(24). En 2009, est adoptée une mesure qui facilitera la pénétrance du marché par les médicaments génériques en France, à savoir l'assouplissement lors de l'inscription des génériques au «répertoire des génériques» afin d'augmenter les possibilités de substitution d'un plus grand nombre de molécules. Ainsi les formes galéniques différentes pour une même fraction thérapeutique positive sont acceptées.

B. Rôle du pharmacien

Par la loi n° 98-1194 de décembre 1998 du financement de la sécurité sociale(25), le pharmacien est autorisé depuis le 01/09/1999 à substituer un princeps par son générique dans le cadre du répertoire des génériques de l'ANSM: c'est le droit de substitution(26) dans le but de faciliter la pénétration du marché par les médicaments génériques en France. Mais des règles d'encadrement du pharmacien sont instaurées. Ainsi la spécialité délivrée par substitution doit appartenir au même groupe générique que la spécialité prescrite. De plus, le médecin prescripteur ne doit pas être opposé à la substitution par l'apposition de la mention «non substituable» (NS). Il convient également de s'assurer que le patient ne s'oppose pas à cette substitution. En 2003, la loi vise à limiter la délivrance par le pharmacien de spécialités dont le coût est supérieur aux génériques de même groupe dans le cadre de l'article L.162 modifié du Code de la Sécurité Sociale. Enfin en 2009, il est adopté deux mesures pour favoriser le développement des génériques en France. L'une de ces mesures est l'assouplissement de l'inscription de génériques au «répertoire des génériques» afin d'augmenter les possibilités de substitution d'un plus grand nombre de molécules.

C. Rôle du patient

En 2002 est mis en place le tarif forfaitaire de responsabilisation des patients (TFR)(26), accord signé entre les caisses d'Assurance maladie et les professionnels de santé dans le but de fixer un tarif de référence pour les produits médicaux. Ainsi le remboursement des médicaments se fera sur la base du prix du médicament générique le moins cher de la spécialité inscrit au répertoire des génériques. L'assuré qui refuse le médicament générique devra donc régler la différence de prix entre le princeps et le générique sans que les mutuelles n'effectuent le remboursement de cette différence de prix.

D. Rôle du médecin

Depuis 2002, il existe une progression du marché des génériques notamment grâce à une mesure législative, à savoir l'engagement des médecins à la prescription en DCI (2). Jusqu'ici, les médecins sont incités à prescrire en DCI mais ne sont pas sanctionnés en l'absence d'une telle prescription. Or, depuis le 1 Janvier 2015, la prescription en DCI est obligatoire pour tous les professionnels de santé

habilités(7). D'autre part, le droit de substitution du pharmacien ne s'applique qu'en cas de non refus de la substitution par le médecin par l'apposition de la mention «NS». L'évolution est telle, que le médecin a l'obligation, en cas de refus de substitution, d'apposer la mention non substituable manuscrite.

III. Les génériques comme enjeu majeur de santé publique

Ces différentes mesures définissent les trois acteurs majeurs impliqués dans la prescription, la délivrance et la consommation des médicaments génériques au sein de notre système de soin. Il s'agit d'un enjeu majeur de Santé Publique, dont le médecin généraliste est un acteur sans conteste. En effet, tout l'enjeu serait de connaître et d'éviter les réticences des médecins, et de leur donner les outils pédagogiques afin de répondre au mieux aux craintes et préoccupations majeures des patients au sujet des médicaments génériques. Il s'agit de leur présenter des preuves scientifiques pour leurs questions ainsi que des réponses adaptées. Il est nécessaire de convaincre le patient, car il s'agit bien de le convaincre et non d'obtenir son adhésion contrainte ou forcée car la prescription des génériques, comme avec le princeps, nécessite une surveillance attentive du prescripteur et le respect des bonnes pratiques. Cette relation privilégiée du patient avec le médecin généraliste, véritable pivot de notre système de soin nécessite qu'elle soit décryptée et analysée afin d'y apporter les améliorations nécessaires à une substitution la plus systématique possible.

Il est indispensable d'étudier le rôle de chacun des acteurs, son influence dans le cadre de cet enjeu à savoir la consommation des médicaments génériques dans notre pays, ceci afin d'améliorer la relation entre les acteurs et de ce fait d'optimiser les résultats de cette consommation. L'objectif de ce travail de thèse est d'évaluer le pourcentage de prescription des médicaments génériques par les médecins libéraux en Ile-de-France et dans le Nord-Pas-de-Calais en fonction de facteurs qu'ils soient médecins ou patients dépendants.

Méthodologie

I. Schéma de l'étude

A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive observationnelle prospective cherchant à identifier les facteurs susceptibles d'être associés à la prescription de génériques par les médecins libéraux et ceux susceptibles d'être associés au ressenti des médicaments génériques par les patients.

B. Sélection de la population à étudier.

1. Les médecins

Les médecins inclus dans cette étude ont validé leur thèse de Doctorat en médecine et exerçaient en libéral dans le Nord-Pas-de Calais ou l'Île-de-France. Ont été exclus les étudiants en médecine et les médecins travaillant dans les autres départements.

2. Les patients

Les patients inclus étaient des patients âgés de plus de 15 ans, auxquels les questionnaires de l'étude ont été proposés dans les cabinets de consultation de médecine libérale d'Île-de-France et du Nord-Pas-de-Calais. Ont été pris en compte la situation géographique des cabinets médicaux afin d'obtenir des échantillons de population les plus variés possibles et donc le plus représentatif possible de la population générale.

II. Procédure de recherche bibliographique et élaboration des questionnaires

Les recherches ont débuté via Google en utilisant les mots clés suivants «génériques», «opinion sur les génériques», «connaissances des patients sur les génériques». L'utilisation du Service Commun de Documentation de la faculté, <http://scd.univ-lille2.fr/>, a permis un accès élargi à Pub Med, Cismef, EMC, Science Direct et Google Scholar.

A l'issue de l'analyse de la littérature, les questionnaires ont été élaborés comme suit, et le matériel bibliographique obtenu a été classé par le logiciel ZOTERO. Le

questionnaire médecin comportait 18 questions en grande majorité fermées afin d'évaluer le pourcentage de prescription en médicaments génériques, les connaissances des médecins sur les médicaments génériques et de répertorier les éléments pouvant expliquer leurs éventuelles réticences à cette prescription, ceci notamment en fonction de facteurs intrinsèques (âge et sexe) et extrinsèques (spécialité, temps d'installation, sources d'informations).

Le questionnaire patient comportait 20 questions qui permettaient d'évaluer les connaissances de ces derniers sur les médicaments génériques en fonction de facteurs intrinsèques (sexe, âge...) ou extrinsèques (catégorie socioprofessionnelle, source d'information...) de répertorier leurs réticences à la consommation de médicaments génériques.

III. Les questions posées

A. Population des médecins libéraux

Le but était d'évaluer les connaissances concernant les génériques des médecins libéraux en fonction de facteurs intrinsèques (âge, sexe) et extrinsèques (spécialité, temps d'installation). Nous souhaitons dans un second temps connaître l'opinion générale des médecins libéraux sur les génériques. Ainsi, une opinion favorable est-elle corrélée avec des connaissances adéquates sur les génériques et un pourcentage de prescription en génériques élevé?

De même, une opinion défavorable est-elle corrélée avec de faibles connaissances concernant les médicaments génériques et un faible pourcentage de prescription en génériques? En cas de faible pourcentage de prescription en génériques, il s'agirait alors de répertorier les éventuelles réticences des médecins. Enfin existait-il une corrélation entre le pourcentage de prescription en LAP (logiciel d'aide à la prescription) et le pourcentage de prescription en génériques?

B. Population des patients

Nous avons également souhaités évaluer les connaissances et les croyances des patients concernant les médicaments génériques en fonction de facteurs intrinsèques (âge, sexe, présence d'une pathologie chronique) ou extrinsèques

(catégorie socioprofessionnelle, sources d'informations) puis de connaître leur opinion concernant les génériques. Ainsi, une opinion positive est-elle corrélée avec des connaissances adéquates et un milieu socioprofessionnel élevé? Ces connaissances adéquates des génériques permettent-elles une acceptation plus systématique de la substitution? Dans le cas d'une opinion négative, il s'agissait de tenter de corréliser cette opinion au niveau de connaissances du patient et de répertorier par la suite les éventuelles réticences. Sont-elles liées au produit lui-même, à l'influence de l'opinion des tiers en contact avec le patient (médecin, pharmacien, entourage) ou encore à l'acteur proposant la substitution?

IV. Analyse statistique

Les données obtenues à partir des questionnaires ont été décrites par leurs effectifs et pourcentages (en cas de variables nominales) ou leur moyenne et écart-type ou médiane et valeurs extrêmes selon la nature de la distribution de la variable (en cas de variable continue) à l'aide du Logiciel Microsoft Excel[®] avec introduction d'une matrice pour le croisement des données. Afin de repérer les variables prédictives de la substitution dans chaque population étudiée, des tableaux de contingence à deux facteurs ont permis de croiser l'acceptation de la substitution en fonction des variables nominales ou continues suivantes: «âge», «sexe», «Catégorie socioprofessionnelle», «présence d'une pathologie chronique», «opinion favorable», «perception de l'efficacité», «perception de l'absence d'effets indésirables». Puis une analyse de régression logistique univariée a permis de rechercher un lien statistiquement significatif entre l'acceptation de la substitution et chacune des sept variables citées précédemment. A partir des variables significativement associées à l'acceptation de la substitution détectées en analyse univariée, une analyse de régression logistique multivariée a ensuite été effectuée pour mettre en évidence la force de l'association entre l'acceptation de la substitution et les variables indépendantes restantes dans le modèle final, tout en tenant compte de l'effet simultané de l'ensemble de ces variables indépendantes intégrées dans le modèle (association ajustée sur l'ensemble des variables). Toutes les analyses statistiques ont été effectuées grâce au le Logiciel Statview[®] v9.0 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA), avec un seuil de significativité ($p \leq 0,05$).

Résultats

I. Les patients

A. Caractéristiques de l'échantillon étudié

1. Répartition par sexe

L'échantillon comportait 108 patients interrogés en cabinet de médecine générale entre décembre 2014 et Aout 2015. La répartition des sexes était de 38,9% d'hommes et 61,1% de femmes soit un sexe ratio F/H d'environ 2/1.

2. Répartition par âge

Tableau I : Age

Tranche d'âge (années)	Echantillon (%)	Population générale (%)
18 - 25	13,0	11,8
25 - 45	25,0	25,2
45 - 65	44,4	26,0
Plus de 65	17,6	18,4

3. Répartition par catégorie socioprofessionnelle

Cet échantillon comportait 51,9% d'actifs, 28,7% de retraités et 19,4% de sans professions.

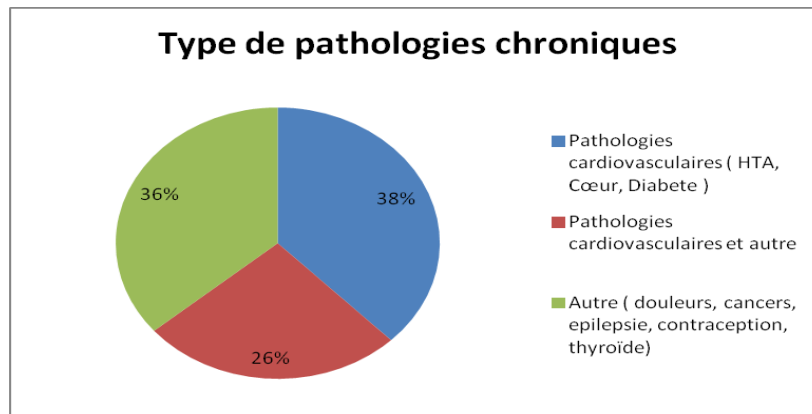
Tableau II : Catégorie socio-professionnelle

Catégorie socio-professionnelle	Echantillon (%)	Population générale (%)
Agriculteur	0,9	1,0
Artisan	1,9	3,3
Cadre	8,3	9,3
Retraité	28,7	31,9
Employé	25,0	16,0
Etudiant	4,6	8,1
Ouvrier	6,5	12,3
Profession intermédiaire	4,7	13,5
Sans profession	19,4	4,6

4. Répartition en fonction de la présence d'une pathologie chronique

63,9% des patients présentaient une pathologie chronique dont les principales catégories diagnostiques sont représentées dans la Figure 1 ci-dessous.

Figure 1 - Pathologies chroniques et principales catégories diagnostiques



B. Connaissances et croyances sur les médicaments génériques

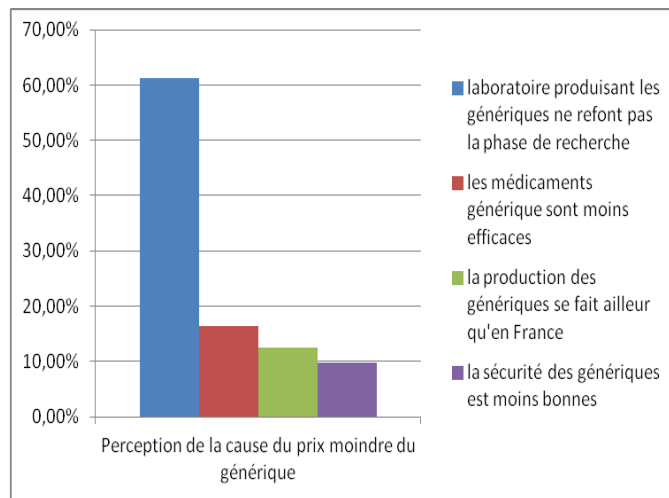
1. Définition du médicament générique

Pour 50,9% des patients, les génériques étaient «composés du même principe actif que le médicament de référence mais leurs excipients peuvent être différents». 41,5% des patients estimaient que le médicament générique est «identique au médicament de référence» contre 7,5% pour lesquels le médicament générique était «différent du médicament d'origine».

2. La perception du prix et de l'intérêt des médicaments génériques

Les perceptions des patients concernant les causes d'une différence de prix entre un princeps et son générique sont représentées dans la Figure 2 ci-dessous.

Figure 2 -perceptions des causes d'une différence de prix entre un médicament générique et son princeps

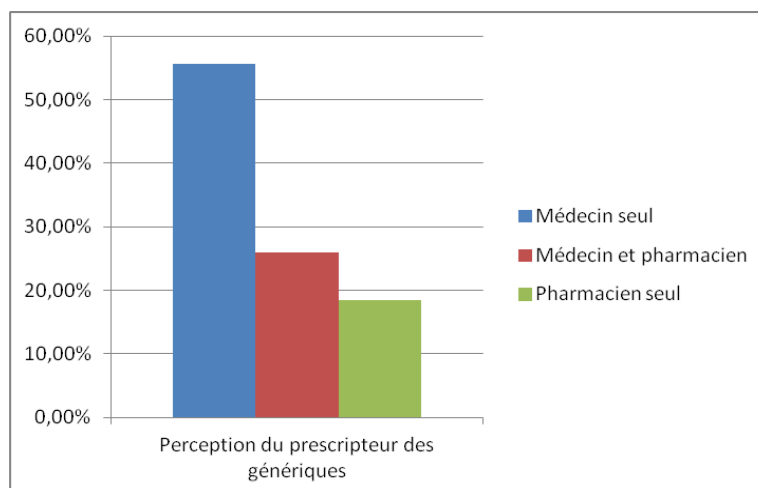


L'intérêt des médicaments génériques était économique pour 74,1% des patients interrogés. Ils étaient 23,1% à méconnaître l'intérêt des médicaments génériques.

3. Le prescripteur des médicaments génériques

Les patients citaient différents acteurs comme étant prescripteurs de médicaments génériques. Ces acteurs sont représentés dans la Figure 3 ci-dessous.

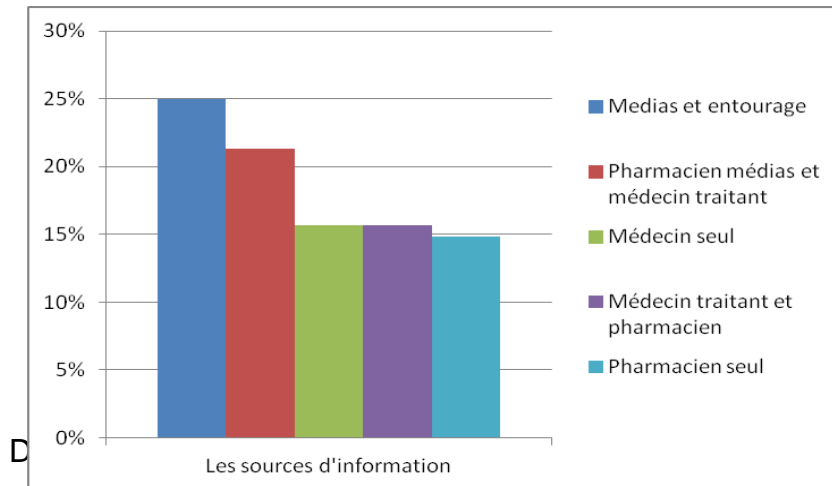
Figure 3 -Perception de la nature de l'acteur prescripteur de génériques



C. Les sources d'information

Les sources d'information des patients portant sur les médicaments génériques et la substitution sont nombreuses et représentées dans la Figure 4 ci-dessous.

Figure 4 -Nature des sources d'information des patients portant sur les génériques



D. L'opinion portant sur les médicaments génériques

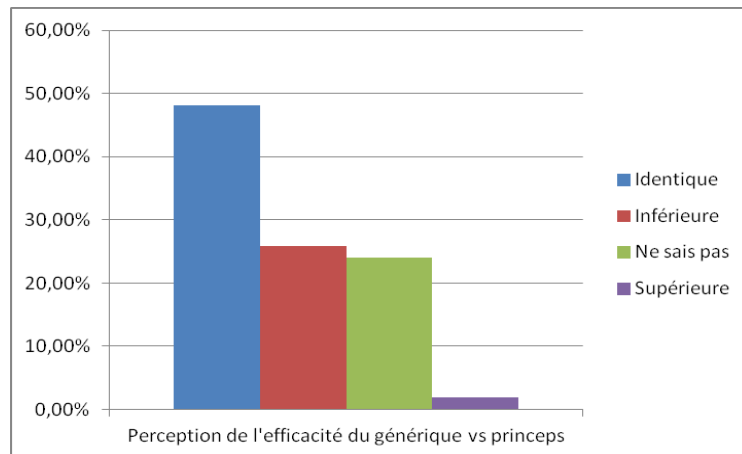
1. Opinion générale sur les génériques

50% des patients interrogés avaient une opinion «très bonne» ou «bonne» des médicaments génériques contre 15,8% qui estimaient leur opinion «mauvaise» ou «très mauvaise». Pour 34,4% des patients interrogés, leur opinion sur les génériques était «moyenne».

2. Opinion sur l'efficacité & la sécurité des médicaments génériques

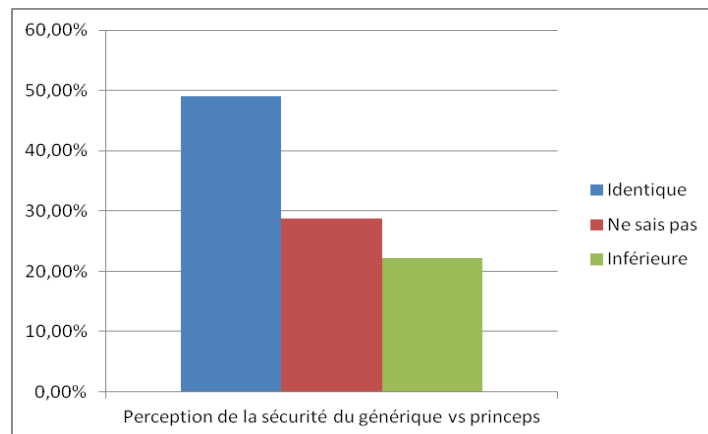
La perception de l'efficacité des génériques était différente selon les patients dont les opinions sont représentées dans l'histogramme ci-dessous (Figure 5).

Figure 5 -Opinion des patients portant sur l'efficacité des génériques d'un princeps



Les perceptions de la sécurité du générique par les patients sont représentées dans la Figure 6 ci-dessous.

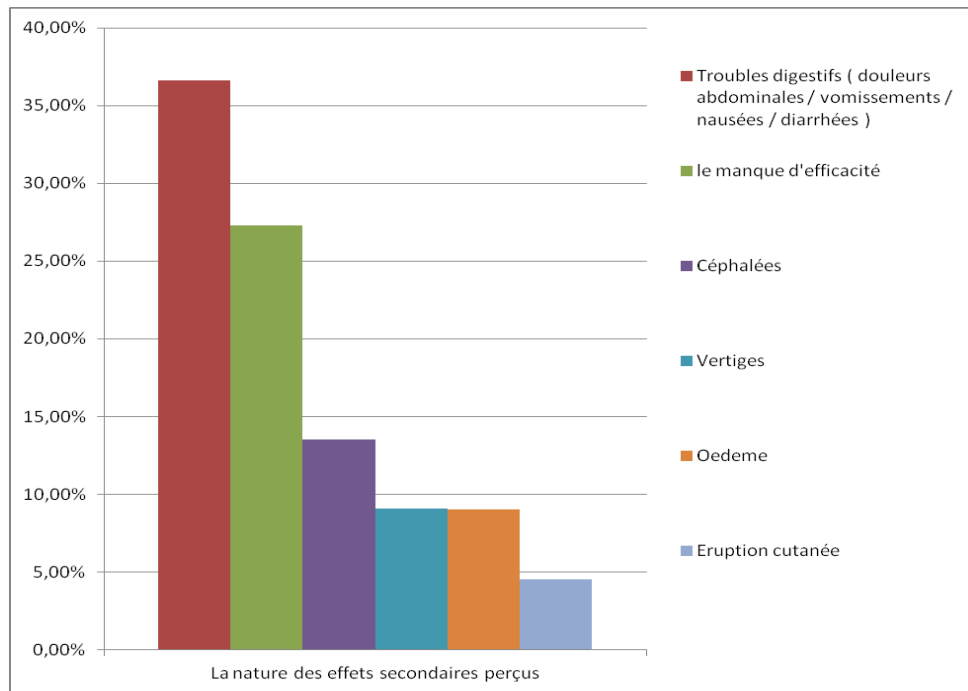
Figure 6 - Opinion des patients portant sur la sécurité du générique versus princeps



3. Perception des médicaments génériques concernant les effets secondaires

Au total, 71,3% des patients interrogés ne lisaient pas plus souvent la notice des médicaments génériques par rapport à celle des médicaments princeps et 73,1% des patients reconnaissaient n'avoir jamais eu d'effet secondaire en rapport avec la prise de médicaments génériques contre 26,9% des patients déclarant avoir déjà eu des effets secondaires avec les médicaments génériques dont la nature est détaillée dans la Figure 7 ci-dessous.

Figure 7 -Nature des effets indésirables rapportés à la consommation de génériques



E. La substitution par un médicament générique

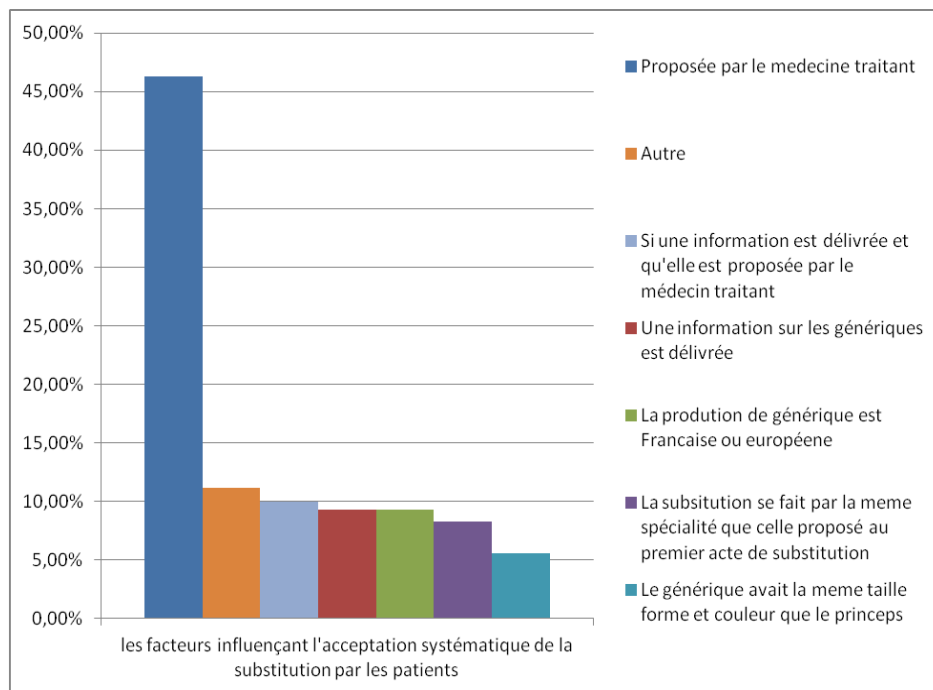
1. L'acceptation ou non de la substitution

Seuls 36,1% des patients interrogés affirmaient «toujours» accepter la substitution par un médicament générique contre 10,2 % qui ne l'acceptaient «jamais». Pour 53,7% des patients restants, l'acceptation se faisait «souvent» pour 25% des patients interrogés et «parfois» pour 28,7% d'entre eux.

2. Les facteurs influençant l'acceptation systématique de la substitution par les patients

La substitution était acceptée plus facilement par 68,6% des patients interrogés si elle était proposée par le médecin traitant versus 3,8% pour un médecin d'une autre spécialité ($p=0,44$ en analyse univariée). Ils sont 58,3% à estimer être influencés par la prise de position positive ou négative du médecin traitant concernant les médicaments génériques. La Figure 8 ci-dessous représente les facteurs influençant l'acceptation systématique de la substitution par le patient.

Figure 8 -Facteurs influençant l'acceptation de la substitution



3. Facteurs influençant le refus de la substitution

35,8% des patients refuseraient les génériques par «manque d'information» contre 15,9% des patients mettant en avant «une mauvaise opinion relayée par les médias». Pour 9,4% des patients, c'est «le risque de confusion plus grand par rapport au princeps» qui influencerait leur refus de substitution et autant de patients refuseraient du fait «d'effets secondaires plus fréquents qu'avec le princeps».

F. Facteurs associés ou non à l'acceptation de la substitution

Les patients acceptaient la substitution «toujours» ou «souvent» dans 87,1% quand ils pensaient que l'efficacité des princeps et de leurs génériques était identique, dans 42,3% des cas quand ils ne se prononçaient pas sur l'efficacité et ils n'étaient plus que 28,6% quand ils jugeaient l'efficacité du générique inférieure. Les patients acceptaient la substitution dans 72,2% des cas en l'absence de perception d'effets indésirables contre 31% pour les patients ayant perçus des événements indésirables. En analyse univariée, une opinion favorable des génériques ($p < 0,0001$), une perception d'une efficacité similaire du générique versus princeps ($p < 0,0001$) et une perception de l'absence d'effets indésirables lors de la consommation des génériques ($p < 0,0005$) étaient significativement associés à l'acceptation de la substitution tandis que l'âge ($p = 0,55$), le sexe ($p = 0,12$), la

catégorie socioprofessionnelle ($p=0,59$) et la présence d'une pathologie chronique ($p=0,42$) n'étaient pas des facteurs associés à l'acceptation de la substitution.

Le modèle multivarié teste l'effet de plusieurs variables indépendantes sur la variable d'intérêt (ici l'acceptation). Or les 2 variables «opinion» et «efficacité» étaient liées comme le montrait le résultat de la régression logistique entre ces 2 variables ($p<0,0001$). Après transformation des données et utilisation d'une régression paramétrique (portant sur des données quantitatives), on concluait que les variables «opinion» et «efficacité» pouvaient être considérées comme indépendantes et par conséquent devaient être prises ensemble dans le modèle explicatif de l'acceptation. Les variables indépendantes suivantes ont été intégrées au modèle: l'opinion favorable aux génériques, la perception d'une efficacité similaire entre un princeps et son générique, et la perception d'effets indésirables sous génériques. A ensuite été ajoutée au modèle l'influence du médecin traitant sur l'acceptation de la substitution. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau III: Analyse multivariée pour la prédiction de l'acceptation

Variabes candidates	P	Signification
Opinion	0,022	Prédicatif de l'acceptation
Efficacité	0,205	Effet NS ($p>0,05$)
Effet Indésirable	0,538	Effet NS ($p>0,05$)
Influence du Médecin Traitant	0,962	Effet NS ($p>0,05$)

II. Les médecins libéraux

A. Caractéristiques de l'échantillon étudié

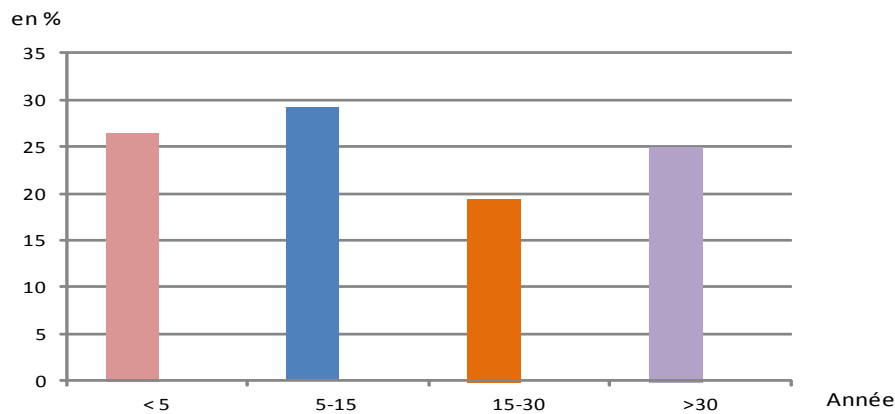
1. Répartition par sexe et âge

Les hommes représentaient 55,6% de l'échantillon contre 44,4% de femmes. L'âge minimum des médecins de l'échantillon était de 26 ans, l'âge maximum de 71 ans et la médiane d'âge de 45ans.

2. Répartition par spécialité et Durée d'installation

Les médecins généralistes libéraux représentaient 88,9% des médecins libéraux de l'échantillon. La durée d'installation des médecins libéraux interrogés est un facteur important à étudier. Elle est représentée dans la Figure 9 ci-dessous.

Figure 9 -Répartition des médecins libéraux par durée d'installation



B. Relation entre âge, sexe et durée d'installation

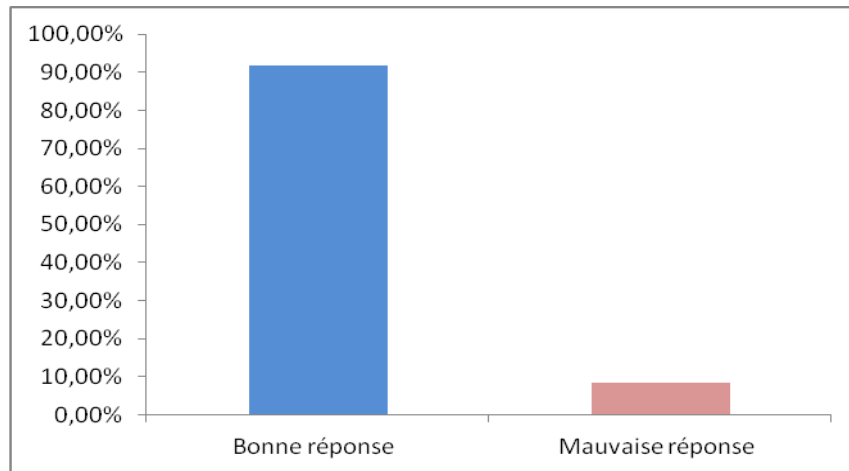
Les femmes étaient significativement plus jeunes que les hommes ($p < 0,0001$), et comme attendu, l'âge augmentait significativement avec la durée d'installation ($p < 0,0001$). La fréquence de la durée d'installation diffère significativement selon le sexe ($p < 0,0048$).

C. Connaissances portant sur les médicaments génériques et relation avec les variables âge, sexe et durée d'installation

1. Connaissances de la définition de médicament génériques

Les effectifs de mauvaise réponse étant faibles, les mauvaises réponses ont été regroupées dans une seule classe de sorte que le critère de jugement soit dichotomique et ne comprenne que «bonne» ou «mauvaise» réponse (Figure 10 ci-dessous).

Figure 10 -Connaissance de la définition d'un médicament générique par les médecins libéraux (en%)

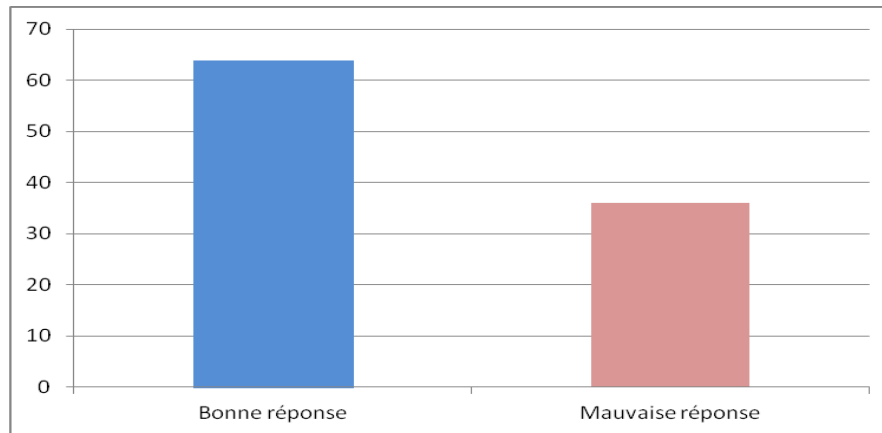


Les médecins ayant répondu correctement sont plus jeunes ($46,1 \pm 13$ ans) que ceux n'ayant pas répondu correctement ($52,7 \pm 9,6$ ans, $p=0,47$, $\chi^2=1,5$). L'incidence des bonnes réponses était de 96,9% chez les femmes contre 87,5% chez les hommes ($p=0,14$, $\chi^2= 3,9$). Le taux de bonnes réponses était de 71,4% dans la classe 15 à 30 ans contre 94,4 à 100% de bonnes réponses dans les 3 autres classes de durée d'installation. En analyse univariée, l'âge ($p=0,22$) et le sexe ($p=0,13$) n'étaient pas associés à une connaissance adéquate de la définition de médicament générique tandis que la durée d'installation ($p=0,03$) était significativement associée à une bonne connaissance de cette définition.

2. Connaissances de la notion de bioéquivalence

Comme précédemment, les mauvaises réponses ont été regroupées dans une seule classe de sorte que le critère de jugement soit dichotomique et sont représentées dans la Figure 11 ci-dessous.

Figure 11 -Connaissance de la notion de bioéquivalence par les médecins libéraux (en%)

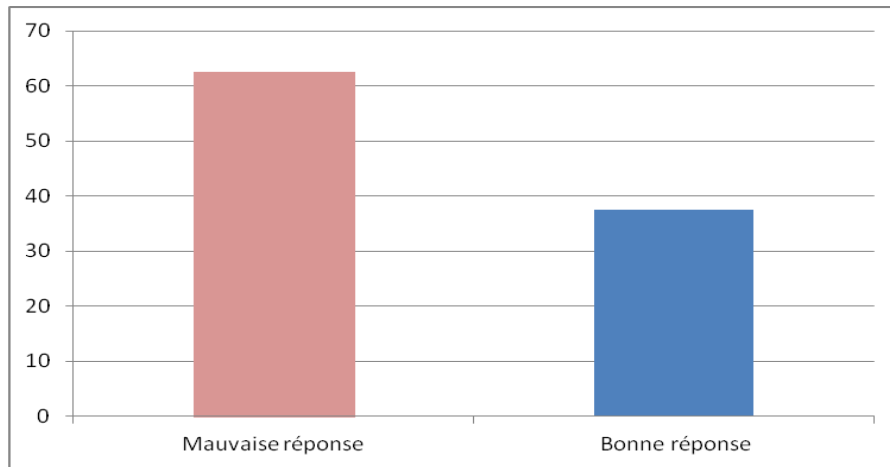


Les médecins qui ont répondu correctement étaient plus âgés ($49,1 \pm 13$,ans) que ceux n'ayant pas répondu correctement ($42,2 \pm 11$ ans). L'incidence de bonne réponse était de 82,5% chez les hommes contre 40,6% chez les femmes. En conséquence, l'âge ($p=0,024$) et le sexe ($p=0,0002$) étaient significativement associés à une connaissance adéquate de la notion de bioéquivalence en analyse univariée. L'incidence de bonne réponse augmentait avec la durée d'installation: 47,4% (moins de 5 ans), 83,3% (plus de 30 ans), mais la relation entre le taux de réponse et la durée d'installation n'était pas significative ($p=0,10$) en analyse univariée.

3. Connaissances des exigences de l'AMM pour un générique par les médecins libéraux

Concernant la connaissance sur les exigences de l'AMM pour un générique, 63% des médecins interrogés ont répondu correctement (Figure 12). Les médecins ayant répondu correctement étaient plus jeunes ($42,2 \pm 11,5$ ans) que ceux n'ayant pas répondu correctement ($49,0 \pm 13$), l'incidence de bonne réponse était de 46,9% chez les femmes contre 30% chez les hommes et les médecins installés depuis moins de 5 ans répondaient plus souvent correctement que ceux installés depuis plus de 5 ans. En analyse univariée, l'âge ($p=0,02$) et la durée d'installation ($p=0,02$) étaient significativement associés à une connaissance adéquate des exigences de l'AMM d'un médicament générique tandis que le sexe ($p=0,14$) n'était pas associé à une connaissance adéquate des exigences de l'AMM.

Figure 12 -Connaissance des exigences pour une AMM d'un générique par les médecins libéraux (en %)



D. Les sources d'informations

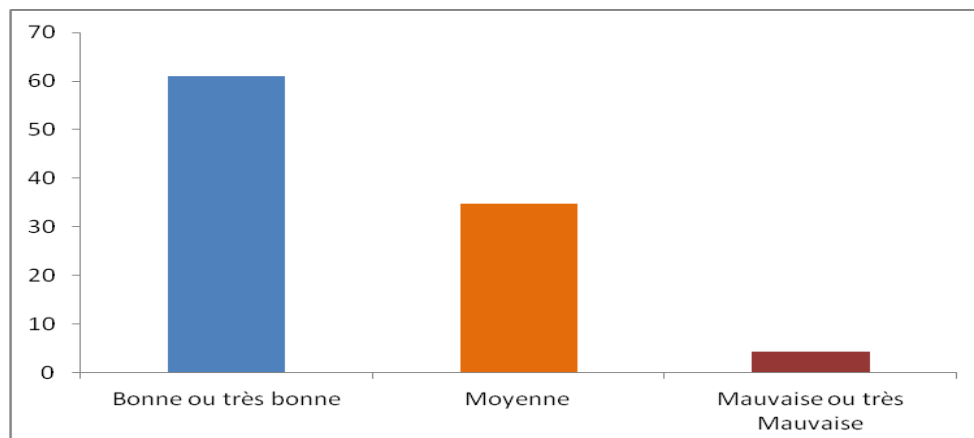
Les principales sources d'informations des médecins libéraux étaient les revues scientifiques (70,8%). L'âge ($p=0,17$), le sexe ($p= 0,48$) et la durée d'installation ($p=0,96$) n'étaient pas significativement associés à la nature des sources d'informations.

E. Opinion portant sur les génériques et prescription

1. Opinion générale sur les génériques

L'opinion générale des médecins libéraux concernant les médicaments génériques était bonne ou très bonne dans 60% des cas (Figure 13).

Figure 13 -L'opinion des médecins libéraux sur les génériques

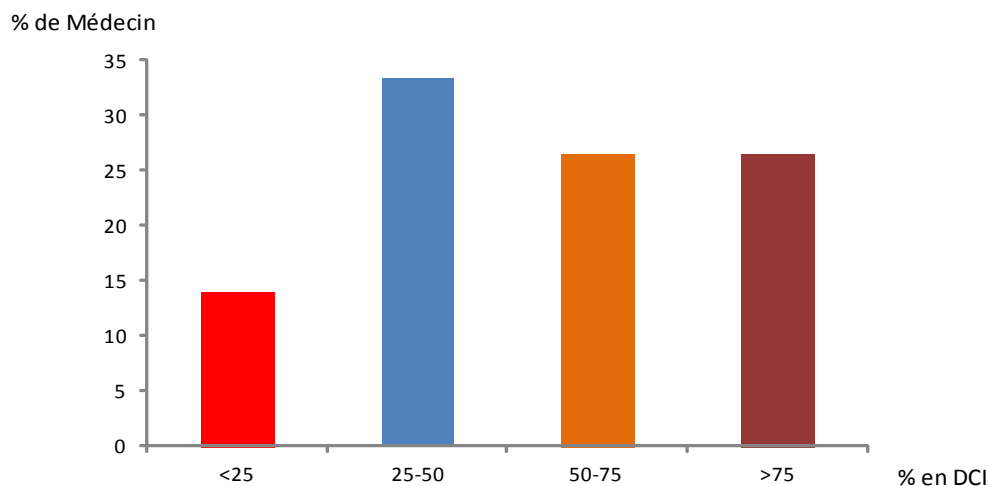


En analyse univariée, il n'existait pas de lien significatif entre l'âge ($p=0,98$), le sexe ($p=0,86$), la durée d'installation ($p=0,53$) et l'opinion générale des médecins libéraux interrogés portant sur les médicaments génériques.

2. Taux de prescription en DCI

Les pourcentages de prescription en DCI des médecins libéraux sont représentés dans la Figure 14 ci-dessous.

Figure 14 -Taux de prescription en DCI des médecins libéraux



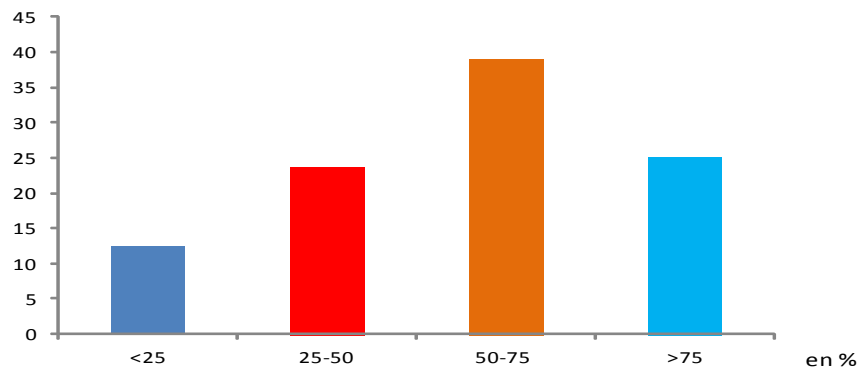
En analyse univariée, l'âge ($p=0,80$), le sexe ($p=0,5$) et la durée d'installation ($p=0,76$) n'étaient pas significativement associés au pourcentage de prescription en DCI.

Plus de 70% des médecins interrogés utilisaient un LAP, sans lien significatif avec l'âge ($p=0,44$), le sexe ($p=0,27$) ou la durée d'installation ($p=0,60$). Ils sont 35,2% à estimer que le taux de prescription en DCI du LAP est supérieur à 75% et 38,9% à méconnaître la part de prescription en DCI du LAP.

3. La prescription en génériques

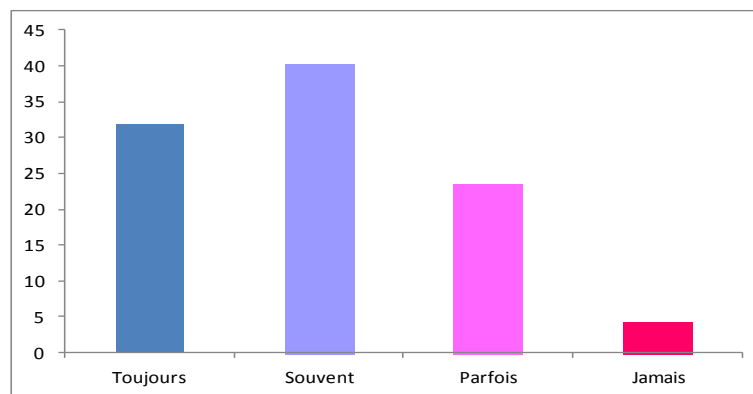
La Figure 15 ci-dessous détaille la part de prescription en générique des médecins libéraux interrogés.

Figure 15 -Prescription (en %) des génériques par les médecins libéraux



Dans cette étude, 70% des médecins interrogés prescrivent des médicaments génériques, sans lien significatif avec leur âge ($p=0,46$), leur sexe ($p=0,66$) et la durée d'installation ($p=0,87$) par rapport à ceux n'en prescrivant pas. Les pourcentages d'auto-prescription ou de prescription de génériques par le médecin libéral à son entourage sont par ailleurs exposés dans la Figure 16 ci-dessous.

Figure 16 -Prescription à l'entourage et auto prescription (en %) en génériques des médecins libéraux



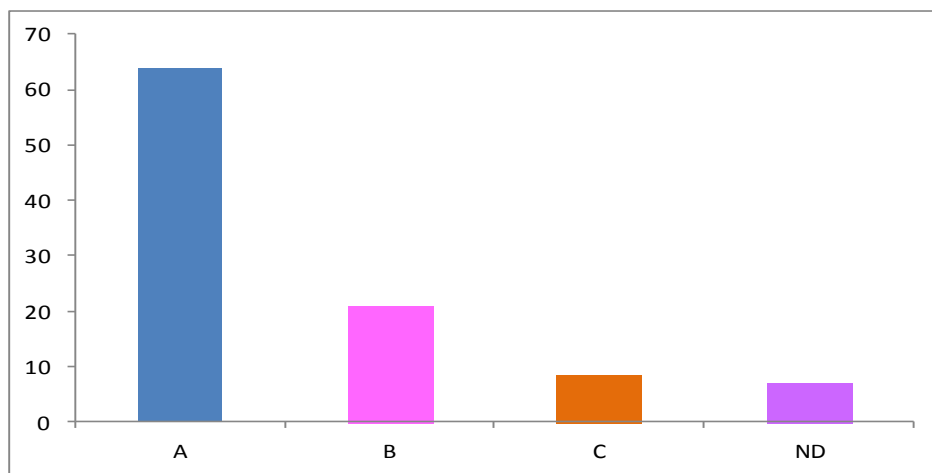
La encore, ni l'âge ($p=0,20$) ni le sexe ($p=0,22$) n'étaient significativement associés à un pourcentage plus élevé de prescription en générique du médecin libéral pour son entourage ou pour lui-même. La relation entre la durée d'installation et un pourcentage élevé d'auto-prescription ou de prescription à l'entourage en génériques était significative ($p=0,005$). Les comparaisons 2 à 2 montraient que l'incidence de la prescription «toujours» était significativement plus élevée chez les médecins installés depuis moins de 5 ans par rapport à ceux installés entre 5 à 15 ans ($p=0,01$) et à ceux installés entre 15 à 30 ans ($p=0,001$), mais l'incidence de prescription

«toujours» n'était pas significativement différente entre les médecins installés depuis moins de 5 ans et ceux installés depuis plus de 30 ans ($p=0,24$).

4. Les causes d'un refus de substitution en génériques

Le refus de substitution en réponse à une demande du patient et le refus de substitution pour favoriser l'observance thérapeutique étaient les deux principales causes de non prescription de génériques rapportés par les médecins libéraux interrogés (Figure 17).

Figure 17 -Causes de non substitution en génériques des médecins libéraux



A- Non prescription en réponse a une demande du patient ou pour favoriser son observance

B- Manque de confiance dans le générique ou dans le pharmacien quant au choix de la spécialité délivrée

C- Manque de temps ou de coordination avec le pharmacien

D- Non définis

L'enjeu d'une majoration de substitution en génériques était économique pour 86,1% des médecins libéraux interrogés. Ils étaient 75% à continuer en ville une substitution amorcée en hospitalier. Il n'existe pas d'influence de l'âge ($p=0,20$), du sexe ($p=0,14$) et de la durée d'installation ($p=0,15$) sur la répartition des différents motifs de no substitution.

Discussion

I. Les patients

A. Connaissances et croyances

L'utilisation croissante de médicaments génériques était l'une des mesures phares des gouvernements successifs afin de maîtriser les dépenses de santé liées à la prescription médicamenteuse. Or, cette mesure ne faisait pas toujours l'unanimité. Dans notre étude, seul un tiers des patients acceptait la substitution de façon systématique. De même, la définition de médicament générique était connue de la moitié de la population interrogée alors que l'autre moitié pensait que les princeps et leurs génériques étaient des médicaments identiques. Ces chiffres nous renseignaient sur les connaissances et les croyances des patients sur les génériques, souvent incomplètes voire inexactes mais nullement sur les perceptions des génériques par les patients. Une étude à visée ethnologique effectuée en France entre Avril 2002 et Octobre 2004 et réunissant 68 entretiens semi-directifs de patients traités par antihypertenseurs a souligné que les génériques étaient restés pour les patients une source d'inquiétudes mais aussi de scepticisme même quand elle n'avait pas occasionnée un refus de la substitution(27). Une autre étude qualitative basée sur des entretiens semi- directifs effectués en suisse en 2013 sur 6 patients et qui s'est intéressée aux attitudes des patients diabétiques traités par Metformine vis-à-vis des médicaments génériques, a montré qu'en dépit des connaissances des patients, le doute et la suspicion ont subsistés pour 4 des 6 patients interrogés «c'est soit disant une copie parfaite du normal mais moi j'y crois pas»(14).

Les connaissances des patients sur les génériques pouvaient donc être exactes, approximatives, parfois erronés et démontrent la nécessité de poursuivre la communication et l'information des patients concernant les médicaments génériques. Ce sont des médicaments à part entière, répondant aux mêmes règles de prescription que les princeps et dont le seul prescripteur reste le médecin et non le pharmacien, tiers pourtant introduit à tort comme prescripteur par 44,4% de patients. Le pharmacien est en effet susceptible d'intervenir sur la prescription du médecin dès lors que celui-ci n'a pas apposé la mention «non substituable». C'est lui qui prend la décision de la substitution et du générique à délivrer(2,27).

La communication des pouvoirs publics sur les génériques dans un but strictement économique a pu être un frein à l'acceptation de la substitution car mal interprétée par les prescripteurs et les consommateurs. L'intérêt économique était certes très bien intégré par la population puisque cité par 74,1% des patients interrogés, malheureusement la promotion des génériques aux dépens des médicaments «de marque» apparaît comme l'instrument d'une injustice sociale, les princeps étant perçus comme «les médicaments des riches» tandis que les génériques seraient réservés à ceux qui ne pouvaient pas régler la différence de prix entre un princeps et son générique(27).

Notre étude a observé que 61,2% des patients interrogés soulignaient l'absence de phase de recherche effectuée dans le cadre des médicaments génériques comme élément expliquant le moindre coût des génériques versus princeps. Le facteur économique était donc bien intégré mais les patients estimaient que les économies engendrées avaient un impact direct négatif sur la qualité des soins. Pourtant, aucune étude scientifique bien menée sur le plan méthodologique n'a mis en évidence de lien prédictif entre une forte consommation en génériques d'un pays et une qualité des soins médiocres. L'académie de pharmacie soulignait que les USA étaient les plus grands consommateurs de médicaments génériques mais aussi les plus innovants en matière d'innovation scientifique et clinique. De plus, les firmes spécialisées dans la commercialisation des génériques, ne peuvent les mettre sur le marché avant la dixième année de protection des données afin de ne pas désavantager les firmes innovatrices(4).

Outre cette inquiétude concernant l'innovation scientifique, 16,5% des patients interrogés dans cette étude percevaient le moindre prix de ces médicaments génériques comme un reflet de leur moindre qualité et efficacité à l'image de n'importe quel produit de consommation courante. Une revue systématique de la littérature scientifique a publié en 2015, 58 études quantitatives (37 articles) et qualitatives (15 articles) publiées entre Janvier 2003 et Novembre 2014 et portant sur l'opinion des patients, médecins et pharmaciens concernant les génériques, a observé le scepticisme des patients pour qui, un produit moins cher équivaut forcément à un produit de moins bonne qualité(28).

Dans la thèse de Cécile MEUNIER portant sur l'opinion des patients sur les médicaments génériques dans les pharmacies et soutenue en 2013, il apparaissait que plus d'un quart des patients interrogés percevait les médicaments génériques comme des produits « bas de gamme » et exprimaient un scepticisme quand aux réelles économies engendrées (29) mettant en avant un prix très voisin voire identique entre certains princeps et leurs génériques. Pourtant, ces économies sont réelles et indiscutables, avoisinant les 1,6 milliards d'euros pour la seule année 2013 selon les chiffres de l'assurance maladie(3).

B. Opinion portant sur les génériques

Notre étude objectivait que l'opinion des patients sur les médicaments génériques n'était favorable (opinion «très bonne» ou «bonne») que dans la moitié des cas. La population restante (50%) ayant eu une opinion allant de «moyenne» à «très mauvaise». Une minorité absolue de patients (2,8%) croyant que les génériques et les princeps sont différents, l'opinion est donc mitigée malgré des connaissances adéquates concernant ces médicaments. Cette perception des génériques et l'opinion qui en découle peut s'expliquer notamment par la multiplicité et la diversité des intervenants comme sources d'informations des patients. Ainsi, les médias et l'entourage représentaient à eux seuls la source d'information des patients dans un quart des cas, contre seulement 15,7% pour le médecin traitant seul et 14,8% pour le pharmacien seul.

Plusieurs publications scientifiques ont mis en parallèle les connaissances et l'opinion des patients sur les génériques d'une part et leurs sources d'informations d'autre part. Il apparait bien souvent que les médias tenaient une place primordiale dans l'information des patients, notamment sur les médicaments génériques. Les professionnels de santé jouaient, quant à eux, un rôle moindre dans l'information de leurs patients alors même qu'ils sont plus légitimes dans ce rôle, comme le montrait une étude publiée en Novembre 2015 , évaluant les perceptions des patients sur les génériques en Grèce (30) et mettant en évidence le rôle prépondérant des médias comme source d'information et leur rôle dans les connaissances et les croyances des patients portant sur les médicaments génériques.

Moins de la moitié (48,1%) des patients interrogés dans le cadre de notre étude trouvaient l'efficacité des génériques identique à celle du princeps et 25,9%

l'estimaient même inférieure. Il est difficile de savoir en faveur de ces études, si le message véhiculé par les médias concernés engendre une telle désinformation ou bien s'il existe une distorsion de ce message en aval, par exemple au niveau du médecin. Or de nombreuses publications scientifiques récentes démontrent l'absence de supériorité en terme d'efficacité des princeps versus génériques. Ainsi, une revue de la littérature scientifique a publié en 2008 une méta-analyse de 47 publications entre 1984 et 2008 et concluait à l'absence de supériorité des médicaments princeps versus générique(31). De même, une étude publiée en 2015 comparant l'efficacité d'un médicament générique et d'un princeps à travers l'exemple de l'énoxaparine sodique montrait l'absence de supériorité du princeps sur le générique(19). Ces publications concernaient des études de bioéquivalence. De nombreux prescripteurs s'interrogeaient sur la représentativité des populations incluses dans ces études de bioéquivalence(31).

Outre cette préoccupation concernant la différence d'efficacité, seuls 49,1% des patients estimaient que les médicaments génériques étaient aussi bien tolérés que les princeps. Les patients s'interrogeaient sur les sites de fabrication des génériques, différents des princeps qui représentaient un frein à la substitution chez 10% d'entre eux. Pourtant, l'ANSM atteste que le profil de qualité, de sécurité et d'efficacité est identique entre un médicament générique et un princeps, de même que les principes et exigences permettant de démontrer la qualité du médicament et sa reproductivité d'un lot à un autre. Pour finir, les exigences quant aux obligations des fabricants et exploitants des médicaments princeps et génériques sont identiques notamment concernant la pharmacovigilance, la déclaration des effets indésirables et la gestion des risques et des informations » et ce quelque soit le lieu de production (7). Mais une telle information est rarement délivrée au patient par ses interlocuteurs respectifs.

L'utilisation d'excipients à effet notoire représentait une seconde source de préoccupation. Or, l'utilisation de ces excipients n'est pas spécifique des génériques, et concerne tout autant les princeps. Ainsi, dans son rapport publié en 2012, l'ANSM observe que les excipients à effet notoire sont présents indistinctement dans les médicaments génériques et les princeps, pouvant entraîner parfois des effets indésirables chez certaines personnes sensibles. Or ces effets sont rares et se produisent dans les mêmes proportions entre les génériques et les princeps(16).

Dans ce contexte de méfiance concernant l'efficacité et la sécurité des génériques, il apparaît contre toute attente, qu'une très grande majorité de patients (71,3%) affirmait ne pas lire plus souvent la notice des médicaments génériques versus princeps, et 73,1% affirmaient n'avoir jamais eu d'effet secondaire lors de la consommation de génériques. Parmi les patients ayant rapporté des effets secondaires, nous retrouvons par ordre de fréquence les troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales et/ou diarrhées), le «manque d'efficacité» et les «vertiges». Ces événements indésirables sont également décrits avec les princeps.

C. La substitution

L'acceptation de la substitution apparaissait assez disparate. Elle était systématique pour à peine plus du tiers des patients interrogés et épisodique pour un peu plus de la moitié d'entre eux puisqu'ils sont 53,7% à accepter la substitution «parfois» ou «souvent». Seuls 10% des patients étaient catégoriques en refusant «toujours» les génériques. Le manque d'information (35,8%) et l'opinion négative relayée par les médias (15,1%) apparaissaient comme étant les facteurs les plus fréquemment cités par les patients interrogés comme expliquant le refus de la substitution. Ceci montre la nécessité de délivrer une information claire, loyale, complète et adaptée à chaque patient tout en ciblant quelques messages clés à confier aux médias pour une diffusion plus large. Il est indispensable de faire en sorte que la source principale des patients devienne les professionnels de santé et plus spécifiquement le médecin traitant, qui est l'acteur principal influençant la décision d'acceptation de la substitution par les patients, plutôt que les médias comme cela peut être le cas actuellement.

Notre travail souligne que deux tiers des patients (68,6%) accepteraient plus facilement la substitution si elle était proposée par leur médecin traitant, dont la prise de position, qu'elle soit positive ou négative, influençait la décision de plus de la moitié de la population interrogée (58,3%). Les patients se sentaient également plus réceptifs à l'acceptation de la substitution si une information était délivrée. Une production française ou européenne des génériques, la proposition du même générique à chaque acte de substitution ou la délivrance de génériques ayant la même forme, couleur que le princeps sont autant de facteurs cités comme

importants par les patients pour favoriser la substitution. Dans notre étude, ni l'âge, ni le sexe, ni la catégorie socioprofessionnelle, ni la présence d'une pathologie chronique n'étaient associés à l'acceptation systématique de la substitution par les patients interrogés. Ces éléments sont en faveur des publications scientifiques actuelles. Cette information est importante car elle montre que la communication sur les génériques doit être universelle et n'a pas besoin d'être forcément adaptée à un contexte pathologique particulier, une culture médicale ou générale, ou un contexte social.

En effet, l'opinion favorable des patients concernant les génériques, la perception d'une même efficacité des génériques par rapport aux princeps et la position des patients vis à vis de la fréquence des effets secondaires étaient significativement associés à l'acceptation de la substitution vers les médicaments génériques. C'est donc bien d'information sur les génériques et leur encadrement par nos autorités de santé dont les patients ont besoin pour optimiser leur acceptation de la substitution. Notre analyse multivariée montrait que seule l'opinion était réellement prédictive de l'acceptation des génériques. La notion d'efficacité des génériques et de leur bonne tolérance, de même que l'opinion et la conviction du médecin prescripteurs pourraient ainsi être des facteurs de confusion sur un plan statistique, car conditionnant directement l'opinion du patient vis à vis de la substitution, mais n'enlève rien à la nécessité d'une information claire et objective par les médias et les pouvoirs publics en charge de la Santé dans notre pays.

II. Les médecins

A. Connaissances et perceptions des génériques

Dans notre étude, les médecins libéraux avaient des connaissances générales adéquates concernant les médicaments génériques. Ainsi, la définition d'un médicament générique était connue de 91,7% des médecins interrogés et l'enjeu économique cité chez 86,1% d'entre eux. Pourtant, leur opinion n'était favorable que dans 61,1% des cas. Ces connaissances étaient toutefois parcellaires. En effet, la notion de bioéquivalence n'était connue que de 63,9% d'entre eux et significativement associée à un âge avancé et au sexe masculin. Ils n'étaient plus que 37,5% à connaître les exigences d'une AMM d'un médicament générique, d'autant plus que les médecins étaient jeunes et installés depuis moins de 5 ans.

Une étude descriptive publiée en 2011 s'est intéressée aux perceptions de 839 médecins portant sur les génériques et la substitution. Ainsi, 23% des médecins interrogés percevaient l'efficacité des génériques comme étant inférieure et 50% d'entre eux pensaient que la sécurité des génériques était inférieure à celle des princeps. Les médecins âgés de plus de 55 ans rapportaient 3 fois plus de perceptions négatives des génériques, ils étaient presque 6 fois plus nombreux à refuser l'utilisation des génériques pour eux-mêmes, et 8 fois plus pour leur entourage(9). Une autre étude qualitative basée sur des entretiens semi-directifs de 34 médecins généraliste en Irlande en 2014 mettait en évidence une perception négative du médicament générique tant au niveau de l'efficacité que de la sécurité(13).

Ce travail n'a pas permis de mettre en évidence de lien statistiquement significatif entre une connaissance générale du générique ou une opinion favorable d'une part, et l'âge et le sexe d'autre part. Il est difficile de savoir si des connaissances moins parcellaires des génériques auraient été significativement associées à une opinion favorable de la substitution pour les médecins interrogés. L'opinion de ces derniers peut influencer celle de leurs patients et semble étroitement liée à une connaissance plus exhaustive des génériques même si ce lien n'a pas été statistiquement étudié dans ce travail. Les perceptions négatives des médecins portant sur les génériques peuvent être une barrière à la substitution et démontre la nécessité d'une formation plus systématique et plus complète donnant les outils nécessaires à l'éducation des patients pour une substitution la plus systématique possible.

B. La substitution

Le choix d'une substitution est avant tout induit par le prescripteur. Ce travail mettait en évidence que seuls les deux tiers des médecins interrogés substituaient plus de 50% de leurs prescriptions. Ils étaient cependant 75% à continuer systématiquement une substitution débutée en hospitalier, et presque autant à prescrire des génériques pour leur entourage ou pour eux-mêmes (une durée d'installation de moins de 5 ans était associée à un plus grand pourcentage d'auto-prescription ou de prescription à l'entourage). Le refus de la prescription d'un générique serait lié à une demande directe du patient ou à une optique de favoriser son observance pour 63,9% des médecins interrogés. Le manque de confiance dans le générique ou dans

le pharmacien concernant le choix du générique à délivrer ainsi que le manque de temps ou de coordination avec le pharmacien étaient des motifs beaucoup plus rarement retrouvés.

Une étude randomisée publiée en 2013 s'est intéressée aux attitudes de 3500 médecins de 7 spécialités différentes face aux demandes des patients concernant les génériques. Il apparaît que 4 médecins sur 10 refusent la substitution à la demande de leurs patients. Les médecins exerçant depuis plus de 30 ans sont significativement plus enclins à refuser cette substitution que les médecins installés depuis moins de 10 ans (43% vs 31%). Il en est de même pour les médecins exerçant seuls en ville en comparaison des médecins hospitaliers ou exerçants en maison médicale à plus de deux médecins (46% vs 36%). Les pédiatres, les cardiologues, les anesthésistes ainsi que les chirurgiens généraux sont moins facilement enclins à apposer la mention « non substituable » que leurs collègues internistes (32).

C. Substitution et prescription en DCI

Seuls 52,8% des médecins interrogés utilisaient la DCI dans plus de la moitié de leurs prescriptions or la mutualité Française atteste que la prescription en DCI facilite la délivrance du médicament générique(33). Une comparaison européenne des taux de prescription en DCI et de la part de marché en volume des génériques, montre que le marché des génériques semble d'autant plus développé que le taux de prescription en DCI est élevé(34).

Une étude menée à partir des données IMS Health en 2006 compare les taux de prescription en DCI dans 5 pays européens (Royaume Uni, Espagne, France, Italie, Allemagne). Le taux de prescription en DCI était de 81% au Royaume Uni où la culture du langage DCI était très présente notamment par l'apprentissage universitaire(34). La France qui était le deuxième marché pharmaceutique était en avant dernière position soit 12% en termes de prescription en DCI(35).L'obligation légale introduite en 2008 sur la prescription en DCI n'a pas eu d'impact significatif sur le taux de prescription en DCI des génériques. Il est cependant à noter que cette disposition n'était pas assortie d'une sanction en cas de non –respect. A compter du 1 Janvier 2015, la prescription en DCI pour tous les médicaments est obligatoire.

L'utilisation d'un LAP est répandue (75%) chez les médecins interrogés, pourtant ils sont plus d'un tiers à méconnaître le pourcentage de prescription en DCI de leur LAP et seulement 35% à estimer cette prescription en DCI à plus de 75% des cas. Une enquête réalisée en 2006 auprès des abonnés de la Revue Prescrire a étudié la place de la DCI dans la formation des étudiants en médecine. Il apparaît que l'utilisation du nom de marque du médicament est encore majoritaire même au sein de l'enseignement(34).

III. Forces et faiblesses de l'étude

A. Une étude pertinente

Les génériques ont fait l'objet de nombreuses publications scientifiques qui se sont essentiellement intéressées au ressenti d'une catégorie de patients (les plus de 80 ans, les patients souffrant de cardiopathie...) ou aux connaissances des médecins, et à leurs perceptions sur l'efficacité et la sécurité des génériques. Ce travail est sans précédent, pertinent, du fait d'un abord du sujet inédit. Tout d'abord, l'une de ses forces réside dans une étude conjointe des deux acteurs, les médecins et les patients tout venant, tant leurs rôles respectifs sont intriqués et interdépendants dans leur influence concernant la substitution. La taille de l'échantillon patient (108) et médecin (73) est satisfaisante, la plupart des études qualitatives incluant une taille d'échantillon plus faible. C'est le cas d'une étude à visée ethnologique en France entre 2002 et 2004 réunissant 68 entretiens semi-directifs, une autre étude qualitative suisse en 2013 qui s'intéressait aux attitudes des patients traités par metformine vis-à-vis des génériques réunissant 6 patients.

Ce travail aborde le rôle de chacun de ces acteurs de manière descriptive puis analytique par régression logistique univariée puis multivariée permettant ainsi l'évaluation de leurs connaissances, leurs réticences et la mise en évidence de facteurs prédictifs à la substitution. Surtout, la relation privilégiée patient-médecin, centrale, est analysée et décryptée permettant d'apporter des éléments de réponse à une substitution plus systématique. L'analyse univariée a mis en évidence des facteurs attendus associés à l'acceptation de la substitution à savoir une opinion favorables des patients, une perception d'équivalence d'efficacité entre un princeps et son générique ou encore la perception d'absence d'effets indésirables lors de la

consommation des génériques. Mais le point fort de cette étude est d'avoir mis en évidence par analyse multivariée, que seule une opinion favorable du patient avait un rôle majeur dans l'acceptation de la substitution alors que la perception de l'efficacité et de l'absence d'effets indésirables n'étaient finalement pas contributives. Le plus surprenant est que le médecin traitant ne semble avoir aucun effet sur cette acceptation.

Deux questionnaires ont été élaborés à partir de l'étude de la bibliographie concernant les génériques, dont un pour les patients, et l'autre pour les médecins libéraux. Les questions sont fermées dans un souci de reproductibilité des réponses et de limitation des biais d'interprétation.

B. Les limites de l'étude

Ces questionnaires ont été proposés aux médecins et patients volontaires dans les cabinets de médecine libérale pouvant de ce fait aboutir à un biais de volontariat. Les caractéristiques de l'échantillon sont globalement cohérentes avec la population générale en termes de sexe ratio (majorité de femmes) et d'âge. Il est cependant constaté une surreprésentation de la catégorie des «sans professions» et une sous-représentation des «étudiants» et «ouvriers» du fait d'un biais de recrutement. Nous avons choisi un mode de recrutement des patients exclusivement en cabinet de médecine générale pouvant être à l'origine de ce déséquilibre de représentation des différentes catégories socio-professionnelles au profit des «sans profession» et au détriment des étudiants et ouvriers, limitant la représentativité de notre échantillon et la validité externe de nos résultats.

Ni l'âge, ni le sexe ni la durée d'installation n'ont été associés à une meilleure connaissance des génériques par les médecins libéraux interrogés. Il est difficile de savoir si des connaissances moins parcellaires des médecins auraient été associées à une opinion plus favorable de la substitution de leur part. De plus, nous avons étudié le pourcentage de prescription en générique en tant que phénomène global, sans individualiser la fréquence d'apposition par le médecin de la mention «non substituable» sur ses ordonnances car nous n'avons pas fait d'analyse d'ordonnance, pouvant faire l'objet d'un travail complémentaire. Enfin, il a été choisi de ne pas inclure le pharmacien dans ce travail du fait de son implication historique dans la substitution. Il serait pourtant intéressant d'étudier le ressenti du patient face

au pharmacien lors d'un acte de substitution d'un princeps pour lequel la mention «non substituable» n'a pas été apposée par le médecin prescripteur.

IV. Les perspectives d'avenir

A. La communication

1. La communication «de masse»

Il est indispensable de remettre constamment en question et d'améliorer les outils de communication des pouvoirs publics sur les médicaments génériques. Outre l'importance du rôle des médicaments génériques dans la préservation des spécificités de notre système de soins sans agir au détriment de la qualité de la prise en charge médicamenteuse, il paraît judicieux, compte tenu de la place qu'ils occupent dans l'information de la population générale, d'utiliser les médias de masse, qu'ils soient audio-visuels ou encore écrits, afin de délivrer une information plus globale et objective sur les génériques incorporant les notions d'efficacité et de tolérance de ces derniers, ainsi que les procédés de fabrication et les contrôles de qualité de ces médicaments, comme le suggèrent nos résultats. L'absence de lien entre une forte consommation de médicaments génériques d'un pays et la dégradation de la qualité des soins est également un message à véhiculer.

Comme le montre notre étude, il apparaît important de communiquer sur la sécurité des génériques, conditionnant l'opinion des patients. Il pourrait enfin être intéressant de localiser sur les boîtes de médicaments le lieu de production qu'ils soient génériques ou princeps. Cette politique de transparence peut être bénéfique pour la réassurance des patients.

2. Une information au cas par cas

Comme dans toute forme de communication, la question de l'individualisation des messages est de règle, en complément d'une communication dite «de masse». Le recours à une information «au cas par cas» dans le cadre par exemple de soirées-débats, de formations ou de forums sur le thème des génériques entre les différents acteurs, patients, médecins et pharmaciens fait l'objet de nombreuses initiatives à l'origine desquelles on retrouve le plus souvent les laboratoires pharmaceutiques impliqués dans la vente de médicaments génériques. Compte-tenu

des résultats de notre étude et sous réserve de la faible représentativité de notre échantillon de patients interrogés, il n'est pas certain que cette individualisation de la communication soit nécessaire compte tenu de l'absence d'impact des différentes catégories socioprofessionnelles, de l'âge, du sexe, ou de la pathologie du patient sur son acceptation des génériques. En revanche, des campagnes d'information adaptées aux besoins des médecins de plus de 45 ans en activité et/ou installés depuis plus de 5 ans pourraient s'avérer nécessaires comme le suggère cette étude, sous réserve de la représentativité de notre échantillon de médecin et surtout de l'absence de significativité de notre analyse multivariée dans cet échantillon.

Il serait intéressant d'introduire ce thème dans les réseaux de soins, très fréquentés des patients polypathologiques ou ayant au moins une pathologie chronique, pour qui les médicaments font partie intégrante de la vie quotidienne. En effet, l'utilisation d'un médicament générique peut apparaître comme un élément de bouleversement des habitudes de vie de certains patients pouvant aboutir à une mauvaise adhérence au même titre que le besoin de se réadapter et de se réapproprier sa vie lors de l'apparition d'une pathologie chronique (HTA, diabète). Le médecin traitant est un acteur central dans cette information, mais le pharmacien a également son rôle à jouer lors de chaque délivrance. Il s'agira notamment d'explicitier les modalités de prise en cas de galénique différente et de noter le nom commercial correspondant à chaque générique délivré et ce de manière systématique afin de limiter les confusions possibles.

B. Une limitation des confusions éventuelles

D'autres éléments apparaissent importants afin de faciliter l'acceptation la plus systématique possible de la substitution. Il s'agit notamment pour chaque pharmacie de s'engager à délivrer le même générique d'un princeps donné afin que chaque patient bénéficie du même générique que lors du premier acte de substitution. Dans un souci de limitation des confusions possibles et de prise en compte de la nécessité d'adaptation aux habitudes des patients, il paraît important de proposer un médicament de taille, forme et couleur identique au princeps. Ceci est particulièrement important chez les sujets âgés même si les résultats de ce travail ne montre pas que l'âge soit un facteur prédictif d'acceptation ou de non acceptation de la substitution.

C. Des outils d'aides

Des outils existent afin d'aider le patient à ce que la substitution par un générique ne soit pas stigmatisée telle l'application «Keldoc» développée par les laboratoires Biogaran qui permet de trouver le nom du médicament princeps correspondant à un médicament générique et inversement. Il est donc judicieux, à l'ère des nouvelles technologies de l'information, de promouvoir ces outils existants et pourtant méconnus du grand public mais aussi à en développer d'autres.

D. La formation des (futurs) professionnels de santé

Il paraît judicieux de prioriser l'utilisation de la DCI au cours de l'enseignement plutôt que l'utilisation de noms de médicaments de marque. L'enseignement des futurs médecins concernant les génériques a été amorcé quelques années auparavant, il sera alors intéressant d'en étudier le retentissement sur les habitudes de substitution de ces futurs professionnels. Il est également indispensable de fournir aux médecins, notamment aux médecins libéraux des formations afin d'avoir les acquis nécessaires pour l'éducation, la réassurance des patients à travers des informations scientifiquement validées.

Bibliographie

1. La banque mondiale. Dépenses en santé, total (% du PIB). Disponible sur: <http://donnees.banquemondiale.org/indicateur/SH.XPD.TOTL.ZS>
2. Le médicament générique: conseil national de l'ordre des médecins. Disponible sur: <http://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/generiques>
3. Ameli. www.ameli.fr-Remboursement des médicaments et tiers payant. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/assures/soins-et-remboursements>
4. Rapport de l'académie nationale de pharmacie: Les médicaments génériques. http://www.acadpharm.org/dos_public/RAPPORT_GENERiques_VF_2012.12.21.pdf
5. Les entreprises du médicament en France: bilan économique/edition 2014.
6. Code de la santé publique. Legifrance. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr>
7. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/qu-est-ce-qu-un-generique.html>
8. Qu'est-ce qu'un générique? - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes - Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/qu-est-ce-qu-un-generique.html>
9. Shrank WH, Liberman JN, Fischer MA, Girdish C, Brennan TA, Choudhry NK. Physician perceptions about generic drugs. *Ann Pharmacother.* 2011;45(1):8-31.
10. Faure S. «Il est nécessaire de communiquer sur la qualité du médicament générique». *Rev Med Int.* 2012;33:119-21.
11. Kesselheim AS, Misono AS, Shrank WH, Greene JA, Doherty M, Avorn J, Choudhry NK. Variations in pill appearance of antiepileptic drugs and the risk of nonadherence. *JAMA Intern Med.* 2013;173(3):202-8.
12. Kesselheim AS, Bykov K, Avorn J, Tong A, Doherty M, Choudhry NK. Burden of changes in pill appearance for patients receiving generic cardiovascular medications after myocardial infarction: cohort and nested case. *Ann Intern Med.* 2014;161(2):96-103.
13. Dunne S, Shannon B, Hannigan A, Dunne C, Cullen W. Physician and pharmacist perceptions of generic medicines: what they think and how they differ. *Health Policy.* 2014;116(2-3):214-23.
14. Allenet B, Golay A. Quelles sont les attitudes des patients vis-à-vis des médicaments génériques ? Illustration par la metformine. *Rev Med Suisse.* 2013;385:1005-9.

15. Batista R. Les médicaments génériques. Le Prat en Anesth Réa. 2000;4(6):354.
16. Rapport de l'ANSM. Les médicaments génériques: des médicaments à part entière. Décembre 2012
17. Chow SC. Bioavailability and Bioequivalence in Drug Development. Rev Comput Stat. 2014;6(4):304-12.
18. Toutain PL, Bousquet-Melou A. La biodisponibilité et son évaluation. Disponible sur: [http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/pdf/La biodisponibilité et son évaluation.](http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/pdf/La_biodisponibilite_et_son_evaluation.pdf)
19. Tan X, Cui H. Comparative studies on biological activity of generic and branded enoxaparin *in vivo* and *in vitro*. Blood Coagul Fibrinolysis. 2015;26(7):805-1012.
20. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Sécurité, efficacité et bioéquivalence -Disponible sur: http://www.fagg-afmps.be/fr/items-HOME/Generiques/Securite_efficacite_bioequivalence/
21. L'AMM et le parcours du médicament: ANSM 2015. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/%28offset%29/0>
22. Code de la propriété intellectuelle - Article L611-2 disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006279394&cidTexte=LEGITEXT000006069414>
23. Ordonnance no 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/>
24. Décision du 23 juin 1998 portant inscription au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article R. 5143-8 du code de la santé publique. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000572259>
25. Loi n° 98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la sécurité sociale pour 1999 |. Disponible sur: <http://legifrance.gouv.fr/>
26. Sarradon-Eck A, Blanc M-A, Faure M. Des usagers sceptiques face aux médicaments génériques: une approche anthropologique. Mars 2010; disponible sur <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00466795/document>
27. Dunne SS, Dunne CP. What do people really think of generic medicines? A systematic review and critical appraisal of literature on stakeholder perceptions of generic drugs? BMC Med. 2015; 13: 173.
28. Meunier C. Opinion vis-à-vis des médicaments génériques : enquête auprès de 300 patients de pharmacies seinomarine, mise en évidence du rôle joué par le médecin traitant. thèse d'exercice-médecine générale [France]; 2013.

29. Skaltsas LN, Vasileiou KZ. Patients' perceptions of generic drugs in Greece. *Health policy*. 2015;119(11):1406-14.
30. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, Shrank WH. Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(21):2514-26.
31. Campbell EG, Pham-Kanter G, Vogeli C, Lezzoni LI. Physician Acquiescence to Patient Demands for Brand-Name Drugs: Results of a National Survey of Physicians. *JAMA Intern Med*. 2013;173(3):237-9.
32. Mutualité Française. Rapport 2012 sur les médicaments génériques 10 propositions pour restaurer la confiance. p. 1-167.
33. Carneiro Flore. La connaissance de la dénomination commune internationale en médecine générale. Thèse d'exercice-Médecine générale. Faculté de médecine Paris Diderot-Paris 7; 2014.
34. Rapport de la Mutualité Française. La dénomination commune internationale. 2011 avril. p. 1-13.

ANNEXES

Annexe 1:

Perception concernant les médicaments génériques

Questionnaire pour les médecins libéraux

Age : Sexe :

1 Quelle spécialité exercez-vous?

Médecine générale Autre spécialité

2 Depuis quand êtes vous installé?

Moins de 5 ans Entre 5 et 15 ans Entre 15 et 30 Plus de 30 ans

3 Pouvez-vous me définir ce qu'est un médicament générique

- Un médicament générique est un médicament identique au médicament princeps.
- Un médicament générique est un médicament différent du médicament princeps
- Le médicament générique et le médicament princeps ont le même principe actif mais peuvent être différents du fait de la différence d'excipients utilisés.
- Autre, précisez :.....

4 Pouvez-vous définir la notion de bioéquivalence?

- Des spécialités différentes qui libèrent dans l'organisme à la même vitesse la même quantité d'un même médicament entraînent les mêmes effets thérapeutiques mais des effets indésirables ou toxiques différents.
- Des spécialités différentes qui libèrent dans l'organisme à la même vitesse la même quantité d'un même médicament entraînent les mêmes effets thérapeutiques, indésirables et toxiques.
- Autre, précisez :.....

5 Quelles sont selon vous les exigences pour l'AMM des médicaments génériques?

- La demande d'AMM d'une spécialité pharmaceutique ne peut être déposée que par un laboratoire pharmaceutique.
- Le laboratoire doit apporter la preuve de la qualité, efficacité et sécurité de la spécialité dans un «dossier pharmaceutique».

La composition du médicament générique et sa galénique sont semblables à celle du princeps.

Le médicament générique doit satisfaire à la notion de bioéquivalence.

Le laboratoire pharmaceutique ne fait aucune étude avant commercialisation de la spécialité générique.

6 Quelles sont vos sources d'informations?

Les médias les revues scientifiques vos confrères médecins Un pharmacien

Les laboratoires pharmaceutiques Autre

7 Quelle est votre opinion générale sur les génériques?

Très mauvaise Mauvaise moyenne Bonne Très bonne

8 Quel est d'après vous l'enjeu d'une majoration de prescription des génériques?

.....

9 A combien estimez-vous votre prescription en DCI?

Inférieur à 25% Entre 25 et 50 % Entre 50 et 75% Plus de 75%

10 A combien estimez vous votre prescription de génériques?

Inférieure à 25% Entre 25 et 50 % Entre 50 et 75% Plus de 75%

11 Vous arrive t-il de prescrire des génériques pour vous –même, ou vos proches?

Toujours Souvent Parfois Jamais

12 Quelles sont selon vous les causes de votre non prescription des génériques?

Un manque de confiance, de conviction en les génériques (efficacité, sécurité)

Un manque de recul face à cette prescription

une non prescription en réponse à une demande du patient

Une optique de favoriser l'observance du patient, de diminuer son angoisse liée aux génériques

Une angoisse de perte de contact avec le patient

Un manque de formation pour répondre aux questions des patients sur les génériques

Un manque de temps pour l'information du patient

Un manque de confiance en le pharmacien quand au choix de la spécialité de générique substitué

Iskounen-Coustillas Serina

- Un manque de volonté de partager les rôles avec le pharmacien
- Un manque de coordination avec le pharmacien

13 Continuez-vous systématiquement en ville une substitution instaurée par vos collègues hospitaliers?

- Oui non

14 Quelles en sont les raisons?

.....

15 Vous sentez-vous bien formés sur le thème des génériques et de la substitution?

- Absolument Plus tôt pas tellement Pas du tout

16 Pensez vous augmenter votre taux de prescription de génériques...?

- Si vous aviez une formation dédiée aux génériques
- Si les médicaments génériques ont la même taille, la même forme et la même couleur que le princeps
- Si la substitution se faisait par la même spécialité de génériques que celle proposée au premier acte de substitution
- Autre

17 Utilisez-vous un logiciel d'aide à la prescription informatisée (LAP)?

- Oui Non

18 Si oui, quel est le pourcentage de prescription en DCI de ce LAP?

- 25% 25-50% < 50-75% sup75% Ne sait pas

Merci beaucoup de votre collaboration

Annexe 2:

Questionnaire pour les patients

Perception concernant les médicaments génériques

1 Quel est votre âge ?

- 15 - 25 ans 25 - 45 ans 45 - 65 ans Plus de 65 ans

2 Quel est votre sexe :

- Masculin Féminin

3 Quelle est votre catégorie professionnelle ?

- Sans profession Etudiant Retraite Agriculteur Artisan /Commerçant/chef d'entreprise
- Cadre Professions intermédiaires Ouvriers Employés

4 Avez- Vous un traitement chronique ?

- Oui non

5 Si oui, Ce médicament concerne :

- Le cœur la Tension Le diabète La thyroïde L'épilepsie
- Cancer Douleur Contraception Anxiété/dépression Autre

6 Pouvez-vous me définir ce qu'est un générique

- Un médicament générique est un médicament identique au médicament de référence.
- Un médicament générique est un médicament différent au médicament de référence.
- Un médicament générique est composé du même principe actif que le médicament de référence mais leurs excipients peuvent être différents.

7 A votre avis, pourquoi les médicaments génériques sont moins chers que les médicaments d'origine ?

- Car les médicaments génériques sont moins efficaces que les médicaments d'origine
- Car la sécurité des médicaments génériques est moins bonne

- Car leur production se fait ailleurs qu'en France (Asie, Afrique...)
- Car les laboratoires produisant des génériques ne refont pas la phase de recherche

8 A quoi servent les génériques ?

- A faire des économies a la sécurité sociale
- A financer une partie de la recherche médicale
- Autre, précisez:.....
- Je ne sais pas

9 Qui prescrit les génériques ?

- Médecin
- Pharmacien
- Autre

10 Quelles sont vos sources d'informations ?

- Les medias
- Votre médecin traitant
- Un autre médecin spécialiste
- Votre pharmacien
- Votre entourage
- Autre

11 Quelle est votre opinion générale sur les génériques ?

- Très mauvaise
- Mauvaise
- moyenne
- Bonne
- Très bonne

12 Acceptez-vous la substitution par un médicament générique

- Toujours
- Souvent
- Parfois
- Jamais

13 Acceptez-vous plus facilement la substitution si elle vient :

- De votre médecin traitant
- D'un médecin d'une autre spécialiste
- De votre pharmacien

14 Comment trouvez-vous l'efficacité du médicament générique par rapport au médicament d'origine :

- Supérieure
- Inferieure
- Identique
- Je ne sais pas

15 Comment trouvez-vous la sécurité du médicament générique par rapport au médicament d'origine :

- Supérieure
- Inferieure
- Identique
- Je ne sais pas

16 Lisez-vous plus souvent les notices des médicaments génériques par rapport a celle du médicament d'origine ?

- Oui
- Non

17 Avez-vous eu des effets secondaires dus à la consommation des génériques ?

- Toujours Souvent Parfois Jamais

18 Si oui, lesquels?

.....
.....

19 Si non, quelles sont les éventuelles causes d'un refus de substitution par les génériques :

- Un manque d'information
 Une opinion négative relayée par les medias
 Les lieux, dits de productions qui seraient différents des médicaments princeps
 Leur relative nouveauté de mise sur le marché français
 Des effets secondaires plus fréquents qu'avec le princeps
 Un risque de confusion plus important par rapport au princeps

20 La prise de position positive ou négative de votre médecin traitant concernant les génériques influence-t-elle votre acceptation ou non de la substitution ?

- Oui Non

21 Accepteriez-vous la substitution systématique si :

- Une information sur les génériques est délivrée
 Elle vous est proposée par votre médecin traitant
 Les médicaments génériques ont la même taille, la même forme et la même couleur que le princeps
 Si la substitution se faisait par la même spécialité de génériques que celle proposée au premier acte de substitution
 Si la production de ces médicaments génériques était française, Européenne
 Autre

AUTEUR: Nom: Iskounen-Coustillas	Prénom: Serina
Date de Soutenance: 24 Mars 2016	
Titre de la Thèse: L'influence des différents acteurs (médecins, patients) sur la consommation des génériques en France	
Thèse - Médecine - Lille 2016	
Cadre de classement: Thèse d'exercice	
DES + spécialité: DES de médecine générale	
Mots-clés: Substitution, médecins, génériques, patients	
Résumé	
<p>Contexte: L'utilisation des génériques est un fait acquis, justifié par les économies qu'ils engendrent. Pourtant, de très nombreux prescripteurs et patients sont un frein à la substitution. Il est indispensable d'étudier le rôle de chacun des acteurs et son influence afin d'optimiser la substitution en France.</p>	
<p>Méthode: Etude descriptive et analytique de la substitution en fonction de facteurs prédictifs médecins ou patients dépendants. L'étude incluait 108 patients, 73 médecins libéraux d'Ile-de-France et du Nord-Pas-de-Calais, par le biais d'entretiens semi-directifs grâce à l'utilisation de guides d'entretiens adaptés à chacun des deux acteurs.</p>	
<p>Résultats: 48% des patients pensaient que l'efficacité et la sécurité des génériques étaient identiques au princeps, 50% à avoir une opinion favorable, et 36% à accepter la substitution de façon systématique. L'acceptation de la substitution était plus facile si proposée par le médecin traitant (68% des patients). L'âge ($p=0,55$), le sexe ($p=0,12$), la catégorie socioprofessionnelle ($p=0,59$) et la présence d'une pathologie chronique ($p=0,42$) n'étaient pas prédictives de l'acceptation de la substitution contrairement à l'opinion ($p<0,0001$), à la perception de l'efficacité ($p<0,0001$) et des effets secondaires ($p=0,0005$). Les connaissances des médecins étaient parcellaires. Ils étaient deux-tiers à substituer plus de 50% de leurs prescriptions, principalement en réponse à une demande du patient de ne pas substituer et donc pour favoriser son observance (63,9%). Ces résultats étaient à mettre en parallèle avec une faible prescription en DCI. Il n'a pas été mis en évidence de facteur prédictif de la substitution.</p>	
<p>Conclusion: L'acceptation de la substitution n'est pas influencée de la même façon chez les médecins et leurs patients. La substitution semble mieux acceptée par les patients lorsque cette dernière est proposée par le médecin traitant.</p>	
<u>Composition du Jury</u>	
Président: Monsieur le Professeur François Puisieux	
Assesseurs: Monsieur le Professeur Dominique Deplanque	
Monsieur le Docteur Jean-Marc Lefebvre	
Directeur de thèse: Monsieur le Professeur Stéphane Mouly	